

1993

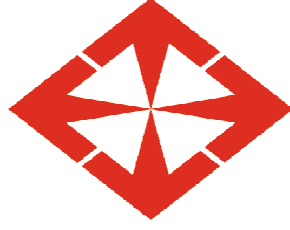
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA *SLC6A4* GENİ 5-HTTLPR
POLİMORFİZMİ İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI ÖRSELENMELERİ VE
EBEVEYNLİK ALGISI İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Talha YURDAKUL

Ankara – 2015



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA *SLC6A4* GENİ 5-HTTLPR
POLİMORFİZMİ İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI ÖRSELENMELERİ VE
EBEVEYNLİK ALGISI İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Talha YURDAKUL

Tez DanıŐmanı

Doç. Dr. Gamze ÖZÇÜRÜMEZ BİLGİLİ

Ankara – 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikiminden yararlandığım, tezimin oluşması ve yürütülmesi aşamasında ilgi, destek ve motivasyon konusunda cömertliğini hiç esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Gamze ÖZÇÜRÜMEZ BİLGİLİ'ye;

Asistanlık eğitimim boyunca yaklaşım şekli ve vizyonu ile örnek olan , beraber çalıştığım için kendimi şanslı saydığım Prof. Dr. Nilgün TAŞKINTUNA'ya,

Tezimin oluşum aşamasında ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Feride İffet ŞAHİN'e ve Yrd.Doç.Yunus Kasım TERZİ'ye;

Sevgili dostlarım Dr. Selvi CERAN'a; değerli yardımları için Dr. Ercan ALTINÖZ'e, her zaman yanımda olan Dr. Şengül TOSUN ALTINÖZ'e;

Beraber çalışmaktan çok keyif aldığım ve gülümlerini hiç eksik etmeyen Uzm.Dr. Özgün KARAER KARAPIÇAK'a, Uzm.Dr. Nurhak ÇAĞATAY BİRER'e, Uzm.Dr. Burcu AKIN SARI'ya ve Uzm.Dr. Güler ALPASLAN'a, sevgili arkadaşım Çisem UTKU'ya,

Birlikte asistanlık yaptığım ve tezim için yardımcı olan asistan arkadaşlarım Dr. Ceyda OKTAY'a, Dr. Özkan GÖNCÜOĞLU'na, Dr. Nadide Elmas GÜLCÜ OK'a, Dr. Berna BULUT ÇAKMAK'a, numunelerin toplanmasında büyük emeği olan Hemşire Sevgi ÖZEL'e; beraber çalışmaktan keyif aldığım ve dostum olan Dr.İlkin İYİGÜNDOĞDU'ya,

Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÇEPİK'e ve tüm Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerine, bilgi birikimlerini benimle paylaştıkları için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve beraber çalışmaktan keyif aldığım uzman doktorlarına; Tezimin istatistik analizini yapmama yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Sayın Mustafa Agah TEKİNDAL'a, Sayın Bülent AYKUTOĞLU'na, Sayın Çağay DÜRÜ'ye, Sayın Sedat IŞIKLI'ya,

Eğitimim süresinde beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez sürecinde yardımını esirgemeyen sevgili ağabeyim Tolga YURDAKUL'a;

Bana verdikleri destek için aileme

TEŞEKKÜR EDERİM

Dr.Hasan Talha YURDAKUL

ÖZET

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA *SLC6A4* GENİ 5-HTTLPR POLİMORFİZMİ İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI ÖRSELENMELERİ VE EBEVEYNLİK ALGISI İLİŞKİSİ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara, 2015

Bu çalışmanın amacı Majör Depresif Bozukluk (MDB) tanısı konan bireylerin ve sağlıklı kontrollerin 5-HTTLPR polimorfizmlerini belirlemek; çocukluk çağı örseleyici yaşantıları ve algılanan ebeveynlik niteliği ile 5-HTTLPR polimorfizmleri arasında nasıl bir ilişki bulunduğunu irdelemek; MDB'nin ortaya çıkmasında, şiddetinde ve yineleyiciliğinde gen-çevre etkileşiminin rolüne dair yeni bulgulara ulaşmaktır.

Çalışma kapsamında hastalar Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuranlar arasından seçildi. Çalışmaya alınan tüm bireylere Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi (CIDİ) uygulandı ve MDB tanısı konan 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna yaş, cinsiyet ve öğrenim durumu açısından eşleştirilmiş, CIDİ ile ruhsal bozukluğu olmadığı belirlenen 108 sağlıklı birey dahil edildi. Tüm katılımcılara, bu tez çalışması için hazırlanmış Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu ile Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği (ÇÖYÖ), Young Ebeveynlik Ölçeği (YEBÖ) uygulandı. Çalışma kapsamında bütün katılımcılar 5-HTTLPR gen polimorfizmi açısından analiz edildi.

MDB grubu ve kontrol grubu arasında genotip açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarının genotiplere göre BDÖ ve BAÖ puanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. ÇÖYÖ puanları ve YEBÖ puanları hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yapılan regresyon analizinde ÇÖYÖ ve YEBÖ alt boyutlarının BDÖ ve BAÖ puanlarını yordadığı saptandı. Korelasyon analizlerinde 5-HTTLPR polimorfizminin bir veya iki S allele sahip bireylerde ÇÖYÖ toplam ve alt ölçek puanları ile YEBÖ alt ölçek puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. L/L genotipine sahip hastalarda da bazı YEBÖ alt ölçek ve ÇÖYÖ puanlarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmakla birlikte bu S allel taşıyıcılarına göre belirgin düzeyde daha düşüktü.

Gen-çevre etkileşiminin erken dönem örselenme yaşantılarının yoğunluğu ve algılanan ebeveynliğin niteliği aracılığıyla araştırıldığı bu çalışmada, MDB gelişiminde çevresel faktörlerin daha etkili olduğu, ancak S alleli taşıyan bireylerin L/L genotipindeki bireylere göre çevresel etkenlere daha duyarlı olduğu; dolayısıyla MDB geliştirme risklerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Sadece riskli genotipe sahip olmak, MDB'nin gelişmesini ve şiddetini tek başına belirlememektedir.

Anahtar Sözcükler: 5-HTTLPR, depresyon, ebeveynlik, çocukluk çağı örselenmesi

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN *SLC6A4* GENE 5-HTTLPR POLYMORPHISM WITH EARLY CHILDHOOD MALTREATMENT AND PARENTING PERCEPTIONS IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. Başkent University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis. Ankara, 2015

The aim of this research is to detect 5-HTTLPR polymorphism in Major Depressive Disorder (MDD) patients and healthy volunteers; to investigate the interaction between early childhood maltreatment, parenting perceptions and 5-HTTLPR polymorphism and to explore new findings about the role of gene-environment interaction on the onset of MDD, its severity and recurrence.

Participants consisted of patients and healthy volunteers at the Outpatient Psychiatry Clinic of Başkent University Ankara Hospital. Diagnosis of MDD was ascertained using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) to all patients and healthy volunteers, 99 patients with MDD diagnosis were included to the study. One hundred and eight healthy volunteers who had no psychiatric illness according to CIDI were included. The Sociodemographic and Clinical Data Form, Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Young Parenting Inventory (YPI) and Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) have been applied to all participants. The 5-HTTLPR polymorphism at *SLC6A4* has been genotyped in all participants.

There was no genotype distribution difference between patient and control groups, and also there was no significant difference between the two groups' BDI and BAI scores if only genotype was considered. However the CTQ and YPI scores were significantly higher in the MDD group with respect to the control group. Analysis in a regression model revealed that high CTQ and YPI scores yield to high BDI and BAI scores within all participants. Correlation analysis revealed that carriers with one or two copies of the S allele have higher CTQ and YPI scores than healthy volunteers. Although patients with L/L genotype also had significantly higher CTQ and YPI scores in some subscales than healthy volunteers, this difference was not as distinct as in S allele carriers.

In this study, we have used early childhood traumatic experiences and perceived parenting qualities to explore the gene-environment interaction on the onset of MDD. Although our findings indicate that early environmental factors are very effective in MDD development, the carriers of the S allele seem to be more susceptible to early stressful events compared to individuals who have L/L genotype. Only having the risky genotype determines neither the onset nor the severity of MDD.

Keywords: 5-HTTLPR, depression, childhood maltreatment, parenting

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Majör Depresif Bozukluk.....	6
2.2. Majör Depresif Bozukluk Etiyolojisi.....	11
2.2.1. Majör Depresif Bozuklukta Biyolojik Etkenler.....	11
2.2.2. Majör Depresif Bozuklukta Psikososyal Etkenler.....	21
2.2.3. Majör Depresif Bozuklukta Genetik Etkenler.....	21
2.3. Majör Depresif Bozuklukta 5-HTTLPR Polimorfizmi.....	25
2.3.1. 5-HT Taşıyıcısı ve İşlevi.....	25
2.3.2. Polimorfizm.....	26
2.3.3. 5-HTT Polimorfizmleri.....	27
2.3.4. Serotonin Taşıyıcısı Polimorfizmleri ve Depresyon İlişkisi.....	31
2.4. Majör Depresif Bozuklukta 5-HTTLPR ve Çevre Etkileşimi.....	36
2.4.1. Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları.....	37
2.4.2. Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantılarının Depresyonla İlişkisi.....	39
2.4.3. Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları ve Serotonin Taşıyıcısı İlişkisi.....	40
2.4.4. Ebeveynlik.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Örneklemin Oluşturulması.....	45
3.2. Değerlendirme Ölçekleri ve Uygulama.....	45
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu.....	46
3.2.2. Beck Depresyon Ölçeği.....	46
3.2.3. Beck Anksiyete Ölçeği.....	46
3.2.4. Young Ebeveynlik Ölçeği.....	46
3.2.5. Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği.....	47
3.2.6. Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi.....	47
3.2.7. Uygulama.....	48

3.2.8. Genotipleme	48
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇ	94
7. KAYNAKLAR	95
8. EKLER	110

KISALTMALAR

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

5-HTT: 5-Hidroksitriptamin Transporter

5-HTTLPR: 5-Hidroksitriptamin Transporter Linked Polymorphic Region

ACTH: Adrenocorticotropin Hormone

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CIDI: Composite International Diagnostic Interview

ÇÖYÖ: Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği

DA: Dopamin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DST: Deksametazon Supresyon Testi

GABA: Gama Aminobütirik Asit

GH: Growth Hormone

GluR: Glucocorticoid Receptor

HHA: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Aks

HHG: Hipotalamik-Hipofiz-Gonadal Aks

MAOI: Monoamin Oksidaz Inhibitor

MDB: Majör Depresif Bozukluk

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NA: Noradrenalin

OKB: Obsessif Kompulsif Bozukluk

PCR: Polymeraz Chain Reaction

PRL: Prolactin

SERT: Serotonin Taşıyıcısı

SLC6A4: Solute Carrier Family 6 Member 4

SNP: Single Nucleotid Polymorphism

TRH: Tyrotropin Releasing Hormone

TSH: Tiroid Stimüle-edici Hormon

VNTR: Variable Number of Tandem Repeat

YEBÖ: Young Ebeveynlik Ölçeği

TABLolar

Tablo 1. Majör depresif epizod için DSM-IV-TR tanı ölçütleri.....	8
Tablo 2. Depresif bozuklukların DSM-IV-TR ve ICD-10 güncel sınıflaması	9
Tablo 3. Farklı etnik gruplarda HTTLPR genotipi ve allel frekansları dağılımı	31
Tablo 4. 5-HTTLPR'nin genotip ve allel bazlı olarak OKB ile ilişkisi.....	33
Tablo 5. Hoefgen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki 5-HTTLPR genotip dağılımı	34
Tablo 6. Örneklemi oluşturan grupların sosyodemografik özellikleri.....	51
Tablo 7. Örneklemi oluşturan grupların sosyodemografik özellikleri (devam).....	54
Tablo 8. Hasta grubunun CIDI'ye göre şimdiki psikiyatrik ek hastalıkları.....	57
Tablo 9. MDB tanısı alan bireylerin Şimdiki Ek Psikiyatrik Bozuklukları ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları.....	57
Tablo 10. MDB tanısı alan bireylerin Geçmiş Ek Psikiyatrik Bozuklukları ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları.....	58
Tablo 11. MDB tanısı alan bireylerin Depresyon Nöbet Sayıları ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları	58
Tablo 12. <i>SLC6A4</i> 5-HTTLPR polimorfizminin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı ($p < ,05$ ise Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu değildir).....	59
Tablo 13. Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları	60
Tablo 14. Cinsiyete Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Dağılımları	61
Tablo 15. Eğitim Düzeyine Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları	62
Tablo 16. Gelir Düzeyine Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları	63
Tablo 17. Aile Tipine Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları	64
Tablo 18. Ebeveyn Kaybına Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları.....	64
Tablo 19. Ebeveyn Ayrılığı Olup Olmamasına Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları	65
Tablo 20. Tıbbi Hastalık Olup Olmamasına Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları	65
Tablo 21. 2×3 Çok Yönlü Varyans Analizi Sonuçlarından Elde Edilen ANOVA Değerleri.....	66
Tablo 22. Katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki.....	67
Tablo 23. Katılımcıların BAÖ Puanı ile ÇÖYÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki.....	67
Tablo 24. Katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveynlik Tipleri Arasındaki İlişki.....	68
Tablo 25. Katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveynlik Tipleri Arasındaki İlişki.....	69
Tablo 26. MDB tanısı ve farklı genotiplere göre Young Ebeveynlik Tipleri, ÇÖYÖ puanları.....	70
Tablo 27. MDB ve farklı genotipler ile BDÖ ve BAÖ puanları ANOVA F değerleri.....	72
Tablo 28. MDB ve farklı genotipler ile BDÖ ve BAÖ puanları.....	73
Tablo 29. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	75
Tablo 30. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	76

Tablo 31. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	76
Tablo 32. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	76
Tablo 33. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	76
Tablo 34. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	77
Tablo 35. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki.....	78
Tablo 36. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki.....	78
Tablo 37. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki.....	79
Tablo 38. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki.....	79
Tablo 39. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki.....	80
Tablo 40. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki.....	80
Tablo 41. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki	81
Tablo 42. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki	81
Tablo 43. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki	82
Tablo 44. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki	82
Tablo 45. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki	83
Tablo 46. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki	83
Tablo 47. Sağlıklı ve L/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	84
Tablo 48. Sağlıklı ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	84
Tablo 49. Sağlıklı ve S/S genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki	85
Tablo 50. Sağlıklı ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki	85

ŞEKİLLER

Şekil 1. 5-HT sentezi ve biyotransformasyon yolları.....	13
Şekil 2. Depresyon ve anksiyete ile olası bağlantıları olan 5-HT reseptörlerinin hipotetikserotonerjik nörondaki şematik gösterimi	15
Şekil 3. Bölgesel merkezi sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı oluşan depresyon modeli	20
Şekil 4. Kromozom 17 yapısı.....	25
Şekil 5. Türler arası 5-HTT geni ile ilgili polimorfik bölge (5-HTTLPR).....	28
Şekil 6. 5-HTT geninin yapısal ve düzenleyici varyantları.....	29
Şekil 7. 5-HTTLPR L allel tek nükleotit polimorfizmi şematik gösterimi	30
Şekil 8. Bi-allel modelde genotiplere göre 5-HTT mRNA düzeyleri	32
Şekil 9. Tri-allel modelde genotiplere göre 5-HTT mRNA düzeyleri	33
Şekil 10. Mendlewicz ve arkadaşlarının bipolar ve kontrol grubu için genotip dağılımı	35
Şekil 11. Mendlewicz ve arkadaşlarının unipolar ve kontrol grubu için genotip dağılımı	35
Şekil 12. Riskli aile yaşantısı ve 5-HTTLPR genotipinin depresif semptomatoloji ile ilişkisi.....	41
Şekil 13. Mevcut stres ve 5-HTTLPR genotipinin depresif semptomatoloji ile ilişkisi	42
Şekil 14. <i>SLC6A4</i> geni HTTLPR polimorfizminin analizine ait agaroz jel elektroforezi görüntüsü. Satır 1: Moleküler ağırlık belirleyicisi, Satır 2-4, 16 LL genotipi gösteren örnekler, Satır 5-6, 8-12, 14-15, 18-19 S/L genotipi gösteren örnekler, Satır 7, 13, 17 ve 20 SS genotipi gösteren örnekler.....	49

1. GİRİŞ

MDB, yaygınlığı ve yol açtığı yeti yitimi ile en önemli psikiyatrik bozukluklardan birisi ve aynı zamanda ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Depresyonun ortaya çıkışında genetik faktörler ile çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Bir çalışmaya göre MDB'nin kalıtılabilirliği 0,33'tür (1). Bu bulgu, MDB'nin temelinde %33 oranında genetik faktörlerin, %67 oranında ise çevresel etmenlerin etkili olduğunu ifade etmektedir. Genetik faktörlerin katkısı, ikiz, evlat edinme ve aile çalışmalarıyla gösterilmiş olsa da depresyonun genetik yönü oldukça karmaşıktır: Çok genli-çoklu etkenli kalıtım göstermektedir. Genetik çalışmalar, serotonin, adrenalin, dopamin, anjiotensin dönüştürücü enzim, monoamin oksidaz, GABA gen polimorfizmi gibi başlıklar altında toplanmaktadır. Genetik çalışmalara ek olarak psikiyatrik araştırmalar, MDB'nin ortaya çıkışında psikososyal faktörlerin etkisi üzerinde yoğunlaşmakta, özellikle son yıllarda gen-çevre etkileşimli modeller araştırılmaktadır. Çevresel etmenlerin başında erken çocukluk çağı örselenmeleri (travmaları) sayılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda duygusal, fiziksel ve cinsel kötüye kullanım, ihmal ile erişkinlikteki depresyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (2, 3). Ayrıca, ayrılma ve ölüm sonucu yaşanan ebeveyn kaybı ile erişkinlikte artmış depresyon riski arasında tutarlı bağlantılar vardır.

Depresyon etiolojisinde rol oynayan faktörler kabaca biyolojik, psikososyal ve genetik faktörler olarak üçe ayrılır. En geçerli biyolojik kuramlardan biri 1960'ların ortalarında ileri sürülen monoamin hipotezidir. Buna göre depresyon, noradrenalin, serotonin ve dopamin eksikliği ile yakından ilişkilidir (4). Günümüzde kullanılan hemen her antidepresan ilacın etki düzeneği, bu üç nörotransmitter sisteminden en az biri üzerindedir. Bu üç temel nörotransmitter sistem dışında, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) ve hipotalamik-hipofiz-tiroid (HHT) akslarının, GABA-erjik sistemin, kolesistokininin, glutamatın, nöroplastisitenin, nörotrofik faktörlerin ve nitrik oksidin depresyon oluşumunda payı olduğu yönünde güçlü kanıtlar elde edilmiştir (5). Özellikle 1970'lerin ortalarından itibaren ise depresyonda serotonin eksikliği hipotezi önem kazanmış, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) tedaviye girmesinin ve yaygın şekilde kullanılmasının temelini oluşturmuştur. SSGİ ilaçların etki düzeneği, sinaptik aralıkta geri alımın inhibe edilmesine bağlı olarak serotonerjik iletinin güçlendirilmesi esasına dayanır (5, 6, 7). Beyindeki birincil serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) kaynakları beyin sapının dorsal ve median rafe çekirdeklerinde bulunan nöronlardır (8). Serotonerjik sistem, iştah, enerji, uyku, duygudurum, libido ve bilişsel işlevlerin

düzenlenmesinden sorumludur. Serotonin sinapsa salındıktan sonra, presinaptik nöronal membranlarda yer alan Na ve Cl iyonlarına bağımlı yüksek afiniteli serotonin taşıyıcı proteini (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT, SLC6A4) aracılığıyla sinaptik boşluktan etkin şekilde temizlenir (9, 10, 11). Böylelikle 5-HT'nin sinaptik etkinliği 5-HTT tarafından sonlandırılır ve yeniden kullanılmak üzere havuz içine gönderilir. Bu nedenle 5-HTT, serotonerjik işlevin yürütülmesinde ve düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.

5-HTT geni, SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 Member 4) gen koduyla, kromozom 17q11.1-q12'ye haritalanmıştır, 31 kb uzunluğundadır ve 14 ekzon içermektedir. Bu gen için iki genetik polimorfizm tanımlanmış ve bu polimorfizmlerin serotonin ile ilişkili davranışların düzenlenmesinde, depresyon, anksiyete, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk ve mevsimsel affektif bozukluğu içeren bazı psikiyatrik bozukluklarda (12, 13, 14, 15, 16), fibromiyalji ve migren gibi psikosomatik hastalıklarda (17, 18) etkili olabileceği gösterilmiştir. 5-HTT geninin iki polimorfizminden birincisi, genin 2. intronunda 17 bç'lik bir bölgenin 7, 9, 10 veya 12 defa tekrar etmesine bağlı VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) polimorfizmidir (19). Bu polimorfizme göre genotipler; 12/12, 12/10, 10/10, 12/9, 10/9, 9/9, 12/7, 10/7, 9/7 ve 7/7 olarak bildirilmektedir. Ancak 7 ve 9 allelinin sıklığı çok az olduğundan bazı populasyonlarda rastlanmayabilmektedir. İkinci polimorfizm ise 5-HTT geninin promotör bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR) 44 bç'lik GC (guanin, sitozin) zengin bir dizinin farklı sayıda insersiyon/delesyon tekrarına bağlı olarak tanımlanan polimorfizmdir. Bu 44 bç'lik dizi 16 defa tekrarlanırsa Uzun (L) form, 14 defa tekrarlanırsa Kısa (S) form olarak adlandırılan aleller meydana gelir. Bu polimorfizme göre genotipler; L/L, S/L ve S/S olarak değerlendirilmektedir (20). Bu polimorfizmin de ender görülen bazı alelleri tanımlanmıştır. Bu aleller LJ (17 defa tekrar), XL (18 defa tekrar), XXL (20 defa tekrar) olarak adlandırılmaktadır (21). Bu ender görülen alellere de kimi populasyonlarda rastlanmayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda S allelinin daha düşük 5-HTT ifadesi ile karakterize olduğu gösterilmiştir (12, 22). S alleleline sahip bireylerin depresyona daha yatkın oldukları pek çok çalışmada gösterilmiştir (23, 24, 25). Serotonin taşıyıcı polimorfizmi ile depresyon arasında direkt bir ilişki olmadığına dair yayınlar da vardır (26). 5-HTTLPR polimorfizminin antidepresan ilaç tedavisine yanıtı da etkilediği yönünde bulgular saptanmıştır. Sahraian ve arkadaşları (2013), 104 depresyon hastasını 5-HTTLPR polimorfizmi açısından taramışlar, sonrasında hastalara essitalopram tedavisi başlayarak dördüncü ve sekizinci haftalarda yanıt düzeylerini ölçmüşlerdir. L/L ve S/L genotipine sahip

bireylerin S/S genotipine sahip bireylere oranla daha hızlı ve daha güçlü yanıt verdikleri belirlenmiştir.

Daha önce belirtildiği gibi MDB'nin ortaya çıkmasında kalıtsal yatkınlık ve çevresel etmenler birlikte rol oynamaktadır. Örneğin, Caspi ve arkadaşları (2003) yalnız 5-HTTLPR kısa (S) formuna sahip bireylerde çocukluk döneminde maruz kalınan istismarın veya erişkin yaşamdaki stresli yaşam olaylarının depresyon ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (27). Çocuklarda fiziksel, cinsel ya da duygusal örselenmeyi ele alan birçok çalışmada Caspi ve arkadaşlarının bulgularını destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Örselenme kavramı bireyin ruhsal ve bedensel varlığını değişik biçimlerde sarsan, inciten, yaralayan her tür olay için kullanılmaktadır (35). Çocukluk çağı örseleyici yaşantıları ise, ana-baba ya da bakıcı gibi bir erişkin tarafından çocuğa yöneltilen, çocuğun gelişimini engelleyen ya da kısıtlayan eylem ya da eylemsizlikleri kapsar. Bunların sonucunda çocuğun fiziksel, ruhsal, cinsel ya da toplumsal açıdan zarar görmesi söz konusudur (36). Çocuklarda ve ergenlerde örselenme yaratacak kötüye kullanımlar; fiziksel kötüye kullanım, duygusal kötüye kullanım, duygusal ihmal, fiziksel ihmal ve cinsel kötüye kullanım olarak tanımlanmıştır. Fiziksel kötüye kullanım, çocuğa bakım verenler tarafından yapılan fiziksel olarak cezalandırma ve zarar verme davranışlarını kapsar. Yaygın ve belirlenmesi en kolay kötüye kullanım biçimi olup ergenlik ve yetişkinlik döneminde depresyona, anksiyete bozukluklarına, özkıyımına, madde kötüye kullanımına, düşük zekâ ve zayıf okul başarısına neden olabilmektedir (37). Duygusal kötüye kullanım ise çocuğa bakım verenlerin çocuğun duygusal ve ruhsal sağlığını tehlikeye sokacak biçimde aşırı sözel tehditler, alay etmeler, küçük düşürücü eleştiriler ve yorumlarda bulunmasıdır. Duygusal ihmal, çocuğun sevgi, destek, ilgi, bağlanma, bakım gibi gereksinimlerinin uygun biçimde yerine getirilmemesidir. Fiziksel ihmal, çocuğun beslenme, eğitim, tıbbi bakım gibi gereksinimlerinin uygun biçimde yeterli olarak karşılanmamasıdır. Cinsel kötüye kullanım, çocuk ya da ergenin kendisinden en az beş yaş büyük birisi tarafından cinsel organının okşanması, çocuğa cinsel organın gösterilmesi veya çocuğun cinsel organını göstermeye zorlanması, vajinal veya anal ilişkiye girilmesi ya da çocuğun pornografi aracılığıyla kötüye kullanılması olarak tanımlanır (38). Örseleyici yaşantıların yanı sıra, ebeveyn bakımı, özellikle de niteliği (kuralcı-kalıplayıcı, küçümseyici-kusur bulucu, duygusal bakımdan yoksun bırakıcı, sömürücü-istismar edici, aşırı koruyucu-evhamlı, koşullu-başarı odaklı, aşırı izin verici-sınırsız, kötümser-endişeli,

cezalandırıcı ve değişime kapalı-duygularını bastıran), erken çocukluk döneminin en önemli çevresel etmenlerinden biridir.

Çocukluk çağında en çok karşılaşılan örseleyici yaşantıların ihmal ve istismar olduğu belirlenirken (39, 40), bu durumların erişkin yaşamda depresyon ortaya çıkma riskini %50 arttırdığı bildirilmiştir (41, 42). Bazı çalışmalarda da çocukluk çağındaki örseleyici yaşantıların depresyon için potansiyel risk oluşturmalarına rağmen kişisel farklılıkların önemli olduğu; risk faktörüne sahip olunmasına rağmen sağlıklı kalılabildiği belirlenmiştir. Yanı sıra, çocukluk çağındaki olumsuz yaşantıların 5-HTTLPR polimorfizmi ile etkileşerek özellikle dirençli depresyon olgularında pay sahibi olduğu belirtilmiştir (29, 43). Karg ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları en son ve en kapsamlı meta-analizde, 5-HTTLPR polimorfizminin çocukluk çağı örseleyici yaşantılarının oluşturduğu depresyon yatkınlığını arttırdığını teyit etmişlerdir (44). Çocukluk çağı örseleyici yaşantıları depresyon açısından derin ve kalıcı etki yaratma potansiyeline sahip olsalar da hayatın her dönemindeki olumsuz yaşantılar depresyon için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (29, 45).

İnsan hastalığının ve davranışının hem çevresel hem de genetik etkenlere bağlı olduğu kabul edilse de çevrenin moleküler seviyede genler ile etkilişimi çok açık bir şekilde ortaya konulamamıştır. Gen-çevre ilişkisi birkaç nedenden dolayı ilgi çekicidir: Birincisi, genetik ilişkilendirmeyi saptamayı kolaylaştırabilir. İkincisi, risk altındaki kişilere belirli durumlar veya olaylar içerisinde bulunup bulunmama konusunda önerilerde bulunulabilir. Üçüncüsü, genetik çeşitlilik ve çevresel koşullar arasındaki biyolojik düzenek konusunda ipucu sağlayabilir. Eğer belirli bir çevresel durum ile belirli bir genetik değişkenin birarada olması biyolojik etkide bir artışa neden oluyorsa biyolojik sinerjik etkiden bahsedilebilir (46).

Bu bağlamda çalışmanın hipotezleri:

- 1) Erken çocukluk çağında stresli yaşam olaylarına maruz kalmak MDB riskini ve belirti şiddetini artırır.
- 2) Yalnız 1 veya 2 S alleli varlığında MDB ortaya çıkmaz ancak L/L, S/L ve S/S genotipine sahip olmak çocukluk çağı örselemelerinin ve algılanan ebeveynliğin MDB gelişmesi üzerindeki etkilerini değiştirebilir.

3) MDB grubunda S alleleline sahip bireyler (S/L veya S/S genotipleri), MDB'nin Diyatez-Stres modeli açısından daha Şiddetli depresyon ve anksiyete belirtilerine sahiptirler.

4) Sağlıklı kontroller de aynı model çerçevesinde, 1 veya 2 S alleleline sahip oldukları takdirde, daha Şiddetli depresyon ve anksiyete belirtilerine sahiptirler.

Bu araştırmanın amaçları, MDB tanısı konan bireylerin ve sağlıklı kontrollerin 5-HTTLPR polimorfizmlerini belirlemek; çocukluk ağı örseleyici yaşantıları ve algılanan ebeveynlik niteliği ile 5-HTTLPR polimorfizmleri arasında nasıl bir ilişki bulunduğunu irdelemek; MDB'nin ortaya çıkmasında, Şiddetinde ve yineleyiciliğinde gen-evre etkileşiminin rolüne dair yeni bulgulara ulaşmaktır.

Son onbeŐ yıl içinde MDB'de 5-HTTLPR polimorfizmleri ile çevresel etmenlerin ilişkisini değerlendiren uluslararası araştırmalar artarken bilebildiğimiz kadarıyla ülkemizde yapılmış böyle bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca MDB'de önemli bir çevresel etmen olabilecek algılanan ebeveynlik niteliği ile 5-HTTLPR polimorfizm ilişkisini değerlendiren bir araştırmaya yazında rastlanmamıŐtır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Majör Depresif Bozukluk

Çökkünlük veya depresyon, derin üzüntülü, bazen de hem üzüntülü, hem bunaltılı bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanı sıra değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur. Bu sendrom birçok ruhsal ve bedensel hastalıkta görülebilir, bu nedenle birincil ve bedensel veya başka bir ruhsal hastalığa bağlı ikincil depresyon durumları olmak üzere iki ana kümede ele alınabilir (47).

Depresyon terimi Latince “düşük/düşkün/çökkün” anlamı taşıyan “depressus” sözcüğünden gelmektedir ve ilk kez 19. yüzyılda Delasiauve tarafından kullanılmıştır. Söz konusu klinik tablo çok eski çağlardan beri farklı şekillerde tanımlanmaya çalışılmıştır (48): Hipokrat (M.Ö. 460-377), MDB belirtilerine çok benzeyen belirtileri “melankoli” olarak adlandırmış ve bunu “kara safra”ya bağlamış, Orta Çağ’da ise olgu örnekleri üzerinden onu en iyi tanımlayanlardan biri İbn-i Sina olmuştur. Kraepelin 1896’da mani ve melankoli belirtilerini “psikoz manyak depresif” adı altında toplamış, hastalığın belirtileri, gidiş ve sonlanışı üzerinde durmuş, *dementia praecox* ile ayrımını açık bir biçimde yapmıştır. Depresyonun, kişide çoğunlukla doğuştan var olan biyolojik bir temelle ilişkili olduğunu savunmuştur. Kraepelin’in nozolojik çalışmaları, gerek ruhsal bozuklukların tanımlanması, gerekse etiyolojik ve kategorik olarak sınıflandırılması çabalarında yol göstericiliğini bugün de korumaktadır. Depresyon, DSM-II’ye “depresif nevroz” terimi ile geçmiş, DSM-III’de majör depresyon, DSM-IV’de MDB olarak adlandırılıp tanı ölçütlerine belirtilerin sosyal ve mesleki işlevselliği bozması ve bireyi yoğun sıkıntıya sokması koşulları eklenmiştir (47, 49). MDB, işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açan, kronik seyir gösterebilen, yinelemelerle gidebilen, yaşamın herhangi bir döneminde toplumun %12,8’ini etkilediği bildirilen ciddi bir bozukluktur (50). Depresyon yaygınlığının son yıllarda belirgin ve tutarlı bir artış gösterdiği belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre MDB tüm dünyada 4. hastalık yükü nedenidir ve 2020 yılında iskemik kalp hastalıklarından sonra 2. sırayı alması beklenmektedir (51, 52).

Depresyon epidemiyolojisine ilişkin çalışmalar farklı toplumlarda farklı oranlarda sonuçlar bildirmekle birlikte geniş kapsamlı bir araştırma olan Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü’nün Epidemiyolojik Alan Araştırması (ECA, The Epidemiological Catchment Area Study) MDB’nin yaşam boyu yaygınlığını %3 ile 5,9, arasında, yıllık yaygınlığını ise %1,7

ile 3,4 arasında saptamıştır (53). Daha yakın tarihli diğer bir epidemiyolojik araştırma olan Amerikan Tıp Derneği'nin Ulusal Eş Tanı Çalışmasında (NCS-R, National Comorbidity Survey Replication) ise MDB ile ilgili yaşam boyu hastalanma riski %16,2 ve yıllık yaygınlığı %6,6 olarak bildirilmiştir (54). Ülkemizde ruhsal bozuklukların epidemiyolojisine yönelik en kapsamlı çalışmalardan biri olarak kabul edilen "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasında depresyon ve anksiyete bozukluklarının en yaygın görülen ruhsal bozukluklar olduğu ve MDB'nin bir yıllık yaygınlığının %4 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada yaygınlığı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3 olarak bulunmuştur (55). Türkiye'de standart ölçekler kullanılarak yapılan diğer epidemiyoloji çalışmalarının sonuçlarına örnek olarak Üstün ve arkadaşlarının (56) yarıkırsal kesimde %10,5, kırsal kesimde %6,3 olarak saptadığı rakamlar ile, Güleç'in çalışmasında, yine kırsal kesimde %9,2 olarak belirlenen rakam verilebilir (57). Bu çalışmada ek olarak depresyonun yaşam boyu yaygınlığı %23,6 bulunmuştur. Yakın dönemde yapılan uluslararası epidemiyoloji çalışmalarında, bir yıllık yaygınlığı yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde %5,5, düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde ise %5,9 bulunmuştur (58). Farklı çalışmalarda farklı yaygınlık oranları elde edilse de depresyonun en yaygın görülen ruhsal bozukluk olduğu çoğu çalışmanın ortak sonucudur (59). MDB'nin ortalama başlangıç yaşı yirmili yaşların ortasıdır ancak ilk epizod herhangi bir yaşta gözlenebilir. Seyri değişkendir ancak genellikle önceki ataklar, gelecekte başka bir atak geçirme olasılığının tahmininde yardımcı olur. Örneğin, ilk kez atak geçirmiş hastaların %50-60'ı ikinci bir atak daha geçirecektir, ikinci atağı geçirenlerin ise %70'inin üçüncü bir atak geçirme olasılığı vardır. Üçüncü atak sonrası dördüncü atağı geçirme olasılığı %90'dır (60).

MDB sıklığının ve yaygınlığının kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla olduğu kabul edilmektedir. Kadınlarda en çok 35-45 yaşları arasında, erkeklerde 55 yaşından sonra görülmekte, son yıllarda genç yaşlarda görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir (47, 59, 61). MDB'nin boşanmış, ayrılmış veya dul kişilerde sık olduğu bilinmektedir. Medeni durum cinsiyet temelinde ele alındığında ise kadınlarda evli, erkeklerde bekar olmanın MDB açısından riski artırdığı belirtilmektedir (61, 62). Depresif belirtiler ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkiye bakıldığında düşük eğitim düzeyi, düşük gelir, kötü yaşam koşulları, işsizlik, evsizlik gibi etkenlerin belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir. Ülkemizde yapılan araştırmalarda da MDB'nin düşük gelir düzeyine sahip ve okuryazar olmayan bireylerde daha sık görüldüğü (63), ölüm, boşanma, erken yaşta ebeveyn kaybı, sağlık ve parayla ilgili zorlanmalar ve çocukluk çağı örselenme yaşantıları gibi stresli yaşam olayları ile MDB arasında anlamlı ilişki olduğu (64), 25-44 yaşlar arasında ve kadın olmanın, ailede psikiyatrik

bozukluk öyküsü bulunmasının, erkeklerde ilaç/madde kullanımının, kadınlarda kronik hastalıkların risk etkeni olduğu (65) bildirilmiştir.

DSM-IV-TR'ye göre MDB tanısı koyabilmek için gerekli olan belirtiler süre ve dışlama ölçütleri **Tablo 1**'de verilmiştir (66).

Tablo 1. Majör depresif epizod için DSM-IV-TR tanı ölçütleri

Majör Depresif Epizod
<p>A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.</p> <p>Not: Açıkça genel tıbbi bir duruma bağlı olan ya da duyguduruma uygun olmayan hezeyan ya da halüsinasyon belirtilerini katmayınız.</p> <p>1.ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hissediyor) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.</p> <p>2.hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)</p> <p>3.perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alınması (örn. ayda vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo alınması olmaması</p> <p>4.hemen her gün insomniya (uykusuzluk) ya da hipersomniyanın (aşırı uyku) olması</p> <p>5.hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunu bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarının da gözleniyor olması gerekir)</p> <p>6.hemen her gün yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması</p> <p>7.hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)</p> <p>8.hemen her gün düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerine yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir)</p> <p>9.yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarım kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarımın olması</p> <p>B. Bu belirtiler bir mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.</p> <p>C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.</p> <p>D. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.</p> <p>E. Bu belirtiler yasla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu belirtiler iki aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.</p>

MDB tek bir dönem ya da yineleyen dönemler şeklinde görülebilir, bu durumda “MDB, tek dönem” ve “MDB, yineleyici” olarak belirtilmektedir. Olgular hafif, orta veya ağır olarak, ağır olgular ise psikotik belirti varlığına göre gruplandırılmaktadır. Psikotik belirtiler genellikle duyguduruma uygunluk göstermekle birlikte her zaman böyle olması gerekmemektedir. MDB, baskın olan belirtilerine göre katatonik, melankolik ya da atipik olgular olarak alt tiplere ayrılmaktadır. İki yıl veya daha uzun süre boyunca belirtilen tanı ölçütleri karşılanıyorsa kronik olarak kabul edilmektedir. Doğum sonrası dönemde görülüyorsa postpartum başlangıçlı, distimi üzerine majör depresif dönem eklenmesi ise çifte depresyon (Double Depression) olarak adlandırılmaktadır. Hastanın şu anki klinik tablosuna bakılarak kısmî ya da tam remisyonda olduğundan söz edilir, eğer varsa mevsimsel özellik belirtilmektedir (47, 49, 61, 66). Depresif bozukluklarının DSM-IV-TR ve ICD-10 sınıflaması **Tablo 2**'de gösterilmiştir (66, 67) .

Tablo 2. Depresif bozuklukların DSM-IV-TR ve ICD-10 güncel sınıflaması

DSM-IV-TR sınıflandırması	ICD-10 sınıflandırması
Depresif dönem Şiddeti; hafif, orta, ağır; psikotik özelliği olan/olmayan, remisyonda; kısmi/tam (kronik, katatonik, atipik, melankolik ve postpartum başlangıçlı)	Depresif nöbet Hafif; bedensel belirtiler yok/var Orta şiddetli; bedensel belirtiler yok/var Ağır; psikotik belirtisiz/belirli Başka depresif nöbetler (atipik depresyon, maskeli depresyon)
Depresif bozukluklar Majör depresif bozukluk; tek dönem/ yineleyici Distimik bozukluk; erken/geç başlangıçlı atipik özellikler gösteren	Depresif nöbet, belirlenmemiş Yineleyici depresif bozukluk Şimdiki nöbet; hafif ve orta şiddetli, bedensel belirtiler yok/var; ağır, psikotik belirtisiz/belirli İyilik dönemi
BTA depresif bozukluk; Premenstrüel disforik bozukluk Minör depresif bozukluk Yineleyici kısa depresif bozukluk Şizofreninin postpsikotik depresif bozukluğu Sanrısız bozukluk, BTA psikotik bozukluk ya da şizofreninin aktif evresi üzerine binen major depresif dönem	Başka yineleyici depresif bozukluklar Yineleyici depresif bozukluk, belirlenmemiş Bipolar duygudurum bozukluğu Şimdiki nöbet hafif ya da orta şiddetli depresyon; bedensel belirtiler yok/var Şimdiki dönem ağır depresyon; psikotik belirtisiz/belirli
Bipolar bozukluklar Bipolar I bozukluk; en son dönem depresif Bipolar II bozukluk; en son dönem depresif Siklotimik bozukluk	İnatçı duygudurum bozuklukları Siklotimi Distimi
Depresif kişilik bozukluğu Karışık anksiyete-depresyon bozukluğu	Başka duygudurum bozuklukları Başka yineleyici duygudurum bozuklukları; Yineleyici kısa depresif bozukluk Karışık tip anksiyete ve depresyon bozukluğu Post-şizofrenik depresyon Postnatal depresyon, başka yerde belirlenmemiş Postpartum depresyon, başka yerde belirlenmemiş

Birçok fiziksel hastalık ya da ilaç kullanımı depresyon benzeri belirti verebilmektedir. Bedensel hastalığı olan ve hastanede yatarak tedavi gören hastalar arasında MDB yaygınlığının %5-10, ayaktan takip edilenlerde %9-16, kanserli hastalarda ise %1,5-50 arasında olduğu bildirilmiştir (68, 69). Bedensel hastalığı olanlarda MDB'nin mortalite ve morbidite üzerine belirgin etkileri olduğu da belirtilmiştir (68). Depresif belirtiler pek çok psikiyatrik bozuklukta görülebilmektedir. Ayırıcı tanıda psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, alkol/madde kullanımı gibi psikiyatrik bozukluklar düşünülmelidir (49).

MDB tanısı konan hastalarda %75 gibi bir oranda komorbid psikiyatrik bozukluk saptanabilmektedir (70). Bazen de MDB madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozukluğu gibi diğer psikiyatrik hastalıklara eşlik edebilmektedir (71). Yapılan çalışmalarda anksiyete ve depresyon komorbiditesi yüksek bulunmakla birlikte, bu durumun ortak genetik, ailesel, benzer kişilik örüntüleri ve yaşam olayları sıklığı gibi etkenlerle ilişkili olabileceğine dikkat çeken yayınlar da vardır (72, 73).

MDB'de bedensel yakınmalar sık görülmekte (74), bazen depresyonun en baskın belirtileri olarak kliniğe yansiyabilmektedirler. Özellikle yaygın vücut ağrıları ve gastrointestinal sistem rahatsızlıkları en sık dile getirilen yakınmalardır. Çoğunlukla hastalar baş ağrısı, epigastrik ağrı, göğüste baskı hissi gibi bedensel yakınmalardan bahsederek çökkün duygudurumun bu belirtilerin gölgesinde kalmasına neden olabilmektedirler (75, 76).

MDB'de, çoğu hastada akut dönem sonrası gidişat iyiye de, dört hastadan üçünde yaşam boyu yineleme ve dönemler arasında değişen derecelerde kalıntı belirtileri görülebilmektedir (77). Yinelemenin görülmediği hastaların yaş ortalaması genellikle daha yüksek, ailede duygudurum bozukluğu öyküsü genellikle yoktur ve hastalık süresi daha uzun (1-2 yıl) süreli olma eğilimindeyken, yineleme gösterenler daha çok genç hastalar olmaktadır ve hastalık öncesinde depresif mizaca veya distimiye sahip olma daha sık görülmektedir. Bipolar bozukluğa dönüşen olgularda ve ailede öyküsü olanlarda yineleyici depresyon görülme olasılığı artar. Ergenlik döneminde geçirdikleri depresyonun ardından ortalama 3-4 yıl süreyle izleme alınan hastaların %20'sinin bipolar bozukluğa dönüştüğü bildirilmektedir (47). Hastalık süresi ortalama 6 aydır, dönemler arası süre genellikle yıllar sürer. MDB geçiren bireylerin %60'ının eşik altı belirtilerle daha kronik bir gidiş gösterdiği düşünülmektedir (77). Birinci basamak sağlık kurumlarında yapılan bir çalışmada, MDB olan hastaların fiziksel yaşam kalitelerinin astım, hipertansiyon, sindirim sistemi sorunları ve migreni olanlardan

daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (78). MDB’de yaşam kalitesinin tüm alanlarda azaldığı, bu bireylerin sosyal alanda işlevselliklerinin bozulduğu ve sağlıklarını her alanda bozulmuş olarak algıladıkları belirtilmektedir. Depresyonun yineleyici veya şiddetli olması bedensel sağlık algısını daha da olumsuz hale getirmektedir.

2.2. Majör Depresif Bozukluk Etiyolojisi

MDB’nin ortaya çıkmasında rol oynayan faktörler kabaca biyolojik, psikososyal ve genetik etkenler olarak üçe ayrılır.

2.2.1. Majör Depresif Bozuklukta Biyolojik Etkenler

Biyojenik Aminler

MDB etiyojisinde yer alan biyolojik etkenlerin varlığına ilişkin kuramlar uzun yıllardır ortaya konmaktadır. 1950’lerde monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve trisiklik antidepressanların (TSA) ruhsal bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanması ve etkili bulunması ile birlikte "Monoamin Hipotezi" ortaya atılmıştır. Monoamin Hipotezi, üç biyojenik aminden (serotonin/5-HT, noradrenalin/NA, dopamin/DA) birinin eksikliğinin ve işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenek olduğunu ileri sürer (79). Beta-adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma ile antidepressanlara yanıt arasında bir ilişki olması depresyonda NA sistemin önemine işaret etmektedir, bunun yanı sıra presinaptik alfa2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla NA salınımında azalma olması ve serotonerjik nöronlarda yerleşimli bu reseptörlerin salınan 5-HT miktarını düzenlemesi MDB etiyojisinde rol oynadıklarını desteklemektedir. DA miktarını azaltan ilaçların ve Parkinson hastalığı gibi DA seviyesinde azalmayla seyreden hastalıkların depresif belirtilere neden olduğu, DA seviyesini artıran ilaçların ise tam tersi depresif belirtilerde azalmaya yol açtığı dikkati çekmektedir. MDB’de, mezolimbik dopamin yolağı işlevinin bozuk ve D1 reseptörünün hipoaktif olduğu da ileri sürülmektedir (80).

5-HT ve Depresyonla İlişkisi

İlk olarak 1946 yılında, gastrointestinal mukozadaki enterokromaffin hücrelerinden ayrıştırılması nedeniyle "enteramine" olarak adlandırılan 5-HT 1948’de kimyasal özelliklerinin belirlenmesinin ve 1951’de laboratuvar ortamında sentezlenmesinin ardından

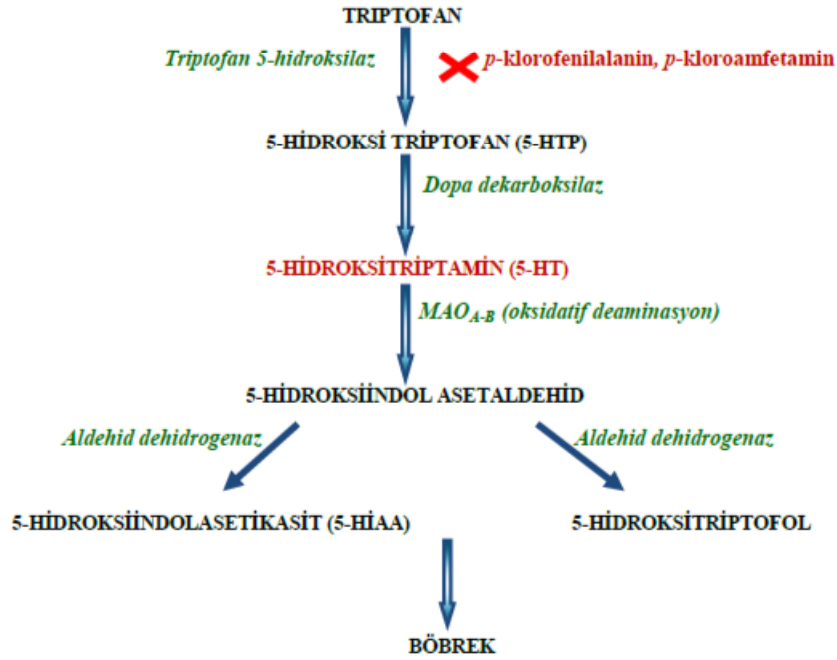
psikiyatrların ve farmakologların ilgisini çekmeye başlamıştır (81). Kimyasal olarak tanımlandıktan kısa bir süre sonra LSD'ye (liserjik asit dietilamid) olan yapısal benzerliği yüzünden zihinsel bozukluklara yol açabileceği üzerinde durulmuştur. Diğer yandan, 1950'li yıllarda tüberküloz hastaları üzerinde çalışan hekimler bir anti-tüberküloz ilacı ve MAO inhibitörü olan iproniazid'in birçok kişinin ruh halini düzelttiğini fark ederler. Yine 1950'lerde, 5-HT dahil tüm monoamin depolarını tüketen bir antihipertansif ajan olan reserpinin, yan etki olarak sıklıkla depresyona neden olduğu belirlenir. O zamanlar 5-HT'nin beyinde endojen olup olmadığı bilinmemektedir. 1960'larda Dahlstrom ve Fuxe'un Falk-Hillarp yöntemini kullanarak uyguladığı spektrofotoflorometrik çalışmaları, merkezi sinir sistemi içerisinde monoamin içeren yolların gözlenmesini sağlar. Bu, tartışmasız, modern nöropsikofarmakolojinin başlangıcıdır. Aynı zamanda 5-HT nöroiletimindeki değişimlerin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli olduğu ortaya konmuş olur (82). Böylelikle yaklaşık 40 yıl önce, depresif bozuklukların beyinde 5-HT düzeyindeki azalma sonucu geliştiiğini öne süren Serotonin Hipotezi veya İndolamin Hipotezi ortaya atılır (83, 84).

Erişkin insan beyninde serotonerjik rafe nöronları beynin birçok bölgesine (korteks, amigdala, hipokampus, vb.) uzanım göstermektedir. Bu nöronlar duygu, biliş, motor fonksiyonlar, ağrı, yeme davranışı, uyku ve cinsel aktivite gibi nöroendokrin fonksiyonlar ile sirkadyen ritmin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Fizyolojik fonksiyonlarındaki bu çeşitlilik 5-HT'nin diğer birçok nörotransmitter sistemin aktivitesini ve bunlar arasındaki etkileşimi düzenlemesinden kaynaklanmaktadır. 5-HT'nin, DA, NA ve GABA arasındaki homeostazı düzenleyen, düşünme işlemleri, anksiyete ve duygudurumla doğrudan ilişkili bir modülatör olması nedeniyle bu homeostaz bozulduğunda depresyonun ortaya çıkabileceği varsayılmıştır (85). Merkezi sinir sisteminde (MSS), ağırlıklı olarak inhibitör olarak davrandığına inanılır. Duygudurum fizyolojisindeki düzenleyici işlevine ek olarak vasküler fonksiyon ve gastrointestinal motilite için anahtar bir mediatördür. Anksiyete bozuklukları, şizofreni, migren, hipertansiyon, yeme bozuklukları etiyolojisinde de yer alır.

5-HT'nin üretilmesi için öncül bir maddeye, esansiyel bir aminoasit olan triptofana ihtiyaç vardır: Triptofanın varlığı, sentezinin oranını belirler. Triptofan kandan beyne bir taşıyıcı sistem ile taşınır, burada serotonerjik sinir uçları tarafından devralınır ve Triptofan 5-hidroksilaz enzim etkinliği ile kısa ömürlü bir ara bileşik olan 5-hidroksitriptofan (5-HTP)'a çevrilir. Hidroksilasyon tepki aşaması, 5-HT üretim hızını sınırlayıcı basamaktır (86). 5-HTP,

Dopa dekarboksilaz tarafından hızlıca 5-HT'ye dönüştürülür. 5-HT sentezi ve biyotransformasyon yolları **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

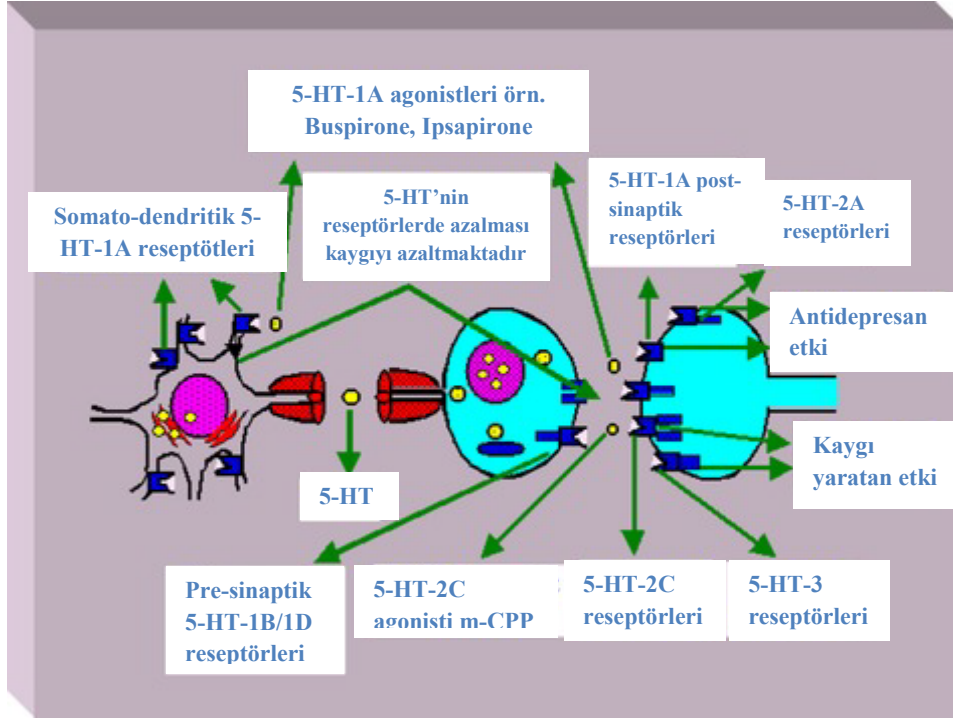
Serotonerjik nöronda triptofan için özel bir aktif taşıma pompası, 5-HT için özel bir geri-alım pompası, enzimler ve üretilen nörotransmitterlerin depolanması için veziküller vardır (19). Üretilen 5-HT salınmaya hazır durumda veziküllerde depolanır; bir sinir uyarısı ile sinaptik aralığa salınır; presinaptik ve postsinaptik zarlarda bulunan alıcılara bağlanarak normal işlevini yerine getirir; işlevini tamamladıktan sonra hücre içinde metabolize edilir. Presinaptik 5-HT terminallerinin üzerinde kendilerine özel taşıyıcı madde ile bağlantılı geri-alım pompaları vardır. Bu pompaların işlevi, sinaptik aralığa boşalan 5-HT'nin bir kısmını işlevini gördükten sonra tekrar kendine özel sinaps öncesi terminale emmektir. Bu süreç aktiftir ve üretilen 5-HT'nin daha ekonomik kullanılmasını sağlar. Geri alınmanın ardından yıkım, MAO enzimi aracılığı ile gerçekleşir. 5-HT yıkımında MAO-A aracılığıyla 5-hidroksiindolasetaldehit oluşur ve bu metabolit aldehit dehidrogenaz aracılığıyla ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) dönüşüp önce beyin omurilik sıvısına (BOS), sonra kan ve idrara geçerek atılır (**Şekil 1**) (19). Hücreye geri alınan 5-HT'nin bir kısmı da veziküllerde depolanır ve bir sonraki uyarı ile tekrar kullanılmak üzere bekletilir (81, 82, 87).



Şekil 1. 5-HT sentezi ve biyotransformasyon yolları

İlk olarak Asberg ve arkadaşları 1976'da, 68 tane depresyon hastasının BOS'larında 5-HIAA konsantrasyonlarının bimodal dağılım gösterdiğini saptayarak 5-HT'nin depresyon ile ilişkisine dair yeni bir ufuk açmışlardır. Bazı hastalar kontrol grubuna benzer seviyede BOS 5-HIAA konsantrasyonlarına sahip olsalar da hastaların büyük bir kısmı (%40) anlamlı şekilde daha düşük 5-HIAA düzeylerine sahiptirler. Dahası, bu hastalar intihara daha yatkın bulunmuşlardır. Deneysel çalışmalar ışığında monoamin metabolitinin BOS'daki konsantrasyonunda azalma olmasının düşük nöral aktiviteye karşılık geldiği düşünülmektedir (88, 89). Yine depresyon hastaları üzerinde yapılan uzunlamasına izlem çalışmalarında (90), intihara yatkın olanlarda BOS 5-HIAA konsantrasyonunda benzer azalmalar olduğu belirlenmiştir. BOS 5-HIAA'yı araştıran çalışmaların yanı sıra depresyon hastalarının postmortem beyinlerinde, hipotalamus ve amigdalada doku örneklerinde 5-HT konsantrasyonunda önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir (91, 92, 93).

Serotonerjik nöral taşıma 5-HT reseptörleri tarafından düzenlenir. 5-HT reseptör sistemleri, diğer birçok nörotransmitter sistemiyle karmaşık şekilde etkileşirler ve bazı nöronlarda başka nörotransmitterlerle birlikte bulunurlar. Merkezi veya periferik yerleşimli olmalarına, nöronlar veya başka hücreler (ör. trombositler) üzerinde olmalarına, presinaptik veya postsinaptik yerleşimli olmalarına göre birbirlerinden farklılaşırlar (94). 5-HT reseptörlerinin alt tiplendirilmesi genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte dayanılarak yapılır (19). Şu anda bilinen 14 farklı 5-HT alttipi vardır: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT5B, 5-HT6 ve 5-HT7. Bu reseptör alt tiplerinden sadece bir kısmı beyin fizyolojik olaylarında rol oynamaktadır. Depresyon ve ilişkili bozukluklarda önemli rol üstlenen 5-HT alttipleri 5-HT1A-B, 5-HT2A ve 5-HT3'dür (95). **Şekil 2'**de, depresyon ve anksiyete ile olası bağlantıları olan 5-HT reseptörlerinin hipotetik serotonerjik nörondaki gösterimi şematik olarak yer almaktadır (19).



Şekil 2. Depresyon ve anksiyete ile olası bağlantıları olan 5-HT reseptörlerinin hipotetikserotonerjik nörondaki şematik gösterimi

Nöroendokrinolojik Etkenler

MDB’de hipotalamik salgılatıcı faktörler ile nöropeptitlerde ortaya çıkan değişimler, HHA ekseninde hiperaktivite, büyüme hormonu salgılanmasında düzensizlik, azalmış somatostatin aktivitesi, nöropeptit Y salgılanmasında azalma, delta-uykusu indükleyici peptit salgılanmasında azalma olarak özetlenebilir.

HHA eksenini esas olarak, hipotalamusun paraventricüler çekirdekte (PVÇ) salınan CRF, magnosellüler çekirdekte salınan AVP, hipofizden salınan ACTH ve adrenal korteksten salınan ve insandaki temel glukokortikoid olan kortizolden oluşur (96). Hipotalamusun tüm PVÇ bölümleri strese yanıtta görev alır ve hem kronik strese uyum sağlanmasında hem de patolojik tepkilerin oluşmasında rol alır. Kronik stres ile PVÇ’den salınan tüm ürünler artar, kortikosteroid ve GABA reseptör alt ürünleri azalır, glutamat reseptörleri ise artar.

Kronik stres durumlarında ve depresyonda, uzun süre kortizole maruz kalmanın hem hipokampüste nöron kaybına neden olduğu hem de HHA ekseninde aşırı etkinliğe yol açtığı bildirilmektedir. Bu bulgularla uyumlu olarak, yaşlı hastalarda gençlere kıyasla daha fazla adrenokortikal etkinlik artışı görülmektedir (97). MDB hastalarının bir kısmında HHA eksen

işlevlerinde artış olduğu ve bu etkinin depresyon şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (98). Özellikle strese uzun süre maruz kalmanın ve depresyonun, adrenal bezde büyüme ile birlikte ACTH'ye duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (99). Oksitosin ve AVP'nin de stres düzenlenmesinde rolü vardır. AVP, normalde hipotalamusun magnosellüler nöronlarından salınmakla beraber, uzamış stres sonrası CRF nöronlarında da sentezlenip salınır. Öte yandan AVP'nin de CRF etkisini güçlendirmek gibi bir özelliği vardır. CRF pek çok psikiyatrik bozuklukta strese verilen endokrin, immün, otonom ve davranışsal yanıtların düzenlenmesinde görev almaktadır. CRF ve AVP'nin salınımındaki artış, ACTH salınım sıklığını ve dolayısıyla adrenal kortizol salınımını artırır (100). CRF salınımı sadece HHA ekseninde aşırı çalışmaya ve hipotalamus PVÇ nöronlarından AVP salınımının artmasına değil ayrıca depresyon kliniğinde görülen anksiyete artışı, iştah, libido ve uyku azalması gibi belirtilere de neden olur. Depresyon tedavi edildikten sonra normale döner (99).

Kortikosteroid salınımı serotonerjik ve kolinerjik girdilerle artarken, GABA ve opioidlerle azalır (101). Özellikle 5-HT1A ve 5-HT2C reseptör agonistlerinin ACTH ve kortizol düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Duygusal stres yaratan durumlarda da 5-HT2C reseptör aktivitesine bağlı olarak kortikosteroid salınımı artmaktadır. Bir çalışmada depresyonu olan çocuk ve ergenlerde deksametazon supresyon testi (DST) bakılmış, depresyonlu çocukların %70'inde ve depresyonlu ergenlerin ise %43'ünde DST bozuk saptanmıştır. DST bozuk olan depresif çocuk ve ergenlerin beş ay sonraki izlemlerinde, depresyonu düzelen hastalarda DST'nin düzeldiği, depresyonu sürenlerde DST bozukluğunun devam ettiği bulunmuş ve bozuk DST'nin tıpkı erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve ergenlerde de durum belirleyici olabileceği düşünülmüştür (102).

Depresyonda HHA eksenindeki değişimler HHT eksenini üzerinden tiroid hormonlarını da etkilemekte, kortizolün aşırı salgılanması, T4'ün T3'e dönüşmesini inhibe etmektedir. Aşırı kortizol salınımı aynı zamanda TRH üzerinden uyarılmayı da artırarak T4'ün aşırı üretilmesine neden olur. Bu bilgilerle uyumlu olarak ağır depresyon hastalarında, T4 ve ters T3 yüksek, T3 ise düşük ölçülmektedir. T4 düzeylerinin yüksek olması, hastanın uygulanacak antidepresan tedaviye iyi yanıt vermesi ile ilişkili bulunmuş ve bu hastaların tedavi sonrasında T4 düzeylerinin normale döndüğü bildirilmiştir (103). TRH memelilerde TSH, GH ve PRL salınımını uyarırken (104) deneysel koşullarda damar yoluyla veya doğrudan beyne uygulandığında antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir (99).

HHA eksenini ile hipotalamo-hipofiz-gonad (HHG) eksenini arasında da etkileşimler olmaktadır. Hipotalamus düzeyinde CRF, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üzerine inhibitör etkiye sahiptir ve periferde de glukokortikoidler LH, östrojen ve progesteronu inhibe ederler. Doğum sonrası dönemde kadınların yaklaşık %50'sinde hafif düzeyde depresyon görülürken yaklaşık %10'unda ağır şiddette depresyon izlenmektedir. Bu kadınlara CRF testi uygulandığında, ötimik olan kadınlara göre daha şiddetli ve uzun süreli ACTH körleşmesi yanıtı elde edilmiştir. Depresyonda olan erkeklerde de gonadal sistem etkilenmektedir; gece ölçülen testosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Hayvan çalışmalarında da stres ile sağlıklı erkeklerde testosteronun azaldığı gösterilmiştir (99).

Büyüme hormonu (GH) ile ilgili yapılan çalışmalarda majör depresyonu olan bireylere klonidin verildiğinde GH yanıtının körleştiği bildirilmiştir. Bu bulgu depresyonda gözlenen $\alpha 2$ -adrenerjik reseptö duyarlılığındaki azalma ile uyumludur (99). Ayrıca özkıyım girişiminde bulunan depresyon hastalarında klonidine verilen GH yanıtının azaldığı gösterilmiştir (105). Somatostatin ise, GH'yi inhibe eden bir hormondur ve MSS'de nörotransmitter olarak görev almaktadır. Somatostatinin BOS düzeyleri, MDB'si olan bireylerde düşük saptanmakla birlikte bu bulgu depresyon hastalarına özgü değildir (106).

Nöropeptid Y yine duygudurumla ilişkili amigdala, hipokampus, serebral korteks, bazal ganglia gibi önemli beyin merkezlerinde NA, somatostatin, GABA, gibi nörotransmitterlerle birlikte bulunmaktadır (107). Depresyon hastalarında düşük düzeylerde olduğu bildirilmiştir (108).

Stresin hipokampüsteki etkileri ile ilgili hipotezlerden biri de nörotrofin hipotezidir. Nörotrofinler, nöronal ve destek hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması, sağ kalımı ve apoptozisini etkileyen; öğrenme, bellek ve davranış gibi daha yüksek işlevlerin düzenlenmesinde görevli bir grup polipeptid büyüme faktörü ailesidir (109). Düzinelerce nörotrofin tanımlanmıştır. Bunlardan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ile ilgili çalışmalar öne çıkmaktadır. Hipokampal düşük BDNF düzeyleri ile stresin neden olduğu depresif duygudurumu ve antidepresan tedavi ile BDNF ekspresyonunun artışı saptayan gözlemler vardır (110). Hayvan çalışmalarında strese maruz kalan deneklerde depresif davranış paterni ile birlikte hipokampal BDNF düzeylerinde azalma ve hipokampal atrofi bildirilmiştir (111).

Depresyonla İlişkili Nöral Devreler

Gen ve stres etkileşmesinin nörotrofik faktörleri etkileyerek, bu faktörlerin gen ifadesini değiştirerek, beyin nöroanatomik yapısını etkilediği düşünülmektedir (112). Aynı zamanda erken dönemde yaşanan travma ya da stresin ve bu travmanın şiddetinin nörogelişim sürecini etkilediği öne sürülmektedir (113). İnsanın nörogelişim sürecinde nöronların büyük kısmı anne karnındayken ikinci trimesterinin sonunda oluşmaktadır. Nöronal göç gebeliğin ilk haftalarında başlamakta ve doğumda büyük ölçüde tamamlanmaktadır. Doğumdan itibaren 6 yaşa kadar sinaps oluşumu en üst seviyeye çıkar. Ergenlikten itibaren sinaps sayısında giderek bir azalma gözlenmektedir (114). Ancak son yıllardaki bilgilere göre nöronların kendini yenileme ve onarma yeteneği sayesinde yeni nöronların ve sinaptik bağlantıların oluştuğu gösterilmiştir (115). Hipokampus ve olfaktör bulbus bölgeleri, nörogenezle ilgili en önemli beyin bölgeleridir. Burada nöroplastisiteden bahsetmek uygun olacaktır. İç ve dış uyaranlara bağlı olarak nöronların oluşturdukları sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler nöroplastisite olarak tanımlanmaktadır. Nöroplastisite ile dendritik dallanmalarda artma veya azalma, dendritlerde kırılma, dendrit boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması, sinapsların etkinliğinin değişmesi ve nörotrofik faktörlerin etkinliğinde değişimler gerçekleşmektedir (116).

MDB’de stres ile birlikte hiperkortizolemi ve buna bağlı olarak nörotrofik faktörlerin düzeyindeki azalma nöron ölümüne ve beyinde birtakım anatomik değişikliklere neden olmaktadır (112). MDB’li hastalarla yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında hipokampus hacmi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sheline ve arkadaşları yineleyici depresyon vakalarında depresif atak sayısına bağlı olarak hipokampus hacminin azaldığını bulmuştur (117). Bir diğer çalışmalarında ise uzun süre strese maruz kalmanın glukokortikoidlerin artması ve buna bağlı olarak nörogenezin engellenmesi ile sonuçlanarak hipokampal atrofiye yol açtığını öne sürmüşlerdir (118). Frodl ve arkadaşlarının bir grup hastayla yaptıkları çalışmada hipokampus hacminin hastalık süresinin uzunluğu ile doğru orantılı olarak küçüldüğü ve bu küçülmenin tedaviye dirençli hastalarda tedaviye yanıt verenlerden daha fazla olduğu bulunmuştur (119). Bu sonuç da hipokampusun hastalık süreci içinde giderek küçüldüğü şeklindeki görüşü desteklemektedir. Hipokampus bellek ve öğrenme açısından büyük önem taşıyan Papez devresinin merkezinde yer almaktadır. Papez devresinde uyaranlar serebral korteksten hipokampüse, oradan mamiller cisme, mamiller cisimden talamusa ve en son olarak da talamustan singulat girusa iletilmektedir. Burada

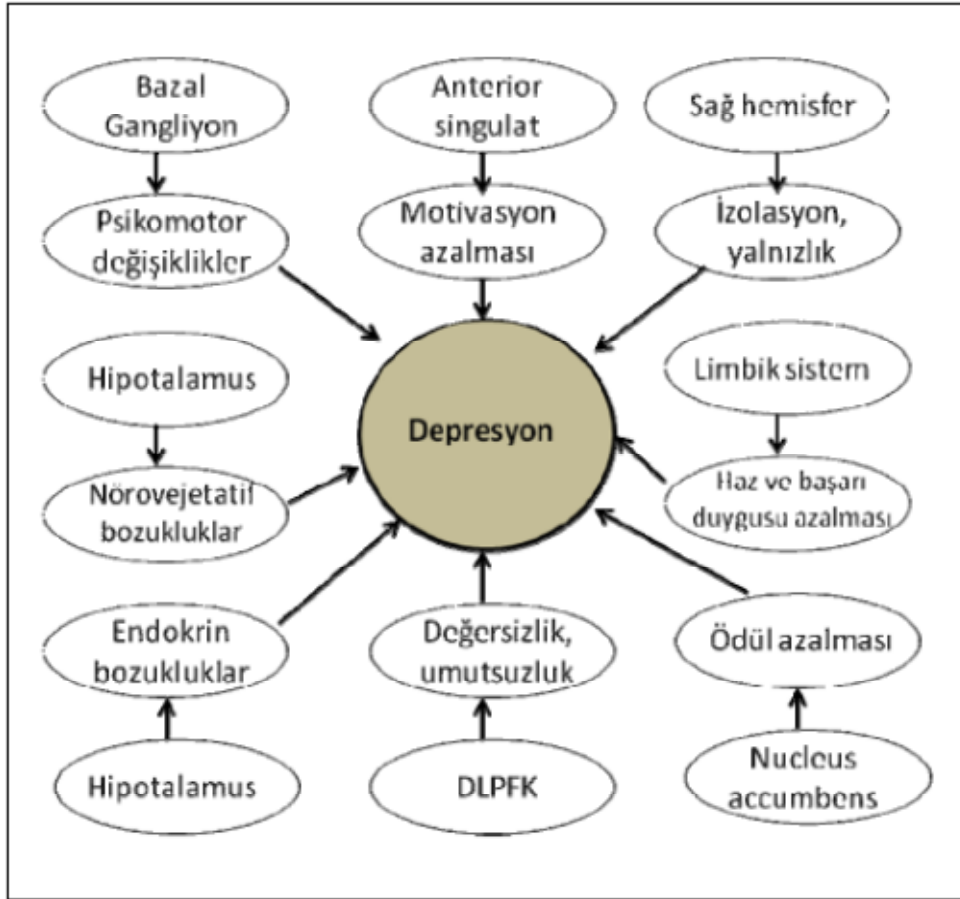
işlenen bilgiler hipokampüse geri dönmektedir. Papez devresinin başlıca işlevi kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesidir (120).

MDB hastalarında beynin diğer etkilenen nöroanatomik bölgelerinden birisi de amigdaladır. Amigdalanın da tıpkı hipokampus gibi strese duyarlı olduğu ve dendrit kırılmalarına uğradığı gösterilmiştir (121). Ancak burada amigdalanın aşırı aktivitesi söz konusudur. Bu aktivite artışı ile CRF salgılanması artmaktadır. Bunun sonucunda HHA eksenini aşırı çalışmakta ve oluşan hiperkortizolemi ile hipokampal atrofi gelişmekte ve böylelikle tekrar hiperkortizolemi oluşmasına katkı sağlamaktadır. Drevetz ve arkadaşları depresyon hastalarının özellikle sol amigdalarında hiperaktivite olduğunu göstermiş ve bu artışın depresyon şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (122). Çocukluk döneminde frontal korteks iyi gelişmediği için amigdala üzerinde yeterli kontrol sağlanamamaktadır. Bu yüzden bu dönemde uyarıların algılanma şiddeti ve uyarana yanıt daha fazla olmaktadır (123). Bu nedenle çocukluk döneminde yaşanan örselenmelerin sıklığı ve süresinin erişkinlik döneminde amigdalayla daha hassas hale getirdiği, kişinin aynı uyarılara karşı diğer insanlara kıyasla daha fazla hormonal ve otonomik tepki vermesine neden olduğu düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar bunu Kindling fenomeni ile açıklamaktadır. Bu fenomene göre, bir sisteme gelen tekrarlayıcı uyarılar sonunda, sistem eşik altı uyarı ile kendiliğinden uyarılıp harekete geçmektedir (124).

Bir diğer nöroanatomik bölge olan frontal lob, hipokampüsten sonra kortikosteroid reseptörünün en fazla olduğu beyin bölgesidir (125). Hiperkortizolemiye bağlı nöral yapıdaki değişikliklerin frontal lobda hipokampusün aksine, ergenlik döneminde daha fazla olduğu gösterilmiştir (126). Bilgi ve arkadaşları ilk atak MDB hastalarında hasta olmayan kişilere oranla frontal kortekste gri madde hacmini daha düşük bulmuşlardır (127). Aynı zamanda MDB hastalarında prefrontal korteks ön singulat ve orbitofrontal kortekste oluşan küçülmenin hipokampüste gözlenen küçülmeden daha belirgin olduğu ile ilgili görüşler de vardır (128). Peterson ve arkadaşları, bir aile izlem çalışmasında, depresyon geliştirme riski olan bireylerin belirgin bir depresif atak geçirmemelerine rağmen sağ frontal korteks hacimlerinde azalma olduğunu bildirilmişler ve bunun genetik etkenlerle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (129). Literatürde, sol frontal lobda gelişen iskemik olayların depresyona yol açtığı ile ilgili bulgular sıklıkla (130).

Duygu durum bozukluklarında etkili olduğu düşünülen diğer bir nöroanatomik bölge ise limbik sistemi de içeren temporal lobdur. Papez 1937’de ve Mc Lean 1954’te normal ve

patolojik duygulanımın düzenlenmesinde limbik sistemin önemine dikkat çekmiştir. Hayvan deneyleriyle bu bölgeye uygulanan stimülasyon ve lezyon çalışmalarında, ayrıca temporolimbik nöbetler sırasında gözlenen üzüntü, ağlama gibi duygudurum değişikliklerinin izlenmesi ile limbik sistemin etkisi desteklenmiştir (131). Ayrıca temporal lob ve bazal ganglionlarda kan akımı ve metabolizmanın azaldığı ile ilgili çalışmalar da vardır (112). Ailevi depresyonu olan bireylerde, ilaç kullanmayanlarda, işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarında amigdala, orbitofrontal korteks ve medial talamik bölgede beyin kan akımı ve glukoz metabolizmasında artış, dorsomedial/dorsolateral prefrontal korteks kan akımı ve glukoz metabolizmasında ise azalma gösterilmiştir (132). Cummings'in depresyon modeline göre beynin nöroanatomik bölgelerindeki disfonksiyona bağlı gelişen belirtiler **Şekil 3**'te gösterilmiştir (133, 134).



Şekil 3. Bölgesel merkezi sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı oluşan depresyon modeli

2.2.2. Majör Depresif Bozuklukta Psikososyal Etkenler

Olumsuz yaşam olayları ile MDB arasında tutarlı bir ilişki olduğu bildirilmekte, şiddetli olanların rolünün şiddetli olmayanlara göre MDB etiolojisinde daha yüksek etki gücüne sahip olduğu belirtilmektedir (47). Erken çocuklukta yaşanan olumsuz yaşam olaylarının erişkin yaşamda depresyon gelişme riskini artırdığı da bilinmektedir (2). Erken dönem yaşantıların etkisi intrauterin yaşama dek uzanmaktadır: Annenin yaşadığı stresin HPA eksen hiperaktivitesi yoluyla fetüsün beyin gelişimini etkileyerek depresyona yatkınlaştırabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir (135, 136). Bu türden maruz kalınan etkilerin uzun süreli olması durumunda nöron kaybı ve sinaptik bağlantılarda belirgin azalma ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Bu bireyler erişkin çağa geldiklerinde dış bir stresör olmasa bile duygudurum bozukluğu için daha yüksek risk taşımaktadırlar. Erken yaşta ebeveyn kaybı, bireyin depresyon geliştirmesine en sık eşlik eden yaşam olayı iken en sık belirlenen çevresel stresör eş kaybıdır. İşsizliğin de bir diğer önemli faktör olduğu bildirilmektedir (137).

2.2.3. Majör Depresif Bozuklukta Genetik Etkenler

MDB dahil birçok psikiyatrik bozuklukta genetik faktörlerin etken olduğu ve genetik bileşenin son derece karmaşık; çoklu-genli ve epistatik olduğuna dair önemli bulgular mevcuttur. Depresyonun kalıtım modelinin karmaşıklığı, birbirleri ile ilişkili, çevresel olaylarla bağlantılı ve küçük etkiye sahip çoklu genlerin MDB gelişimine duyarlılık oluşturduğu düşünülmektedir (138). Çoğu araştırma gen-çevre etkileşiminin MDB'nin etiolojisinde önemli bir faktör olduğunu vurgulamakta, bulgular genetik yatkınlığı olan birinde MDB'nin ancak stresli yaşam olayları sonrasında ortaya çıktığına işaret etmektedir. Bu bağlamda MDB'nin ortaya çıkışı bir kesinlik değil olasılıktır: Kişilerin yaşam deneyimleri, hedefleri, seçimleri ve davranışları kritik rol oynamaktadır. MDB'nin kalıtılabilirliği gösterilmiş olsa bile fenotipin ortaya çıkmasında çevresel etkenler önemli paya sahiptir (1). İnsanlarda ve primatlarda yapılan gen-çevre etkileşimi incelemeleri ile farelerde yapılan gen etkisizleştirme çalışmaları, depresyonla ilişkili nöronal yapının gelişimi ve plastisitesi için gerekli genlerin tanımlanması sürecini ilerletmiştir. Elde edilen genetik bulgular, MDB'de genetik yatkınlığın güçlü bir faktör olduğuna işaret etmektedir (139).

Genetik çalışmaların 3 temel amacı bulunmaktadır. Bunlar; genetik ve çevresel faktörlerin etiyojolojiye katkılarını belirlemek, kalıtsal özelliği olan hastalıkların geçiş şekillerini belirlemek, hastalıkla ilişkili genleri, mutasyonları ve polimorfizmleri bulmaktır (140). Bu

amaçla 3 ana metod uygulanmaktadır; popülasyon genetiği ve aile çalışmaları, sitogenetik çalışmalar, moleküler genetik (linkage ve assosiyasyon çalışmaları) çalışmaları. Popülasyon ve aile çalışmaları genetik faktörlerin etiyojjiye katkısını ve hastalıkların kalıtım modelini belirlemeye yararırken, sitogenetik ve moleküler genetik araştırmalar genlerin kromozomlar üzerindeki yerlerinin saptanmasını (gen haritalama) sağlamaktadır.

Popülasyon Genetiği ve Aile Çalışmaları

Bu tip popülasyon genetiği ya da genetik epidemiyoloji ile ilgili araştırmalar aileler, ikizler ve evlat edinilenler olmak üzere 3 grupta toplanabilecek kişilerdeki riski değerlendirir.

- **Aile Çalışmaları**

Aile çalışmaları hasta olan bireylerin akrabalarındaki risk ile genel popülasyondaki riski karşılaştırmaktadır. Hastalar indeks vaka veya proband olarak adlandırılmaktadır. Aile bağlantı çalışmaları, aile bireylerinde depresyon olmasının, hastalığa yakalanma riskini arttırdığını; birinci dereceden akrabasında MDB olan bir bireyin aynı hastalığa yakalanma oranında %2,8'lik rölatif bir risk artışı olduğunu bildirmektedir. Sullivan ve arkadaşlarının (1) yaptığı bir meta-analizde beş aile çalışması incelenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında depresif bozukluğun ailesel geçiş gösterdiği vurgulanmıştır: Kalıtılabilirliği %31-42 arasında değişmektedir. Bu oran özellikle yineleyici depresyonda artma eğilimindedir. Bulgular, MDB'de erken başlangıç yaşının ve epizod sayısının ailesel yükü arttırdığına işaret etmekte ve sıklıkla aynı aile içerisinde farklı duygudurum bozuklukları gözlenmektedir (138). Depresif hastaların birinci derece akrabalarında depresyon oranı %9,4 iken kontrol grubunun birinci derece akrabalarında %4,5 olarak saptanmıştır (64).

- **İkiz Çalışmaları**

İkiz çalışmalarında monozigot (MZ) ve dizigot (DZ) ikizler karşılaştırılarak genetik ve çevresel etkenler belirlenmeye çalışılmaktadır. Özellikle MZ ikizlerin DZ ikizlerle karşılaştırılması gen-çevre etkileşiminin daha hassas şekilde ortaya konmasına imkan sağlamaktadır. Aynı ortamda yetişen ve ayrı ortamlarda yetişen MZ ikizlerle yapılan çalışmaların güvenilirliği daha yüksektir. İkizler (MZ veya DZ) beraber büyümüşse bu hemen hemen aynı çevresel etkenlere maruz kaldıklarını gösterir. İkiz çalışmaları sayesinde

paylaşılan aile ortam ile paylaşılmayan öznel (bireysel) ortam arasında karşılaştırma yapılabilir (141).

Her ne kadar ikiz çalışmaları hastalığın kalıtsallığını tahmin etme olanağı sağlasa da kalıtsallık sabit bir şey değildir ve çevresel faktörlerden etkilenir. Gen ve çevre sadece birbirine eklenmez, birbiriyle etkileşim halindedir. Mesela antisosyal kişilik bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarında uyum bozukluğu görülme riski fazla olabilir, ancak aile ortamının kendisi de davranış bozukluklarının görülmesine neden olabilir (141).

MZ'lerde Bipolar Tip I Bozukluğun eş görülme oranı %33-99 iken MDB için bu oran yaklaşık %50 olarak bildirilmekte, DZ'lerde ise Bipolar Tip I Bozukluk için eş görülme oranı yaklaşık %5-25, MDB için de %10-25 olarak belirtilmektedir (139). Kendler ve arkadaşlarının ikiz kadınlarla yaptıkları bir izlem çalışmasında MDB'nin kalıtılabilirliği %60 bulunmuştur (142).

- **Evlat Edinme Çalışmaları**

Evlat edinme çalışmaları da genetik ve çevresel faktörleri ayırmada uygulanan bir yöntemdir. İki temel karşılaştırma yöntemi vardır. Biyolojik ailelerinde hastalık olan ve olmayan çocuklar karşılaştırıldığında, hastalık genetik ise risk ilk grupta daha fazla olacaktır. Bir diğer yol ise hasta olan evlatlığın biyolojik ve evlat edinen ebeveynlerini karşılaştırmaktır. Bu karşılaştırmada hastalık genetik geçiş göstermekteyse risk ilk grupta daha fazla olacaktır. Ancak bu şekilde karşılaştırma yapmanın kısıtlılıkları vardır, bunlar; çocuğun neden evlatlık verildiği ile ilgili etkenlerin ve evlat edinen aile üzerindeki zor bir çocuk yetiştirmenin etkilerinin hastalık oluşumuna katkısını ayırmadaki güçlüklerdir (141).

Evlat edinme çalışmalarını incelersek yapılmış olan üç çalışmadan ikisi biyolojik ebeveynin depresyon yaşamış olması durumunda MDB geliştirme riskinin, evlatlık edinildiği ortamdan bağımsız olarak, önemli ölçüde yüksek olduğu yönündedir (143). Bu, MDB gelişiminde ana bileşenin genetik olduğuna işaret etmektedir, ancak bahsedilen çalışmaların sınırlı istatistik güce sahip olmaları kalıtsal riski değerlendirmede bir yetersizlik yaratmaktadır (144). MDB'nin incelendiği evlat edinme çalışmalarından Knorring ve arkadaşlarının çalışmasında MDB oluşumunda genetik etki bulunamamıştır (145). Cadoret ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 443 evlat edinilmiş birey incelenmiş (146), erkeklerde evlatlık verilen ailede bir alkol bağımlısının olması durumunda, kadınlarda ise evlat edinilen kişi 19 yaşından önce

evlatlık alan ebeveynlerden birini kaybettiğinde veya evlatlık alan ailede davranış problemleri olan birinin varlığında depresyon riskinin arttığı saptanmıştır. Sonuçlar göstermektedir ki, evlatlık verilen grupta 18 yaşından önce yaşanan çevresel faktörler depresyon için belirleyici olmaktadır.

Sitogenetik Çalışmalar

Bu tip çalışmalarda in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak genlerin hangi kromozom bandında yerleştiği bulunur ve kromozomlardaki kırık noktalar üzerinden genlerin haritalaması yapılır (140). Ayrıca hastalıkla ilişkili kromozomlardaki yapısal anomalileri ortaya koyar.

Moleküler Genetik Çalışmalar

Moleküler genetik çalışmalarda genlerin lokuslarının saptanabilmesi amacıyla polimorfik nitelikteki belirleyiciler (markerlar) kullanılmakta ve bu marker bilgileri üzerinden bir dizi karmaşık istatistik analiz ile genlerin en olası lokalizasyonları tespit edilmektedir. Bunlar, bağlantı ve ilişkilendirme analizleri ile belli bir fenotipin kalıtımını etkileyen genleri belirlemeyi, genin neden anormal işlediğini bulmayı hedefleyen çalışmalardır. Bu amaçla genleri tespit etme işine “Gen Haritalama” denmektedir. Gen haritalama çalışmalarında kalıtım kalıbı mümkün olduğunca kesin olarak belirlenmelidir. Kalıtım kalıbı, soy ağaçları incelenerek, aileye ait verilerin belli kalıtsal geçiş modellerine uyup uymadığına göre belirlenmektedir (140). Klasik olarak 4 tip kalıtım modeli mevcuttur:

- **Tek majör lokus modeli:** Taşıyıcı iki allel vardır, bunlar A ve a'dır ve genotipleri AA, Aa, aa'dır (dominant, resesif veya X'e bağlı olb.). Mendeliyan kalıtım gösterir. Örnek olarak: Retinitis pigmentosa, Duchene distrofi, Huntington hastalığı, vb.
- **Multilokus modeli:** Bu model çevresel faktörlerin desteği olan veya olmayan birçok lokus tarafından kalıtılan hastalık modellerini içerir. Örneğin, hipertansiyon, geç başlangıçlı Alzheimer tipi demans, multiple sklerozis ve psikiyatrik bozukluklar bu yolla kalıtılır.
- **Multifaktöryel model:** Çoklu-genli kalıtım vardır, fakat her birinin etkisi düşük düzeydedir. Çevresel olayların da etkileşimi ile yatkınlığı olan bireylerde fenotip ortaya çıkar. (Zekâ, mizaç, vb.)

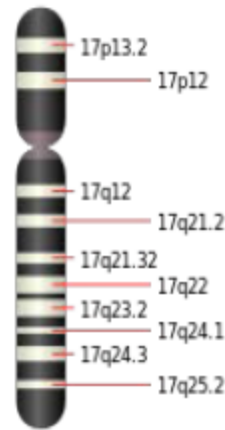
- **Miks model:** Tek majör lokus modeli ile multifaktöriyel modelin birleşimi ile ortaya çıkan modeldir. Ankilozan spondilit ile insüline bağımlı diyabetin bu yolla kalıtıldığı belirtilmektedir.

Çoğu psikiyatrik bozukluğun geçişi klasik mendeliyen kurallara uymaz. Bu nedenle klasik mendeliyen kalıtımı olan hastalıklarda çok iyi sonuç veren moleküler genetik araştırmalar psikiyatrik bozukluklarda aynı düzeyde sonuç verememektedir. Psikiyatrik bozukluklar için düşünülürse tek bir majör genin etkisinden ziyade küçük etkili pek çok genin bir arada etkisi söz konusudur. Üstelik çevresel etkenler de önemlidir ancak tüm bunlar belli bir eşiği aştığında hastalığa neden olmaktadır (141).

2.3. Majör Depresif Bozuklukta 5-HTTLPR Polimorfizmi

2.3.1. 5-HT Taşıyıcısı ve İşlevi

5-HT beyin sinapslarına salındıktan sonra presinaptik nöronal membranlarda lokalize olmuş Na⁺ ve Cl⁻ iyonlarına bağımlı yüksek afiniteli serotonin transporter (5-hidroksitriptamin transporter, 5-HTT, SERT, *SLC6A4*) protein adı verilen bir madde aracılığıyla sinaptik boşluktan etkin şekilde temizlenir (9, 10, 11). Son yıllarda moleküler biyolojinin ilerlemesiyle 5-HTT geninin yapısı ve işleyişi hakkında kayda değer bulgular elde edilmiştir. 31 kb uzunluğundadır ve 14 ekzon içermektedir, *SLC6A4* gen koduyla, kromozom 17q11.1-q12'ye haritalanmıştır (12). 5-HTT geninin 17. kromozomdaki yeri **Şekil 4**'te gösterilmiştir (19).



Şekil 4. Kromozom 17 yapısı

Daha önceki bölümde erişkin insan beyinde serotonerjik rafe nöronlarının beyin birçok bölgesine uzandığından ve duygu, biliş ve motor fonksiyonlarda rol oynadığından

bahsedilmişti. 5-HT, birçok presinaptik ve postsinaptik reseptör alttıpi ile son derece karmaşık nöral iletişim sistemi içinde bir ana kontrol nörotransmitteri gibi etki ederken presinaptik nöronlarda hücre içine tek bir protein, 5-HTT, tarafından taşınmaktadır. Bu durum fonksiyonel bir darboğaz oluşturmaktadır (147). 5-HTT, 5-HT'yi sinaptik aralıktan hücre içine alarak postsinaptik reseptör aracılı sinyal iletiminin şiddeti ve süresini belirlemekte, dolayısıyla nörotransmisyon işleminde ana rol oynamaktadır. Aynı zamanda antidepresan ilaçların (ör. klomipramin, fluoksetin), iştah kesici ilaçların (ör. D-Fenfluramine, redux), keyif verici maddelerin (ör. MDMA, extacy) hedef bölgesidir.

2.3.2. Polimorfizm

Canlılarda genetik bilgi DNA üzerinde kodlanmaktadır. DNA, gen adı verilen ve belirli bir özelliği kodlayan birçok bölgeden ve dört çeşit nükleotidin (A, T, G ve C) doğrusal dizisinden oluşmaktadır. Genler, ekzonlar ve intronlar olmak üzere başlıca iki bölümden oluşmaktadır. Ekzonlar, proteine dönüşen ve ifade bulan gen parçalarıdır. Genetik bilgi RNA aracılığıyla taşınırken ekzon kısımları korunur, intron kısımları kesilip atılır. Nükleotid dizilerinde fiziksel veya kimyasal dış etkenlerin varlığında bozulmalar olabilmektedir. Bu bozulmalar ekzon kısmında olursa buna mutasyon denir. Ekzon kısmı genin ifade bulan kısmı olduğundan fenotipik değişikliğe yani, hastalığa neden olur. Ancak bazen bu bozulmalar intron bölgesinde de meydana gelebilir. Bu kısımlardaki değişiklikler proteine dönüşmediği için hastalık yaratma potansiyeli yoktur. Fenotipik değişikliğe yol açmayan bu değişikliklere polimorfizm veya allelik varyant denir ve bu değişiklikler, her insanın DNA'sının bir diğerinden farklı olmasını sağlamaktadır (148). Mutasyonların toplumda görülme sıklığı %1'den azdır. Eğer belirli bir genetik varyasyon %1'den daha fazla sıklıkta görülüyorsa o zaman polimorfizmden söz edilir. Mutasyonlar hastalığa neden olabilirken polimorfizmlerin daha çok hastalığa yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (149).

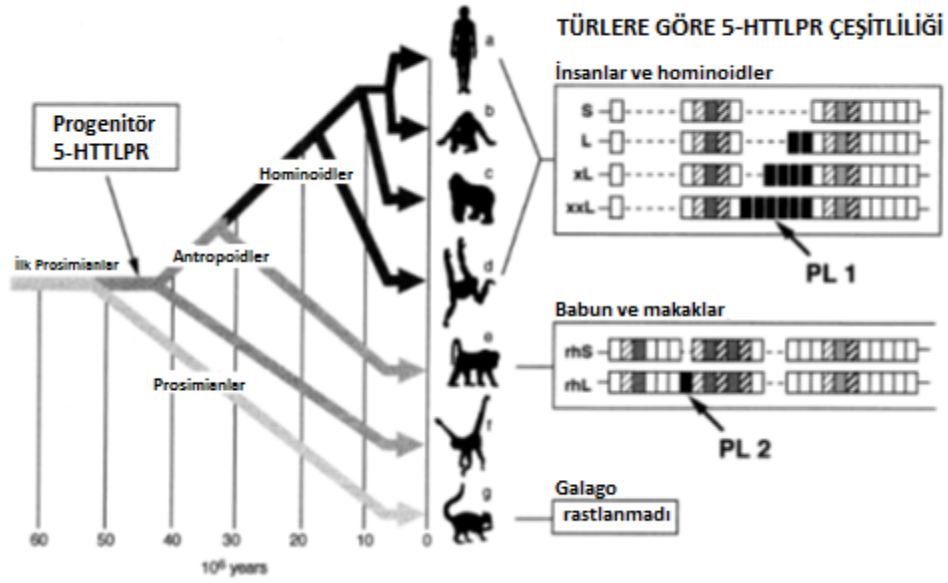
Polimorfik değişiklikler çok çeşitli tiplerde olabilmektedir. En sık görüleni tekrarlayan baz çifti sayılarının değişiklikleriyle oluşanlardır. Tekrarlayan ikili DNA dizileri tekrar sayılarına göre üç alt tipe ayrılır; bunlar satellit, mikrosatellit ve minisatellit olarak adlandırılırlar. Satellit DNA'lar 171 baz çifti içerir. Minisatellit DNA parçaları ise 9-80 baz çifti içermektedir ve "Variable Number of Tandem Repeat" (VNTR) olarak adlandırılırlar. Mikrosatellit parçaları ise 1-6 baz çiftinden oluşur ve "Short Tandem Repeat" (STR) olarak da bilinirler. Bu baz çiftlerinin tekrar sayıları kişisel farklılıklar göstermektedir. Bir diğer polimorfizm "Restriction Fragment Length Polymorphism" (RFLP) olarak adlandırılmaktadır. Bu

polimorfizm de DNA'nın belli noktalardan kesilmesine yarayan restriksiyon enzimlerini tanıyan sekanslardaki değişikliklerdir. Buna bağlı olarak DNA'lar farklı uzunlukta kesilmektedir. Eğer polimorfizm tek bir baz değişimi sonucu oluşuyorsa buna da tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotid Polymorphism, SNP) denmektedir (150). Ayrıca pek çok baz çiftini etkileyen insersiyon ya da delesyon şeklinde de polimorfik varyantlar oluşabilir (151). Bu tezde serotonin taşıyıcısı polimorfizmi incelenecektir.

2.3.3. 5-HTT Polimorfizmleri

Mutasyon, DNA dizilimindeki değişiklik sürecidir. DNA dizilimindeki lokusta en az iki allelde 0,01'den daha fazla olan allelik varyantlara polimorfizm denir. 5-HTT geni için iki polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlardan biri araştırmamızın kapsamı içinde olan 5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR) 44 baz çiftlik (bç) GC (Guanin, Sitozin) zengin bir dizinin farklı sayıda insersiyon/delesyon tekrarına bağlı olarak tanımlanan polimorfizmdir. Eğer 44 bç'lik tekrar dizisi 14 kez yinelenirse Short (S, kısa), 16 kez tekrarlanırsa Long (L, uzun) olarak adlandırılan alleller meydana gelir. İnsan genomunda bulunan allelerin çoğu 14 ya da 16 tekrarlı bç'lerden oluşmakta, 18 ve 20 tekrarlı dizilere ise nadiren rastlanmaktadır (147).

5-HTTLPR'nin çeşitleri, hominoidlerde (insan ve insansı maymunlar, kuyruksuz maymunlar) ve antropoidlerde (maymunlar) bulunur ancak prosimianlarda (yarı maymun) bulunmaz. 5-HTTLPR'nin insanlarda ve simian (insana benzeyen) primatlarda bulunuyor olması bu gen sekansının yaklaşık 40 milyon yıl önce genoma dahil olduğunu düşündürmektedir (147). Hominoidlerde varyasyonlar tek bir lokustan kaynaklanmaktayken, rhesus makaklarında ikinci bir lokus daha keşfedilmiştir. Orangutan, goril ve şempanze gibi büyük maymunlarda 18 ve 20 tekrar dizilerinin olduğu allelik varyasyonların daha sık olduğu saptanırken rhesus makaklarında 21 tekrar dizilerinin olduğu varyasyona da rastlanmıştır. Bu genotipin evrimsel süreci **Şekil 5**'te gösterilmiştir.

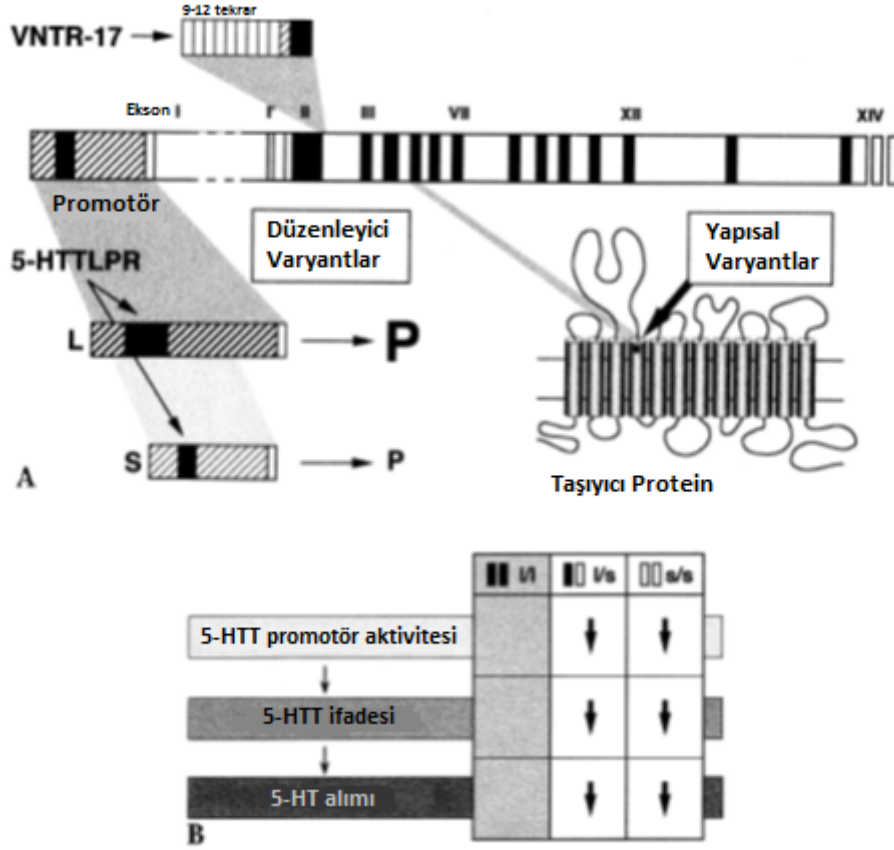


Şekil 5. Türler arası 5-HTT geni ile ilgili polimorfik bölge (5-HTTLPR)

5-HTTLPR'nin fonksiyonel 5-HTT üretimi ile dolaysız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir: Lenfoblast hücrelerinde 5-HTTLPR genotipi, 5-HTT gen transkripsiyonu ve 5-HT geri alım aktivitesi karşılaştırılmış, homozigot L alleleline sahip bireylerde, S/L veya S/S genotipine sahip bireylere kıyasla daha fazla 5-HTT mRNA düzeyleri saptanmıştır. Buna ek olarak, imipramine duyarlı 5-HT geri alımı, homozigot L formu varlığında iki kat daha yüksek tespit edilmiştir (147). 5-HTTLPR'nin uzun alleleline sahip kişilerde transkripsiyonel aktivite üç kat daha fazladır (22).

5-HTTLPR genotipinin 5-HTT ifadesi üzerine etkisi postmortem insan beyni üzerinde araştırılmış, beyin sapı rafe çekirdeklerinde S/L ve S/S formuna sahip bireylerde daha düşük mRNA konsantrasyonları ölçülmüştür (152).

5-HTT gen polimorfizmleri analiz edildiğinde, intron 2 bölgesinde 17 baz tekrarından oluşan ve VNTR (variable number of tandem repeat) olarak adlandırılan bir polimorfik bölge daha bulunmuştur (147). Bu polimorfik bölgenin iki ana varyantı tanımlanmıştır; bunlar 10 ve 12 tekrar dizinli formlarıdır, nadir olarak 7 ve 9 tekrar dizinli olan varyantları da saptanmıştır (Şekil 6). Dokuz tekrarlı allelin unipolar depresyonla ilişkili olduğuna dair bir çalışma olsa da (153) daha geniş çaplı çalışmalarda allel 12 ve bipolar bozukluk arasında bağlantı olduğu düşünülmüştür (154, 155, 156).



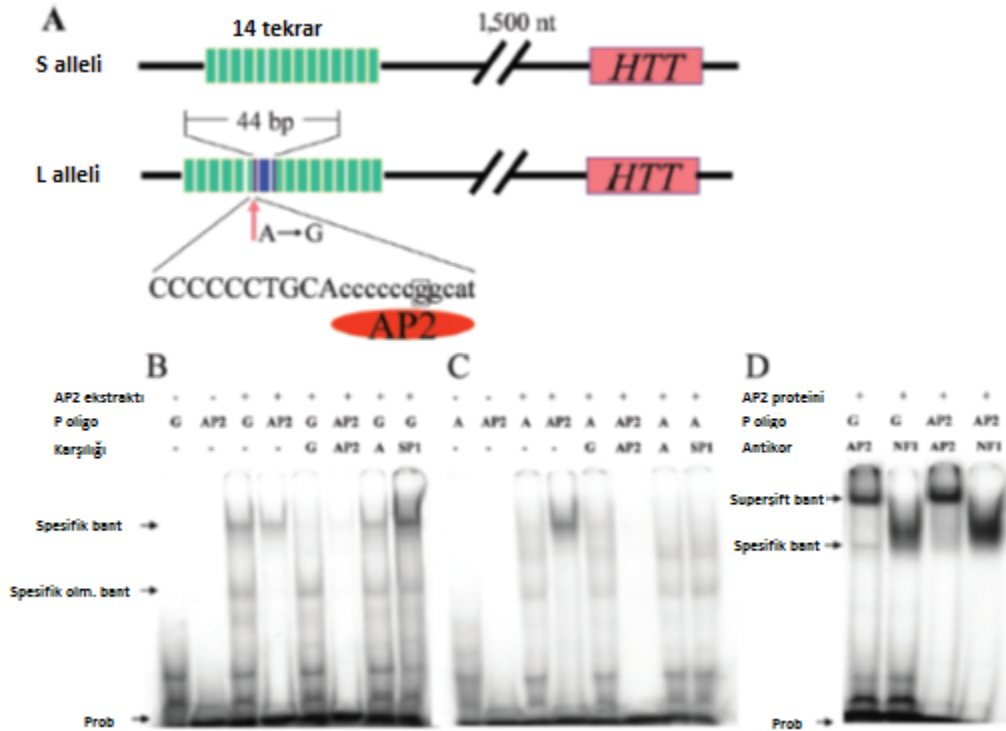
Şekil 6. 5-HTT geninin yapısal ve düzenleyici varyantları

5-HTTLPR'nin birçok genetik varyasyonu bilinmesine rağmen şimdiye kadar fonksiyonel olarak biallelik kabul edilmiştir. Beyaz ırka mensup insanlarda L allel frekansı ~0,60, S alleli frekansı ise ~0,40 bulunmuştur (12). Almanya'da yapılan tarama çalışmasında L allelinin frekansı 0,60, S allelinininki 0,40 (13); İtalya'da L allelinin frekansı 0,57, S allelinininki 0,43; İngiltere'de L allelinin frekansı 0,55, S allelinininki 0,45 (157); Avrupa kökenli Amerikalılarda L allelinin frekansı 0,53, S allelinininki 0,47, Afrika kökenli Amerikalılarda L allelinin frekansı 0,66, S allelinininki 0,26 (9); İspanya'da L allelinin frekansı 0,57, S allelinininki 0,43 (158, 159); Fransa'da L allelinin frekansı 0,61, S allelinininki 0,29 (160); Libya'da L allelinin frekansı 0,52, S allelinininki 0,46, Tunus'da L allelinin frekansı 0,53, S allelinininki 0,43, Fas'da L allelinin frekansı 0,51, S allelinininki 0,49, İsrail'de L allelinin frekansı 0,44, S allelinininki 0,56 olarak saptanmıştır (21). Japonlarda L/L genotip frekansı beyaz ırka göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (161, 162, 163). Ülkemizde yapılan bir polimorfizm taramasında ise 121 sağlıklı kişinin 5-HTTLPR polimorfizmine bakılmış, bireylerin %29,8'inde L/L, %38,8'inde S/L ve %31,4'ünde S/S genotipi saptanmıştır (20). L allelinin gen frekansı 0,49 iken S allelinininki

0,51 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmanın örnekleminde belirlenen 5-HTTLPR polimorfizm frekansları, Fas ve İsrail'de yapılan çalışmaların sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

Yukarıda belirtildiği gibi S alleli daha düşük 5-HTT mRNA üretimine ve hücre zarında daha düşük 5-HTT düzeylerine yol açarken in vivo çalışmalar L allelinin trombositlerde daha yüksek 5-HTT düzeyleriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir (152, 164, 165). Ayrıca S allelinin fonksiyonel olarak daha baskın olduğu bulunmuştur (147, 166). Bu bilgi sonraki çalışmalarda S/S ve S/L genotiplerinin aynı alt grupta değerlendirilmesi eğilimine neden olmuştur (27, 167).

5-HTTLPR'nin birçok tek nükleotit varyantı da (SNP, single-nucleotide variant) saptanmıştır. Aralarında öne çıkan 6. nükleotitinde A/G değişiminden kaynaklı L_A ve L_G formunda fonksiyonel olarak ikiye ayrılan L allelidir. L_G formunun, S alleli ile aynı işlevselliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Şekil 7'de 5-HTTLPR'nin L allel tek nükleotit polimorfizmi şematik olarak gösterilmiştir (166).



Şekil 7. 5-HTTLPR L allel tek nükleotit polimorfizmi şematik gösterimi

Hu ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada, farklı etnik gruplardan 2998 kişinin S ve L allellerine ek olarak L_A ve L_G allel frekansları ölçülmüştür (166). Elde edilen

genotip ve allel frekansları **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Bu tabloya göre, S allelinin frekansı Afrika kökenli bireylerde en düşüktür. En yüksek S alleli frekansı Kuzey Amerika yerlilerinde bulunmuştur. S:L_A:L_G oranı beyaz ırkta 4:5:1, Afrika kökenli Amerikalılarda 2.5:5:2.5, Kuzey Amerika yerlilerinde 2:1:0 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3. Farklı etnik gruplarda HTTLPR genotipi ve allel frekansları dağılımı

Popülasyon	N	Genotip Frekansı						Allel Frekansı		
		SS	SL _A	SL _G	L _A L _A	L _A L _G	L _G L _G	S	L _A	L _G
Finli beyazlar	771	.15	.44	.08	.24	.09	.01	.40	.51	.09
ABD beyaz grup 1	297	.16	.33	.09	.26	.14	.03	.37	.49	.14
ABD beyaz grup 2	286	.12	.37	.08	.22	.18	.02	.35	.50	.15
Ova yerlileri	456	.42	.47	.01	.09	.01	.00	.66	.33	.01
Güney-batı yerlileri	564	.42	.43	.01	.13	.01	.00	.64	.35	.01
Afrika kökenli ABD	624	.07	.25	.12	.27	.23	.06	.25	.51	.24

2.3.4. Serotonin Taşıyıcısı Polimorfizmleri ve Depresyon İlişkisi

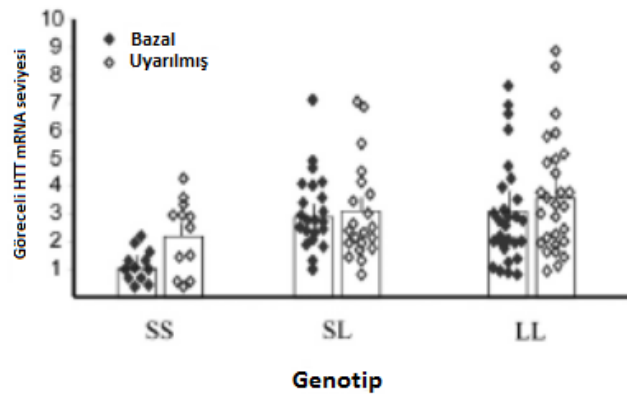
Daha önce belirtildiği gibi MDB, birçok genetik ve genetik olmayan faktörün karmaşık etkileşimi sonucu oluşan ve her bir faktörün hastalık oluşumunda görece çok küçük etki yaptığı bir bozukluktur (168) ancak özellikle son 15 yılda 5-HTT gen polimorfizmlerinin MDB oluşumundaki rolünü inceleyen pek çok araştırma yapılmıştır. Bu bölümde söz konusu araştırma bulguları özetlenecek, diğer psikiyatrik bozukluklarda elde edilen bulgulara kısaca değinilmeye çalışılacaktır.

Kuramsal olarak 5-HTTPLR'nin az çalışan formuna yani, kısa alleleline (S) sahip bireylerde sinaptik aralığa salınan 5-HT hızlı bir şekilde hücre içine alınamadığı için serotonerjik nöronların çevresinde 5-HT miktarı artıyor olabilir ve bu da somatodendritik 5-HT1A reseptör aracılı geri-bildirim yoluyla tüm serotonerjik iletide yavaşlamaya neden oluyor olabilir. Diğer yandan, kronik antidepresan kullanımı 5-HT1A ve 5-HT1B reseptör aracılı geri-bildirim yoluyla terminal 5-HT düzeylerini arttırmaktadır. Bu otoreseptörlerin ve 5-HTT'nin, 5-HT geri alım blokajı aracılığı ile eşzamanlı olarak antagonize edilmelerinin antidepresan etkinliği hızlandırabileceği düşünülmektedir (147).

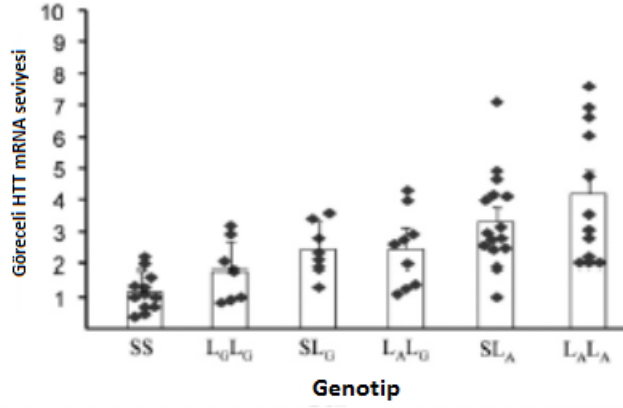
Depresyon hastalarının birinci derece akrabalarında 5-HTT fonksiyonunun düşük olacağı hipotezinden yola çıkılarak yapılan ikiz çalışmalarında, 5-HTT işlevinin genetik olarak kontrol edildiği saptanmıştır (1, 169). Kalıtımın depresyon oluşumundaki etkisi yaklaşık olarak %37 bulunurken bu durumdan farklı 5-HTT gen ifadelerinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Mizaç özelliklerindeki fenotipik farklılıkların birbirinden bağımsız iki grupta

araştırıldığı bir diğer çalışmada ise anksiyetenin ve depresyonun ortaya çıkışında 5-HTTLPR polimorfizminin etkisi olabileceği bildirilmiştir (12). İkiz çalışmalarında, fonksiyonel 5-HTT'deki allelik varyasyonlar ile nörotizm, zarardan kaçınma ve anksiyeteye dair kişilik özellikleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (170). Bunu izleyen birçok çalışmada da 5-HTT ile anksiyete ve duygudurum bozuklukları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (64, 161, 162, 163, 171, 172, 173, 174), S/S taşıyıcılarının akrabalarında depresyon sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (175). Dorado ve arkadaşları 70 MDB hastasıyla 142 sağlıklı kontrolü 5-HTTLPR ve CYP2C9*3 polimorfizmleri açısından karşılaştırmışlar (176), MDB grubunda S allel taşıyıcılarını kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. CYP2C9*3 alleli de depresyon grubunda daha yüksektir. Her iki polimorfizmin depresyon grubunda yüksek çıkması bu polimorfizmlerin MDB açısından risk oluşturduğunu düşündürmüştür. 5-HTTLPR S allel taşıyıcılarının SSGİ tedavisine daha dirençli olduğu da belirtilmektedir (177, 178, 179, 180, 181). Yine S allelinin mevsimsel affektif bozukluk için risk faktörü olduğu gösterilmiş (182), S allelinin bir veya iki kopyasına sahip olmakla intihar girişimi arasında da anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (183). Duygudurum bozukluğu olan bireylerle yapılan iki çalışmada, hem bipolar hem de unipolar grupta S/S alleli daha fazla saptanmıştır (23, 184).

5-HTT mRNA düzeyleri yaş ortalamaları 37,6 olan 62 Finli beyaz ırka mensup kişiden alınan lenfoblastoid hücrelerde ölçülmüş, örneklem grubu 30 erkek, 32 kadından oluşmaktadır (166). Bu kişiler arasında alkol kullanım bozukluğu antisosyal kişilik bozukluğu, depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukları olanlar da vardır. 5-HTT mRNA düzeyleri çoktan aza doğru L_A/L_A , S/L_A , L_A/L_G , S/L_G , L_G/L_G , S/S olarak sıralanmıştır. Bulgular **Şekil 8** ve **Şekil 9**'da gösterilmiştir.



Şekil 8. Bi-allelik modelde genotiplere göre 5-HTT mRNA düzeyleri



Şekil 9. Tri-allelik modelde genotiplere göre 5-HTT mRNA düzeyleri

Hu ve arkadaşlarının daha geniş örnekleme sahip çalışmalarında ise 169 obsessif kompulsif bozukluğu (OKB) olan birey 253 sağlıklı kontrolle 5-HTTLPR polimorfizmleri açısından karşılaştırılmıştır (185). OKB grubunda L_A alleli anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. 5-HTTLPR'nin OKB ile genotip ve allel bazlı ilişkisi **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 5-HTTLPR'nin genotip ve allel bazlı olarak OKB ile ilişkisi

Grup, Ölçülen Frekans, Genotip veya Allel	OKB vakaları (n = 169)	Kontrol (n = 253)
S, L_A ve L_Q allelleri:		
Genotip frekansları:		
SS	.21	.16
SL_A	.34	.47
SL_Q	.03	.08
L_QL_Q	.01	.02
L_AL_Q	.07	.08
L_QL_A	.34	.19
Allel frekansları:		
S	.38	.44
L_Q	.06	.10
L_A	.56	.47
Allele expression grouping:		
Genotype frequency ^a :		
SS, SL_Q , L_QL_Q	.25	.26
SL_A , L_AL_Q	.41	.55
L_AL_A	.34	.19
Allele frequency ^b :		
SL_Q	.45	.53
L_A	.55	.47

Not: HTTLPR L_A (yüksek ifade) alleli ve L_AL_A (en yüksek ifade) genotipi OKB vakalarında daha az görünüyor. L_Q ve S allelleri HTT ifadesi olarak eşdeğer olduğu için, bu alleller gruplanarak L_A alleli ile karşılaştırılmıştır ve genotip ve allel bazlı bağlantı ortaya çıkartılmıştır.

^a $\chi^2 = 24.7$ (5 df); $P = .0001$.

^b $\chi^2 = 6.69$ (2 df); $P = .035$.

^c $\chi^2 = 13.6$ (2 df); $P = .0011$.

^d $\chi^2 = 5.32$ (1 df); $P = .021$.

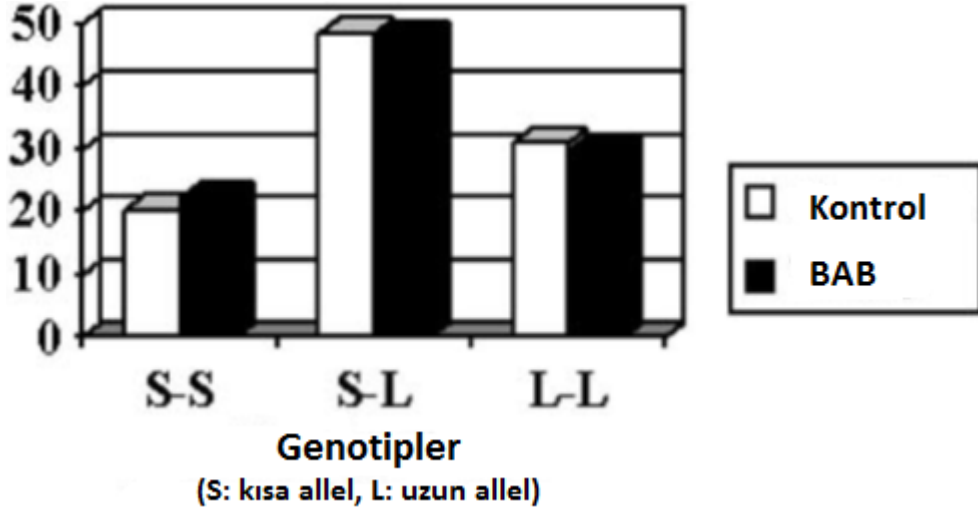
Bu çalışmaların sonuçlarıyla uyuşmayan araştırma bulguları da vardır (186). Örneğin, Frisch ve arkadaşları MDB olan 102 kişi ile 172 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında 5-HTTLPR gen polimorfizmi ile MDB arasında bir ilişki saptayamamışlardır (187). Benzer şekilde Olivieira ve arkadaşları da duygudurum bozuklukları ile 5-HTTLPR gen polimorfizimleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (188). Serreti ve arkadaşları ise S/S ve S/L genotipiyle anksiyete semptomları arasında bir bağlantı bulmakla birlikte toplam depresif semptomatoloji ile bir ilişki belirlememişlerdir (189). Matsushita ve arkadaşları Japon popülasyonunda aynı genotipleri panik bozukluk için araştırdıklarında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (162). Vincent ve arkadaşları ise bipolar hastalarda heterozigot formun belirgin olarak daha az bulunduğunu bildirirken (190), Furlong ve arkadaşları unipolar ve bipolar hastalar arasında S allel sıklığı açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır (191).

Öte yandan, ailede depresyon öyküsü olan sağlıklı kadınlarla yapılan bir çalışmada davranışsal yanıt, triptofan azalması ve 5-HTTLPR ilişkisi incelenmiş (192), pozitif aile öyküsü ile S alleleline sahip kişilerin triptofan azalması sonrasında depresyon gelişimine daha yatkın oldukları bildirilmiştir. Görüldüğü gibi depresyon gelişiminde S varyantın biyolojik olarak kanıtları elde edilmesine rağmen MDB ve sağlıklı bireylerle yapılan vaka-kontrol çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Etnik heterojenite ve küçük örneklem grupları bu çelişkili sonuçlara neden olmuş olabilir. Hoefgen ve arkadaşlarının (193) etnik olarak homojen, güçlü örneklem sayısına sahip, sistematik ve iyi tanımlanmış hasta ve kontrol grubu kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmanın genetik analiz sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir. MDB grubunda S allel sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

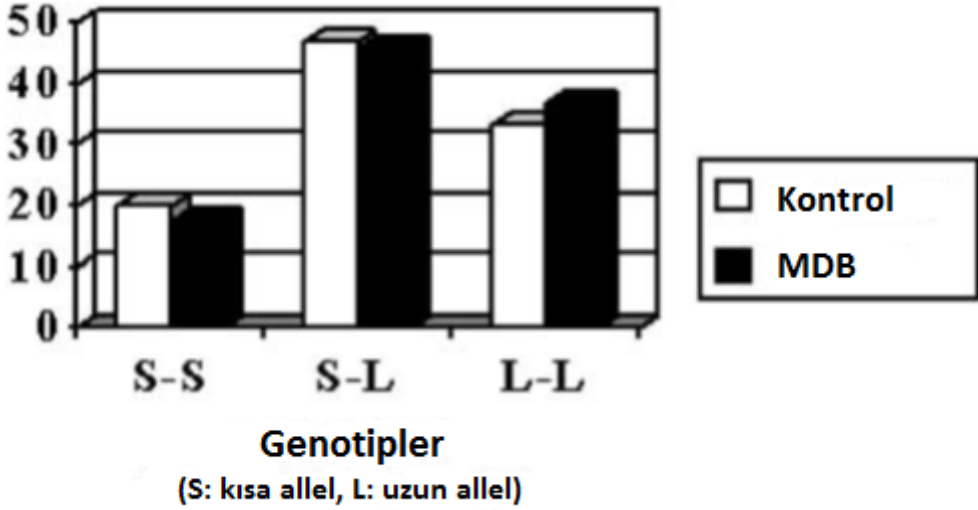
Tablo 5. Hoefgen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki 5-HTTLPR genotip dağılımı

	Genotipler			Alleller	
	LL	LS	SS	L	S
Sağlıklı Kontrol Grubu (n=827)	294 (35.5%)	406 (49.1%)	127 (15.4%)	994 (60.1%)	660 (39.9%)
MDB Vakaları (n=462)	141 (30.5%)	222 (48.1%)	99 (21.4%)	504 (54.5%)	420 (45.5%)

Mendlewicz ve arkadaşlarının Avrupa'da çok merkezli olarak yürüttükleri benzer titizlikte hazırlanmış, geniş örneklem grubuna sahip çalışmalarında ise 5-HTTLPR polimorfizmi ile Bipolar, MDB ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiş, alt gruplara göre incelendiğinde de sonuç değişmemiştir (Şekil 10 ve Şekil 11) (26).



Şekil 10. Mendlewicz ve arkadaşlarının bipolar ve kontrol grubu için genotip dağılımı



Şekil 11. Mendlewicz ve arkadaşlarının unipolar ve kontrol grubu için genotip dağılımı

Lopez ve arkadaşları (194) bu çelişkili görünümü çözebilmek için gerçekleştirdikleri meta-analize MDB ile ilişkili olabilecek genleri araştıran çalışmalarını dâhil ederek 18 gendeki 20 polimorfizmi dahil etmişler ve aralarında 5-HTTLPR'nin de olduğu 5 polimorfizmin MDB ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içerisinde olduğunu göstermişlerdir: Üç çalışmada S allelinin MDB için yordayıcı bir faktör olduğu belirlenmiştir (23, 25, 193). Bu meta-analizden önce yapılan üç meta-analizde de 5-HTTLPR incelenmiş (191, 195, 196), yalnız birinde MDB ile 5-HTTLPR arasında bir bağlantı saptanmıştır.

Sonuç olarak 1978'de depresyon ve polimorfizm arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk vaka-kontrol çalışması yayınlandığından beri birçok genetik çalışma gerçekleştirilmiş (197), ne var ki bu

tür araştırmaların sayıca artması MDB ile şüpheli genler arasında kesin bir ilişki oluşturamamıştır. Bu durumun ilk açıklaması, çalışma deseni, çalışılan örneklem ve MDB tanı lutleri gibi çalışmalar arasında varolan yöntemsel farklılıklar olabilir. Bu, çalışmaların birbirleriyle kıyaslanmalarını doğal olarak güçleştirecektir. İkinici açıklama, birçok çalışmanın örneklem büyüklüğünün yetersizliği ile istatistiksel gücünün hastalığın oluşumuna etkisi çok düşük olan şüpheli genlerin anlamlı etkilerini ortaya çıkarmada etkisiz kalmasıdır.

2.4. Majör Depresif Bozuklukta 5-HTTLPR ve evre Etkileşimi

Yaşam boyunca, tehdit, kayıp, aşağılanma veya yenilgi gibi stresli olayların depresyonun oluşmasını ve seyirini etkilediği gösterilmiştir (198, 199, 200, 201). Ancak stresli bir yaşam süren herkes depresyona girmemektedir. Depresyon için *Diathesis Stress* modeli bir kişinin stresli olaylara karşı duyarlılığının genetik yapısına bağlı olduğunu öngörmektedir. Belli bir genin veya genlerin stresli yaşam olaylarının etkisini şiddetlendirdiği veya koruyucu olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte davranışsal genetik araştırmalar göstermektedir ki, stresli olaylardan sonra MDB oluşma sıklığı yüksek riskli genetik yapıya sahip bireyler arasında artmaktadır (202, 203, 204). Gen-evre ilişkisini değerlendiren araştırmalara örnek olarak 3 ayrı çalışmanın sonuçları burada özetlenecektir: Birinci çalışmada, sağlam farelere (5-HTT +/+) kıyasla bozuk 5-HTT'ye sahip farelerden homozigot ve heterozigot (5-HTT -/- ve +/-) kalıtıma sahip olanların strese maruz kaldıklarında daha çok korku davranışı sergiledikleri ve daha yüksek ACTH seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir. Strese maruz kalınmadığı durumlarda ise genotipler arasında bir farklılık saptanmamıştır (205). Rhesus makaklarında yapılan ikinci çalışmada, S allele sahip olanlarda stresli koşullar altında büyümenin azalmış serotonerjik aktivite (düşük BOS 5-HIAA düzeyleri) ile ilişkili olduğu, normal koşullar altında yetişenlerde böyle bir bulgunun saptanmadığı bildirilmiştir (206). Nörogörüntüleme alışması olan ncde ise örneklem grubuna korkutucu uyarılar gösterilmiş, S allelin 1 veya 2 kopyasına sahip bireylerin amigdalalarında homozigot L allele sahip bireylere göre daha yüksek düzeyde nöronal aktivite gözlenmiş, strese verilen yanıtın 5-HTTLPR polimorfizmi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (167). Söz konusu araştırmaların bulguları ışığında, 5-HTT geninin MDB ile doğrudan ilişkili olmasa bile strese karşı serotonerjik yanıtı düzenliyor olabileceği söylenebilir.

MDB'de 5-HTTLPR fonksiyonel polimorfizmi ile evre etkileşimini inceleyen en kapsamlı araştırmalardan biri Caspi ve arkadaşlarının çalışmasıdır (27). Araştırmacılar, 1037 çocuğu 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21 ve 26 yaşlarını baz alarak değerlendirmişler ve 847 çocuğu 26. yaşa

kadar izleyebilmişlerdir. Bireylerin 5-HTTLPR genotiplerine bakıldığında dağılım, S/S genotipi için n=147; %17, S/L genotipi için n=435; %51 ve L/L genotipi için n=265; %31'dir. Genotiplerin frekansı açısından cinsiyetler arası bir fark saptanmamıştır. Stresli yaşam olayları (işsizlik, ekonomik durum, barınma koşulları, sağlık ve ilişki sorunlarını ele alan 14 değişken), 21. ve 26. yaş aralığı dikkate alınarak analiz edildiğinde özellikle S allel taşıyıcılarında L/L taşıyıcılarına göre stresli yaşam olayları varlığında depresyon semptomlarında anlamlı artış bulunduğu belirlenmiştir. Ek olarak yine S allel taşıyıcılarında MDB geliştirme olasılığında belirgin artış ile birlikte çocukluk çağında olumsuz yaşam olayları ile MDB arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. S allel taşıyıcılarının çocukluk örselenme yaşantıları varlığında homozigot L/L bireylere göre MDB'ye daha yatkın oldukları saptanmıştır. S allel taşıyıcıları tüm örneklemin yalnız %10'unu oluştururken MDB tanısı konan 133 kişinin %23'ü S alleleline sahiptir. Dahası, 4 veya daha fazla stresli yaşam olayı ile karşılaşmış bireyler arasında S alleleline sahip olanların %33'ü MDB geliştirirken L/L homozigot taşıyıcıları için bu oran %17'dir.

2.4.1. Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları

Görüldüğü gibi genetik çalışmalara ek olarak psikiyatrik araştırmalar MDB'nin ortaya çıkışında psikososyal faktörlerin etkisi üzerinde yoğunlaşmakta ve gen-çevre etkileşimli modelleri irdelemektedir. Çevresel etmenlerin başında, çocukluk çağı örselenmeleri (travmaları) sayılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bir yetişkin tarafından ortaya konan ve çocuğun sağlığını, fiziksel ve ruhsal gelişimini olumsuz yönde etkileyen -kasıtlı ya da kasıtsız- her türlü davranışı çocuk istismarı olarak tanımlamaktadır. Yetişkinin niyetine değil; eylemin çocuk üzerinde yarattığı etkiye vurgu yapılmaktadır (207). Genel anlamda anne, baba ya da bakıcı gibi bir erişkin tarafından çocuğa yöneltilen, toplumsal kurallar ve profesyonel kişilerce uygunsuz ya da hasar verici olarak nitelendirilen, çocuğun gelişimini engelleyen ya da kısıtlayan eylem ve eylemsizliklerin tümü, çocuk istismarı ve ihmali olarak adlandırılabilir (208).

Şar ruhsal travmayı “olağan savunma düzenekleri ve baş etme yolları ile üstesinden gelinemeyecek denli ağır olan ve böylelikle stres boyutlarını aşan sarsıcı yaşantılar” olarak tanımlamaktadır (209). Bu yaşantılar kişinin ruhsal yapısı üzerinde özgül etkiler bırakır.

Çocukluk döneminde içinde bulunulan sosyal koşullar, ebeveynlerin yetiştirme tarzı, temel güven duygusunu zedeleyen tutumlar ve kişilik gelişimini olumsuz yönde etkileyen

davranışlar gibi dinamik etkenler ileride psikiyatrik bozukluklara yol açabilmektedir (210, 211). Diğer yandan, çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimleri irdeleyebilmek için yalnız istismarın değil, akran zorbalığına maruz kalmanın da hesaba katılması gerektiğini vurgulayan çalışmalar vardır: Akranlar tarafından zorbalığa maruz kalmanın erişkinlikte depresyon, anksiyete, sosyal izolasyon, psikoz ve intihar davranışını yordadığı bildirilmiştir (212, 213).

Örselenme Tipleri

Çocukluk çağı örselenmeleri şu şekilde gerçekleşebilmektedir: İhmal, fiziksel kötüye kullanım, cinsel kötüye kullanım ve duygusal kötüye kullanım. Genelde çocuk istismarının birçok farklı formu ve ihmal bir arada gözlenebilmektedir (214). Johnson ve arkadaşları, New York'ta 639 kişi ile yaptıkları epidemiyolojik çalışmada çocuklukta genel kötüye kullanım ve ihmal oranını %12 olarak bulurken %6,9 oranında fiziksel kötüye kullanım, %3,4 oranında cinsel kötüye kullanım, %6,1 oranında da ihmal tespit etmişlerdir (215). Ülkemizde yapılan araştırmalarda, %78 gibi bir oran ile duygusal kötüye kullanımın ilk sırada yer aldığı bildirilirken, fiziksel kötüye kullanım %24, cinsel kötüye kullanım ise %9 oranındadır (216).

- **Fiziksel Kötüye Kullanım**

En yaygın görülen ve tespit edilmesi en kolay istismar türüdür ve çocuğun sağlığını, gelişimini veya onurunu zedeleyecek şekilde, kaza dışı nedenlerle fiziksel güç kullanılması anlamına gelir (217). En sık dövme şeklinde görülür ve başvuru şekli genellikle ebeveyn tarafından nasıl meydana geldiği çok iyi açıklanamayan morarmalardır. Daha seyrek olarak ise yanıklar, kesiler, ısırık, zehirlenmeler, asfiksi ve boğulma görülebilir.

- **Duygusal Kötüye Kullanım**

Çocuğun, bakım veren kişiler tarafından olumsuz olarak etkilendiği tutum ve davranışlara maruz kalması, ilgi, sevgi ve bakımdan yoksun bırakılmasıdır (218). UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund-Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Yardım Fonu) duygusal istismarı çocuğun nitelik, kapasite ve arzularının sürekli kötülenmesi, sosyal ilişki ve kaynaklarla ilişkisinden sürekli yoksun bırakılması, çocuğun sürekli olarak insanüstü güçlerle, sosyal açıdan ağır zararlar verme veya terk etme ile tehdit edilmesi, çocuktan yaşına ve gücüne uygun olmayan taleplerde bulunulması ve çocuğun, topluma aykırı düşen çocuk bakım yöntemleri ile yetiştirilmesi olarak tanımlamıştır (219).

- **Cinsel Kötüye Kullanım**

Erişkinlerin kendi cinsel doyumları için çocuğu kandırmak, ikna etmek, zorlamak ya da mecbur bırakmak suretiyle yaptıkları tüm davranışlar cinsel kötüye kullanım olarak adlandırılır. Kötüye kullanımdan söz edebilmek için, kötüye kullanan ve kullanılan arasında en az 5 yaş fark olması gerektiği vurgulanmaktadır. Zorlama söz konusu olduğunda yaş farkına dair vurguya yer verilmemektedir (220). Saptanması diğer istismar türlerine göre en zor olan istismar tipidir (221). Cinsel istismar eylemi, çocuk veya ergenle biyolojik akrabalığı bulunan ve kanunen evlenmeleri yasaklanmış aile bireylerince gerçekleştirildiğinde “ensest” olarak adlandırılmaktadır (222). Tüm kültür ve sosyal sınıflarda gözlenen cinsel istismar, kısa ve uzun süreli psikolojik etkiler yaratan çok ciddi bir halk sağlığı sorunudur (223).

- **İhmal**

Kötüye kullanım ve ihmali ayıran önemli nokta kötüye kullanımın aktif, ihmalin ise pasif bir durum olmasıdır (207). Fiziksel, duygusal, eğitimsel ve tıbbi ihmal olarak karşımıza çıkabilir. On sekiz yaşından küçük bireylere gereken sağlık hizmetinin verilmemesi, çocuğun yalnız bırakılması, dışlanması, evden kovulması, gereken besinin ve temizliğinin sağlanmaması fiziksel ihmal olarak kabul edilir. Çocuğun psikolojik ihtiyaçlarına cevap vermeme, duygusal olarak ilgilenmeme, sosyal gelişimi için gereken desteği sağlamama, sosyal kuralları öğretmeme ise duygusal ihmaldir.

2.4.2. Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantılarının Depresyonla İlişkisi

Örselenmenin kişi üzerinde yaratacağı etkiler, örselenmeye maruz kalanın kişisel özellikleri kadar yaşadığı toplumun örselenmeye verdiği tepkilerle de ilişkilidir. Örselenme sonucu bireyin aile, okul, iş gibi yaşam alanları etkilenebilmekte, bu da olaya toplumsal bir boyut katmaktadır. Çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimler her zaman örselenmeye dönüşmez. Öte yandan, yaşanan deneyimin şiddeti, örselenen bireyin yaşı, ego gücü, aile yapısı ve çevre koşulları, bu gibi yaşantıları örseleyici bir sürece dönüştürebilir ve bütün bir yaşamını etkileyecek ruhsal sonuçlar doğurabilir (217).

Örselenme sonrası sık rastlanan durumlar umutsuzluk, çaresizlik duygularının oluşması, olaylara daha karamsar bakış açısının gelişmesi ve bunun sonucunda Erikson’un tanımladığı anlamda temel güven duygusunun oluşmaması veya derinden sarsılmasıdır. Bu etkilerin bireyde depresyona eğilimi belirgin biçimde artırdığı düşünülmektedir (224). Örneğin,

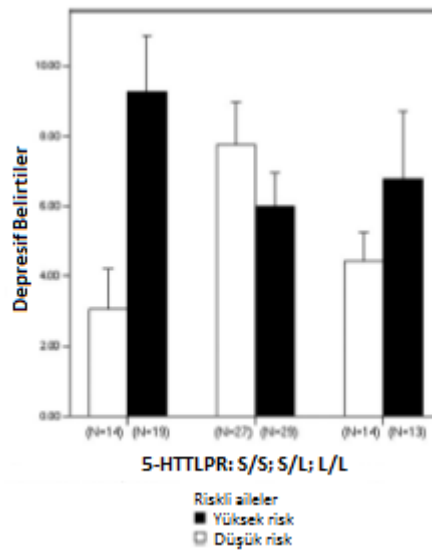
Shipman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anneleri tarafından fiziksel istismara uğrayan ve uğramayan çocukları duygu düzenleme stratejileri açısından incelemişler, istismar edilen çocukların duygu düzenleme stratejilerinin yeterli gelişmediğini, bu çocukların daha labil ve olumsuz duygulanıma sahip olduklarını belirlemişlerdir (225).

Çocukluk çağı örselenmelerinin depresyon ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmış, yineleyen depresif bozukluk ve dirençli depresyon riskini artırdığı (226), örselenme yaşantıları fazla olan bireylerde depresyonun erken başlangıçlı olduğu ve daha kötü seyrettiği, belirtilerin daha baskın, komorbiditenin daha fazla olduğu ve intihar davranışını artırdığı saptanmıştır. Çalışmaların büyük kısmında özellikle fiziksel ve cinsel istismara dikkat çekilmişse de son yıllarda duygusal ihmalin ve istismarın da depresyon etiyolojisinde önemli olduğunu vurgulayan araştırma sonuçları vardır. Örneğin, Gibb ve arkadaşları çocuklukta özellikle duygusal istismara uğrayan bireylerin anksiyete bozukluklarından çok depresif bozukluk geliştirdiklerini, fiziksel ve cinsel istismar durumlarında ise her iki psikiyatrik bozukluk için eşit risk bulunduğunu bildirmişlerdir (227). Yakın zamanlı bir diğer çalışmada bu bulgulara ek olarak duygusal ihmalin ve istismarın depresyonun kronikleşmesi ve intihar davranışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (228). Bailer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipokondriyak ve MDB'li bireylerle sağlıklı kontrolleri erken çocukluk dönemi örselenmeleri ve hastalık geliştirme riskleri açısından değerlendirmişler, MDB grubunda hipokondriyak ve sağlıklı gruba oranla daha fazla duygusal ve fiziksel istismar ile ihmal saptamışlardır (229).

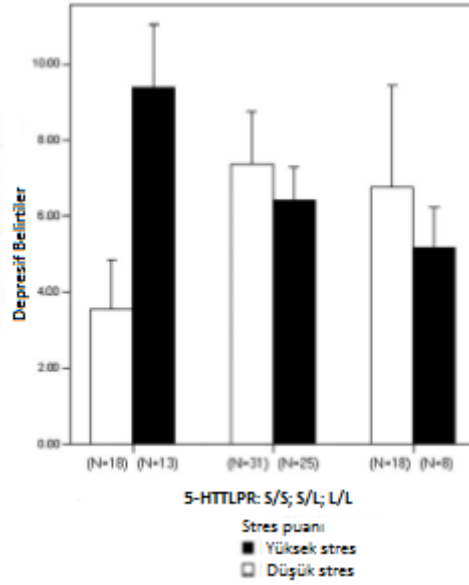
2.4.3. Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantıları ve Serotonin Taşıyıcısı İlişkisi

Bu alanda yapılan çalışmalardan bazılarında 5-HTTLPR ile çocukluk örseleyici yaşantılarının mevcut olumsuz yaşam olayları ve depresif semptomatoloji üzerindeki etkileri incelenmiş (230), çalışmaya klinik tanısı bulunmayan bireyler alınmıştır. Ayrıca, kişisel yetkinlik, iyimserlik eğilimi, kendine güven ve sosyal destek alanları değerlendirilmiştir. Genotip, riskli aile ve depresif semptomatoloji arasındaki ilişki incelendiğinde, genotip ile BDÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken riskli aileye sahip olanların BDÖ puanları daha yüksek bulunmuştur. S/S genotipine sahip olup erken dönem olumsuz çevresel koşullara maruz kalanların depresif semptomatoloji geliştirme riski daha yüksek saptanırken erken dönemde iyi bakım veren bir çevreden gelenler için bu risk anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**Şekil 12**). Benzer şekilde, S/S genotipine sahip bireylerin son 6 ay içerisinde stres yaratan durumlar ile karşılaştıklarında S/L ve L/L genotiplerine göre BDÖ puanlarının daha yüksek, buna karşın çocukluklarında olumlu deneyim yaşamaları durumunda BDÖ

puanlarının daha düşük olduğu görülmüştür; yani, çevresel etkiye daha yüksek bir duyarlılık olduğu saptanmıştır (Şekil 13). Kumsta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise evlatlık verilen çocukların erken dönemde yeterince kurumsal destek almamasının, özellikle üzerine stresli yaşam olayları eklenirse S allelinin daha fazla duygusal sorunlara neden olduğu gösterilmiştir (33). Ancak stresli yaşam olaylarına maruziyetin azaldığı durumlarda yine en çabuk düzelmeye puanlarının da S allel taşıyıcılarında gözlenmesi, bu genotipin hastalığa neden olmaktan çok çevresel uyaranlara duyarlılığı artırdığı yönündeki bulguları desteklemektedir. Gen-çevre etkileşiminin, 5-HTTLPR, BDNF Val66met polimorfizminin ve erken dönem çocukluk örselenmeleri; duygusal istismar, fiziksel istismar, cinsel istismar, duygusal ve fiziksel ihmal alt boyutları ile birlikte değerlendirildiği bir çalışmada (30) toplam örselenme puanları dahil olmak üzere cinsel istismar, duygusal ihmal ve duygusal istismar alt ölçek boyutlarının genotipten bağımsız olarak erişkin dönemdeki depresif semptomatolojiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genotip için içine girdiğinde ise özellikle cinsel istismar alt boyutunun hem S allel taşıyıcısı olmanın hem de Val/Val genotip taşıyıcısı olmakla erişkin dönemdeki depresif semptomatolojiyi yordadığı saptanmıştır. Gen-gen-çevre etkileşimine bakıldığında ise anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Kaufman ve arkadaşları örselenmeye maruz kalan çocukların S/S genotip ve BDNF Met/Met genotipi birlikteliğinde depresyon puanlarının anlamlı olarak daha yüksek bulunduğunu saptamışlardır (231). Bu sonuç MDB gelişiminde tek bir lokusun değil, birden fazla genetik varyasyonun belirli çevresel koşullar içinde birbiriyle etkileşerek hastalık gelişimine katkıda bulunduğunu göstermesi bakımından önemlidir.



Şekil 12. Riskli aile yaşantısı ve 5-HTTLPR genotipinin depresif semptomatoloji ile ilişkisi



Şekil 13. Mevcut stres ve 5-HTTLPR genotipinin depresif semptomatoloji ile ilişkisi

2.4.4. Ebeveynlik

Erikson, psikososyal gelişim kuramında sekiz ayrı evreden bahsetmiştir. Bu evrelerin ilki temel güven evresidir. Hayatın ilk yılını kapsayan bu evrede, bebek anne karnı gibi son derece güvenli ve korunaklı çevreden doğumla güvenli olmayan bir dünyaya çıkar. Bebeğin ilk evredeki bu görevi güvenmeyi öğrenmektir. Annenin bu evredeki rolü ise bu güveni sağlamaya çalışmak, tıpkı anne karnındaki benzer bir güvenli ortam yaratmaktır. Bu ortam anne tarafından tutarlı bir biçimde yaratıldıkça, bebek güvenmeyi öğrenir, tutarlılık bebeğin zihninde annenin sürekliliğini sağlar. Erikson'a göre, bu sayede bebek kendine güven duygusunu geliştirir ve yaşam boyu dünyanın iyi ve hoş bir yer olduğuna yönelik bir beklenti ile yaşamını sürdürür. Bu evrede güvenin sağlanması doğrudan anne-bebek etkileşiminin niteliğine bağlı olarak gelişir (232). Winnicott'a göre de annenin çocuğunun gereksinimlerine empatik yanıtlar vermesi çocuğun iç dünyasının olgunlaşmasında ve tutarlı bir kendilik duygusu geliştirmesinde önemli bir role sahiptir.

Epigenetik düzenekler, nükleozomun sıklığını kontrol ederek genlerin ifadelerini düzenler (233). Kromatin sıkı yapıdaysa heterokromatin (gen ifadesine izin vermeyen), açık yapıdaysa önkromatin (gen ifadesine izin veren) olarak adlandırılır. Epigenetik değişiklikler, histon yapısındaki kovalent değişiklikler veya DNA metillenmesi yoluyla iki şekilde ortaya çıkar. Doğum öncesi ve erken yaşamda yaşanan stresin, hipokampus ve hipotalamusta glukokortikoid reseptör (GluR) promotörünün DNA metillenmesini arttırarak GluR ifadesini

azalttığı bulgusu, stresin düzenlenmesinde ebeveynliğin rolüne dair yepyeni bir bakış açısı katmıştır (234, 235, 236). Yukarıda kısacık bahsedilen Erikson, Winnicott ve daha nice psikanalitik kuramcının öne sürdüğü, verilen ebeveynlik niteliğinin ruhsal gelişimdeki yeri ve psikopatoloji oluşumuna katkısı, şimdilerde sinirbilim ve genetik çalışmalarının ana konularından biri haline gelmiştir. Bu alandaki hayvan çalışmalarında, yüksek oranda yalama/tımarlama davranışı gösteren anneye sahip yavruların düşük yalama/tımarlama davranışı gösteren annelerin yavrularına göre, stres varlığında, daha düşük kortikosteroid yanıtı oluşturdukları gösterilmiştir. Daha önceki bir bölümde aktarıldığı gibi (bkz. Nöroendokrinolojik etkenler), glukokortikoid ve mineralokortikoid düzeyleri hipokampus aracılığı ile hipotalamusdaki PVÇ'den salgılanan CRF ile düzenlenir. Yüksek yalama/tımarlama davranışı gösteren anneye sahip yavruların hipokampal GluR mRNA üretimleri ve dolayımında glukokortikoid geri besleme duyarlılıkları daha yüksek, CRF mRNA düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Strese davranışsal yanıtın belirlenmesinde önemli rol oynayan bu düzenekteki anlamlı fark, yüksek yalama/tımarlama davranışı gösteren anne yavrularındaki stresle irkilme yanıtındaki anlamlı düşüklüğü de açıklamaktadır (237). Düşük yalama/tımarlama/emzirme davranışları gösteren anneden doğup yüksek yalama/tımarlama/emzirme davranışları gösteren anneye verilen yavrularda, GluR'u kodlayan genin metilasyon düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük yalama/tımarlama/emzirme davranışları gösteren anne yavrularına histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü olan Trikostatın A verildiğinde, GluR düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (234). Bir başka çalışmada yüksek yalama/tımarlama/emzirme davranışları gösteren anneden doğan yavrulara erişkin dönemde L-metionin (metil verici) sistemik olarak verildiğinde hipokampuslarında GluR gen promotöründe DNA metillenmesi artmış, GluR düzeyleri azalmış, sonucunda depresyon benzeri davranışlarda artış ortaya çıkmıştır (235).

Frodl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma örselenme ve ebeveynlik niteliği bağlamında gençlere etkileşimini göstermesi açısından iyi bir örnektir. Hipokampal hacim değerlendirmesi yapılan bu çalışmada hem riskli S allelini taşıyan hem de çocukluk örselenme yaşantısı öyküsü olan MDB hastalarının, sadece bir tane risk faktörüne sahip olan (ya riskli allele sahip olma durumu ya da çocukluk örselenme yaşantısı öyküsü olması) MDB hastalarına göre daha küçük hipokampus hacmine sahip oldukları gösterilmiştir (238).

5-HTTLPR polimorfizmi ve ebeveyn tutumlarını inceleyen çalışmalara göz atacak olursak çalışmaların daha çok anne ve çocuk arasındaki etkileşimi incelediği görülmektedir. Ivorra ve

arkadaşlarının, annenin tutumu ve bebeğinin iritabilite düzeyi ile ilgili yaptıkları çalışmada S alleleline sahip bebeklerin L/L genotipindeki bebeklere göre, annenin anksiyete düzeylerinden daha çok etkilendikleri ve iritabilite düzeylerinin belirgin bir korelasyon içinde olduğu gözlenmiştir (239). Buna karşın Davies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise L/L genotipindeki bebeklerin annenin duyarsız ve sorumsuz davranışlarından daha fazla etkilendikleri bildirilmiştir (240). Pluess ve arkadaşları gen çevre etkileşiminin daha anne karnındayken başladığını belirlemişlerdir (241). Gebeliklerinde kaygı düzeyleri yüksek olan annelerin bebekleri karşılaştırıldığında S alleleline sahip bebeklerin daha fazla olumsuz duygulanım gösterdiği bulunmuştur. Rolieke ve arkadaşları ise S alleleline sahip çocukların duygusal problemlerinin, annelerinin gebelik dönemindeki tütün tüketimiyle bağlantılı olduğunu, babanın tütün tüketiminin etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (242). Barry ve arkadaşları ise genotipin anne-bebek bağlanmasını etkileyebileceğini; S alleleline sahip olan bebeklerin annenin duyarsız ve ilgisiz davranış biçimiyle karşılaştıklarında daha fazla güvensiz bağlanma geliştirdiklerini, bu durum tersine döndürüldüğünde ise S alleleline bağlı riskin ortadan kalktığını saptamışlardır (243). Benzer şekilde Kochanska ve arkadaşları, riskli gene sahip (S/S ya da S/L) çocukların anneleriyle güvenli bağlanma geliştirdikleri takdirde tıpkı düşük risk genine sahip çocuklar gibi duygularını düzenleyebildiklerini ancak güvensiz bağlanan çocukların riskli gen varlığında duygusal düzenleme becerilerinin zayıf kalmaya devam ettiğini bildirmişlerdir (244). Düşük risk genine sahip çocuklarda çocuklarda ise bağlanmanın etkisi belirleyici bulunmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14/77 sayılı karar ile onaylanmış (Proje No:KA14/201 Etik Kurul Onay Tarihi: 02.07.2014) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

3.1. Örneklemenin Oluşturulması

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine muayene ve tedavi amacıyla başvuran, CIDI uygulanarak ICD-10 tanı kriterlerine göre bir araştırma görevlisi tarafından MDB tanısı konan ve psikoz, bipolar affektif bozukluk, obsessif kompulsif bozukluk, yeme bozukluğu ve alkol-madde kötüye kullanımı/bağımlılığı olmayan, ağır stres yaratan, gündelik yaşamı sürdürmeyi güçleştiren ek tıbbi ve/veya nörolojik hastalık, travmatik beyin hasarı olmayan, 18 ile 65 yaş arasında, okuma yazma bilen, değerlendirme araçlarını yanıtlayabilecek zihinsel kapasiteye sahip, araştırmaya katılmayı kabul eden 104 hasta dahil edilmiştir. Üç hastanın genetik analizi çalışılmadığı için, 2 hasta değerlendirme araçlarını doldurmadıkları için çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 99 hasta değerlendirmeye alınmıştır. CIDI uygulanarak hali hazırda ruhsal bir bozukluğu olmayan, daha önce bir psikiyatrik tanı konmamış, tedavi almamış, değerlendirme araçlarını doldurabilecek, araştırmayı kabul eden, 18 ve 65 yaş arası, yaş, cinsiyet ve eğitim durumu eşleştirilmiş 108 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Cinsiyet, daha önceki çalışmalarda genetik polimorfizm açısından bir farklılık yaratmadığı için ayrıştırıcı bir faktör olarak değerlendirilmemiştir. Katılımcılar, Temmuz 2014-Aralık 2014 arasında başvuranlar arasından seçilmiştir.

3.2. Değerlendirme Ölçekleri ve Uygulama

Her iki gruptaki katılımcılara araştırmacı tarafından çalışma ve ölçekler hakkında bilgi verildikten sonra CIDI uygulanmış, daha sonra katılımcılardan Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu, BDÖ, BAÖ, YEBÖ Anne ve Baba Formları ve ÇÖYÖ'yü doldurmaları istenmiştir.

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Çalışmanın amacına uygun olarak sosyodemografik ve klinik verileri toplamaya yönelik araştırmacılar tarafından hazırlanmış bilgi toplama aracıdır. Yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi, yaşadığı yer, ekonomik gelir düzeyi, alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar, eşlik eden ruhsal ve bedensel hastalık öyküsü, hastalık süresi, psikiyatrik soygeçmiş ve anne-baba kaybı, uzun süreli ayrılığı gibi ebeveynlere ait bilgileri içeren bölümlerden oluşmaktadır. (Ek-1)

3.2.2. Beck Depresyon Ölçeği

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Ölçeğin amacı depresyon tanısı koymak değil, depresyon belirtilerinin şiddetini belirlemektir. Yirmi bir belirti kategorisini içermektedir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Toplam puanın yüksek oluşu, depresyon düzeyinin ya da şiddetinin yüksekliğini gösterir. Hisli tarafından ülkemizde geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır (245). (Ek-2)

3.2.3. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi için kullanılır. Yirmi bir maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir ölçektir. Ölçekten alınan puanların yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini göstermektedir (132). Ulusoy ve arkadaşları tarafından ülkemizde geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır (123). (Ek-3)

3.2.4. Young Ebeveynlik Ölçeği

Young tarafından geliştirilen ölçek, 72 maddeden oluşmakta ve anne-babanın erken dönem uyumsuz şemaların temelini oluşturduğu düşünülen çeşitli davranışlarını içermektedir. Ölçeğin özgün formunda, bahsedilen şemalara karşılık gelen 17 alt boyut önerilmektedir. Yönergede, katılımcıdan anne-babasını tarif eden davranışları, hem anne hem de babasını çocukluğu sırasında en iyi tamamlayan şekliyle 1 (tamamıyla yanlı) ile 6 (ona tamamı ile uyuyor) arasında derecelendirmesi istenmektedir. Özgün formun psikometrik özelliklerine ilişkin devam eden çalışmalar kabul edilebilir düzeylerde geçerlik ve güvenirliğe işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe formunun, Soygüt ve arkadaşları tarafından yürütülen geçerlik ve

güvenirlilik çalışmasında da ölçeğin kabul edilebilir düzeylerde geçerli ve güvenilir olduğu belirtilmektedir (246). Türkçe versiyonda, hem anne (YEBÖ-A) hem de baba (YEBÖ-B) formları için 10 faktörlü ortak bir yapıya ulaşılmıştır. Buna göre oluşan boyutlar; Kuralcı/Kalıplayıcı, Küçümseyici/Kusur Bulucu, Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı, Sömürücü/İstismar edici, Aşırı Koruyucu/Evhamlı, Koşullu/Başarı Odaklı, Aşırı İzin Verici/Sınırsız, Kötümser/Endişeli, Cezalandırıcı ve Değişime Kapalı/Duygularını Bastıran Ebeveynliktir. (Ek-4)

3.2.5. Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği

Bernstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek, 18 yaşından önceki örselenme yaşantılarını taramaya yöneliktir (247). Kırk maddelik, 5'li likert tiptedir. Üç alt ölçeği vardır: Duygusal Kötüye Kullanım ve Duygusal İhmal (DK-Dİ), Fiziksel Kötüye Kullanım (FK), Cinsel Kötüye Kullanım (CK). DK-Dİ 19, FK 16, CK ise 5 maddeden oluşmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Aslan ve Alparlan tarafından yapılmıştır (247). Alınan toplam puan 40–200 arasında değişebilir. Yüksek puanlar çocukluk çağı örselenme yaşantılarının sıklığına işaret eder. (Ek-5)

3.2.6. Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi

Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi 2.1 (CIDI) (Composite International Diagnostic Interview) Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen tam yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (248). Kılıç ve Göğüş tarafından Türkçeye çevrilmiştir (249). DSM-IV ve ICD-10 tanı sistemlerine göre tanı konabilecek biçimde tasarlanmıştır. CIDI mantık zincirine dayalı, denek yönelimli ve ölçüt tabanlı soruların yer aldığı bölümlerden oluşmaktadır. Her tanı bölümündeki 'evet' ya da 'hayır' diye yanıtlanabilen soruların denekler tarafından yanıtlanması sonucu ruhsal bozukluk tanıları konabilir. Alınan yanıtlara göre, belirti yoksa 1, var ama klinik olarak önemli düzeyde değilse 2, ilaç ya da madde kullanımına bağlı ise 3, fiziksel hastalık ya da yaralanmaya bağlı ise 4, var ve nedeni ruhsal ise 5 olarak işaretlenir.

Bu sayılar bir bilgisayar programı aracılığıyla psikiyatrik tanılara dönüştürülebilmektedir. CIDI kısa süreli bir eğitimden sonra klinisyen olmayan kişilerce de uygulanabilmektedir. Araştırmanın amacına yönelik olarak CIDI'nin depresyon ve anksiyete bozuklukları bölümleri kullanılmıştır. (Ek-6)

3.2.7. Uygulama

Çalışmaya katılan bireylere CIDI uygulandıktan sonra, Sosyodemografik Bilgi Formu, ÇÖYÖ, Beck Anksiyete ve Beck Depresyon Ölçekleri ile YEBÖ uygulanmıştır. Depresyon benzeri bir tabloya neden olabilecek organik nedenleri ayırt etmek amacıyla hastaların laboratuvar değerleri incelenmiş ve anormal değerlere sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2.8. Genotipleme

Genotipleme için kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler aşağıda verilmiştir.

Kullanılan cihazlar:

- Derin Dondurucu (Arçelik-Türkiye)
- Buzdolabı (Arçelik-Türkiye)
- Distile su cihazı (Millipore-ABD)
- Minisantrifüj aleti (Costar-ABD)
- Masaüstü vorteks cihazı (Snijders-Hollanda)
- Buz makinası (Electrolux-İtalya)
- Nanodrop 2000 Spektrofotometre (Thermo Scientific-ABD)
- Yatay elektroforez sistemi (Cleaver Scientific, İngiltere)
- Jel görüntüleme sistemi (Syngene, İngiltere)
- Güç kaynağı (Consort, Belçika)
- Mikrodalga fırın (Arçelik, Türkiye)
- PZR kabini (UVP-ABD)
- Mikropipet seti (0,5-10 µl, 10-100 µl ve 100-1000 µl ölçüm aralığında)

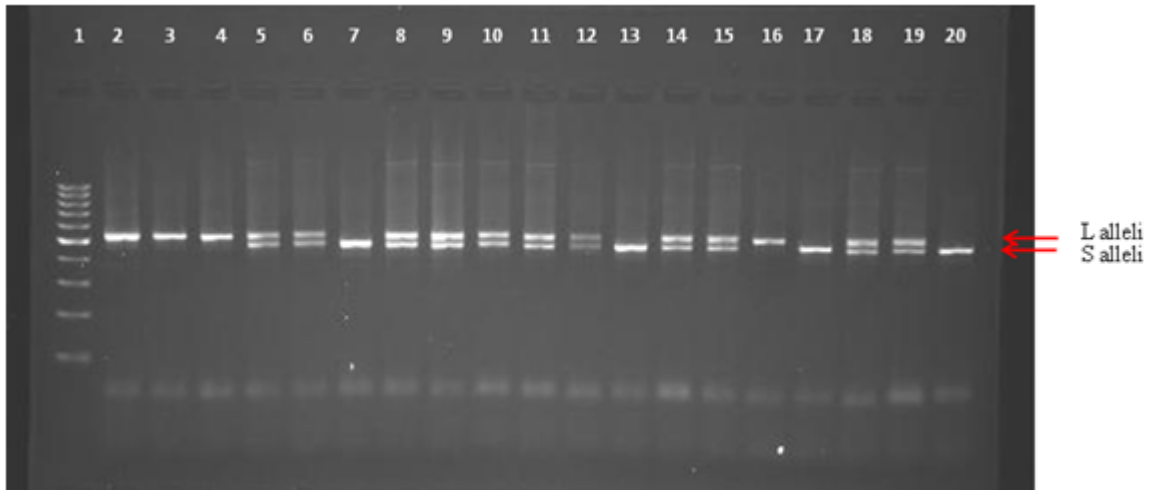
Kullanılan Kimyasallar:

- Agaroz (Prona, İngiltere)
- Etidyum Bromür (Sigma, ABD)
- 100 baz çifti moleküler ağırlık belirteci (Thermo Scientific, İngiltere)
- Trizma Baz (Sigma, ABD)
- Borik Asit (Sigma, ABD)
- EDTA disodium disulfate (Sigma, ABD)

- One Taq Hot Start DNA Polymerase (NEB, İngiltere)
- dTNP set (Thermo Scientific, İngiltere)
- DNA izolasyon kiti (Macherey-Nagel GmbH, Almanya)

Bilgilendirilmiş onay formu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan 3 tüp (2 tatlı kaşığı, yaklaşık 10ml) periferik kan örneği alınarak genomik DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol bireylere ait DNA örneklerinde, *SLC6A4* geninin promotör bölgesinde yer alan 44 baz çiftlik tekrar dizisi Forward 5' ggCgTTgCCgCTCTgAAT gC 3' ve Reverse 5'-gAg ggA CTg AgC Tgg ACA ACC A-3' primeri kullanılarak PCR yöntemi ile çoğaltılmıştır. PCR şartları ise şu şekildedir: 95°C'de 5 dakika tutulan örnekler sonrasında iki döngü olacak şekilde 94°C'de 30 saniye, 63 °C'de 30 saniye ve 68°C'de 1 dakika; 94°C'de 30 saniye, 62 °C'de 30 saniye ve 68°C'de 1 dakika tutuldular. Bu işlem sonrasında örnekler 36 döngü olacak şekilde 94°C'de 30 saniye, 61 °C'de 30 saniye ve 68°C'de 1 dakika tutuldu.

PCR reaksiyonlarının başarılı olup olmadığı ve hasta ve kontrol bireylerin uzun (L) ve kısa (S) allelerin genotiplerinin ve allel sıklıklarının belirlenmesi amacı ile PCR ürünleri %3'lük agaroz jelelektroforezi ile analiz edilmiştir (**Şekil 14**).



Şekil 14. *SLC6A4* geni HTTLPR polimorfizminin analizine ait agaroz jel elektroforezi görüntüsü. Satır 1: Moleküler ağırlık belirleyicisi, Satır 2-4, 16 LL genotipi gösteren örnekler, Satır 5-6, 8-12, 14-15, 18-19 S/L genotipi gösteren örnekler, Satır 7, 13, 17 ve 20 SS genotipi gösteren örnekler

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Bu araştırmada katılımcılardan elde edilen verilerin analizleri SPSS 22.00 programı kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız değişkenlerin etkisini incelemek için parametrik analiz yöntemleri kullanılmıştır. Örneklemler grubuna ait sosyodemografik ve klinik veriler için betimsel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Örneklemler grubunu oluşturan gruplar arasında bağımsız değişkenler açısından fark olup olmadığını anlamak için çoklu regresyon analizi uygulanmıştır. Ardından bağımsız değişkenler ile bağımlı değişkenlerin ilişkisini değerlendirmek amacıyla çok yönlü varyans analizi (MANOVA) kullanılmış, anlamlı çıkan sonuçların kaynağını öğrenmek için ise Post Hoc Bonferroni Testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Bu bölümde, çalışmada yer alan 99 MDB hastası, 108 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 207 katılımcıya uygulanan depresyon, anksiyete, algılanan anne baba ebeveynlik tutumları, çocukluk çağı örselenme yaşantıları ve sosyodemografik veriler ve 5-HTTLPR polimorfizmi dağılımı ve ölçek puanlarıyla etkileşimine ilişkin bulgulara yer verilmiştir. Örneklemi oluşturan grupların sosyodemografik özelliklerine ait bilgiler **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Örneklemi oluşturan grupların sosyodemografik özellikleri

Demografik Özellik		MDB		Sağlıklı Kontrol		Toplam	
		N	%	N	%	N	%
Sayı	Toplam	99	100,0	108	100	207	100
Cinsiyet	Kadın	74	74,7	78	72,2	152	73,4
	Erkek	25	25,3	30	27,8	55	26,6
Medeni Durum	Evli	64	64,6	73	67,6	137	66,2
	Ayrı yaşıyor	2	2,0	0	0	2	1,0
	Boşanmış	7	7,1	2	1,9	9	4,3
	Hiç evlenmemiş	26	26,3	33	30,6	59	28,5
Aile Tipi	Çekirdek aile	80	80,8	92	85,2	172	83,1
	Geniş aile	15	15,2	15	13,9	30	14,5
	Parçalanmış aile	4	4,0	1	0,9	5	2,4
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	0	0	0	0	0	0
	İlkokul	10	10,1	2	1,9	12	5,8
	Ortaokul	7	7,1	1	0,9	8	3,9
	Lise	26	26,3	16	14,8	42	20,3
	Yüksekokul/Üniversite	56	56,6	89	82,4	145	70,0
Çalışma Durumu	Hiç çalışmamış	2	2,0	0	0	2	1,0
	Ev kadını	10	10,1	1	0,9	11	5,3
	Öğrenci	4	4,0	4	3,7	8	3,9
	Aralıklı çalışmış	5	5,1	1	0,9	6	2,9
	İşten ayrılmış	9	9,1	1	0,9	10	4,8
	Emekli	6	6,1	3	2,8	9	4,3

Demografik Özellik	MDB		Sağlıklı Kontrol		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Halen çalışıyor	63	63,6	98	90,7	160	77,3	
Meslek	İşçi	24	24,2	32	29,6	56	27,1
	Memur	19	19,2	41	38,0	60	29,0
	Serbest meslek	6	6,1	2	1,9	8	3,9
	Diğer	16	16,2	25	23,1	41	19,8
	Çalışmıyor	34	34,3	8	7,4	42	20,3
Gelir Düzeyi	0-1000 TL	14	14,1	12	11,1	26	12,6
	1000-2000 TL	38	38,4	18	16,7	56	27,1
	2000-4000 TL	27	27,3	46	42,6	73	35,3
	4000 ve üzeri	9	9,1	31	28,7	40	19,3
	Çalışmıyor	11	11,1	1	0,9	12	5,8
Sigara/Alkol Kullanımı	Sigara kullanan	29	29,3	12	11,1	41	19,8
	Alkol kullanan	4	4,0	14	13,0	18	8,7
	Hiçbirini kullanmayan	47	47,5	71	65,7	118	57,0
	Her ikisini de kullanan	19	19,2	11	10,2	30	14,5
Fiziksel Hastalık	Var	32	32,3	14	13,0	46	22,2
	Yok	67	67,7	94	87,0	161	77,8
Yaş	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	Ortalama	S.S.	
	36,7	9,2	35,4	9,4	36	9,3	

Sosyodemografik veriler incelendiğinde çalışmaya alınan hasta grubunun %74,4'ü kadın, %25,3' ü erkektir. Sağlıklı grubun ise %72,2' si kadın, %27,8'i erkektir. Yaş ortalamasına bakıldığında hasta grubunun yaş ortalaması $36,7 \pm 9,2$, kontrol grubun yaş ortalaması $35,4 \pm 9,4$ 'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Medeni durumları incelendiğinde hasta grubunun %64,6'sı evli, %2'si ayrı yaşıyor, %7,1'i boşanmış, %26,3'ü hiç evlenmemiş, kontrol grubu incelendiğinde %64,6'sı evli, %1,9'u boşanmış, %30,6'sı hiç evlenmemiştir.

Çalışmaya alınan bireylerin aile tipleri incelendiğinde hasta grubunun %80,8'i çekirdek aileye, %15,2'si geniş aileye, %4'ü ise parçalanmış aileye sahiptir. Kontrol grubunun ise %85,2'si çekirdek aileye, %13,9'u geniş aileye, %0,9'u parçalanmış aileye sahiptir.

Eğitim düzeyleri incelendiğinde hasta grubunun %10,1'i ilkokul mezunu, % 7,1'i ortaokul mezunu, %26,3'ü lise mezunu, %56,6'sı yüksekokul veya üniversite mezunudur. Kontrol grubunun ise %1,9'u ilkokul mezunu, %0,9'u ortaokul mezunu, %14,8'i lise mezunu, %82,4'ü yüksekokul veya üniversite mezunudur.

Çalışma durumları incelendiğinde hasta grubunun %2'si hiç çalışmayan grupta, %10,1'i evkadını, %4'ü öğrenci, % 5,1'i aralıklı çalışan grupta, %9,1'i işten ayrılmış, %6,1'i emekli, %63,6'sı halen çalışan grup olarak dağılım göstermiştir. Kontrol grubu incelendiğinde ise %0,9'u evkadını, %3,7'si öğrenci, %0,9'u aralıklı çalışan, %0,9'u işten ayrılmış, %2,8'si emekli, %90,7'i halen çalışan grupta olarak dağılım göstermiştir. Meslekleri incelendiğinde hastaların %24,2'si işçi grubunda, %19,2'si memur, %6,1'i serbest meslek, %16,2'si diğer meslek gruplarından olarak dağılım göstermiştir. Sağlıklı grupta ise %29,6'sı işçi, % 38'i memur %1,9'u serbest meslek, %23,1'i diğer meslek grubu olarak dağılım göstermiştir. Hastaların %34,3'ü çalışmayan grupta, kontrollerin ise %8'i çalışmayan grupta olarak dağılım göstermiştir.

Gelir durumu dağılımına bakıldığında hastaların %14,1'i 0-1000TL arası, %38,4'ü 1000-2000TL arası, %27,3'ü 2000-4000TL arası, %9,1'i 4000TL ve üzeri, % 11,1'i ise hiç geliri yok olarak dağılım göstermiştir. Kontrol grubunda ise %11,1'i 0-1000TL arası, %16,7'si 1000-2000TL arası, %42,6'sı 2000-4000TL arası, %28,7'si 4000TL ve üzeri, %0,9'u hiç geliri yok olarak dağılım göstermiştir.

Sigara/alkol kullanımına bakıldığında ise hasta grubunun %29,3'ü sadece sigara kullanıyor, %4'ü sadece alkol kullanıyor, %47,5'i hiçbirini kullanmıyor, %19,2'si her ikisini de kullanıyor. Kontrol grubunda ise % 11,1'i sadece sigara kullanıyor, %13'ü sadece alkol kullanıyor, %65,7'si hiçbirini kullanmıyor, %10,2'si her ikisini de kullanıyor.

Fiziksel hastalıklar incelendiğinde hasta grubunda % 32,3'ünün ek tıbbi hastalığı vardır, kontrol grubunda ise bu oran %13'tür.

Tablo 7. Örnekleme oluşturan grupların sosyodemografik özellikleri (devam)

Demografik Özellik	Majör Depresif Bozukluk		Sağlıklı Kontrol		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Daha Önce Depresyon Tanısı Alanların Yaş Aralıkları	12 – 20	11	15,7	-	-	-	-
	21 – 40	54	77,1	-	-	-	-
	41 – 60	5	7,1	-	-	-	-
	Toplam	70	100,0	-	-	-	-
İlk Defa Depresyon Tanısı Alanların Yaş Aralıkları	18 – 20	2	6,9	-	-	-	-
	21 – 40	20	69,0	-	-	-	-
	41 – 60	6	20,7	-	-	-	-
	61 – 65	1	3,4	-	-	-	-
	Toplam	29	100,0	-	-	-	-
Toplam Depresyon Sayısı	1	29	29,3	-	-	-	-
	2	30	30,3	-	-	-	-
	3 ve üstü	40	40,4	-	-	-	-
Aile Öyküsü	Var	38	38,4	15	13,9	53	25,6
	Yok	61	61,6	93	86,1	154	74,4
Ailede Ruhsal Hastalığı Olan Kişi	Anne	10	10,1	8	7,4	18	8,7
	Baba	8	8,1	0	0,0	8	3,9
	kız kardeş	6	6,1	3	2,8	9	4,3
	erkek kardeş	4	4,0	1	0,9	5	2,4
	Büyükanne	1	1,0	1	0,9	2	1,0
	Büyükbaba	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	teyze/hala	7	7,1	1	0,9	8	3,9
	dayı/amca	2	2,0	1	0,9	3	1,4
	aile öyküsü yok	61	61,6	93	86,1	154	74,4
Çocuklukta Ebeveyn Kaybı	Var	9	9,1	10	9,3	19	9,2
	Yok	90	90,9	98	90,7	188	90,8
Hangi Ebeveyn Kaybı Yaşandı?	Anne	4	4,0	1	0,9	5	2,4
	Baba	5	5,1	9	8,3	14	6,8
	ebeveyn kaybı yaşamadım	90	90,9	98	90,7	188	90,8

Demografik Özellik	Majör Depresif Bozukluk		Sağlıklı Kontrol		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Hangi Yaş Aralığında Ebeveyn Kaybı Yaşandı?	0 – 2	2	2,0	0	0,0	2	1,0
	3 – 5	2	2,0	3	2,8	5	2,4
	6 – 9	2	2,0	1	0,9	3	1,4
	10- 13	1	1,0	1	0,9	2	1,0
	14 – 18	2	2,0	5	4,6	7	3,4
	ebeveyn kaybı yaşamadım	90	90,9	98	90,7	188	90,8
Çocuklukta Ebeveynden En Az 1 Ay Ayrı Kalma Öyküsü	Var	40	40,4	19	17,6	59	28,5
	Yok	59	59,6	89	82,4	148	71,5
Hangi Ebeveynden Ayrı Kalındı?	Anne	4	4,0	5	4,6	9	4,3
	Baba	10	10,1	5	4,6	15	7,2
	her ikisi	26	26,3	10	9,3	36	17,4
	ayrı kalmadım	59	59,6	88	81,5	147	71,0
Ebeveynden Ayrı Kalma Yaş Aralıkları	0 – 2	7	7,1	2	1,9	9	4,3
	3 – 5	10	10,1	3	2,8	13	6,3
	6 – 9	7	7,1	3	2,8	10	4,8
	10- 13	10	10,1	7	6,5	17	8,2
	14 – 18	6	6,1	5	4,6	11	5,3
	ebeveyn kaybı yaşamadım	59	59,6	88	81,5	147	71,0

Çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik verilerinin devamı **Tablo 7**'de gösterilmiştir. Hasta grubunda daha önce depresyon tanısı alanların oranı %71,7'dir. Bu 70 kişinin %15,7'si 12-20 yaş arası, %77,1'i 21-40 yaş arası, %7,1'i 41-60 yaş arası depresyon tanısı almıştır. İlk defa depresyon tanısı konan 29 kişinin %6,9'u 18-20 yaş aralığında, %69'u 21-40 yaş aralığında, %20,7'si 41-60 yaş aralığında, %3,4'ü 61-65 yaş aralığındadır. Hasta grubunda toplam depresyon sayıları incelendiğinde hastaların %29,3'ü tek nöbet geçirmiş, %30,3'ü 2 nöbet geçirmiş, hastaların %40,4'ü 3 veya daha fazla depresyon nöbeti geçirmiştir. Aile öyküsü incelendiğinde hasta grubunda %38,4'ünün aile öyküsü vardır, %61,6'sının aile öyküsü yoktur. Kontrol grubunda ise aile öyküsü olanların oranı %13,9, olmayanların oranı ise %86,1'dir. Ailede kimde ruhsal olduğu incelenecek olursa, hasta grubunda annede ruhsal hastalık oranı %10,1, babada ruhsal hastalık oranı %8,1, kız kardeşte ruhsal hastalık oranı

%6,1, erkek kardeşte ruhsal hastalık oranı %4, büyükannede ruhsal hastalık oranı %1, teyze veya halada ruhsal hastalık oranı %7,1, dayı veya amcada ruhsal hastalık oranı %2 olarak saptanmıştır. Kontrol grubuna baktığımızda ise annede ruhsal hastalık oranı %7,4, kız kardeşte ruhsal hastalık oranı %2,8, erkek kardeşte ruhsal hastalık oranı %0,9, büyükannede ruhsal hastalık oranı %0,9, teyze veya halada ruhsal hastalık oranı %0,9, dayı veya amcada ruhsal hastalık oranı %0,9 olarak saptanmıştır. Çocuklukta ebeveyn kaybı olup olmadığı incelendiğinde hasta grubunda %9,1 ebeveyn kaybı vardır, kontrol grubunda ise %9,3 oranında ebeveyn kaybı vardır. Kaybedilen ebeveyn dağılımlarına bakıldığında ise hasta grubunda %4 oranında anne kaybı, %5,1 oranında baba kaybı yaşandığı görülmektedir. Kontrol grubunda ise %0,9 oranında anne kaybı olduğu, %8,3 oranında baba kaybı olduğu görülmektedir. Kayıp yaşandığı andaki yaş aralıkları dağılımına bakıldığında ise hasta grubunda %2 0-2 yaş arası, %2 3-5 yaş arası, %2 6-9 yaş arası, %1 10-13 yaş arası, %2 14-18 yaş arası olarak dağılım göstermiştir. Kontrol grubunda ise %2,8 3-5 yaş arası, %0,9 6-9 yaş arası, %0,9 10-13 yaş arası, %4,9 14-18 yaş arası olarak dağılım göstermektedir. Çocukluk döneminde uzun süre (en az 1 ay) ebeveynden ayrı kalma öyküsüne bakıldığında hasta grubunda bu oran %40,4'tür, kontrol grubunda ise bu oran %17,6 olarak saptanmıştır.. Ayrı kalınan ebeveynler incelendiğinde hasta grubunun %4'ü anneden, %10,1'i babadan, %26,3'ü hem anneden hem babadan ayrı kalma öyküsü bildirmektedir. Kontrol grubunda ise bireylerin %4,6'sı anneden, %4,6'sı babadan, %9,3'ü hem anneden hem babadan ayrı kalmıştır. Ayrı kalma yaş aralıkları ise hasta grubunda şu şekildedir; %7,1 0-2 yaş arası, %10,1 3-5 yaş arası, %7,1 6-9 yaş arası, %10,1 10-13 yaş arası, %6,1 14-18 yaş arasıdır. Kontrol grubunda ise oranlar sırasıyla %1,9 0-2 yaş arası, %2,8 3-5 yaş arası, %2,8 6-9 yaş arası, %6,5 10-13 yaş arası, %4,6 14-18 yaş arasıdır.

Tablo 8. Hasta grubunun CIDI'ye göre şimdiki psikiyatrik ek hastalıkları

CIDI Şimdiki Psikiyatrik Ek Hastalıklar	Hasta Grubu	
	N	%
Şimdiki Yaygın Anksiyete Bozukluğu	65	65,7
Şimdiki Panik Bozukluk	4	4,0
Eşlik Eden Anksiyete Bozukluğu Yok	30	30,3
Geçirilmiş Yaygın Anksiyete Bozukluğu	49	49,5
Geçirilmiş Panik Bozukluğu	7	7,1
Geçirilmiş Anksiyete Bozukluğu Yok	43	43,4

Hasta grubunun CIDI'ye göre şimdiki ek psikiyatrik hastalık dağılımı **Tablo 8'**de gösterilmiştir. Hasta grubunda CIDI ile şimdiki psikiyatrik hastalıklar incelendiğinde hasta grubunun %65,7'sinin eş zamanlı yaygın anksiyete bozukluğu olduğu, %4'ünün panik bozukluğu olduğu, %30,3'ünün komorbid ek anksiyete bozukluğuna sahip olmadığı saptanmıştır. Geçmişte psikiyatrik ek hastalık tanıları incelendiğinde hasta grubunun %49,5'inin geçirilmiş yaygın anksiyete bozukluğu olduğu, %7,1'inin geçirilmiş panik bozukluğu olduğu, %43,4'ünün ise geçirilmiş anksiyete bozukluğu olmadığı gözlenmiştir.

MDB tanısı alan bireylerde 3 genotip arasında şimdiki ve geçmiş ek psikiyatrik bozuklukların dağılımı açısından fark olup olmadığını araştırmak için iki adet ki-kare testi uygulanmıştır.

Tablo 9. MDB tanısı alan bireylerin Şimdiki Ek Psikiyatrik Bozuklukları ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

	Yaygın Anks. Boz.	Panik Bozukluk	Komorbid Yok	Toplam
L/L	12	0	8	20
S/L	33	2	16	51
S/S	20	2	6	28
Toplam	65	4	30	99

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p =,54$) (**Tablo 9**).

Tablo 10. MDB tanısı alan bireylerin Geçmiş Ek Psikiyatrik Bozuklukları ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

	Yaygın Anks. Boz.	Panik Bozukluk	Komorbid Yok	Toplam
L/L	11	1	8	20
S/L	25	2	24	51
SS	13	4	11	28
Toplam	49	7	43	99

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p =,49$) (**Tablo 10**).

MDB tanısı alan bireylerde 3 genotip arasında geçirilen depresyon nöbeti sayıları açısından bir fark olup olmadığını araştırmak için ki-kare testi uygulanmıştır.

Tablo 11. MDB tanısı alan bireylerin Depresyon Nöbet Sayıları ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

	1	2	3 ve üstü	Toplam
L/L	4	6	10	20
S/L	18	16	17	51
S/S	7	8	13	28
Toplam	29	30	40	99

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p =,60$) (**Tablo 11**).

Tablo 12. *SLC6A4* 5-HTTLPR polimorfizminin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı ($p<,05$ ise Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu değildir).

<i>SLC6A4</i> 5-HTTLPR Polimorfizmi Dağılımı	Genotip Dağılımı								Allel Frekansı		Hardy-Weinberg Dengesi		
	L/L		S/L		S/S		Toplam		L	S	X2	p	
	N	%	N	%	N	%	N	%					
MDB	Kadın	17	23,0	34	45,9	23	31,1	74	100	0,46	0,54	0,41625	0,519
	Erkek	3	12,0	17	68,0	5	20,0	25	100	0,46	0,54	3,3996	0,065
	Toplam	20	20,2	51	51,5	28	28,3	99	100	0,46	0,54	0,13608	0,712
Sağlıklı Kontrol	Kadın	17	21,8	38	48,7	23	29,5	78	100	0,46	0,54	0,03071	0,86
	Erkek	6	20,0	15	50,0	9	30,0	30	100	0,45	0,55	0,00306	0,956
	Toplam	23	21,3	53	49,1	32	29,6	108	100	0,46	0,54	0,1467	0,904
Toplam	Kadın	34	22,4	72	47,4	46	30,3	152	100	0,46	0,54	0,33135	0,565
	Erkek	9	16,4	32	58,2	14	25,5	55	100	0,45	0,55	1,65244	0,199
	Toplam	43	20,8	104	50,2	60	29,0	207	100	0,46	0,54	0,02811	0,867

SLC6A4 5-HTTLPR polimorfizm dağılımı **Tablo 12**'de gösterilmiştir. *SLC6A4* 5-HTTLPR polimorfizminin çalışmaya katılan toplam bireyler arasındaki dağılımı şu şekildedir; toplam 207 kişinin %20,8'i L/L genotipinde, %50,2'si S/L genotipinde, %29'u S/S genotipindedir. Kadınların %22,4'ü L/L genotipinde, %47,4'ü S/L genotipinde, %30,3'ü S/S genotipindedir. Erkeklerin ise %16,4'ü L/L genotipinde, %58,2'si S/L genotipinde, %25,5'i S/S genotipindedir. Hastalar arasındaki dağılımı incelersek toplam 99 kişinin %20,2'si L/L genotipinde, %51,5'i S/L genotipinde, %28,3'ü S/S genotipindedir. Majör depresif bozukluğu olan kadınların %23'ü L/L genotipinde, %45,9'u S/L genotipinde, %31,1'i S/S genotipindedir. Majör depresif bozukluğu olan erkekler arasındaki dağılıma bakacak olursak, %12'si L/L genotipinde, %68'i S/L genotipinde, %20'si S/S genotipindedir. Kontrol grubunda ise toplam 108 kişinin %21,3'ü L/L genotipinde, %49,1'i S/L genotipinde, %29,6'sı S/S genotipindedir. Sağlıklı grupta yer alan 78 kadının %21,8'i L/L genotipinde, %48,7'u S/L genotipinde, %29,5'i S/S genotipindedir. Sağlıklı grup içerisinde yer alan 30 erkeğin %20'si L/L genotipinde, %50'si S/L genotipinde, %30'u S/S genotipindedir.

Çalışmaya katılan bireylerin allel frekansları sırasıyla L=0,46, S=0,54'tür ($X^2=0,02811$; $p=,867$). Çalışmaya katılan tüm bireyler arasında kadınlar için allel frekansları L=0,46,

S=0,54'tür ($X^2=0,33135$; $p=,565$). Tüm bireyler arasında erkekler için allel frekansları L=0,45, S=0,55'tir ($X^2=1,65244$; $p=,199$). Hasta grubunda allel frekansları sırasıyla L=0,46, S=0,54'tür ($X^2=0,13608$; $p=,712$). Hasta grubu içerisinde cinsiyetleri ayrı ayrı ele alacak olursak allel frekansları değişmektedir. Sağlıklı kontrol grubunda ise toplam sayı dikkate alınır (N=108) allel frekansları L=0,46, S=0,54'tür ($X^2=0,1467$; $p=,904$). Sağlıklı kontrol grubunda cinsiyetler için ayrı ayrı allel frekansları kadınlar için L=0,46, S=0,54 ($X^2=0,03071$; $p=,86$); erkekler için L=0,45, S=0,55'tir ($X^2=0,00306$; $p=,956$).

Katılımcıların Genotiplerine Göre Cinsiyetleri, Eğitim Düzeyleri, Gelir Düzeyleri, Aile Tipi ve Ebeveyn Kaybına göre Araştırma Gruplarına Dağılımına İlişkin Bulgular

Bu kısımda araştırmada yer alan katılımcıların cinsiyetleri, eğitim durumları ve gelir durumları açısından buldukları durumu göstermek amacıyla betimleyici bilgiler verilecektir.

Katılımcıların depresyon tanısı alıp almadıkları ve sahip oldukları genotipleri göz önüne alınarak oluşturulan alt gruplara dağılımına ilişkin veriler ise **Tablo 13**'te yer almaktadır.

Tablo 13. Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

	Tanı Var	Tanı Yok	Toplam
L/L	20	23	43
S/L	51	53	104
S/S	28	32	60
Toplam	99	108	207

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p =,94$).

Cinsiyete göre katılımcıların araştırma alt gruplarına dağılımını gösteren veriler **Tablo 14**'te yer almaktadır.

Tablo 14. Cinsiyete Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Dağılımları

		Tanı Var	Tanı Yok	Toplam
Kadın	L/L	17	17	34
	S/L	34	38	72
	S/S	23	23	46
	Toplam	74	78	152
Erkek	L/L	3	6	9
	S/L	17	15	32
	S/S	5	9	14
	Toplam	25	30	55

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Kadınlar için $p = ,94$, Erkekler için $p = ,40$).

Eğitim d¼zeyine g¼re katılımcıların araştırma alt gruplarına dağılımlarını g¼steren veriler **Tablo 15**'te yer almaktadır.

Tablo 15. Eğitim D¼zeyine G¼re Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe G¼re Dağılımları

		Tanı Var	Tanı Yok	Toplam
İlkokul	L/L	1	1	2
	S/L	7	1	8
	S/S	2	0	2
	Toplam	10	2	12
Ortaokul	L/L	1	0	1
	S/L	4	1	5
	S/S	2	0	2
	Toplam	7	1	8
Lise	L/L	4	3	7
	S/L	15	6	21
	S/S	7	7	14
	Toplam	26	16	42
Y.Okul-Üniversite	L/L	14	19	33
	S/L	25	45	70
	S/S	17	25	42
	Toplam	56	89	145

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımlarını açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (İlkokul için $p = ,35$, Ortaokul için $p = ,71$, Lise için $p = ,42$, Yüksekokul-Üniversite için $p = ,77$).

Gelir düzeyine göre katılımcıların araştırma alt gruplarına dağılımını gösteren veriler **Tablo 16**'da yer almaktadır.

Tablo 16. Gelir Düzeyine Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

		Tanı Var	Tanı Yok	Toplam
0-1000	L/L	2	3	5
	S/L	9	6	15
	S/S	3	3	6
	Toplam	14	12	26
1000-2000	L/L	5	4	9
	S/L	20	8	28
	S/S	13	6	19
	Toplam	38	18	56
2000-4000	L/L	9	11	20
	S/L	13	20	33
	S/S	5	15	20
	Toplam	27	46	73
4000 ve üzeri	L/L	3	5	8
	S/L	3	18	21
	S/S	3	8	11
	Toplam	9	31	40
Çalışmıyor	L/L	1	0	1
	S/L	6	1	7
	S/S	4	0	4
	Toplam	11	1	12

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (0-1000 için $p = ,72$, 1000-2000 için $p = ,67$, 2000-4000 için $p = ,39$, 4000 ve üzeri için $p = ,37$, çalışmıyor için $p = ,68$). Aile tipine göre katılımcıların araştırma alt gruplarına dağılımını gösteren veriler **Tablo 17**'de yer almaktadır.

Tablo 17. Aile Tipine Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

		Tanı Var	Tanı Yok	Toplam
Çekirdek Aile	L/L	16	20	36
	S/L	41	44	85
	S/S	23	28	51
	Toplam	80	92	172
Geniş Aile	L/L	3	3	6
	S/L	9	8	17
	S/S	3	4	7
	Toplam	15	15	30
Parçalanmış Aile	L/L	1	0	1
	S/L	1	1	2
	S/S	2	0	2
	Toplam	4	1	5

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çekirdek aile için $p = ,72$, Geniş Aile için $p = ,67$, Parçalanmış Aile için $p = ,39$).

Ebeveyn kaybına göre katılımcıların araştırma alt gruplarına dağılımını gösteren veriler **Tablo 18**'de yer almaktadır.

Tablo 18. Ebeveyn Kaybına Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

		Tanı Var	Tanı Yok	Toplam
Ebeveyn Kaybı Var	L/L	1	3	4
	S/L	4	4	8
	S/S	4	3	7
	Toplam	9	10	19
Ebeveyn Kaybı Yok	L/L	19	20	39
	S/L	47	49	96
	S/S	24	29	53
	Toplam	90	98	188

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ebeveyn Kaybı Var için $p = ,58$, Ebeveyn Kaybı Yok için $p = ,91$).

Çocukluk döneminde ebeveyn ayrılığı olup olmamasına göre katılımcıların araştırma alt gruplarına dağılımını gösteren veriler **Tablo 19**'da yer almaktadır.

Tablo 19. Ebeveyn Ayrılığı Olup Olmamasına Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

		Tanı Var	Tanı Yok	Toplam
Ebeveyn Ayrılığı Var	L/L	6	4	10
	S/L	20	12	32
	S/S	14	3	17
	Toplam	40	19	59
Ebeveyn Ayrılığı Yok	L/L	14	19	33
	S/L	31	41	72
	S/S	14	29	43
	Toplam	59	89	148

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ebeveyn Ayrılığı Var için $p = ,31$, Ebeveyn Ayrılığı Yok için $p = ,51$).

Herhangi bir tıbbi hastalık olup olmamasına göre katılımcıların araştırma alt gruplarına dağılımını gösteren veriler **Tablo 20**'de yer almaktadır.

Tablo 20. Tıbbi Hastalık Olup Olmamasına Göre Katılımcıların Depresyon Tanılarına ve Sahip Olunan Genotipe Göre Dağılımları

		Tanı Var	Tanı Yok	Toplam
Tıbbi Hastalık Var	L/L	9	3	12
	S/L	13	5	18
	S/S	10	6	16
	Toplam	32	14	46
Tıbbi Hastalık Yok	L/L	11	20	31
	S/L	38	48	86
	S/S	18	26	44
	Toplam	67	94	161

Araştırma alt grupları, katılımcıların ait oldukları gruplara dağılımı açısından Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplardaki katılımcı sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tıbbi Hastalık Var için $p = ,74$, Tıbbi Hastalık Yok için $p = ,70$).

Hipotezler için Bulgular

Bu çalışmanın amacı, MDB’de 5-HTTLPR polimorfizmleri (S/S, S/L, L/L) ile çocukluk çağı örselenmeleri ve algılanan ebeveynlik niteliği ilişkisini araştırmaktır. Bu bağlamda, öncelikle ÇÖYÖ ve YEBÖ’nün BDÖ ve BAÖ ile ilişkisi, çoklu regresyon analizi ile incelenmiştir. Sonrasında, MDB tanısı (tanı var/tanı yok) ve genotip (S/S, S/L, L/L) bağımsız değişkenler, ÇÖYÖ ve YEBÖ puanları ise bağımlı değişkenler olmak üzere 2×3 çok yönlü varyans analizi (MANOVA) örnekleme uygulanmıştır. Tüm değişkenlere uygulanan MANOVA sonuçlarından elde edilen ANOVA’lar için F Değerleri **Tablo 21**’de gösterilmiştir.

Tablo 21. 2×3 Çok Yönlü Varyans Analizi Sonuçlarından Elde Edilen ANOVA Değerleri

Değişkenler	Tanı	Genotip	Tanı * Genotip
Young Ebeveynlik Ölçeği			
Young Anne Kuralcı/Kalıplayıcı	22,87*	0,17	1,2
Young Baba Kuralcı/Kalıplayıcı	26,88*	1,29	1,21
Young Anne Küçümseyici/Kusur Bulucu	39,53*	0,51	0,84
Young Baba Küçümseyici/Kusur Bulucu	43,86*	3,07*	2,51*
Young Anne Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	30,25*	0,87	0,36
Young Baba Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	56,01*	5,11*	4,42*
Young Anne Sömürücü/İstismar Edici	13,99*	0,36	0,33
Young Baba Sömürücü/İstismar Edici	16,09*	1,1	1,97
Young Anne Aşırı Koruyucu/Evhamlı	9,96*	5,18*	3,65*
Young Baba Aşırı Koruyucu/Evhamlı	3,33	3,27*	1,15
Young Anne Koşullu/Başarı Odaklı	18,73*	0,19	3,53*
Young Baba Koşullu/Başarı Odaklı	11,74*	1,03	3,12*
Young Anne Aşırı İzin Verici/Sınırsız	11,58*	0,69	2,08
Young Baba Aşırı İzin Verici/Sınırsız	15,25*	0,22	2,68
Young Anne Kötümser/Endişeli	28,03*	1,29	5,16*
Young Baba Kötümser/Endişeli	45,86*	4,22*	5,29*
Young Anne Cezalandırıcı	22,68*	0,34	0,73

Değişkenler	Tanı	Genotip	Tanı * Genotip
Young Baba Cezalandırıcı	36,91*	0,82	3,01
Young Anne Değişime Kapalı/Duygularını Bastıran	16,13*	1,59	1,99
Young Baba Değişime Kapalı/Duygularını Bastıran	20,84*	0,23	0,3

Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği

ÇÖYÖ Toplam	67,91*	1,99	2,66
ÇÖYÖ Fiziksel İstismar	40,61*	1,14	1,13
ÇÖYÖ Duygusal İhmal ve İstismar	67,37*	2,2	3,06*
ÇÖYÖ Cinsel İstismar	6,20*	0,66	1,16

*= $p < ,05$

Hipotez 1 için Bulgular

Erken çocukluk çağında stresli yaşam olaylarına maruz kalmanın depresyon riskini artırıp artırmayacağını incelemek için ÇÖYÖ toplam puanları ile BDÖ ve BAÖ puanları regresyon analizine sokulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, MDB tanısı alıp almamaktan bağımsız olarak bütün bireylerde ÇÖYÖ toplam puanlarının hem BDÖ ($\beta = ,60$, $p < ,001$, $R^2 = ,36$), hem de BAÖ ($\beta = ,47$, $p < ,001$, $R^2 = ,23$) puanlarını pozitif yönde yordadığı gözlenmiştir (Tablo 22 ve Tablo 23).

Tablo 22. Katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki

Değişkenler	R ²	B	Standart Hata	Beta
ÇÖYÖ Toplam	0,36	0,38	0,03	,60***

***= $p < ,001$

Tablo 23. Katılımcıların BAÖ Puanı ile ÇÖYÖ Toplam Puanı Arasındaki İlişki

Değişkenler	R ²	B	Standart Hata	Beta
ÇÖYÖ Toplam	0,23	0,26	0,03	,48***

***= $p < ,001$

Algılanan ebeveynliğin niteliğinin depresyon riskini artırıp artırmadığını incelemek için YEBÖ'de yer alan 20 ebeveyn tipi (10 Anne, 10 Baba) ile BDÖ ve BAÖ puanları çoklu

regresyon analizine sokulmuştur. Yapılan analiz sonucunda küçümseyici kusur bulucu anne, aşırı koruyucu evhamlı anne ve değişime kapalı, duygularını bastıran baba ebeveyn tiplerinin BDÖ puanlarını anlamlı olarak yordadığı gözlenmiştir ($\beta = ,29,,24,,14$, $p < ,05$, $R^2 = ,01,,01,,01$). Analiz sonucunda ebeveyn tiplerinin açıkladığı total varyans ise %52'dir ($R^2 = ,52$). Bunun yanı sıra, küçümseyici, kusur bulucu baba, duygusal bakımdan yoksun bırakıcı anne, aşırı koruyucu, evhamlı anne, koşullu başarı odaklı anne, cezalandırıcı baba ebeveyn tiplerinin BAÖ puanlarını anlamlı olarak yordadığı gözlenmiştir ($\beta = ,33,-,29,,29,-,21,,20$, $p < ,01$, $,01$, $,01$, $,05$, $,05$, $R^2 = ,02,,02,,01,,01,,01$). Analiz sonucunda ebeveyn tiplerinin açıkladığı total varyans ise %49'dur ($R^2 = ,49$) (Tablo 24 ve Tablo 25).

Tablo 24. Katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveynlik Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R ²	B	Standart Hata	Beta
Young Ebeveynlik Ölçeği				
Young Anne Kuralcı/Kalıplayıcı	0,01	0,09	0,11	0,08
Young Baba Kuralcı/Kalıplayıcı	0,01	-0,09	0,1	-0,1
Young Anne Küçümseyici/Kusur Bulucu	0,01	0,48	0,21	,29*
Young Baba Küçümseyici/Kusur Bulucu	0,01	0,24	0,18	0,17
Young Anne Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,01	-0,03	0,15	-0,02
Young Baba Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,01	0,25	0,14	0,19
Young Anne Sömürücü/İstismar Edici	0,01	0,3	0,38	0,06
Young Baba Sömürücü/İstismar Edici	0,01	-0,28	0,27	-0,08
Young Anne Aşırı Koruyucu/Evhamlı	0,01	0,53	0,24	,24*
Young Baba Aşırı Koruyucu/Evhamlı	0,01	-0,5	0,28	-0,2
Young Anne Koşullu Başarı Odaklı	0,01	0,26	0,22	0,11
Young Baba Koşullu Başarı Odaklı	0,01	-0,12	0,22	-0,06
Young Anne Aşırı İzin Verici/Sınırsız	0,01	-0,1	0,32	-0,03
Young Baba Aşırı İzin Verici/Sınırsız	0,01	0,27	0,32	0,09
Young Anne Kötümser/Endişeli	0,01	-0,29	0,31	-0,08
Young Baba Kötümser/Endişeli	0,01	0,56	0,34	0,16
Young Anne Cezalandırıcı	0,01	-0,6	0,38	-0,14
Young Baba Cezalandırıcı	0,01	0,63	0,32	0,18
Young Anne Değişime Kapalı/Duygularını Bastıran	0,01	0,01	0,26	0,01
Young Baba Değişime Kapalı/Duygularını Bastıran	0,01	0,48	0,24	,14*

*= $p < ,05$

Tablo 25. Katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveynlik Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R ²	B	Standart Hata	Beta
Young Ebeveynlik Ölçeği				
Young Anne Kuralcı/Kalıplayıcı	0,01	0,09	0,1	0,1
Young Baba Kuralcı/Kalıplayıcı	0,01	-0,07	0,09	-0,09
Young Anne Küçümseyici/Kusur Bulucu	0,01	0,32	0,18	0,23
Young Baba Küçümseyici/Kusur Bulucu	0,02	0,39	0,15	,33**
Young Anne Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,02	-0,36	0,13	-,29**
Young Baba Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,01	0,19	0,12	0,17
Young Anne Sömürücü/İstismar Edici	0,01	0,46	0,33	0,12
Young Baba Sömürücü/İstismar Edici	0,01	-0,14	0,24	-0,05
Young Anne Aşırı Koruyucu/Evhamlı	0,02	0,54	0,21	,29**
Young Baba Aşırı Koruyucu/Evhamlı	0,01	-0,38	0,25	-0,18
Young Anne Koşullu/Başarı Odaklı	0,01	-0,41	0,19	-,21*
Young Baba Koşullu/Başarı Odaklı	0,01	0,23	0,19	0,13
Young Anne Aşırı İzin Verici/Sınırsız	0,01	-0,18	0,28	-0,07
Young Baba Aşırı İzin Verici/Sınırsız	0,01	0,23	0,28	0,09
Young Anne Kötümser/Endişeli	0,01	0,21	0,27	0,07
Young Baba Kötümser/Endişeli	0,01	0,03	0,29	0,01
Young Anne Cezalandırıcı	0,01	-0,19	0,33	-0,05
Young Baba Cezalandırıcı	0,01	0,6	0,28	,20*
Young Anne Değişime Kapalı/Duygularını Bastıran	0,01	-0,1	0,22	-0,03
Young Baba Değişime Kapalı/Duygularını Bastıran	0,01	0,34	0,21	0,11

***= p <,001, **= p <,01, *= p <,05

Erken çocukluk çağında stresli yaşam olaylarına maruz kalmanın ve algılanan ebeveynliğin niteliğinin MDB riski üzerindeki etkisi, tüm hipotezlerin testi için yapılan 2 × 3 çok yönlü varyans analizinde de gözlenmiştir. Yapılan analiz sonucunda, MDB tanısı almanın ÇÖYÖ alt ölçekleri ve YEBÖ'deki ebeveyn tipleri üzerinde anlamlı bir etkisi vardır (Wilk's Lambda = ,58, p<,05). Bunun yanı sıra, MDB tanısı alan ve almayan bireyler arasında aşırı koruyucu, evhamlı baba puanları haricinde bütün puanlar açısından anlamlı fark gözlenmiştir (**Tablo 26**).

Yapılan analizler sonucunda elde edilen bulgular, çocukluk çağında stresli yaşam olaylarına maruz kalmanın ve algılanan ebeveynlik niteliğinin MDB riskini artırdığını göstermektedir.

Tablo 26. MDB tanısı ve farklı genotiplere göre Young Ebeveynlik Tipleri, ÇÖYÖ puanları

		MDB			Sağlıklı			Toplam		
		\bar{X}	S	n	\bar{X}	S	N	\bar{X}	S	n
Young Anne Kuralcı/Kalıplayıcı	L/L	34,16	13,81	19	28,57	9,57	21	31,23	11,96	40
	S/L	34	14,65	47	26,42	9,85	53	29,98	12,85	100
	S/S	37,21	13,48	28	24,81	7,32	32	30,6	12,26	60
	Top	34,99	14,07	94	26,36	9,11	106	30,42	12,45	200
Young Baba Kuralcı/Kalıplayıcı	L/L	35,11	15,66	19	28,29	10,28	21	31,53	13,39	40
	S/L	41,11	18,36	47	29,43	10,94	53	34,92	15,93	100
	S/S	44,43	17,8	28	28,34	12,43	32	35,85	17,08	60
	Top	40,88	17,8	94	28,88	11,2	106	34,52	15,82	200
Young Anne Küçümseyici/Kusur Bulucu	L/L	17,37	13,17	19	10,9	2,3	21	13,98	9,66	40
	S/L	17,36	10,63	47	11,34	3,25	53	14,17	8,2	100
	S/S	20,04	8,42	28	10,88	2,55	32	15,15	7,56	60
	Top	18,16	10,56	94	1,11	2,87	106	14,43	8,3	200
Young Baba Küçümseyici/Kusur Bulucu	L/L	15,05	9,01	19	11	2,55	21	12,93	6,71	40
	S/L	21,72	13,51	47	11,72	4,32	53	16,42	10,94	100
	S/S	22,57	10,14	28	11,03	2,82	32	16,42	9,22	60
	Top	20,63	12	94	11,37	3,6	106	15,72	9,78	200
Young Anne Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	L/L	20,79	12,66	19	15,33	5,3	21	17,93	9,8	40
	S/L	22,57	9,76	47	14,94	6,47	53	18,53	8,99	100
	S/S	24,39	10,9	28	16,03	5,71	32	19,93	9,45	60
	Top	22,76	10,69	94	15,35	6	106	18,83	9,28	200
Young Baba Duygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	L/L	21,26	9,96	19	17,57	8,08	21	19,33	9,1	40
	S/L	29,72	10	47	17,17	7,46	53	23,07	10,74	100
	S/S	31,39	8,84	28	18,44	7,06	32	24,48	10,22	60
	Top	28,51	10,26	94	17,63	7,42	106	22,75	10,39	200
Young Anne Sömürücü/İstismar Edici	L/L	9,32	5,91	19	7,24	1,09	21	8,23	4,22	40
	S/L	8,57	3,47	47	7,36	1,16	53	7,93	2,58	100
	S/S	8,57	3,37	28	7	0	32	7,73	2,41	60
	Top	8,72	4,01	94	7,23	0,96	106	7,93	2,93	200
Young Baba Sömürücü/İstismar Edici	L/L	8,74	3,46	19	7,48	1,36	21	8,08	2,63	40
	S/L	10,06	5,47	47	8,23	3,28	53	9,09	4,52	100
	S/S	11,11	5,26	28	7,09	0,3	32	8,97	4,1	60
	Top	10,11	5,09	94	7,74	2,44	106	8,85	4,08	200
Young Anne Aşırı Koruyucu/Evhamlı	L/L	20,05	5,68	19	19,57	6,12	21	19,8	5,85	40
	S/L	19,62	6,64	47	17,83	5,13	53	18,67	5,92	100
	S/S	24,96	7,52	28	18,72	4,24	32	21,63	6,72	60
	Top	21,3	7,09	94	18,44	5,09	106	19,79	6,26	200
Young Baba Aşırı Koruyucu/Evhamlı	L/L	18,79	5,55	19	18,43	6,17	21	18,6	5,81	40
	S/L	18	5,81	47	17,09	4,86	53	17,52	5,32	100

		MDB			Sağlıklı			Toplam		
		\bar{X}	S	n	\bar{X}	S	N	\bar{X}	S	n
	S/S	21,46	5,94	28	18,19	4,91	32	19,72	5,62	60
	Top	19,19	5,94	94	17,69	5,14	106	18,4	5,56	200
	L/L	18,47	5,85	19	13,14	4,73	21	15,68	5,88	40
	S/L	15,91	5,56	47	15,06	6,14	53	15,46	5,86	100
	S/S	18,54	6,2	28	13,56	4,89	32	15,88	6,03	60
Young Anne Koşullu Başarı Odaklı	Top	17,21	5,9	94	14,23	5,54	106	15,63	5,89	200
	L/L	16,68	6,42	19	13,48	5,14	21	15	5,94	40
	S/L	16,72	6,91	47	16,02	6	53	16,35	6,42	100
	S/S	19,71	6,13	28	14	5,76	32	16,67	6,55	60
	Top	17,61	6,66	94	14,91	5,83	106	16,18	6,37	200
Young Baba Koşullu Başarı Odaklı	L/L	9,84	5,5	19	9,62	4,87	21	9,73	5,11	40
	S/L	11,83	4,94	47	8,28	3,16	53	9,95	4,44	100
	S/S	12,25	4,94	28	9,19	3,82	32	10,62	4,61	60
	Top	11,55	5,08	94	8,82	3,75	106	10,11	4,62	200
	L/L	10,42	4,66	19	10,14	5,04	21	10,28	4,8	40
Young Baba Aşırı İzin Verici/Sınırsız	S/L	12,09	5,14	47	8,09	3,05	53	9,97	4,6	100
	S/S	12,29	4,9	28	8,84	3,61	32	10,45	4,56	60
	Top	11,81	4,97	94	8,73	3,73	106	10,18	4,61	200
	L/L	7,11	4,78	19	6,29	3,23	21	6,68	4,01	40
	S/L	8,51	4,24	47	5,96	3,56	53	7,16	4,08	100
Young Anne Kötümser/Endişeli	S/S	10,54	3,29	28	5,19	2,12	32	7,68	3,82	60
	Top	8,83	4,24	94	5,79	3,12	106	7,22	3,98	200
	L/L	6,84	3,67	19	5,71	2,85	21	6,25	3,27	40
	S/L	9,28	4,16	47	5,53	2,78	53	7,29	3,96	100
	S/S	11,14	4,07	28	5,47	2,66	32	8,12	4,41	60
Young Baba Kötümser/Endişeli	Top	9,34	4,27	94	5,55	2,73	106	7,33	4,01	200
	L/L	10,11	3,41	19	8,29	2,76	21	9,15	3,18	40
	S/L	9,7	3,43	47	8	2,72	53	8,8	3,18	100
	S/S	10,61	3,26	28	7,78	1,68	32	9,1	2,89	60
	Top	10,05	3,36	94	7,99	2,45	106	8,96	3,08	200
Young Anne Cezalandırıcı	L/L	9,89	3,83	19	8,48	2,6	21	9,15	3,28	40
	S/L	11,15	4,03	47	7,83	3,09	53	9,39	3,92	100
	S/S	12,5	4,65	28	7,59	2,05	32	9,88	4,27	60
	Top	11,3	4,24	94	7,89	2,71	106	9,49	3,9	200
	L/L	9,32	4,45	19	8,57	3,79	21	8,93	4,08	40
Young Baba Cezalandırıcı	S/L	9,17	3,49	47	7,09	3,38	53	8,07	3,57	100
	S/S	10,82	3,64	28	7,28	2,49	32	8,93	3,54	60
	Top	9,69	3,78	94	7,44	3,25	106	8,5	3,67	200
	L/L	10,53	4,66	19	8,57	3,71	21	9,5	4,25	40
	S/L	11,32	4,18	47	8,66	3,02	53	9,91	3,83	100

		MDB			Sağlıklı			Toplam		
		\bar{X}	S	n	\bar{X}	S	N	\bar{X}	S	n
	S/S	11,29	3,85	28	8,16	3,36	32	9,62	3,9	60
	Top	11,15	4,15	94	8,49	3,24	106	9,74	3,92	200
ÇÖYÖ Toplam	L/L	68,74	23,65	19	55,1	6,99	21	61,58	18,19	40
	S/L	78,02	23,8	47	54,26	11,96	53	65,43	21,92	100
	S/S	84,71	23,98	28	53,94	11,31	32	68,3	23,87	60
	Top	78,14	24,22	94	54,33	10,87	106	65,52	21,87	200
	L/L	25,53	9,07	19	20,57	2,54	21	22,93	6,9	40
ÇÖYÖ Fiziksel İstismar	S/L	28,85	10,34	47	21,19	5,52	53	24,79	8,97	100
	S/S	30,04	9,76	28	20,38	4,92	32	24,88	8,94	60
	Top	28,53	9,95	94	20,82	4,86	106	24,45	8,58	200
	L/L	37,95	15,39	19	29,48	6,62	21	33,5	12,26	40
ÇÖYÖ Duygusal İhmal ve İstismar	S/L	43,34	15,3	47	28	7,22	53	35,21	13,97	100
	S/S	48,82	15,55	28	28,38	8,15	32	37,92	15,86	60
	Top	43,88	15,7	94	28,41	7,35	106	35,68	14,27	200
	L/L	5,26	0,93	19	5,24	0,89	21	5,25	0,9	40
ÇÖYÖ Cinsel İstismar	S/L	5,83	1,93	47	5,13	0,62	53	5,46	1,43	100
	S/S	5,86	1,48	28	5,19	0,59	32	5,5	1,14	60
	Top	5,72	1,64	94	5,17	0,67	106	5,43	1,25	200

Hipotez 2 için Bulgular

5-HTTLPR lokusunda salt farklı genotiplere sahip olmanın depresyon riskini artırıp artırmayacağını incelemek için depresyon tanısı (tanı var/tanı yok) ve genotip (S/S, S/L, L/L) bağımsız değişkenler, BDÖ ve BAÖ puanları ise bağımlı değişkenler olmak üzere 2×3 çok yönlü varyans analizi (MANOVA) örnekleme uygulanmıştır. Tüm değişkenlere uygulanan MANOVA sonuçlarından elde edilen ANOVA'lar için F Değerleri **Tablo 27**'de gösterilmiştir.

Tablo 27. MDB ve farklı genotipler ile BDÖ ve BAÖ puanları ANOVA F değerleri

Değişkenler	Tanı	Genotip	Tanı * Genotip
BDÖ	766,43*	0,58	1,01
BAÖ	123,03*	1,81	0,6

*= $p < ,05$

Yapılan analiz sonucunda salt farklı genotiplere sahip olmanın BDÖ ve BAÖ puanları üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (Wilk's Lambda = ,98, p =,30). Öte yandan, MANOVA sonrası yapılan POSTHOC analizlerinde hem MDB tanısı alan, hem de almayan bireylerde, BDÖ ve BAÖ puanları açısından 3 genotip arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grupların ortalama puanları ve standart sapma değerleri **Tablo 28**'de gösterilmiştir.

Tablo 28. MDB ve farklı genotipler ile BDÖ ve BAÖ puanları

		MDB			Sağlıklı			Toplam		
		\bar{X}	S	n	\bar{X}	S	n	\bar{X}	S	n
BDÖ	L/L	25,80	8,84	20	2,96	3,80	23	13,5814	13,25794	43
	S/L	28,31	7,85	51	2,77	3,23	53	15,2981	14,13519	104
	S/S	28,39	7,70	28	2,34	2,99	32	14,5000	14,26802	60
	Toplam	27,83	8,00	99	2,69	3,27	108	14,7101	13,94626	207
BAÖ	L/L	15,85	10,25	20	3,13	2,96	23	9,05	9,66	43
	S/L	20,29	13,47	51	4,19	5,52	53	12,09	13,00	104
	S/S	18,25	11,54	28	2,06	2,54	32	9,62	11,43	60
	Toplam	18,82	12,36	99	3,33	4,39	108	10,74	11,95	207

Aynı lokustaki varyasyonların (polimorfizmler: L/L, S/L, S/S), çocukluklarında örselenme yaşayanlarda ve olumsuz ebeveynlik tiplerinden bazılarını algılayanlarda depresyon geliştirme riskini belirleyip belirlemediklerini araştırmak için tüm hipotezlerin testi için yapılan 2×3 çok yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Yapılan MANOVA analizi sonrasındaki POSTHOC testine göre MDB tanısı alan bireylerde küçümseyici, kusur bulucu baba puanları açısından L/L genotipine sahip olanlar (M=15,05, SD=9,01) hem S/L genotipine sahip olanlardan (M=21,72, SD=13,51), hem de S/S genotipine sahip olanlardan (M=22,57, SD=10,15) daha düşük puan almışlardır. Ayrıca, duygusal bakımdan yoksun bırakan baba açısından L/L genotipine sahip olan bireyler (M=21,26, SD=9,96) S/L genotipine sahip olan bireylerden (M=29,72, SD=9,99) ve S/S genotipine sahip olan bireylerden (M=31,39, SD=8,84) daha düşük puan almışlardır. Kötümser, endişeli anne açısından L/L genotipine sahip olan bireyler (M=7,11, SD=4,78) S/S genotipine sahip olan bireylerden (M=10,54, SD=3,59) anlamlı olarak daha düşük bir puan almışlardır. Kötümser, endişeli baba açısından ise L/L genotipine sahip olan bireyler (M=6,84, SD=3,67) hem S/L genotipine sahip bireylerden (M=9,28, SD=4,16), hem de S/S genotipine sahip bireylerden (M=11,14, SD=4,07) daha düşük puan almışlardır. Aşırı koruyucu, evhamlı anne açısından S/S

genotipine sahip olan bireyler (M=24,96, SD=7,52) hem S/L genotipine sahip bireylerden (M=19,62, SD=6,64) hem de L/L genotipine sahip bireylerden (M=20,05, SD=5,68) anlamlı olarak daha yüksek puan almışlardır. Aşırı koruyucu, evhamlı baba açısından ise S/S genotipine sahip bireyler (M=21,46, SD=5,94) S/L genotipine sahip bireylerden (M=18, SD=5,81) anlamlı olarak daha yüksek puan almışlardır. Cezalandırıcı baba açısından L/L genotipine sahip bireyler (M=9,89, SD=3,34) S/S genotipine sahip bireylerden (M=12,50, SD=4,65) daha düşük puanlar almışlardır. ÇÖYÖ toplam puanı açısından ise L/L genotipine sahip bireyler (M= 68,74, SD=23,65) S/S genotipine sahip bireylerden (M=84,71, SD=23,96) anlamlı olarak daha düşük puan almışlardır (**Tablo 26**).

Yapılan MANOVA analizine göre S/S genotipine sahip bireylerde, tüm bağımlı ölçümler açısından (YEBÖ'de yer alan 20 ebeveynlik tipi, ÇÖYÖ toplam puan ve 3 alt ölçek puanları) MDB tanısı alanlar ve almayanlar arasında anlamlı bir fark varken, S/L genotipine sahip bireylerde sadece, aşırı koruyucu anne ve baba ve koşullu başarı odaklı anne ve baba tipleri açısından MDB tanısı alan ve almayan bireyler arasında bir fark bulunmamıştır. L/L genotipine sahip bireylerde ise yalnızca 4 ebeveyn tipi (küçümseyici, kusur bulucu anne, duygusal bakımdan yoksun bırakıcı anne, sömürücü, istismar edici anne, koşullu başarı odaklı anne) ile ÇÖYÖ toplam puan ve 2 alt ölçek (fiziksel istismar, duygusal ihmal ve istismar) puanları açısından MDB tanısı alan ve almayan bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (**Tablo 26**).

Yapılan analiz sonucunda elde edilen bulgular, çocukluk çağı örseleyici yaşantılarının ve algılanan ebeveynlik niteliğinin MDB gelişmesi üzerindeki etkilerinin genotipçe belirlendiğine işaret etmektedir: Çocukluk çağı örselenmeleri ve algılanan ebeveynlik nitelikleri S/S ve S/L genotiplerine sahip bireylerde MDB oluşmasını kolaylaştırırken L/L genotipi, erken dönem çevresel etkenlere karşı koruyucu olabilir. Ayrıca, bulgularımız, genotipin tek başına MDB gelişmesinde etkin olmayabileceğini göstermektedir.

Hipotez 3 için Bulgular

Farklı genotipe sahip olmanın MDB grubunda depresyon ve anksiyete şiddeti üstünde etkisi olup olmadığını araştırmak için her genotip için ÇÖYÖ puanlarının (1 toplam puan, 3 alt ölçek puanı) ve YEBÖ'de yer alan 20 farklı ebeveynlik tipinin bağımsız değişkenler, BDÖ ve BAÖ puanlarının ise bağımlı değişkenler olduğu çoklu regresyon analizleri uygulanmıştır.

Yapılan regresyon analizleri sonucunda üç genotipe de (L/L, S/L, S/S) sahip olan bireylerde (hasta ve sağlıklı) ÇÖYÖ toplam puanlarıyla BDÖ puanları arasında pozitif yönde bir ilişki gözlenmiştir (sırasıyla $\beta = ,62,,62,,56$, $p <,001$, $R2 = ,39,,39,,31$). Aynı zamanda, üç genotipe de (L/L, S/L, S/S) sahip olan bireylerde (hasta ve sağlıklı) ÇÖYÖ toplam puanlarıyla BAÖ puanları arasında pozitif yönde bir ilişki gözlenmiştir (sırasıyla $\beta = ,41,,55,,39$, $p <,01$, $R2 = ,17,,30,,16$). Sadece MDB tanısı almış kişilerde aynı örüntü incelendiğinde ise L/L ve S/L genotiplerine sahip bireylerde ÇÖYÖ toplam puanlarıyla BDÖ puanları arasında ilişki bulunmuştur (sırasıyla $\beta = ,57,,40$, $p <,01$, $R2 = ,33,,16$). Aynı zamanda, yalnızca S/L genotipine sahip bireylerde ÇÖYÖ toplam puanlarıyla BAÖ puanları arasında ilişki gözlenmiştir ($\beta = ,36$, $p <,01$, $R2 = ,13$).

Yapılan çoklu regresyon analizleri sonucunda, ÇÖYÖ'nün alt ölçekleri açısından ise üç polimorfizme sahip olan bireyler arasında farklılık gözlenmiştir. MDB tanısı alan hastalarda, L/L genotipine sahip bireylerde, yalnızca fiziksel istismar alt boyutunun BDÖ puanını yordayıcı bir etkisi bulunmuştur ($\beta = ,75$, $p <,05$, $R2 = ,21$) (**Tablo 29**). S/L genotipine sahip bireylerde BDÖ puanını yordayan bir alt ölçek bulunamamıştır (**Tablo 30**). S/S genotipine sahip bireylerde ise, fiziksel istismar BDÖ puanını pozitif yönde yordarken ($\beta = ,57$, $p <,05$, $R2 = ,15$), duygusal ihmal ve istismar negatif yönde yordamaktadır ($\beta = -,67$, $p <,05$, $R2 = ,20$) (**Tablo 31**). L/L genotipine sahip bireylerde BAÖ puanını yordayan bir alt ölçek bulunamamıştır (**Tablo 32**). Bunun yanı sıra, sadece S/L genotipine sahip bireylerde fiziksel istismar alt ölçeğinin BAÖ puanını pozitif yönde yordayıcı etkisi gözlenmiştir ($\beta = ,77$, $p <,01$, $R2 = ,25$) (**Tablo 33**). S/S genotipine sahip bireylerde BAÖ puanını yordayan bir alt ölçek bulunamamıştır (**Tablo 34**).

Tablo 29. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,22	0,67	0,27	,75*
Duygusal İhmal ve İstismar	0,01	-0,06	0,18	-0,11
Cinsel İstismar	0,01	-0,25	2	-0,03

*= $p <,05$

Tablo 30. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,03	0,21	0,15	0,28
Duygusal İhmal ve İstismar	0,03	0,09	0,1	0,18
Cinsel İstismar	0,05	0,9	0,55	0,22

Tablo 31. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,15	0,45	0,2	,57*
Duygusal İhmal ve İstismar	0,2	-0,33	0,13	-,67*
Cinsel İstismar	0,05	-1,18	0,92	-0,23

*= $p < ,05$

Tablo 32. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,01	0,03	0,4	0,03
Duygusal İhmal ve İstismar	0,01	0,16	0,28	0,23
Cinsel İstismar	0,01	-1,41	3,01	-0,13

Tablo 33. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,25	1	0,24	,77**
Duygusal İhmal ve İstismar	0,04	-0,28	0,16	-0,32
Cinsel İstismar	0,04	1,4	0,86	0,2

**= $p < ,01$

Tablo 34. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,01	0,15	0,35	0,12
Duygusal İhmal ve İstismar	0,02	-0,19	0,22	-0,26
Cinsel İstismar	0,01	-13	1,59	-0,02

YEBÖ'ye göre dağılımda ise, hasta bireylerde ve L/L genotipine sahip bireylerde YEBÖ'de tanımlanan herhangi bir anne tipiyle BDÖ puanları arasında ilişki bulunamamıştır (**Tablo 35**). S/L genotipine sahip bireylerde ise, küçümseyici/kusur bulucu anne tipi ile BDÖ puanları arasında pozitif, kötümser endişeli anne tipiyle BDÖ puanları arasında negatif yönde anlamlı ilişki gözlenmiştir (sırasıyla $\beta = ,77,-,54$, $p <,001$, $R2 = ,14,,14$) (**Tablo 36**). S/S genotipi de L/L gibi herhangi bir anlamlı ilişki barındırmamaktadır (**Tablo 37**). Öte yandan, L/L genotipine sahip bireylerde YEBÖ'de tanımlanan herhangi bir anne tipiyle BAÖ puanları arasında ilişki bulunamamıştır (**Tablo 38**). S/L genotipine sahip bireylerde ise, küçümseyici/kusur bulucu anne tipiyle, BAÖ puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($\beta = ,92$, $p <,001$, $R2 = ,20$) (**Tablo 39**). S/S genotipine sahip bireylerde, koşullu, başarı odaklı anne tipiyle BAÖ puanları arasında negatif yönde bir ilişki gözlenmiştir ($\beta = -,60$, $p <,05$, $R2 = ,14$) (**Tablo 40**). YEBÖ'de tanımlanan baba tipleri ile BDÖ ve BAÖ puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında, L/L genotipine sahip bireylerde, aşırı izin verici sınırsız baba ile BDÖ puanları arasında pozitif, kötümser endişeli ve değişime kapalı duygularını bastıran baba tipleri ile BDÖ puanları arasında ise negatif bir ilişki gözlenmiştir (sırasıyla $\beta = ,67,-,86,-,70$, $p <,01,,05,,05$ $R2 = ,24,,13,,12$) (**Tablo 41**). S/L genotipine sahip bireylerde ise, sömürücü istismar edici baba ile BDÖ puanları arasında pozitif, kötümser endişeli baba ile BDÖ puanları arasında ise negatif yönde bir ilişki gözlenmektedir (sırasıyla $\beta = ,53,-,34$, $p <,05$, $R2 = ,07,,06$) (**Tablo 42**). S/S genotipine sahip bireylerde ise, duygusal bakımdan yoksun bırakıcı baba tipi ile BDÖ puanları arasında negatif bir ilişki gözlenmiştir ($\beta = -1,05$, $p <,01$, $R2 = ,29$) (**Tablo 43**). Ayrıca, L/L genotipine sahip bireylerde, değişime kapalı/duygularını bastıran baba tipi ile BDÖ arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir ($\beta = ,92$, $p <,01$, $R2 = ,21$) (**Tablo 44**). Öte yandan yalnızca S/L genotipine sahip bireylerde küçümseyici kusur bulucu baba ile BAÖ puanları arasında pozitif yönde bir ilişki gözlenmiştir ($\beta = ,58$, $p <,05$, $R2 = ,08$) (**Tablo 45**).

Tablo 35. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungAnneKuralcı/Kalıplayıcı	0,01	-0,08	0,3	-0,12
YoungAnneKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,14	1,25	0,59	1,81
YoungAnneDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,03	-0,41	0,4	-0,57
YoungAnneSömürücü/İstismar Edici	0,09	-1,09	0,64	-0,71
YoungAnneAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	0,07	0,32	0,04
YoungAnneKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	0,19	0,38	0,12
YoungAnneAşırıİzinVericiSınırsız	0,01	-0,02	0,38	-0,01
YoungAnneKötümserEndişeli	0,02	-0,53	0,66	-0,29
YoungAnneCezalandırıcı	0,06	1,14	0,83	0,46
YoungAnneDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,01	-0,18	0,48	-0,09

Tablo 36. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungAnneKuralcı/Kalıplayıcı	0,03	-0,16	0,11	-0,3
YoungAnneKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,14	0,57	0,16	,77***
YoungAnneDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,01	0,05	0,14	0,06
YoungAnneSömürücü/İstismar Edici	0,01	0,42	0,39	0,18
YoungAnneAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	0,04	0,16	0,04
YoungAnneKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	0,29	0,23	0,21
YoungAnneAşırıİzinVericiSınırsız	0,01	0,12	0,23	0,08
YoungAnneKötümserEndişeli	0,14	-1	0,29	-,54***
YoungAnneCezalandırıcı	0,01	-0,07	0,44	-0,03
YoungAnneDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,01	-0,1	0,27	-0,05

***= p <,001

Tablo 37. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungAnneKuralcı/Kalıplayıcı	0,01	-0,1	0,23	-0,17
YoungAnneKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,07	0,45	0,34	0,49
YoungAnneDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,04	-0,24	0,24	-0,33
YoungAnneSömürücü/İstismar Edici	0,01	-0,07	0,62	-0,03
YoungAnneAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	0,1	0,3	0,1
YoungAnneKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	-0,23	0,41	-0,18
YoungAnneAşırıİzinVericiSınırsız	0,09	-0,67	0,44	-0,43
YoungAnneKötümserEndişeli	0,03	0,56	0,61	0,24
YoungAnneCezalandırıcı	0,01	0,33	0,69	0,14
YoungAnneDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,08	-0,87	0,61	-0,41

Tablo 38. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungAnneKuralcı/Kalıplayıcı	0,04	0,38	0,56	0,5
YoungAnneKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,03	-0,66	1,11	-0,82
YoungAnneDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,01	-0,12	0,74	-0,14
YoungAnneSömürücü/İstismar Edici	0,01	0,45	1,19	0,25
YoungAnneAşırıKoruyucuEvhamlı	0,04	0,4	0,59	0,22
YoungAnneKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	-0,12	0,71	-0,07
YoungAnneAşırıİzinVericiSınırsız	0,01	-0,21	0,72	-0,11
YoungAnneKötümserEndişeli	0,04	0,83	1,23	0,4
YoungAnneCezalandırıcı	0,01	0,58	1,55	0,2
YoungAnneDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,03	0,55	0,9	0,23

Tablo 39. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungAnneKuralcı/Kalıplayıcı	0,01	-0,2	0,21	-0,22
YoungAnneKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,2	1,16	0,32	,92***
YoungAnneDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,04	-0,41	0,27	-0,3
YoungAnneSömürücü/İstismar Edici	0,01	-0,2	0,75	-0,05
YoungAnneAşırıKoruyucuEvhamlı	0,04	0,5	0,3	0,25
YoungAnneKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	0,09	0,45	0,04
YoungAnneAşırıİzinVericiSınırsız	0,01	-0,45	0,44	-0,17
YoungAnneKötümserEndişeli	0,03	-0,82	0,57	-0,26
YoungAnneCezalandırıcı	0,01	0,25	0,85	0,06
YoungAnneDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,01	0,26	0,52	0,07

***= $p < ,001$

Tablo 40. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Anne Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungAnneKuralcı/Kalıplayıcı	0,01	0,13	0,29	0,16
YoungAnneKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,06	0,66	0,43	0,48
YoungAnneDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,11	-0,57	0,3	-0,54
YoungAnneSömürücü/İstismar Edici	0,01	0,62	0,78	0,18
YoungAnneAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	0,19	0,37	0,13
YoungAnneKoşulluBaşarıOdaklı	0,14	-1,11	0,51	-,60*
YoungAnneAşırıİzinVericiSınırsız	0,01	-0,02	0,55	-0,01
YoungAnneKötümserEndişeli	0,01	0,57	0,76	0,16
YoungAnneCezalandırıcı	0,01	0,48	0,86	0,14
YoungAnneDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,01	-0,5	0,77	-0,16

*= $p < ,05$

Tablo 41. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungBabaKuralcı/Kalıplayıcı	0,09	0,36	0,19	0,65
YoungBabaKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,01	0,01	0,38	0,01
YoungBabaDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,03	0,27	0,24	0,3
YoungBabaSömürücü/İstismar Edici	0,08	1,43	0,75	0,57
YounBabaAşırıKoruyucuEvhamlı	0,06	-0,72	0,45	-0,46
YoungBabaKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	0,17	0,42	0,12
YounBabaAşırıİzinVericiSınırsız	0,24	1,25	0,38	,67**
YoungBabaKöttümserEndişeli	0,13	-2,05	0,84	-,86*
YoungBabaCezalandırıcı	0,08	1,16	0,63	0,51
YoungBabaDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,12	-1,31	0,56	-,70*

**= $p <,01$, *= $p <,05$

Tablo 42. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungBabaKuralcı/Kalıplayıcı	0,05	-0,18	0,1	-0,44
YoungBabaKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,03	0,23	0,15	0,4
YoungBabaDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,01	0,01	0,14	0,02
YoungBabaSömürücü/İstismar Edici Baba	0,07	0,74	0,34	,53*
YounBabaAşırıKoruyucuEvhamlı	0,03	-0,38	0,24	-0,29
YoungBabaKoşulluBaşarıOdaklı	0,02	0,35	0,26	0,32
YounBabaAşırıİzinVericiSınırsız	0,02	0,34	0,27	0,23
YoungBabaKöttümserEndişeli	0,06	-0,63	0,3	-,34*
YoungBabaCezalandırıcı	0,01	-0,17	0,36	-0,09
YoungBabaDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,02	0,35	0,28	0,19

*= $p <,05$

Tablo 43. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungBabaKuralcı/Kalıplıyıcı	0,01	-0,09	0,13	-0,2
YoungBabaKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,02	0,2	0,2	0,27
YoungBabaDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,29	-0,92	0,27	-1,05**
YoungBabaSömürücü/İstismar Edici	0,06	0,72	0,46	0,49
YounBabaAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	0,01	0,26	0,01
YoungBabaKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	0,08	0,31	0,07
YounBabaAşırıİzinVericiSınırsız	0,07	-0,46	0,27	-0,29
YoungBabaKötümserEndişeli	0,03	0,57	0,5	0,3
YoungBabaCezalandırıcı	0,02	0,39	0,45	0,24
YoungBabaDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,01	-0,35	0,45	-0,17

Tablo 44. MDB tanısı almış ve L/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungBabaKuralcı/Kalıplıyıcı	0,01	-0,01	0,32	-0,01
YoungBabaKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,03	0,46	0,66	0,46
YoungBabaDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,03	-0,29	0,41	-0,32
YoungBabaSömürücü/İstismar Edici	0,01	0,62	1,3	0,24
YounBabaAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	1,12	0,78	0,68
YoungBabaKoşulluBaşarıOdaklı	0,12	-0,81	0,73	-0,58
YounBabaAşırıİzinVericiSınırsız	0,08	-0,37	0,66	-0,19
YoungBabaKötümserEndişeli	0,02	-1,65	1,45	-0,67
YoungBabaCezalandırıcı	0,08	-0,02	1,1	-0,01
YoungBabaDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,21	1,81	0,97	,92**

**= $p < ,01$

Tablo 45. MDB tanısı almış ve S/L genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungBabaKuralcı/Kalıplayıcı	0,01	-0,02	0,17	-0,02
YoungBabaKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,08	0,59	0,25	,58*
YoungBabaDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,01	0,21	0,24	0,16
YoungBabaSömürücü/İstismar Edici	0,01	0,57	0,57	0,23
YounBabaAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	0,11	0,41	0,05
YoungBabaKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	-0,37	0,44	-0,19
YounBabaAşırıİzinVericiSınırsız	0,03	-0,68	0,46	-0,26
YoungBabaKötümserEndişeli	0,01	0	0,51	0
YoungBabaCezalandırıcı	0,01	0,07	0,6	0,02
YoungBabaDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,01	0,13	0,47	0,04

*= $p < ,05$

Tablo 46. MDB tanısı almış ve S/S genotipine sahip katılımcıların BAÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungBabaKuralcı/Kalıplayıcı	0,04	-0,25	0,25	-0,39
YoungBabaKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,01	-0,02	0,37	-0,01
YoungBabaDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,08	-0,69	0,49	-0,53
YoungBabaSömürücü/İstismar Edici Baba	0,01	-0,5	0,84	-0,23
YounBabaAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	0,19	0,48	0,1
YoungBabaKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	0,18	0,57	0,1
YounBabaAşırıİzinVericiSınırsız	0,01	0,21	0,49	0,09
YoungBabaKötümserEndişeli	0,08	1,31	0,92	0,46
YoungBabaCezalandırıcı	0,11	1,4	0,82	0,56
YoungBabaDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,15	-1,7	0,83	-0,57

Yapılan analizlerin sonucunda bulunan bu bulgular, hipotezi tam olarak olmasa da kısmen doğrulamıştır. Belirli çevresel koşullar söz konusu olduğunda, S alleleline sahip MDB'li bireylerin, S alleleline sahip olmayan bireylere göre depresyon ve anksiyete belirti şiddetinin daha fazla olabileceği bulgular ışığında söylenebilir.

Hipotez 4 için Bulgular

Diyatez-Stres modeli açısından sağlıklı bireylerde de S allelinin varlığı ile BDÖ ve BAÖ puanlarının daha yüksek olup olmayacağını incelemek için; sağlıklı bireylerde her genotip için ÇÖYÖ puanlarının (1 toplam puan, 3 alt ölçek puanı) ve YEBÖ'de yer alan 20 farklı ebeveynlik tipinin bağımsız değişkenler, BDÖ ve BAÖ puanlarının ise bağımlı değişkenler olduğu çoklu regresyon analizleri uygulanmıştır.

Yapılan regresyon analizleri sonucunda, L/L ve S/L genotiplerine sahip bireylerde ÇÖYÖ toplam puanları ile BDÖ puanları arasında pozitif bir ilişki gözlenmiş, S/S genotipine sahip bireylerde ise böyle bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla $\beta = ,47,,37$, $p < ,05,,01$, $R^2 = ,18,,12$). L/L genotipine sahip bireylerde yalnızca duygusal istismar ile BDÖ puanları arasında ilişki bulunmuşken ($\beta = ,56$, $p < ,01$, $R^2 = ,30$) (Tablo 47), S/L alleline sahip bireylerde hem duygusal hem cinsel istismar ile (sırasıyla $\beta = ,67,,36$, $p < ,001,,01$, $R^2 = ,14,,12$) (Tablo 48), S/S alleline sahip bireylerde ise cinsel istismar ile BDÖ puanları arasında bir ilişki gözlenmiştir ($\beta = ,45$, $p < ,05$, $R^2 = ,18$) (Tablo 49). ÇÖYÖ'nün alt ölçekleri ile BAÖ puanları arasında ise herhangi bir anlamlı ilişki gözlenememiştir .

Tablo 47. Sağlıklı ve L/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,01	-0,18	0,31	-0,13
Duygusal İhmal ve İstismar	0,3	0,32	0,11	,56**
Cinsel İstismar	0,04	0,96	0,99	0,22

**= $p < ,01$

Tablo 48. Sağlıklı ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,04	-0,17	0,1	-0,28
Duygusal İhmal ve İstismar	0,19	0,3	0,08	,67***
Cinsel İstismar	0,12	1,85	0,6	,36**

***= $p < ,001$, **= $p < ,01$

Tablo 49. Sağlıklı ve S/S genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile ÇÖYÖ Alt Ölçekleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
Fiziksel İstismar	0,01	-0,05	0,12	-0,09
Duygusal İhmal ve İstismar	0,03	0,07	0,07	0,18
Cinsel İstismar	0,18	2,26	0,9	,45*

*= $p < ,05$

YEBÖ’de yer alan 20 farklı ebeveynlik tipiyle BDÖ ve BAÖ puanları arasındaki ilişkinin incelendiği çoklu regresyon analizlerinde ise yalnızca S/L allenine sahip olan bireylerde sömürücü/istismar edici baba ile BDÖ puanları arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir ($\beta = ,47$, $p < ,01$, $R2 = ,10$) (Tablo 50).

Tablo 50. Sağlıklı ve S/L genotipine sahip katılımcıların BDÖ Puanı ile Young Ebeveyn Baba Tipleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	R2	B	Standart Hata	Beta
YoungBabaKuralcı/Kalıplayıcı	0,01	0,02	0,06	0,06
YoungBabaKüçümseyici/Kusur Bulucu	0,01	-0,03	0,14	-0,04
YoungBabaDuygusal Bakımdan Yoksun Bırakıcı	0,02	0,08	0,07	0,18
YoungBabaSömürücü/İstismar Edici	0,1	0,46	0,17	0,47**
YoungBabaAşırıKoruyucuEvhamlı	0,01	0,09	0,09	0,13
YoungBabaKoşulluBaşarıOdaklı	0,01	0,08	0,1	0,14
YoungBabaAşırıİzinVericiSınırsız	0,02	0,15	0,14	0,14
YoungBabaKötümserEndişeli	0,04	-0,3	0,17	-0,26
YoungBabaCezalandırıcı	0,01	-0,13	0,17	-0,12
YoungBabaDeğişimeKapalıDuygularınıBastıran	0,01	0,11	0,15	,10

**= $p < ,01$

Yapılan çoklu regresyon analizleri sonucunda elde edilen bulgular, hipotezin doğrulanması ya da yanlışlanması için yeterli bilgi sunmamaktadır.

5. TARTIŞMA

Duygulanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk ve madde kötüye kullanım bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar serotonerjik sinir iletisinin anormallikleri ile ilişkilendirilmektedir. Depresyon gelişmesinde en önemli nedenlerden birinin 5-HT düzeyinde azalma olduğu düşünülmektedir. Sinaptik aralıkta 5-HT konsantrasyonunu düzenleyen 5-HTT, serotonerjik sistemin anahtar proteini'dir. SSGİ'lerin 5-HTT'yi inhibe ederek sinaptik 5-HT düzeylerini artırmaları ve depresyonu etkin biçimde tedavi etmeleri beyinde azalmış serotonerjik nöroiletinin presinaptik 5-HTT düzensizliği ile ilişkili olduğu düşüncesini güçlendirmektedir (147, 152). Bu nedenle 5-HTT geni MDB için olası aday genlerden birisidir. Araştırmamızın kapsamı içinde olan, 5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR) 44 bç'lik GC (Guanin, Sitozin) zengin bir dizinin farklı sayıda insersiyon/delesyon tekrarına bağlı olarak tanımlanan polimorfizmdir. Bu polimorfizmlerin allel sıklıkları toplumdan topluma değişmekle birlikte bizim çalışmamızda MDB grubu ve sağlıklı kontrollerin allel frekansı L=0,46 ve S=0,54'dür. Ülkemizde sağlıklı 121 kişide yapılan bir taramada (20) 5-HTTLPR allel frekansları L=0,49 ve S=0,51 olarak bulunmuş, 64 depresyon hastasında sertralin'in farmakogenetiğini araştıran Yüce'nin çalışmasında ise L=0,53, S=0,47 olarak belirlenmiştir (19). L ve S allel frekansları, ülkemizde yapılan diğer iki çalışmada belirlenen frekanslarla benzerdir. Sonuçlarımız, ülkemizde yapılan diğer iki çalışmada olduğu gibi İsrail popülasyonunda belirlenen L=0,44 ve S=0,56 allel frekanslarına benzerlik göstermektedir (21).

5-HTTLPR'nin fonksiyonel 5-HTT üretimi ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiş, L/L genotipine sahip bireylerde, S/L veya S/S genotipine sahip bireylere kıyasla daha fazla 5-HTT mRNA düzeyleri saptanmıştır (12). Buna ek olarak, MDB ve anksiyete bozuklukları tedavisinde SSGİ'nin etkin oluşu bu bozuklukların etiolojisinde 5-HTTLPR genindeki polimorfizmin etkili olabileceği düşüncesini güçlendirmiştir (12-15). Neumeister ve arkadaşları da sağlıklı kadınlarla yaptıkları çalışmada, triptofan azaltımı sırasında depresyon gelişme riskini ailede depresyon öyküsü ve 5-HTTLPR S alleli ile ilişkili bulmuşlardır (192).

Depresyon etiolojisinde S varyantın katkısına dair bu türden biyolojik kanıtlara rağmen, MDB'li ve sağlıklı bireylerle yapılan ilişkilendirme çalışmaları çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Çalışmamızda, farklı genotipe sahip olmak (S/S, S/L, L/L) tek başına MDB ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuç, çalışmamızdakine benzer örneklem grubu ile gerçekleştirilen

ve 5-HTTLPR gen polimorfizmi ile tanı arasındaki ilişkiyi inceleyen Frisch ve arkadaşları (187) ile Olivieira ve arkadaşlarının (188) bildirdikleri sonuçlarla uyumludur. Öte yandan, Hoefgen ve arkadaşlarının 466 MDB tanılı ve 836 sağlıklı birey ile yaptıkları ilişkilendirme çalışmasında S alleli MDB grubunda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (193). Cervilla ve arkadaşları da S/S genotipi ve MDB arasında bağımsız bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (25). Çelişkili sonuçlar örneklem büyüklüklerinden kaynaklanıyor olabilir ancak Mendlewicz ve arkadaşlarının (26) Avrupa’da çok merkezli olarak yürüttükleri, benzer yöntemle hazırlanmış, geniş örneklem grubuna sahip çalışmalarında da 5-HTTLPR polimorfizmi ile MDB tanısı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

MDB ve 5-HTTLPR polimorfizmi ilişkilendirme çalışmalarının meta-analizleri incelendiğinde, Furlong ve arkadaşlarının meta-analizinde (191) S alleli ile MDB arasında direkt bir ilişki olduğu bildirilirken Anguelova ve arkadaşları (195) ile Lasky ve arkadaşlarının (196) meta-analizlerinde bu polimorfizm ile MDB arasında direkt bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Lopez ve arkadaşlarının (194) bu çelişkili sonuçları aydınlatmak üzere gerçekleştirdikleri daha kapsamlı bir meta-analizde ise böylesi bir ilişkinin söylenebilmesi için örneklem grubunun çok daha büyük olduğu çalışmaların gerekliliğine vurgu yapılmıştır. Bir diğer dikkat çektikleri nokta da L allelinin fonksiyonel olarak 2 formunun olduğu (L_A ve L_G) ve çelişkili sonuçların bu etkinin görmezden gelinmesi ile bağlantılı olabileceğidir. Çalışmamızda, farklı genotipe sahip olmanın tek başına MDB ile ilişkili bulunmaması yazına katkı sağlaması açısından önemlidir ancak bahsedilen Tek Nükleotid Varyantını (L_A ve L_G) incelememiş olmamız araştırmamızın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Öte yandan, her iki gruptaki bireyleri çevresel koşulları dışlayarak salt polimorfizmlerine göre ayırdığımızda 1 veya 2 S allele sahip olmanın depresyon ve anksiyete puanları açısından da anlamlı fark göstermemesi genotipin etkisinin duyarlılık yaratmakla sınırlı olduğu bulgusunu desteklemektedir (230).

Çalışmamızda, MDB tanısı alıp almamaktan bağımsız olarak bütün bireylerde çocukluk çağı örselenmelerinin yoğunluğu ile depresyon ve anksiyete belirti şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgu, depresyon ve anksiyete semptomatolojisinde çocukluk çağı örselenmelerinin önemine işaret etmektedir. Diğer yandan, çocukluk çağı örseleyici yaşantıları MDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. MDB grubu ile kontrol grubu arasındaki söz konusu fark yazınla uyumludur (216). Çocukluk çağı örselenme yaşantılarının uzun dönemli olumsuz sonuçları olduğu bilinmekte, depresyon ve anksiyete ile

ilişkisi ise özellikle vurgulanmaktadır (40, 41). Örselenme sonrası sık rastlanan durumlar umutsuzluk, çaresizlik duygularının oluşması, olaylara daha karamsar bakış açısının gelişmesidir. Bu etkilerin bireyde depresyona eğilimi belirgin biçimde artırdığı düşünülmektedir (224). Bibring'e göre (250), değerli ve sevilen biri olmak, güçlü ve üstün olmak, seven ve iyi biri olmak gibi özsever beklentiler baltalandığında benlik güçsüz kalır, özsaygı düşer, umutsuzlukla birlikte depresyon ortaya çıkar. Çocukluk çağı örselenmeleri bu özsever beklentileri zedeleyen en önemli nedenlerdendir. Duygusal/fiziksel/cinsel kötüye kullanım, yarattığı korku, çaresizlik ve utanç duyguları ile birlikte sevilen, önemsenen, değer verilen biri olmak yerine yetersiz, değersiz, güçsüz olunduğunun içselleştirilmesine neden olmaktadır (251). Bulgularımız, MDB grubunda yalnız ÇÖYÖ toplam puanı için değil, tüm alt ölçekler için anlamlı farklar ortaya koyarak çocukluk çağında yaşanan örseleyici olayların MDB etiolojisinde baskın bir role sahip olduğunu vurgulamaktadır. ÇÖYÖ'nün tüm alt ölçeklerinin MDB grubunda anlamlı olarak daha yüksek olması, Bailer'ın MDB'de duygusal, fiziksel istismar ve ihmalin daha sık görüldüğünü (229) ve Gibb'in duygusal istismarın MDB için daha güçlü bir yordayıcı olduğunu bildirdiği (227) çalışmalarla kısmen uyumluken çocukluk çağında maruz kalınan her örselenme tipinin MDB riskini belirgin biçimde artırarak etiolojide önemli paya sahip olduklarını ortaya koymaktadır.

Başta bağlanma kuramı olmak üzere, pek çok kuramda çocuğun ailesine dair temsilleri, tüm dünyayla ilişkilerinin temelini oluşturduğundan, yaşamın erken dönemlerinde ebeveynlerle yaşanan etkileşimlerin büyük önemi vardır (252). Çocuklukta, sevgi, şefkat, ilgi, takdir, kabul görme, düşünce ve arzularını ifade edebilme özerkliği, duygu ve ihtiyaçların giderilmesi, kendine güven duygusunun gelişmesi gibi ebeveynlerce karşılanması gereken evrensel ve temel bazı gereksinimler bulunmaktadır. Ruhsal olarak sağlıklı ve uyumlu bir gelişim için bu gereksinimlerin karşılanması gerekmektedir. Bu ihtiyaçların karşılanmaması durumunda kişisel ve çevresel bilgi düzenlenmesine temel oluşturan, dünya ve kendisiyle ilgili temel inançları içeren, geçmiş yaşantılarla kurulan bilişsel yapıların olumsuz özellik kazanacağı ve başta depresyon olmak üzere psikopatolojilere zemin oluşturacağı öne sürülmektedir (253, 254, 255). Bu bilgiler ışığında, algılanan ebeveynlik niteliği, erken dönemde maruz kalınabilecek stresli yaşantıları göstermesi açısından önemli bir çevresel etken olarak düşünülmüş ve çalışmamız çerçevesinde değerlendirmeye alınmıştır. Parker, hem düşük bakım veren hem de aşırı koruyucu kollayıcı ebeveyn biçimlerinin kişide depresyon gelişimine neden olduğunu öne sürmüştür (256). Lizardi ve arkadaşları ise geriye dönük izlem çalışmalarında depresif semptomatoloji ile ebeveynlik tutumlarının yakından ilişkili olduğunu

göstermişlerdir (257). Çalışmamızda, MDB tanısından bağımsız olarak, küçümseyici kusur bulucu anne, aşırı koruyucu evhamlı anne ve değişime kapalı/duygularını bastıran baba ebeveyn tipleri ile depresyon belirti şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Öte yandan, MDB grubundaki bireylerin annelerine ilişkin algıladıkları ebeveynlik biçimleri incelendiğinde toplam 10 farklı annelik şemasından 10'unun da bu grupta yüksek oluşu, çocukluk çağı örselenme yaşantıları gibi, olumsuz annelik tutumlarının depresyon oluşumunda önemli bir çevresel etken olduğuna yorulabilir. Babalık şemaları değerlendirildiğinde, 10 ayrı şemanın 9'unun MDB grubunda daha yüksek olması, algılanan babalık niteliğinin de depresyonla ilişkili önemli bir erken dönem çevresel etken olduğunu düşündürmektedir.

Yazında ebeveyn tutumları ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki daha çok annelik özelinde araştırılırken babanın etkisi çoğu kez gözardı edilmekteydi (258) ancak güncel çalışmalar babalık tutumlarını da incelemekte (259), hatta her ikisinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin daha doğru bulgular sağlayacağı vurgulanmaktadır (260, 261, 262). Bu çalışmaların bazılarında, babalık niteliğinin, annelik niteliği kadar önemli olduğu; bazılarında, babalık niteliğinin, annelik niteliğine göre daha etkili olduğu; bazılarında, babalık niteliğinin, annelik niteliğini düzenleyici rol oynadığı veya annelik niteliğinin, babalık niteliğini düzenlediği bildirilmektedir. Anneliğe ve babalığa ait tutumların bileşik etki yaratabildikleri gibi kız ve erkek çocuklar üzerinde farklı etkiler ortaya çıkartabilecekleri de belirtilmektedir (258). Örneğin bir çalışmada, ebeveynlerin takdirinin erkeklerden çok kızların benlik saygısını daha çok belirlediği, babadan algılanan kabul/ilginin erkeklerden çok kızların benlik kavramları üzerinde daha etkili olduğu bildirilmiştir (263). Bir diğer çalışmada ise babaların daha çok erkek çocuklarıyla, annelerin ise daha çok kız çocuklarıyla yakın ilişki kurdukları, dolayısıyla ebeveynlerin cinsiyetlerinin bireylerin cinsiyetleriyle etkileşim halinde olduğu vurgulanmıştır (264). Ülkemizde ebeveyn tutumları ve benlik algısı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, annenin takdirinin ergenlerin benlik-algılarının gelişmesinde güçlü bir belirleyici olduğu; ayrıca, anne-kız arasındaki güçlü bağdan dolayı annenin takdirinin kız çocuğunun benlik-algısını daha güçlü bir biçimde öngördüğü belirtilmiştir (265, 266). Bazı çalışmalarda ise ergenin cinsiyetinden bağımsız olarak anne ile kurulan yakın ilişkinin benlik saygısı üzerinde daha etkin olduğu, bir başka çalışmada ise babadan algılanan kabul/ilginin benlik değişkenleriyle daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir (267, 268). Çalışmamızda, annelere ait 10 olumsuz temsilin 10'unun MDB grubunda daha yüksek olması annelerin gelişim süreci üzerinde daha güçlü etkileri olduğunu belirten yazını desteklemektedir (269).

Öte yandan, ülkemizde yapılan çalışmalar bireylerin cinsiyetlerinden bağımsız olarak babadan ziyade anneye daha yakın ilişki içinde olduklarını belirtmektedir (270). Kültürle ilgili görünen bu durum nedeniyle de annelerin çocukları üzerinde daha baskın bir çevresel etkiye sahip olduklarını gösteren bulgular elde etmiş olabiliriz. Ebeveynlerin hemcinsleri olan çocuklarla daha yakın ilişki kurduklarını bildiren araştırma sonuçları bağlamında, örneklem grubumuzda kadınların çoğunlukta olması ile MDB gelişmesinde annelik algısının baskınlığı arasında bir ilişki olabilir. Bahsedilen her iki değişkene rağmen 10 babalık şemasından 9'unun MDB grubunda kontrollere göre daha yüksek olması babalık niteliğinin de MDB için önemli bir risk etkeni olduğuna işaret etmektedir. Sonuçta çalışmamız, ebeveynlik tutumlarının MDB'nin ortaya çıkmasında önemli bir çevresel etken olduğunu bildiren yazını güçlü bir biçimde desteklemektedir (271).

Olumsuz ebeveynlik biçimleri ve çocukluk çağı örselenme yaşantılarının tümünün MDB grubunda sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek oluşu, çevresel etkenlerin depresyon gelişiminde ne denli etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak akla depresyondaki bireylerin ebeveynlerini ve çocukluk dönemlerini daha olumsuz anımsayabilecekleri olasılığı da gelmektedir. Gerlsma ve arkadaşları, duygudurum ile erken dönem yaşantılara dair değerlendirmeleri inceledikleri bir çalışmada iki durumun birbirlerinden bağımsız olduğunu belirlemişlerdir (272). Yine de çalışmamızda olduğu gibi, katılımcılardan geçmişi değerlendirmeleri istenen araştırmalarda *retrospektif falsifikasyon* ihtimali bir kısıtlılık olarak düşünölmelidir.

Bir yandan da olumsuz ebeveynlik gören ve/veya erken dönemde örseleyici yaşantılara sahip olan her birey ileride depresyon geliştirmemektedir (28). Aday genlere dair eldeki bulguların tutarlılık kazanması ile birlikte son yıllarda gen-çevre etkileşimini inceleyen çalışmaların sayısında belirgin bir artış gözlenmektedir (29, 30, 32). Özellikle Sullivan'ın, MDB'de %33 oranında genetik faktörlerin, %67 oranında çevresel faktörlerin etken olduğunu bildiren meta-analizi bu alana ilgiyi daha da arttırmıştır (1). Bu bağlamda biz de MDB'nin ortaya çıkmasında kalıtsal yatkınlık ile çevresel etmenleri birlikte değerlendirmeyi amaçladık. S/S genotipine sahip bireylerde, stresörleri değerlendiren tüm ölçümlerde MDB tanısı alanlar ve almayanlar arasında anlamlı fark olması, MDB gelişmesinde 5-HTTLPR'nin erken çevresel etkenlere karşı bir duyarlılık yarattığına işaret etmektedir. S/L genotipine sahip bireylerde sadece aşırı koruyucu anne ve baba ve koşullu başarı odaklı anne ve baba tipleri açısından tanı alan ve almayan bireyler arasında bir fark bulunmazken, L/L genotipine sahip bireylerde

yalnızca 4 ebeveyn tipi (küçümseyici, kusur bulucu anne, duygusal bakımdan yoksun bırakıcı anne, sömürücü, istismar edici anne, koşullu başarı odaklı anne) ve fiziksel istismar ile duygusal ihmal ve istismar açısından fark bulunması yine aynı etkileşim bağlamında değerlendirilebilir. Bulgularımız, Caspi ve arkadaşlarının 5-HTTLPR polimorfizminde kısa (S) allele sahip olmanın stresli yaşam olayları ve erken dönem çocukluk travması varlığında MDB tanısını arttırdığına dair çalışma sonuçlarıyla uyumludur (27). Gen-çevre etkileşimini erişkin dönemdeki stresli yaşam olayları bağlamında inceleyen Cervilla ve arkadaşları, S allelinin 1 veya 2 kopyasına sahip olmanın daha düşük stresörler varlığında dahi MDB tanı sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir (273). Ancak 5-HTTLPR ile çevresel etkenlerin MDB gelişimi üzerindeki etkilerinin incelendiği meta-analizlerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. İki meta-analizde söz konusu polimorfizmin çevresel olaylarla etkileşerek MDB gelişmesine aracılık ettiğine dair bulgular desteklenemezken (46, 274), Karg ve arkadaşlarının daha geniş kapsamlı meta-analizlerinde anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (44). Bu farkın nedeni, ilk 2 meta-analize dahil edilen çalışmaların sayı olarak az olması ve yalnız erişkinlik döneminde meydana gelen stresli yaşam olaylarının değerlendirilmesi olabilir. Özellikle Risch ve arkadaşlarının (274) meta-analizinde ağırlıkla ilişki saptanmayan çalışmalara yer verilmiş olması dikkat çekicidir. Karg ve arkadaşları ise çocukluk çağı örselenmelerini, kimi özgül tıbbi durumları ve erişkin dönemde meydana gelen diğer stresli yaşam olaylarını inceleyen 148 çalışmadan 54'ünü analize dahil etmişlerdir. Çalışmamızda, S alleleline sahip bireyler erken çevresel koşullardan daha çok etkilenirken L allelinin koruyucu; zorlanmalara ve örselenmelere daha dayanıklı bir polimorfik varyant olduğu bulgusu yazındaki benzer sonuçları destekler niteliktedir. Genotipler ile örselenme yaşantılarının MDB tanısına etkisini inceleyen çalışmalarda (29), S/S, S/L genotipine sahip bireylerde fiziksel ve cinsel istismarın aynı genotipe sahip kontrol grubuna göre daha yüksek olması, L/L genotipine sahip bireylerde fark bulunamaması, S allelinin olumsuz çevresel etkenlere duyarlılığı arttırdığı yönündeki bulgularımız ile uyumludur. Çalışmamızda, MDB tanısı alan kişilerde örselenme yaşantılarının bütün alt boyutlarının S alleli taşıyıcılarında kontrol grubuna göre yüksek saptanması, L/L genotipindeki kişilerde ise sadece fiziksel istismar ile duygusal ihmal ve istismar alt ölçeklerinde kontrol grubuyla anlamlı fark bulunması, L/L genotipinin MDB gelişimine daha dirençli olduğu yönündeki bulgularla uyumludur (27-34).

S alleleline sahip bireylerden farklı olarak L/L genotipine sahip bireylerde, MDB tanısı alan ve almayanlar arasında küçümseyici/kusur bulucu anne, duygusal bakımdan yoksun bırakıcı anne, sömürücü/istismar edici anne, koşullu/başarı odaklı anne algısının gruplar arasında

farklı bulunması, bu olumsuz ebeveynlik tutumlarının genotip ayırt etmeksizin MDB’de daha baskın bir çevresel etkiyi temsil ediyor olabileceklerini akla getirmektedir. MDB grubundaki L/L genotipine sahip bireylerin sadece anneliğe dair algıları ile kontrol grubundan farklılık göstermeleri, MDB gelişiminde anneliğin daha güçlü bir çevresel etken olduğunu düşündürmektedir. Algılanan babalığın MDB ve kontrol gruplarındaki L/L genotipine sahip bireyler arasında anlamlı fark göstermemesi, S alleli taşıyanlarda ise algılanan babalık nitelikleri açısından iki grupta fark olması, babanın, kişinin ruhsal gelişim sürecindeki etkisinin görece daha “zayıf” olduğuna ve genotipin bu etkiyi değiştirebileceğine işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda, S alleleline (S/L veya S/S) sahip bireylerin Diyatez-Stres modeli bağlamında erken örseleyici olaylar ve algılanan olumsuz ebeveynlik varlığında daha yüksek depresyon ve anksiyete belirti şiddeti sergileyeceklerine ilişkin çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. MDB’nin ortaya çıkmasında 5-HTTLPR polimorfizminin erken çevresel etkileri değiştiriyor olabileceğine dair istatistik olarak anlamlı sonuçlar elde etmemize karşın, L/L ve S/L genotipine sahip bireylerde çocukluk örselenmeleri ile depresyon belirti şiddeti arasında; S/L genotipine sahip bireylerde çocukluk örselenmeleri ile anksiyete belirti şiddeti arasında ilişki bulunması araştırma yöntemimizin bu türden bir hipotezi sınamak için uygun olmayabileceğini düşündürmüştür. S/S genotipine sahip bireylerde, fiziksel istismar depresyon belirti şiddetini pozitif yönde öngörürken duygusal ihmal-istismarın negatif yönde öngörmesi ve benzer çelişkili bulguların MDB grubunda her 3 polimorfizm açısından ebeveynlik niteliği ile belirti şiddeti ilişkisini değerlendiren analizlerde de karşımıza çıkması bu olasılığı güçlendirmektedir. Sağlıklı kontrollerin 1 veya 2 S alleleline sahip oldukları takdirde çocukluk çağı örselenmelerine ve algılanan ebeveynlik niteliğine daha duyarlı olacakları; kontrol grubunda da S allel varlığı ile çocukluk çağı stresli yaşam olayları biraraya geldiğinde depresyon ve anksiyete belirti şiddetinin daha yüksek olacağı hipotezi, benzer çelişkili bulgular nedeniyle sınanamamıştır.

Örneklekimizde kadınların daha fazla olması, MDB’nin kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görüldüğü ile ilgili epidemiyolojik bilgisiyle uyumludur (47, 59, 61). MDB grubunda %70 oranında komorbid yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk olması yine yazınla uyumludur (70). Çalışmamızda yineleyici nöbetler ile tek nöbet geçiren bireyler arasında genotip açısından anlamlı bir fark bulunmaması S allelinin yineleyen MDB’de daha

sık görüldüğü bulgusuyla örtüşmemektedir (43). Öte yandan MDB tanısı alan bireylerde 3 ve üstü nöbet geçirenlerin fazla oluşu yazınla uyumludur (48, 58).

Tüm bu veriler ışığında, 5-HTTLPR lokusunda 1 veya 2 S allele (S/L veya S/S) sahip olmak erken dönem örselenmeler ve ebeveynlik tutumlarına bağlı zorlanmalar karşısında L/L genotipine sahip olmaya göre MDB'ye duyarlılığı artırıyor olabilir. S allele sahip bireyler çevresel koşullardan daha çok etkilenirken L/L genotipinin zorlanmalara ve örselenmelere daha dayanıklı, çevresel etkenlere karşı koruyucu bir polimorfik varyant olduğu düşünülebilir. Sonuç olarak, erken çocukluk çağı örselenme ve zorlanmaları tek başına MDB oluşumunda belirleyici etkiye sahipken 5-HTTLPR polimorfizminin çevre etkisini değiştirdiği saptanmıştır.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından ilki, daha önce alanda yapılmış araştırmalardaki örneklem gruplarından daha geniş bir örneklem grubuna sahip olsa da artan değişken sayısı ile birlikte analizlerin gücünün zayıflamış olabileceğidir. Aday gen çalışmalarından farklı sonuçlar elde edilmesi, tutarlı bulgulara ulaşılabilmesi için çok büyük örneklem grupları ile uluslararası konsorsiyumlarda araştırmalar planlanması gerekliliğini doğrulamaktadır. Öte yandan, polimorfizmlerin toplumlar arası dağılım farklılıkları göstermesi ve ülkemizde 5-HTTLPR polimorfizmi ile ilgili sınırlı sayıda araştırma yapılmış olması çalışmamızı anlamlı kılmaktadır: Bulgularımız, eğilim belirlemek ve yerel veriler sağlamak açısından yararlı olabilir. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı, 5-HTTLPR polimorfizmine L ve S alleli özelinde bakılmasıdır. Hu ve arkadaşları, L allele sahip bireylerde fonksiyonel bir allel daha keşfetmişler; LA formunun yüksek, LG formunun ise S alleli gibi daha düşük serotonerjik aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (166). Çevresel koşullara dayanıklı form olarak bilinen L aleline sahip kimi bireylerin aslında düşük 5-HTT fonksiyonuna sahip oldukları düşünülebilir. İleride yapılacak çalışmalarda LG formunun dikkate alınması, 5-HTT gen-çevre etkileşiminin daha doğru değerlendirilmesini sağlayabilir. Başka bir kısıtlılık da çalışmaya katılan bireylere birden çok ölçeğin aynı seansta uygulanmış olmasının uygulama sırasında sıkılmalarına neden olmuş olabileceğidir. Ayrıca, bireylerin, çocukluk çağı örselenme yaşantılarının ve algılanan ebeveynlik tutumlarının geriye dönük sorgulanmış olması yanlış anımsamalara ve/veya MDB'nin doğası gereği hasta grubunun hem erken dönem yaşantıları hem de ebeveynliği daha olumsuz değerlendirmelerine yol açmış olabilir.

6. SONUÇ

Erken dönem örselenme yaşantıları ve algılanan olumsuz ebeveynlik boyutları MDB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Örselenme şiddetinin yoğunluğu ve algılanan olumsuz ebeveynlik boyutu depresyon ve anksiyete belirti şiddetini de anlamlı olarak arttırmaktadır. Bu bulgular, MDB gelişiminde çevresel etkenlerin bir hayli baskın olduğunu göstermektedir.

MDB gelişiminde ve şiddetini belirlemede 5-HTTLPR polimorfizmi tek başına etkili bulunmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında genotip dağılımının eşit olması, yazındaki kimi çalışmaları desteklerken kimileri ile çelişmektedir. Öte yandan, 5-HTTLPR MDB gelişmesinde erken çevresel etkenlere karşı bir duyarlılık yaratmaktadır. MDB grubunda S alleleline sahip bireylerin örselenme şiddetlerinin ve algılanan olumsuz ebeveynlik niteliklerinin daha fazla saptanması S allelin çevresel etkenlere daha duyarlı olduğunu, L/L genotipinin ise erken çevresel etkenlere karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışma bulguları ışığında, algılanan babalığın da tıpkı annelik gibi MDB etiolojisinde rol oynayabileceği söylenebilir. Yaşam boyu süren bir etkileşim olduğu düşünüldüğünde babalık nitelikleri ve babayla kurulamayan olumlu ilişki, özellikle riskli gene sahip olan bireylerde, bozukluğu öngörebilir.

Her ne kadar algılanan babalık MDB gelişiminde etkili bulunmuş ise de bulgularımız algılanan anneliğin daha baskın bir çevresel etken olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle küçümseyici/kusur bulucu annelik, duygusal bakımdan yoksun bırakıcı annelik, sömürücü/istismar edici annelik, koşullu/başarı odaklı annelik algısı genotip ayırt etmeksizin MDB gelişiminde etkili oluyor gibi görünmektedir. Bu tür annelik özelliklerinin, koruyucu genotip varlığında (L/L) dahi bozukluk oluşumuna yol açabileceği öne sürülebilir.

MDB etiolojisinde çoklu kalıtım modeli esas alınarak bozukluğun oluşumundan sorumlu tutulan diğer aday genlerin de araştırmalara dahil edilmesi, sinerjistik etkileri anlamak açısından önemlidir. Eş zamanlı olarak çevresel etkenlerin araştırıldığı, gen-gen-çevre çalışmalarına ihtiyaç vardır. Hem çocukluk çağı örselenmeleri, hem de algılanan ebeveynlik niteliği ile S alleli bir arada olduğunda biyolojik etkide bir artış olduğunu belirledik. MDB'ye karşı geliştirilecek erken koruyucu önlemler açısından, yalnız örseleyici yaşantıların değil anababalık biçimlerinin de daha dikkatle ele alınması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157: 1552–1562.
2. Kessler RC, Davis CG, Kendler KS (1997) Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the United States National Comorbidity Survey, *Psychological Medicine*, 27:1101-1119.
3. MacMillan HL, Fleming JE (2001) Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *Am J Psychiatry*, 158:1878-1883.
4. Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122(5):509-22.
5. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ (2004) Invited review: The evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol*, 18:1-21.
6. Markou A, Kosten TR, Koob GF (1998) Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 18:135-174.
7. Uzbay T (2004) Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Derg*, Ek 4:3-11.
8. Ninan PT (1999) The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 22):12-17.
9. Gelernter J, Kranzler H, Coccaro EF ve ark. (1998) Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects. *Am J Psychiatry*, 155:1332-1338.
10. Stahl, S. M. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications.* Cambridge University Press, s.69-130. 1996
11. Catalano M (1999) Psychiatric Genetics'99. The Challenges of Psychopharmacogenetics. *Am J Hum Genet*, 65: 606-610.
12. Lesch KP, Bengel D, Heils A ve ark. (1996) Association of anxiety related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274: 1527–1531.
13. Klauck SM, Pautska F, Benzer A ve ark. (1997) Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism. *Hum Mol Genet*, 6:2233-2235.
14. Flory JD, Manuck, SB, Ferrell RE ve ark. (1999) Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry*, 4: 93-96.
15. Lenzinger E, Neumeister A, Praschak-Reider N ve ark. (1999). Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene. *Psychiatry Res*, 22: 241-246.
16. Ohara K, Suzuki Y, Ochiani M ve ark. (1999). A variable-number tandem repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23: 55-65.
17. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S ve ark. (1999) Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*, 42:2482-2488.
18. Ogilvie AD, Russel MB, Dhall P ve ark. (1998) Altered allelic distribution of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalgia*, 18: 23-26.
19. Yüce NN (2012): Depresyon Hastalarında Sertralin'nin Farmakogenetik Yönden Araştırılması Ve Plazma İlaç Ve Metabolitinin Tayini Doktora Tezi, Ankara Üni. Biyoteknoloji Enst.

20. Erdal ME, Herken H, Barlas Ö, Erdal N (2000) Serotonin Transporter Gen Polimorfizmi. *Klinik Psikiyatri Derg*, 3:192-196.
21. Michaelovsky E, Frisch A, Rockah R ve ark. (1999) A novel allele in the promoter region of the human serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*, 4:97-99.
22. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66:2621–2624
23. Hauser JI, Leszczyńska A, Samochowiec J, Czerski PM, Ostapowicz A, Chlopocka M, Horodnicki J, Rybakowski JK (2003): Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry*. May,18(3):129-32.
24. Gonda X, Juhasz G, Laszik A, Rihmer Z, Bagdy G (2005) Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *J Affect Disord*, 87(2-3):291-7.
25. Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-González F, Bellón JA, Moreno B, de Dios Luna J, Lorente JA, de Diego-Otero Y, King M, Nazareth I, Gutiérrez B (2006) The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (*SLC6A4*) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PREDICT-gene study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141(8):912-17.
26. Mendlewicz J, Massat I, Souery D, Del-Favero J, Oruc L, Nöthen MM, Blackwood D, Muir W, Battersby S, Lerer B, Segman RH, Kaneva R, Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Jakovljevic M, Ivezic S, Rietschel M, Milanova V, Van Broeckhoven C (2004): Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: no evidence of association in a large European multicenter study. *European Journal of Human Genetics*, 12, 377–382.
27. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301:386–389
28. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J (2004) Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101:17316–21.
29. Cicchetti D, Rogosch FA (2009) Adaptive coping under conditions of extreme stress: Multilevel influences on the determinants of resilience in maltreated children. *New Dir Child Adolesc Dev*, 9: 47–59.
30. Aguilera M (2009) Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: New evidence of gene–environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med*, 39:1425–32.
31. Aslund C (2009) Impact of the interaction between the 5HTTLPR polymorphism and maltreatment on adolescent depression: A population based study. *Behav Genet* 39:524–31.
32. Benjet C, Thompson RJ, Gotlib IH (2010) 5-HTTLPR moderates the effect of relational peer victimization on depressive symptoms in adolescent girls. *J Child Psychol Psychiatry*, 51:173–79.
33. Kumsta R (2010) 5HTT genotype moderates the influence of early institutional deprivation on emotional problems in adolescence: evidence from the English and Romanian Adoptee (ERA) study. *J Child Psychol Psychiatry*, 51:755–762.
34. Sugden K, Arseneault L, Harrington H, Moffitt TE, Williams B, Caspi A (2010) Serotonin transporter gene moderates the development of emotional problems among children following bullying victimization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49:830–840.
35. Öztürk MO, Uluşahin A (2008) *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 11. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapları Ltd. Şti., s. 496.

36. Taner Y, Gökler B (2004) Çocuk istismarı ve ihmali: Psikiyatrik yönleri. Hacettepe Tıp Derg, 35:82-6.
37. Toker T, Tiryaki A, Özçürümez G, İskender B (2011) Madde Kullananlarda Çocukluk Örselenme Yaşantılarının, Madde Kullanma Eğilimi, Benlik Saygısı ve Başa Çıkma Tutumları İle İlişkisi Türk Psikiyatri Dergisi, 22:83-92.
38. Walker CE, Bonner BL, Kaufman KL ve ark. (1988) The physically and sexually abused child. New York, Pergamon Press, s. 7-8.
39. Hussey JM, Chang JJ, Kotch JB (2006) Child maltreatment in the United States: Prevalence, risk factors, and adolescent health consequences. Pediatrics 118(3):933-42.
40. May-Chahal C, Cawson P (2005) Measuring child maltreatment in the United Kingdom: A study of the prevalence of child abuse and neglect. Child Abuse Negl 29(9):969-84.
41. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ (2007) A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. Arch Gen Psychiatry 64:49–56.
42. Wise LA, Zierler S, Krieger N, Harlow BL (2001) Adult onset of major depressive disorder in relation to early life violent victimisation: A case–control study. Lancet 358:881–887.
43. Uher R, Caspi A, Houts R, Sugdenb K, Williams B, Poulton R, Moffitta TE (2011) Serotonin transporter gene moderates childhood maltreatment’s effects on persistent but not single-episode depression: Replications and implications for resolving inconsistent results. J Affect Disord. 2011 December ; 135(0): 56–65. doi:10.1016/j.jad.2011.03.010.
44. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S (2011) The serotonin transporter promoter variant 5-HTTLPR, stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. Arch Gen Psychiatry 68(5):444-54.
45. Brown GW, Craig TK, Harris TO (2008) Parental maltreatment and proximal risk factors using the Childhood Experience of Care & Abuse (CECA) instrument: a life-course study of adult chronic depression — 5. J Affect Disord, 110:222–233.
46. Munafö MR, Durrant C, Lewis G, Flint J (2009): Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. Biol Psychiatry,65(3):211-9.
47. Duygulanım Bozuklukları. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Yenilenmiş 11. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008, 337-427
48. W.B. Saunders Dictionary Staff. Dorland’s Illustrated Medical Dictionary. 28th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994
49. Yüksel N. Depresyonda tanı ve ayırıcı tanı. Psikiyatri Dünyası 1998, 1:13-20
50. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S ve ark. (2004) Prevalence of mental disorders in Europe: results from the european study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand, 109 (Suppl. 420): 21–27.
51. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S ve ark. (2004) Global burden of depressive disorders in the year 2000. Br J Psychiatry, 184: 386-392.
52. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E ve ark. (2007) Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the world health surveys. Lancet, 370(9590): 851-858.
53. Weissman MM, Bruce LM, Leaf PJ (1991) Affective disorders, in psychiatric disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study, LN Robins, DA Regier (Ed), New York, Free Press, s. 53-80.
54. Kessler RC, Berglund P, Demler O ve ark. (2003) The epidemiology of majör depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). JAMA, 18, 289(23): 3095-3105.
55. Kılıç C (1998) Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin Nüfusla İlgili Sonuçlar. Ankara, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayınları.

56. Üstün TB, Ceylan M, Yaşar AK ve ark. (1981) Kazan sağlık ocağı bölgesinde (kırsal ve yarıkırsal kesimde) depresyon prevalansı ve ocakta verilen ruh sağlığı hizmetinin değerlendirilmesi. 18. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, İstanbul.
57. Güleç C (1981) Affektif bozuklukların yaygınlığı ve bu konudaki tutumlar üzerine sağlık örgütlenişinin etkisini araştıran bir çalışma. Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
58. Bromet E, Andrade LH, Hwang I ve ark. (2011) Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med, 9: 90, DOI: 10.1186-1741-7015-9-90.
59. Kaya B, Kaya M (2007) 1960'lerden günümüze depresyonun epidemiyolojisi, tarihsel bir bakış. Klinik Psikiyatri, 10(6):3-10
60. Solomon DA, Keller MB, Leon AC ve ark. (2000) Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry, 157(2): 229-33.
61. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. In Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (Ed.) Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 1645-1652
62. Kayahan B, Altıntoprak E, Karabilgin S, Öztürk Ö (2003) On beş-kırk dokuz yaşları arasındaki kadınlarda depresyon prevalansı ve depresyon şiddeti ile risk faktörleri arasındaki ilişki. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 4: 208-219
63. Doğan O (2010) Türkiye'de psikiyatrik epidemiyoloji çalışmalarında özgün bir örnek: Sivas'ta yapılan araştırmaların önemli bulguları. Türkiye Psikiyatri Derneği Bülteni; 13(1):12-22
64. Doğan O (2000) Depresyonun Epidemiyolojisi. Duygudurum Dizisi, 1:29-38
65. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M, Evlice YE, Kırılı S (2002) Depresif bozukluklarda risk etkenleri. Klinik Psikiyatri, 5:8-15
66. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR). Köroğlu E (Çeviri Ed.) Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007
67. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları, Dünya Sağlık Örgütü Cenevre. Öztürk MO, Uluğ B (Çeviri Ed.) Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayınları. 1993.
68. Önen Sertöz Ö, Elbi Mete H (2004) Bedensel hastalıklarda depresyon. Klinik Psikiyatri, Ek 2:63-69
69. Oğuzhanoglu NK (2001) Tıbbi durumlar ve depresyon. Duygudurum Dizisi; 3:116-125
70. Olfson M, Fireman B, Weissman MM ve ark. (1997) Mental Disorders and disability among patients in a primary care group practice. Am J Psychiatry, 154: 1734-40.
71. Rihmer Z, Angst J. Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji. Aydın H, Bozkurt A (çeviri editörleri). Kaplan & Sadocks Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1575-1582.
72. Rivas- Vazquez RA, Saffa- Billerd D, Blais MA (2004) Current issue an anxiety and depression: Comorbid, mixed and subthreshold disorders. Prof Psychol Res Pr, 35: 74-83.
73. Küey L, Aydemir Ö (1996) Majör depresyon, anksiyete bozukluğu ve eşanlı durumlarda ayrışan ve örtüşen özellikler. Turk Psikiyatri Dergisi, 7: 257-265.
74. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J (1999) An international study of the relation between somatic symptoms and depression. N Engl J Med, 341: 1329-1335.
75. Sercan M (1987) Depresif Bozukluklarda Bedensel Belirtilerin Önemi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı,
76. Köroğlu E (2007) Major Depresyon. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Basım, Ankara: Hekimler Yayın Birliği: 240-265.

77. Akiskal HS. Mood Disorders: Clinical Features. In Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (Ed.) Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 1693-1733
78. Aydemir Ö, Ergün H, Soygür H, Kesebir S, Tulunay C (2009) Majör depresif bozuklukta yaşam kalitesi: Kesitsel bir çalışma. Türk Psikiyatri Dergisi, 20(3):205-212
79. Ceylan ME, Oral ET (2001) Duygudurum bozuklukları Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı. 4. Cilt, Birinci Baskı: 72-135.
80. Köroğlu E Duygudurum Bozuklukları. Psikonozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2004; 253-324
81. Aghajanian GK, Sprouse JS, Rasmussen K (1987) Physiology of the midbrain serotonin system. In: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press;141-9.
82. Owens MJ, Nemeroff CB (1994): The role of serotonin in the pathophysiology of depression: Focus on the serotonin transporter. Clin Chem 40:288 –295.
83. Racagni G, Brunella N (1999) Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. Int Clin Psychopharmacol;14(Suppl 1):3-7.
84. Stahl SM (1998) Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. J Clin Psychiatry;59(Suppl 4):5-14.
85. Davis LL, Yonkers KA, Trivedi M, Kramer GL, Petty F (1999) The mechanism of action of SSRIs: a new hypothesis. In: Stanford, S.C. (Ed.), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Past, Present and Future. RG Landes, 181– 182.
86. Bayraktar E, Saygılı R (1993) Depresyonun biyokimyası. Depresyon Monografileri Serisi 4, Hekimler Yayın Birliği, 157-174.
87. Heninger GR., Chamey DS, Stemberg, DE (1984) Serotonergic function in depression. Arch Gen Psychiatry, 41: 398-402.
88. Asberg M, Traskman L, Thoren P (1976) 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiatry, 33:1193-7.
89. Asberg M, Thoren L, Traskman P (1976) Serotonin depression: a biochemical subgroup within the affective disorders. Science; 191:478-80.
90. Roy A, De Jong J, Linnoila M (1989) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. Arch Gen Psychiatry, 46:609-12.
91. van Praag HM. Depression, suicide, and serotonin metabolism in the brain. In: Post RM, Ballenger JC, eds. Neurobiology of mood disorders, Vol. 1. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984:601-18.
92. Gibbons RD, Davis JM (1986) Consistent evidence for a biological subtype of depression characterized by low CSF monoamine levels. Acta Psychiatr Scand, 74:8-12.
93. Meltzer HY, Lowy MT. The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press, 1987:513-26.
94. Glennon R., Dukat M., Westkaemper RB (2000) Serotonin receptor subtypes and ligands, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress Online. FE Bloom, D Kupfer (Ed), available at: <http://www.acnp.org/G4/GN401000039/default.htm>
95. Mann JJ (1999) Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. Neuropsychopharmacology, 21: 99-105.
96. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM (2004): The hypothalamo-pituitary-adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. Rev Bras Psiquiatr; 26: 189-201.
97. Jankord R, Herman JP (2008): Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. Ann NY Acad Sci; 1148: 64-73.

98. Nemeroff CB (2004): Neuroendocrinology. New Oxford Textbook of Psychiatry içinde. Volume 1, Part 2.3.3. Oxford University Press New York, s.181-88.
99. Holsboer F, Künzel HE (2004): Clinical neuroendocrinology. Neurobiology of Mental Illness, 2nd Edition, Oxford University Press, New York, s.155-70.
100. Papadimitriou A, Priftis KN (2009): Regulation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Neuroimmunomodulation; 16: 265-71.
101. Harris DS, Wolkowitz OM, Reus VI (2005): Psychoneuroendocrinology. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th ed. içinde. Volme 1, Part 1.11. Benjamin J. Sadock, Virginia A, Sadock, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, s.126-37.
102. Weller EB, Weller RA, Fristad MA, Preskorn SH, Teare M. The dexamethasone suppression test in prepubertal depressed children. J Clin Psychiatry 1985;46(12):511-3.
103. Bahls SC, de Carvalho GA (2004): The relation between tiroid function and depression: A review. Rev Bras Psiquiatr; 26: 40-8.
104. Galas L, Raoult E, Tonon MC ve ark. (2009): TRH acts as a multifunctional hypophysiotropic factor in vertebrates. Gen Comp Endocrinol; 164: 40-50.
105. Pitchot W, Hansenne M, Gozales Moreno A ve ark. (1995): The biological basis of suicidal behavior: neuroendocrine and psychophysiological approach to the role of catecholamines. Acta Psychiatr Belg; 95: 210-33.
106. Bisette G, Myers B (1992): Somatostatin in Alzheimer's disease and depression. Life Sci, 51: 1389-410.
107. Broberger C, Hoekfelt T (2001): Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. Physiol Behav, 74: 669-82.
108. Heilig M, Zachrisson O, Theorsell A (2004): Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. J Psychiatr Res, 38:113-21.
109. Uzbay İT. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 3'ncü Baskı, Ankara, İstanbul Tıp Kitabevi 2012.
110. Gonul AS ve ark. (2005) Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. European archives of psychiatry and clinical neuroscience,. 255(6): p. 381-6.
111. Santarelli L ve ark. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science. 301(5634): p. 805-9.
112. Post RM. Psikiyatrik Sendromların nöral temelleri. Gürvit H (çev edt). Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. 2. baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2004: 406-178.
113. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, ve ark. (2007) Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression. World J Biol Psychiatry; 8(3): 141-174.
114. Stahl SM. Kimyasal Nörotransmisyonun İlkeleri.Taneli B, Taneli Y (Çevirenler). Temel Psikofarmakoloji: Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları 2. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2003:33.
115. Uzbay T (2005) Depresyon ve Nöroplastisite..
116. Warner-Schmidt JL and Duman RS (2006) Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. Hippocampus,. 16(3): p. 239-49.
117. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996) Hippocampal Atrophy in Recurrent Major Depression. Proc Natl Acad Sci USA 93; 3908-3913.
118. Sheline YI, Gado MR, Kraemer HC (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. Am J Psychiatry; 161: 1309-1310.

119. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, ve ark. (2008) Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress. *Arch Gen Psychiatry*, 65: 1156- 65.
120. Karakaş HM, Alıcıoğlu B. Kognitif Nöroanatomi: Beynin genel yapısı ve işlevsel birimleri. Sirel Karakaş (editör). *Kognitif Nörobilimler*, 1. Baskı, Ankara: Medikal ve Nobel Yayınevi, 2008: 51-103.
121. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana BS ve ark.(2002) Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*; 22: 6810-6818.
122. Drevets WC (2000) Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res*; 126: 413-31.
123. Thomas KM, Drevets WC, Dahl RE, ve ark. (2001) Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 1057-63.
124. Gönül AS, İşman D (2007) Depresif bozuklukların etiyopatogenezinde çağdaş anlayışımız. *Türkiye Klinikleri*,3(29): 5-11.
125. Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, ve ark. (2000) Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J Psychiatr Res*, 34: 383-392.
126. Pruessner JC, Dedovic K, Pruessner M ve ark. (2008) Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1): 179-191.
127. Bilgi MM, Atalay Ö, Eker Ç, ve ark. (2010) İlk Atak Depresyon Hastalarında Azalmış Frontal Korteks Hacimleri *Türk Psikiyatri Dergisi*, 21(3): 185- 94.
128. Koolschijn PC, Van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ ve ark. (2009) Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*, 30: 3719-3735.
129. Peterson BS, Warner V, Bansal R, ve ark. (2009) Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*; 106: 6273-6278.
130. Drevets WC, Price JL, Furey ML ve ark. (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct & Funct* , 213: 93-118.
131. Schomer DL , O'Connor M, Spiers P, Seeck M, Mesulam MM. ve David Bear. *Temporolimbik Epilepsi ve Davranış*. Gürvit H (çeviri ed.) *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. 2. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2004; 379-380.
132. Charney DS, Manji HK (2004) Life stress, genes and depression: Multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE*, 16;2004(225):re5.
133. Cummings LJ. Demans Hastalarının Nöropsikiyatrik İncelemesi. Erkol G (Çeviri editörü). *Alzheimer Hastalığı ve ilişkili Demansların Nöropsikiyatrik Özellikleri*. 1. Baskı, Sigma Publishing, 2007: 35 -271.
134. Kokut S. Depresyon Hastalarında Noradrenalin Beta1 Reseptör Gen Polimorfizminin Araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2011 Isparta.
135. Kelsoe JR. Mood Disorders: genetics. Kaplan and Sadock's, *Synopsis of Psychiatry*. 8th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2005;13.3: 1582-94.
136. Williams DR, Neighbors HW. Duygudurum Bozuklukları Üzerine Sosyal Bakış Açılı. Oral T, Editör. *Duygudurum Bozuklukları*. İstanbul, Sigma Publishing; 2007.p.145-58
137. Sadock B, Sadock V, Editors. Aydın H, Bozkurt A, (Çev. Eds) Türkçe. Kaplan & Sadock Klinik psikiyatri Özet Kitabı. Ankara, Güneş Kitabevi; 2005.
138. Lesch KP (2004) Gene environment interaction and the genetics of depression. *Molecular and Clinical Psychobiology*, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Würzburg, Würzburg, Germany. *J Psychiatry Neurosci*,29(3): 174-184.

139. Kaplan HI, Sadock B J. Klinik Psikiyatri, Kaplan & Sadock, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ercan Ebay, 2004; Nobel Tıp Kitabevleri.
140. Akarsu N (1999)Genetik hastalıklara neden olan genlerin saptanmasında aile ağacı analizlerinin önemi. Hacettepe Tıp Dergisi,, 30(1): 85-91.
141. Gelder M, Mayou R, Cowen P: Oxford Textbook of Psychiatry, Aetiology (Chapter5), 4th Edition, New York, Oxford University Pres, 2001; s 126-131.
142. Kendler KS, Prescott CA (2000): A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. Arch Gen Psychiatry; 57: 94-95.
143. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I (1986): Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. Arch Gen Psychiatry 35:685-693.
144. Ressler KJ and Nemeroff CB (2003) The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease. 3rd edition. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. Suite 4000, 1639 Pierce Dr. Emory University School of Medicine Atlanta, GA 30322. Edited by: RN Rosenberg, SB Prusiner, S DiMauro, RL Barchi, and EJ Nestler,.
145. Von Knorring AL, Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S (1983): An adoption study of depressive disorders and substance abuse. Arch Gen Psychiatry 40:943-950.
146. Cadoret RJ, O’Gorman TW, Heywood E, Troughton E (1985): Genetic and environmental factors in major depression. J Affect Disord 9:155-164.
147. Lesch KP, Mossner R (1998): Genetically driven variation in serotonin uptake: Is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? Biol Psychiatry 44:179 –192.
148. Hales RA, Yudofsky SC, Gabbard GO: APA textbook of clinical psychiatry, psychiatric genetics bölümü, 4th Edition, New York, American Psychiatric Publishing, 2003.
149. Tunçbilek E., Tıbbi Genetik Kitabı, 2005; 73-93.
150. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol. 1991; 61:131-42.
151. Arısoy Ö (2004) Psikiyatrik genetik, Düşünen Adam;, 17 (2): 109-125.
152. Little KY, McLaughlin DP, Zhang L, Livermore CS, Dalack GW, McFinton PR ve ark. (1998) Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. Am J Psychiatry 155:207–213
153. Ogilvie AD, Battersby B, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM ve ark. (1996): Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. Lancet 347:731–733.
154. Rees M, Norton N, Jones I, McCandless F, Scourfield J, Holmans P ve ark. (1997): Association studies of bipolar disorder at the human serotonin transporter gene (HSERT, 5 HTT). Mol Psychiatry 2:398–402.
155. Stöber G, Heils A, Lesch KP (1996): Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder. Lancet 347:1340–1341.
156. Collier DA, Arranz MJ, Sham P, Battersby S, Wallada H, Gill P ve ark. (1996b): The serotonin transporter is a potential susceptibility factor for bipolar affective disorder. Neuroreport 7:1675–1679.
157. Collier DA, Stober G, Li T ve ark. (1996) A novel functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene : possible role in susceptibility to affective disorders. Mol Psychiatry, 1: 453-460
158. Gutierrez B, Pintor L, Gasto C ve ark. (1998) Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. Hum Genet, 103:319-322.

159. Benedetti F, Serretti A, Colombo C ve ark. (1999) Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 156:1450-1452.
160. Hammoumi S, Payen A, Favre JD ve ark. (1999) Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol*, 17:107-112.
161. Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T ve ark. (1997): Serotonin transporter gene polymorphisms: Ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2:457– 462.
162. Matsushita S, Muramatsu T, Kimura M, Shirakawa O, Mita T, Nakai T ve ark. (1997): Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and panic disorder. *Mol Psychiatry* 2:390 –392.
163. Nakamura T, Muramatsu T, Ono Y, Matsushita S, Higuchi S, Mizushima H ve ark. (1997): Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese. *Am J Med Genet* 74:544 –545.
164. Heinz A, Jones DW, Mazzanti C, Goldman D, Ragan P, Hommer D, Linnoila M, Weinberger DR (2000) A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 47:643–649
165. Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL (1999) Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 88:83–87
166. Hu X-Z, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD (2006) Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive–compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 78:815–826.
167. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR (2002) Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 297: 400–403
168. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD (2006) Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*; 367: 153–167.
169. Meltzer H, Arora RC (1988): Genetic control of serotonin uptake in blood platelets: A twin study. *Psychiatry Res* 24:263–269.
170. Bouchard TJ Jr (1994): Genes, environment and personality. *Science* 264:1700 –1701.
171. Ball D, Hill L, Freeman B, Eley TC, Strelau J, Riemann R ve ark. (1997) The serotonin transporter gene and peer-rated neuroticism. *Neuroreport* 8:1301–1304.
172. Ebstein RP, Belmaker RH (1997) Saga of an adventure gene: Novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism. *Mol Psychiatry* 2:381–384.
173. Ebstein RP, Gritsenko I, Nemanov L, Frisch A, Osher Y, Belmaker RH (1997) No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the tridimensional personality questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Mol Psychiatry* 2:224 –226.
174. Gutierrez B, Pintor L, Gasto C, Rosa A, Bertranpetit J, Fanana`s L (1997) Genetic variation in the serotonin transporter gene and risk for major depression. *Am J Med Genet* 74:589.
175. Joiner TE, Johnson F, Soderstrom K, Brown JS (2003) Is there an association between serotonin transporter gene polymorphism and family history of depression. *J. Affect. Disord*, 77 273–275.
176. Dorado P, Penas-Lledo EM, Gonzalez AP, Caceres MC, Cobaleda J, Llerena A (2007) Increased risk for major depression associated with the short allele of the serotonin

- transporter promoter region (5-HTTLPR-S) and the CYP2C9*3 allele. *Fundam Clin Pharmacol*. Aug;21(4):451-3.
177. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F ve ark. (1998) Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol. Psychiatry* 3 508–511.
 178. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E (2000) Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J. Clin. Psychopharmacol*, 20 105–107.
 179. Zanardi R, Serretti A, Rossini D ve ark. (2001) Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol. Psychiatry*, 50 323–330.
 180. Rausch JL, Johnson ME, Fei YJ ve ark. (2002) Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome. *Biol. Psychiatry* 51 723–732.
 181. Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ (2002) Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol. Psychiatry*, 7 1115–1119.
 182. Rosenthal N, Mazzanti C, Barnett R, Hardin TA, Turner EH, Lam GK ve ark. (1998) Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry*;3:175–7.
 183. Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H (2000) Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry*,5:193–5.
 184. Bellivier F, Henry C, Szoke A, Schurhoff F, Nosten-Bertrand M, Feingold J ve ark. (1998) Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci Lett*; 255(3):143–6.
 185. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H (2000) The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 5:32–38
 186. Lotrich FE, Pollock BG, Ferrell RE (2001) Polymorphism of the serotonin transporter: implications for the use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am. J. Pharmacogenom*, 1 153–164.
 187. Frisch A, Postilnick D, Rockah R, Michaelovsky E, Postilnik S, Birman E ve ark. (1999) Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry*;4:389–92.
 188. Oliviera JRM, Carvalho DR, Pontual D, Gallindo RM, Sougey EB, Gentil V ve ark. (2000) Analysis of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in Brazilian patients affected by dysthymia, major depression and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*;5(4):348–9.
 189. Serretti A, Cusin C, Lattuada E, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E (1999) Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is not associated with depressive symptomatology in mood disorders. *Mol Psychiatry*, 4:280–3.
 190. Vincent JB, Masellis M, Lawrence J, Choi V, Gurling HM ve ark. (1999) Genetic association analysis of serotonin system genes in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*,156:136–8.
 191. Furlong RA, Ho L, Walsh C, Rubinstein JS, Jain S, Paykel ES ve ark. (1998) Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphism in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet*;81(1):58–63.
 192. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, Schwarz MJ, Vitouch O, Willeit M (2002) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and

- behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 59:613– 620.
193. Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Höfels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kölsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nöthen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M (2005): The Power of Sample Size and Homogenous Sampling: Association Between the 5-HTTLPR Serotonin Transporter Polymorphism and Major Depressive Disorder. Feb 1;57(3):247-51.
 194. Lopez-Leo S, Janssens ACJW, Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostrai BA, van Duijn CM (2008): Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. Aug;13(8):772-85. Epub 2007 Oct 16.
 195. Angelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry*; 8: 574–591.
 196. Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT (2005) Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 133: 110–115.
 197. Beckman G, Beckman L, Cedergren B, Perris C, Strandman E (1978) Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Hum Hered*; 28: 41–47.
 198. Brown GW (1998): Genetic and population perspectives on life events and depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 33(8):363-72.
 199. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999): Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am. J. Psychiatry* 156(6):837-41.
 200. Kessler RC (1997): The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*. 48:191-214.
 201. Pine DS, Cohen P, Johnson JG, Brook JS (2002): Adolescent life events as predictors of adult depression.
 202. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM, Biederman J, Goldsmith HH, Kaufman J, Lewinsohn PM, Hellander M, Hoagwood K, Koretz DS, Nelson CA, Leckman JF (2002): Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry*. Sep 15;52(6):529-42.
 203. Monroe SM, Simons AD (1991) Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol Bull*, 110(3):406-25.
 204. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ (1995): Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry*. Jun;152(6):833-42.
 205. Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, Uhl G (2001): Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull*. Nov 15;56(5):487-94.
 206. Bennett AJ, Lesch KP, Heils A, Long JC, Lorenz JG, Shoaf SE, Champoux M, Suomi SJ, Linnoila MV, Higley JD (2002) Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry*, 7(1):118-22.
 207. Kara B., Biçer Ü, Gökalp AS (2004) Çocuk istismarı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 47(2), 140-51.
 208. Oral R, Can D, Kaplan S, Polat S, Ates N, Çetin G ve ark. (2001) “Child abuse in Turkey: An Experience in Overcome Denial and A Description of 50 Cases”. *Child Abuse Neglect*, 25: 279-290.
 209. Şar V *Kötüye Kullanım ve İhmalle İlişkili Sorunlar*. Güleç C, Köroğlu E (Ed.) *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler yayın Birliği, 1998; 823-834.
 210. Terr L (1983) Life attitudes, dreams, and psychic trauma in a group of “Normal” children. *American Academic Child Psychiatry*, 22:221–230

211. Friedeman MJ. Post Traumatic Stress Disorder: The Latest Assessment and Treatment Strategies. Kansas City: Compact Clinicals; 2000.
212. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G (2004): Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 4, 37.
213. Roeger L, Allison S, Korossy-Horwood R, Eckert KA, Goldney RD, (2010) Is a history of school bullying victimization associated with adult suicidal ideation?: a South Australian population-based observational study. *Journal of Nervous and Mental Disease* 198, 728–733.
214. Glaser D (2000) Child abuse and neglect and the brain a review. *Journal of child psychology and psychiatry*, 41(1), 97-116.
215. Johnson JG, Cohen P, Brown J (1999) Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 600-606.
216. Turhan E, Sangün Ö, İnandı T. Birinci Basamakta Çocuk İstismarı ve Önlenmesi. *Sted* 2006;15:153-157.
217. Çetin Çuhadaroğlu F, Pehlivan Türk B, Ünal F, Uslu R, İşeri E, Türkbay T, Coşkun A, Miral S, Motavalli N. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. S.462-488, 1. Basım, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2008.
218. Ceylan E, Türkcen A, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları, 2. Cilt, 1. Kitap, Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul, 2003.
219. Bahar G., Savaş HA, Bahar A (2009) Çocuk istismarı ve ihmali: bir gözden geçirme. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 4(12), 51-65.
220. Pereda Beltran N, Guilera Ferré G, Forns M, Gómez Benito J (2009) The international epidemiology of child sexual abuse: a continuation of Finkelhor. *Child Abuse & Neglect*, vol. 33, p. 331-342.
221. Bahar G, Savaş HA, Bahar A (2009) Çocuk İstismarı ve İhmali: Bir Gözden Geçirme. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*;Cilt:4,Sayı:12.
222. Bilginer Ç, Tural Hesapçioğlu S, Kandil S (2013) Çocukluk Çağı Cinsel İstismarı: Mağdur ve Sanık Açısından Çok Yönlü Bakış. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 26:55-64
223. Bahali K, Akçan R, Tahiroglu AY, Avci A (2010) Child sexual abuse: seven years in practice. *Journal of forensic sciences*, 55(3), 633-636.
224. Erikson E: *Childhood and Society*. New York, Norton, 1950
225. Shipman KL, Schneider R, Fitzgerald MM, Sims C, Swisher L, Edwards A (2007). Maternal emotion socialization in maltreating and non-maltreating families: Implications for children's emotion regulation. *Social Development*, 16, 268–285.
226. Nanni V, Uher R, Danese A (2011) Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression:a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 169, 141–151.
227. Gibb BE, Butler AC, Beck JS (2003) Childhood abuse, depression, and anxiety in adult psychiatric outpatients. *Depress Anxiety*, 17:226–8.
228. Tunnard C, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Fekadu A, Juruena M, Cleare AJ (2014): The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders* 152-154 122–130.
229. Josef Bailer, Michael Witthöft, Henriette Wagner, Daniela Mier, Carsten Diener, Fred Rist (2014): Childhood maltreatment is associated with depression but not with hypochondriasis in later life. *Journal of Psychosomatic Research* 77 104–108.
230. Taylor SE, Way BM, Welch WT, Hilmert CJ, Lehman BJ, Eisenberger NI (2006): Early family environment, current adversity, the serotonin transporter promoter polymorphism, and depressive symptomatology. *Biol Psychiatry*. Oct 1;60(7):671-6. Epub 2006 Aug 24.

231. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, Gelernter J (2006). Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*, 15;59(8):673-80. Epub 2006 Feb 3.
232. Taşkıntuna, N., Erikson'un Psikososyal Gelişim Kuramı, in Güncel Klinik Psikiyatri, E. Işık, Editor. 2008: Ankara. p. 9-16.
233. Felsenfeld G, Groudine M (2003) Controlling the double helix. *Nature*, 421:448-53.
234. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA ve ark. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7:847-54.
235. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE ve ark. (2005) Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: Altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci*, 25:11045-54.
236. Mueller BR, Bale TL (2008) Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci*, 28:9055-65.
237. Fish EW (2004) Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Ann N Y Acad Sci*, 1036: p. 167-80.
238. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Reiser M, Meisenzahl EM (2010) Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *J Psychiatr Res*, E-pub ahead of print.
239. Ivorra JL, Sanjuan J, Jover M, Carot JM, Frutos Rd, Molto MD (2010) Gene-environment interaction of child temperament. *J Dev Behav Pediatr*, 31(7):545-54. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181ee4072.
240. Davies PT, Cicchetti D (2014) How and why does the 5-HTTLPR gene moderate associations between maternal unresponsiveness and children's disruptive problems? *Child Dev*. Mar-Apr;85(2):484-500. doi: 10.1111/cdev.12148. Epub 2013 Aug 22.
241. Pluess M, Velders FP, Belsky J, van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Jaddoe VW, Hofman A, Arp PP, Verhulst FC, Tiemeier H (2011) Serotonin transporter polymorphism moderates effects of prenatal maternal anxiety on infant negative emotionality. *Biol Psychiatry*. Mar 15;69(6):520-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.006. Epub 2010 Dec 3.
242. Cents RA, Kok R, Tiemeier H, Lucassen N, Székely E, Bakermans-Kranenburg MJ, Hofman A, Jaddoe VW, van IJzendoorn MH, Verhulst FC, Lambregtse-van den Berg MP (2014) Variations in maternal 5-HTTLPR affect observed sensitive parenting. *J Child Psychol Psychiatry*. Sep;55(9):1025-32. doi: 10.1111/jcpp.12205. Epub 2014 Feb 1.
243. Barry RA, Kochanska G, Philibert RA (2008) G x E interaction in the organization of attachment: mothers' responsiveness as a moderator of children's genotypes. *J Child Psychol Psychiatry*. Dec;49(12):1313-20. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.01935.x.
244. Kochanska G, Philibert RA, Barry RA (2009) Interplay of genes and early mother-child relationship in the development of self-regulation from toddler to preschool age. *J Child Psychol Psychiatry*. Nov;50(11):1331-8
245. Hisli N (1988) Beck Depresyon Ölçeği'nin bir Türk örnekleminde geçerlilik ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 6:118-122.
246. Soygüt G, Çakır Z, Karaosmanoğlu A (2008) Ebeveynlik biçimlerinin değerlendirilmesi: Young Ebeveynlik Ölçeği'nin psikometrik özelliklerine ilişkin bir inceleme. *Türk Psikoloji Yazıları* 11(22): 17-30.
247. Aslan SH, Alparslan ZN (1999) Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği'nin bir üniversite öğrencisi örnekleminde geçerlik, güvenilirlik ve faktör yapısı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 10:275-285.
248. World Health Organization (1997) Composite International Diagnostic Interview (CIDI) 2.1. Geneva.

249. Kılıç C, Göğüş A (1997) Uluslararası birleşik tanı görüşmesi, 2.1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü Dünya Sağlık Örgütü İşbirliği Merkezi, yayın no:2, Ankara.
250. Bibring E. The mechanism of depression. In Greenacre eds. *Affective Disorders*. New York International University Press, 1953.
251. Bernet CZ, Stein MB (1999) Relation of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. *Depress Anxiety*, 9:169-74
252. Young JE, Klosko JS, Weishaar ME (2003) *Schema therapy: A practitioner's guide*. New York: The Guilford Press
253. Bowlby J (1988) *A secure base: Parent-child attachment and healthy human development*. New York:
254. Young JE (1994) *Cognitive therapy for personality disorders: A schema-focused approach*. Sarasota: Professional Resource Press
255. Stein DJ (1993) *Cognitive science and clinical disorders*. San Diego. Academic Press, s. 117.
256. Parker G (1979) Parental characteristics in relation to depressive disorders. *British Journal of Psychiatry*, 134, 138-147.
257. Lizardi H, Klein DN, Ouimette PC, Riso LP, Anderson RL, Donaldson SK (1995). Reports of the childhood home environment in early-onset dysthymia and episodic major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 132-139.
258. Şirvanlı Özen D (2009) Ergenlerde Anneden Algılanan Kabul/İlgi ile Benlik-Algısı Arasındaki İlişki: Babadan Algılanan Kabul/İlginin Aracı Rolü *Türk Psikoloji Yazıları*, 12 (24), 28-38
259. Phares V, Compas BE (1992) The role of fathers in child and adolescent psychopathology: Make room for Daddy. *Psychological Bulletin*, 111, 387-412.
260. Magnusson D (1998) The logic and implications of a person approach. R. B.Cairns, L. R. Bergman ve J. Kagan, (Ed.) *Methods and models for studying the individual* (33-63). Thousand Oaks, CA: Sage.
261. Milevsky A, Schlechter M, Netter S ve Keehn D (2007) Maternal and paternal parenting styles in adolescents: Associations with self-esteem, depression and lifesatisfaction. *Journal of Child Family Studies*, 16, 39-47.
262. Veneziano RA (2000) Perceived paternal and maternal acceptance and rural African American and European American youths' psychological adjustment. *Journal of Marriage and the Family*, 62, 123-132.
263. Hoelter JW (1984) Relative effects of significant others on self-evaluation. *Social Psychology Quarterly*, 47, 255- 262.
264. Shek, D. T. L. (2005). Paternal and maternal influences on the psychological well-being, substance abuse, and delinquency of Chinese adolescents experiencing economic disadvantage. *Journal of Clinical Psychology*, 61, 219-234.
265. Hortaçsu N (1989) Turkish students self concepts and reflected appraisals of significant others. *International Journal of Psychology*, 24, 451-463.
266. Kağıtçıbaşı Ç (1981) "Sex roles, value of children and fertility in Turkey". Ç. Kağıtçıbaşı, (Ed.), *Sex roles, family and community in Turkey*. Bloomington, IN: Indiana University Press.
267. Erol A, Toprak G ve Yazıcı F (2002). Üniversite öğrencisi kadınlarda yeme bozukluğu ve genel psikolojik belirtileri yordayan etkenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13, 48-57.
268. Sümer N ve Güngör D (1999). Çocuk yetiştirme stillerinin bağlanma stilleri, benlik değerlendirmeleri ve yakın ilişkiler üzerindeki etkisi. *Türk Psikoloji Dergisi*, 14, 35- 58.

269. Litousky VG, Dusek JB (1985) Perceptions of child rearing and self-concept development during the early adolescent years. *Journal of Youth and Adolescence*, 14, 373-388
270. Gökçe B (1984) Orta öğretim gençliğinin beklenti ve sorunları. Ankara: T. C. Milli Eğitim Gençlik ve Spor Bakanlığı Yayinevi.
271. Harris AE, Curtin L (2002) Parental Perceptions, Early Maladaptive Schemas, and Depressive Symptoms in Young Adults. *Cognitive Therapy and Research* June, Volume 26, Issue 3, pp 405-416.
272. Gerlsma CG, Das J, Emmelkamp PM G (1993) Depressed patients' parental representations: Stability across changes in depressed mood and specificity across diagnoses. *Journal of Affective Disorders*, 27, 173-181.
273. Cervilla JA, Molina E, Rivera M, Torres-González F, Bello'n JA, Moreno B, Luna JD, Lorente JA, Mayoral F, King M, Nazareth I (2007) the PREDICT Study Core Group and B Gutierrez The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort *Molecular Psychiatry*, 12, 748-755
274. Risch N, Herrell R, Lehner T ve ark. (2009) Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*, 301:2462-2471

8. EKLER

EK 1 - SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU

Tarih:

Tanı: İlk Nöbet Majör Depresyon	1
Yineleyen Depresif Bozukluk	2
Sağlıklı	3

Ad – Soyad:

Protokol No:

Adres ve telefon:

Yaş:

Cinsiyet: Kadın	1
Erkek	2

Medeni Durumu:

Evli	1
Dul	2
Ayrı yaşıyor	3
Boşanmış	4
Hiç evlenmemiş	5

Aile Tipi:

Çekirdek aile	1
Geniş aile	2
Parçalanmış Aile	3

Eğitim durumu:

Okuryazar değil	1
İlkokul	2
Ortaokul	3
Lise	4
Y.Okul-Üniv.	5

Çalışma durumu:

Hiç çalışmamış	1
Evkadını	2
Öğrenci	3
Aralıklı çalışmış	4
İşten ayrılmış	5
Emekli	6
Malulen emekli	7
Halen çalışıyor	8

Halen çalışıyorsa ne iş yaptığı:

İşçi	1
Memur	2
Serbest meslek	3
Diğer (yazınız):.....	

Gelir durumunuz nedir?

0-1000 TL	1
1000-2000 TL	2
2000-4000 TL	3
4000 ve üzeri	4

Psikiyatrik hastalığınız (şimdiki) kaç gün veya kaç ay önce başladı?

..... Gün Ay

Daha önce depresyon tanısı aldı iseniz kaç yaşındaydınız?

0-12 yaş	1
12-20 yaş	2
20-40 yaş	3
40-60 yaş	4
60 yaş ve üzeri	5

Daha önce kaç kez depresyon nöbeti geçirdiniz?

Sayı:

Daha önce antidepresan kullandınız mı?

Evet 1

Hayır 2

Evetse isimlerini yazınız.....

Sigara veya alkol kullanıyor musunuz?

Sigara 1

Alkol 2

Hiçbiri 3

Hepsi 4

Psikiyatrik hastalığınız dışında başka rahatsızlığınız var mı?

Var 1

Yok 2

Varsa yazınız.....

Hali hazırda kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?

Evet 1

Hayır 2

Evetse isimlerini yazınız.....

Geçmişte depresyon dışında tanı konan herhangi bir ruhsal rahatsızlığınız var mı?

Evet 1

Hayır 2

Evetse tanıyı yazınız.....

Geçmişte antidepresanlar dışında kullandığınız herhangi bir psikiyatri ilacı var mı?

Evet 1

Hayır 2

Evetse isimlerini yazınız.....

Ailenizde ruhsal hastalığı olan var mı ?

Var 1

Yok 2

Ailenizde ruhsal hastalığı olan varsa kim?

Anne 1

Baba 2

Kız kardeş 3

Erkek kardeş 4

Büyükanne 5

Büyükbaba 6

Teyze/Hala 7

Dayı/Amca 8

Çocukluk döneminde ebeveyn kaybı yaşadınız mı?

Evet 1

Hayır 2

Evetse hangi ebeveyninizi kaybettiğinizi belirtiniz

Anne 1

Baba 2

Her ikisi 3

Kayıbı yaşadığınızda kaç yaşındaydınız?

0-2 yaş 1

3-5 yaş 2

6-9 yaş 3

10-13 yaş 4

14-18 yaş 5

Çocukluk döneminde uzun süre (en az 1 ay) ebeveyninizden ayrı kaldınız mı?

Evet 1

Hayır 2

Evetse hangi ebeveyninizden ayrı kaldığınızı belirtiniz

Anne 1

Baba 2

Her ikisi 3

Ayrı kaldığınız esnada kaç yaşındaydınız?

0-2 yaş 1

3-5 yaş 2

6-9 yaş 3

10-13 yaş 4

14-18 yaş 5

EK 2 – BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsartım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

- 4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.

- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
- (1) Kendimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime kızgınım.
- (3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
- (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
- (3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
- (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
- (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

- (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
- (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkıktın ve sinirli değilim.
- (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
- (2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
- (3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, kon uşma isteğimi kaybetmedim.
- (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
- (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
- (3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
- (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
- (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüdüğümü sanmıyorum.
- (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
- (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
- (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.
- (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
- (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
- (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
- (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
- (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
- (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
- (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
- (2) Her şey beni yoruyor.
- (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
- (1) Eskisinden daha iştahsızım.
- (2) İştahım çok azaldı.
- (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
- (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
- (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
- (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.
- (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
- (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
- (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
- (1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
- (2) Cinsel isteğim çok azaldı.
- (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
- (1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
- (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
- (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

EK 3 – BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir., Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta Düzeyde Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi Düzeyde Dayanmakta zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

EK 4 – YOUNG EBEVEYNLİK ÖLÇEĞİ

Aşağıda anne ve babanızı tarif etmekte kullanabileceğiniz tanımlamalar verilmiştir. Lütfen her tanımlamayı dikkatle okuyun ve ebeveynlerinize ne kadar uyduğuna karar verin. 1 ile 6 arasında, çocukluğunuz sırasında annenizi ve babanızı tanımlayan en yüksek dereceyi seçin. Eğer sizi anne veya babanız yerine başka insanlar büyüttü ise onları da aynı şekilde derecelendirin. Eğer anne veya babanızdan biri hiç olmadı ise o sütunu boş bırakın.

- | | |
|----------------------------|---------------------------|
| 1 - Tamamı ile yanlış | 4 - Orta derecede doğru |
| 2 - Çoğunlukla yanlış | 5 - Çoğunlukla doğru |
| 3 - Uyan tarafı daha fazla | 6 - Ona tamamı ile uyuyor |

Anne Baba

1. ___ ___ Beni sevdi ve bana özel birisi gibi davrandı.
2. ___ ___ Bana vaktini ayırdı ve özen gösterdi.
3. ___ ___ Bana yol gösterdi ve olumlu yönlendirdi.
4. ___ ___ Beni dinledi, anladı ve duygularımızı karşılıklı paylaştık.
5. ___ ___ Bana karşı sıcaktı ve fiziksel olarak şefkatliydi.
6. ___ ___ Ben çocukken öldü veya evi terk etti.
7. ___ ___ Dengesizdi, ne yapacağı belli olmazdı veya alkolikti.
8. ___ ___ Kardeş(ler)imi bana tercih etti.
9. ___ ___ Uzun süreler boyunca beni terk etti veya yalnız bıraktı.
10. ___ ___ Bana yalan söyledi, beni kandırdı veya bana ihanet etti.
11. ___ ___ Beni dövdü, duygusal veya cinsel olarak taciz etti.
12. ___ ___ Beni kendi amaçları için kullandı.
13. ___ ___ İnsanların canını yakmaktan hoşlanırdı.
14. ___ ___ Bir yerimi inciteceğim diye çok endişelenirdi.
15. ___ ___ Hasta olacağım diye çok endişelenirdi.
16. ___ ___ Evhamlı veya fobik/korkak bir insandı.
17. ___ ___ Beni aşırı korurdu.
18. ___ ___ Kendi kararlarımı veya yargılarımı güvenemememe neden oldu
19. ___ ___ İşleri kendi başıma yapmama fırsat vermeden çoğu işimi o yaptı.
20. ___ ___ Bana hep daha çocukmuşum gibi davrandı.
21. ___ ___ Beni çok eleştirirdi.
22. ___ ___ Bana kendimi sevmeye layık olmayan veya dışlanmış bir gibi hissettirdi.
23. ___ ___ Bana hep bende yanlış bir şey varmış gibi davrandı.
24. ___ ___ Önemli konularda kendimden utanmama neden oldu.
25. ___ ___ Okulda başarılı olmam için gereken disiplini bana kazandırmadı.
26. ___ ___ Bana salakmışım veya beceriksizmişim gibi davrandı.
27. ___ ___ Başarılı olmamı gerçekten istemedi.
28. ___ ___ Hayatta başarısız olacağıma inandı.
29. ___ ___ Benim fikrim veya isteklerim önemsizmiş gibi davrandı.
30. ___ ___ Benim ihtiyaçlarımı gözetmeden kendisi ne isterse onu yaptı.
31. ___ ___ Hayatımı o kadar çok kontrol altında tuttu ki çok az seçme özgürlüğüm oldu.
32. ___ ___ Her şey onun kurallarına uymalıydı.
33. ___ ___ Aile için kendi isteklerini feda etti.

Anne Baba

34. ___ ___ Günlük sorumluluklarının pek çoğunu yerine getiremiyordu ve ben her zaman kendi payıma düşenden fazlasını yapmak zorunda kaldım.
35. ___ ___ Hep mutsuzdu ; destek ve anlayış için hep bana dayandı.
36. ___ ___ Bana güçlü olduğumu ve diğer insanlara yardım etmem gerektiğini hissettirdi.
37. ___ ___ Kendisinden beklentisi hep çok yüksekti ve bunlar için kendini çok zorlardı.
38. ___ ___ Benden her zaman en iyisini yapmamı bekledi.
39. ___ ___ Pek çok alanda mükemmeliyetçiydi; ona göre her şey olması gerektiği gibi olmalıydı.
40. ___ ___ Yaptığım hiçbir şeyin yeterli olmadığını hissetmeme sebep oldu.
41. ___ ___ Neyin doğru neyin yanlış olduğu hakkında kesin ve katı kuralları vardı.
42. ___ ___ Eğer işler düzgün ve yeterince hızlı yapılmazsa sabırsızlanırdı.
43. ___ ___ İşlerin tam ve iyi olarak yapılmasına, eğlenme veya dinlenmekten daha fazla önem verdi.
44. ___ ___ Beni pek çok konuda şımarttı veya aşırı hoşgörülü davrandı.
45. ___ ___ Diğer insanlardan daha önemli ve daha iyi olduğumu hissettirdi.
46. ___ ___ Çok talepkardı; her şeyin onun istediği gibi olmasını isterdi.
47. ___ ___ Diğer insanlara karşı sorumluluklarımın olduğunu bana öğretmedi.
48. ___ ___ Bana çok az disiplin veya terbiye verdi.
49. ___ ___ Bana çok az kural koydu veya sorumluluk verdi.
50. ___ ___ Aşırı sinirlenmeme veya kontrolümü kaybetmeme izin verirdi.
51. ___ ___ Disiplinsiz bir insandı.
52. ___ ___ Birbirimizi çok iyi anlayacak kadar yakındık.
53. ___ ___ Ondan tam olarak ayrı bir birey olduğumu hissedemedim veya bireyselliğimi yeterince yaşayamadım.
54. ___ ___ Onun çok güçlü bir insan olmasından dolayı büyürken kendi yönümü belirleyemiyordum.
55. ___ ___ İçimizden birinin uzağa gitmesi durumunda, birbirimizi üzebileceğimizi hissederdim.
56. ___ ___ Ailemizin ekonomik sorunları ile ilgili çok endişeli idi.
57. ___ ___ Küçük bir hata bile yapsam kötü sonuçların ortaya çıkacağını hissettirirdi.
58. ___ ___ Kötümser bir bakışı açısı vardı, hep en kötüsünü beklerdi.
59. ___ ___ Hayatın kötü yanları veya kötü giden şeyler üzerine odaklanırdı.
60. ___ ___ Her şey onun kontrolü altında olmalıydı.
61. ___ ___ Duygularını ifade etmekten rahatsız olurdu.
62. ___ ___ Hep düzenli ve tertipliydi; değişiklik yerine bilineni tercih ederdi.
63. ___ ___ Kızgınlığını çok nadir belli ederdi.
64. ___ ___ Kapalı birisiydi; duygularını çok nadir açardı.
65. ___ ___ Yanlış bir şey yaptığımda kızardı veya sert bir şekilde eleştirdiği olurdu.
66. ___ ___ Yanlış bir şey yaptığımda beni cezalandırdığı olurdu.
67. ___ ___ Yanlış yaptığımda bana aptal veya salak gibi kelimelerle hitap ettiği olurdu.
68. ___ ___ İşler kötü gittiğinde başkalarını suçlardı.
69. ___ ___ Sosyal statü ve görünümüne önem verirdi.
70. ___ ___ Başarı ve rekabete çok önem verirdi.
71. ___ ___ Başkalarının gözünde benim davranışlarımın onu ne duruma düşüreceği ile çok ilgiliydi.
72. ___ ___ Başarılı olduğum zaman beni daha çok sever veya bana daha çok özen gösterirdi.

EK 5 – ÇOCUKLUK ÖRSELENME YAŞANTILARI ÖLÇEĞİ

Ölçekte 40 ifade vardır. Sizden, her ifadeyi dikkatle okuyup, ifadede belirtilen davranışı çocukluğunuzda gerçekten yaşıyıp yaşmadığınızı doğru olarak işaretlemeniz beklenmektedir.

Vereceğiniz karara göre ilgili ifade için 5 yanıt seçeneğinden birini işaretleyiniz. Cevaplarınızı iyice düşünerek ve içtenlikle vermeniz, araştırmanın sağlığı bakımından çok önemlidir. Katkılarınız için teşekkür ederim.

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Sıklıkla Çok sık

1. Ben çocukken, ailemde birileri bana vurur ya da beni döverdi.
2. Ben çocukken, hiç kimse benimle ilgilenmediği için, kendi bakımımı kendimin daha iyi yaptığımı hissedirdim.
3. Ben çocukken, ailemdeki kişiler birbirleriyle tartışır, kavga ederdi.
4. Ben çocukken, ailemde benimle ilgilenen ve beni koruyan birinin olduğunu bilirdim.
5. Ben çocukken, ailemde bana bağırap-çağıran biri vardı.
6. Ben çocukken, annemi ya da kardeşlerimi dövülürken ya da onlara vurulurken gördüm.
7. Ben çocukken, gereksinimim olan sevgi ve ilgiyi gördüm.

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Sıklıkla Çok sık

8. Ben çocukken, ailemde kendimi önemli ya da özel hissetmemi sağlayan biri vardı. () () () () ()
9. Ben çocukken, ailemde kendimi, dövüşerek, ona vurarak ya da ondan kaçarak korumak zorunda kaldığım biri vardı. () () () () ()
10. Ben çocukken, ailemde, başarılı biri olmamı isteyen, bir kişinin varlığım hissederdim () () () () ()
11. Ben çocukken, değişik zamanlarda değişik kişilerin yanında yaşadım (değişik yakınlarımla ya da evlatlık verildiğim ailelerle). () () () () ()
12. Ben çocukken, sevildiğimi hissederdim. () () () () ()
13. Ben çocukken, annem ve babam, bana ve kardeşlerime eşit davranmaya çalışırlardı. () () () () ()
14. Ben çocukken, ailemdeki kişilerden, bir doktora ya da hastaneye gitmek zorunda kalacak denli dayak yediğim oldu. () () () () ()
15. Ben çocukken, ailemde, beni başımın belaya girmesinden koruyan birileri vardı. () () () () ()
16. Ben çocukken, ailemdelikiler, beni bir yerlerim çürüyecek ya da iz kalacak denli döverdi. () () () () ()
17. Ben çocukken, bir erişkinle ya da benden en az beş yaş büyük birisiyle cinsel ilişkim oldu. () () () () ()
18. Ben çocukken, kemer, sopa, oklava ya da benzeri sert cisimlerle dövülerek cezalandırıldım. () () () () ()
19. Ben çocukken, ailemizin üyeleri birbirlerini gözetirlerdi. () () () () ()

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Sıklıkla Çok sık

20. Ben çocukken, annemle babam ayrı yaşardı
ya da boşanmıştı. () () () () ()
21. Ben çocukken, fiziksel olarak istismar
edildiğime inanıyorum. () () () () ()
22. Ben çocukken, ailemdeki kişiler beni kötü etkilerden
korumaya çalıştılar. () () () () ()
23. Ben çocukken, evde bana bakan ve benim sorumluluğumu
üstlenen bir kişi vardı. () () () () ()
24. Ben çocukken, öğretmen, komşu ya da doktor gibi kişilerin dikkatini çekecek denli
kötü dayak yedim. () () () () ()
25. Ben çocukken, ailemde denetimsiz davranışları
olan kişiler vardı. () () () () ()
26. Ben çocukken, ailemdeki kişiler beni okula devam etmem ve eğitimimi sürdürmem
için yüreklendirdi. () () () () ()
27. Ben çocukken, bana verilen cezalar
çok katıydı. () () () () ()
28. Ben çocukken, ailemdeki kişiler
birbirlerine yakındılar. () () () () ()
29. Ben çocukken, birisi bana cinsel amaçla dokunmayı ya da
kendisine dokundurtmayı denedi. () () () () ()
30. Ben çocukken, ailemdeki kişiler
beni itip-kaktı. () () () () ()
31. Ben çocukken, birisi, kendisiyle cinsel ilişkim olmazsa beni incitmekle ve hakkımda
yalanlar söylemekle tehdit etti. () () () () ()

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Sıklıkla Çok sık

32. Ben çocukken, çocukluğum
mükemmeldi. () () () () ()
33. Ben çocukken, ailemde
incitilmekle korkutuldum. () () () () ()
34. Ben çocukken, birisi benimle cinsel
içerikli davranışlara girmeyi ya da bana
cinsellikle ilgili şeyler izlettirmeyi denedi () () () () ()
35. Ben çocukken, ailemde
bana güvenen biri vardı. () () () () ()
36. Ben çocukken, duygusal olarak
istismar edildiğime inanıyorum. () () () () ()
37. Ben çocukken, ailemdeki kişiler ne yaptığım ile ilgilenir
gibi gözükmezlerdi ya da ne yaptığım ile. () () () () ()
38. Ben çocukken, dünyadaki
en iyi aileye sahiptim. () () () () ()
39. Ben çocukken, cinsel olarak
istismar edildiğime inanıyorum. () () () () ()
40. Ben çocukken, ailem güç
ve destek kaynağıydı. () () () () ()

EK - 6 ULUSLARARASI BİLEŞİK TANI GÖRÜŞMESİ (CIDI)

İZLEME İÇİN GÖRÜŞME ÖLÇEĞİ (1991)
DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ

SIRA NUMARASI: _____

TARİH: _____

GÖRÜŞMENİN BAŞLANGIÇ ZAMANI: _____

- A1. CİNSİYET ERKEK:.....1 KADIN.....2
- A2. Kaç yaşındasınız? _____
(BİLİNMIYORSA TAHMİN YÜRÜTÜNZ VE A3'Ü 010101 KODLAYINIZ)
- A3. Doğum tarihiniz nedir? _____/_____/____
- A4. (Halen) Evli misiniz, ya da dul, ayrı, boşanmış, hiç evlenmemiş?
EVLI.....1
DUL.....2
AYRI.....3
BOŞANMIŞ.....4
HIÇ EVLENMEMİŞ.....5
- A5. (Evlat edinilmiş olanlar ve ölü doğanlar dışında) Kaç çocuğunuz var ? _____
SORULMADIYSA 88 KODLAYINIZ.
- A6. Şimdi size işinizle ilgili sorular soracağım. Son bir yıl içinde kaç ay çalıştınız?
KENDİ İŞİ YA DA ÜCRETİ İŞ SAYILACAK, YOKSA 00 KODLANACAK.
ÇALIŞMA BİR AYDAN AZ İSE 01 KODLAYINIZ. _____ AY
- A7. Halen çalışıyor musunuz? EVET.....1
(EV KADINIYSA 6 KODLAYIP A8'E GEÇİN) HAYIR.....A8'E GEÇ.....5
EV KADINI...A8'E GEÇ.....6
YARIM GÜN.....2
- A. Tam gün mü yarım gün mü çalışıyorsunuz ? TAM GÜN.....1
YARIM GÜN.....2
- B. Ne iş yapıyorsunuz? YAZINIZ: _____
- C. Ne tür bir işyerinde çalışıyorsunuz? YAZINIZ: _____
- A8. Kaç yıl okula gittiniz? _____ YIL
HALEN OKULA GİDİYORSA 96 KODLAYIP B1'E GEÇİN
HIÇ OKULA GİTMEDİYSE 97 KODLAYIP B1'E GEÇİN
- B1 GEÇEN YILKI SORUN TIBBİ BİR YAKINMA DEĞİLSE B30'A GEÇİNİZ.
Şimdi geçen yıl sağlık ocağına başvurmanıza neden olan sorunlar hakkında sorular
soracağım. O zaman varmış.
Bu hala devam ediyor mu ? HAYIR.....1
EVET....B3'E GEÇ.....5

NEVRASTENİ:

- NA1. Geçen ay boyunca kendinizi sürekli yorgun hissediyor muydunuz ? 1 2 6 TA 4
(KESİN TANI ALMIŞ FİZİKSEL BİR HASTALIK VARSA 4 KODLAYIP CA1'E GEÇİN)
DR:..... BAŞKA:.....
- NA2. Günlük işlerinizi yaparken kolayca yorulur musunuz ? 1 2 6 TA 4
DR:..... BAŞKA:.....
- NA3. En küçük bir iş bile bitkin düşmenize neden olur mu ? 1 2 6 TA 4
DR:..... BAŞKA:.....
- NA1-NA2-NA3'DEN BİRİ '6' KODLANDIYSA SORUN.
- NA4. Dinlendiğinizde bitkinliğinizin, yorgunluğunuzun geçmesi güç oluyor mu ?
HAYIR.....1 EVET.....6
- A. NA1-NA4 ARASINDA KAÇ 6 KODU VAR ? ____ EŞİK: 3
EŞİĞE ULAŞTIYSA İZLEME FORMUNA İŞARETLEYİNİZ VE BŞ'Yİ SORUN.
- BŞ: Bu yorgunluk ve bitkinlik dönemi ne zaman başladı ? 1 2 3 4 5, 6 BŞ YAŞI: ____

ŞİMDİKİ BUNALTI

Son 4 haftada kendinizi nasıl hissettiğinize ilişkin bazı sorular sormak istiyorum. GEÇEN AY İÇİNDE ZAMANIN YARIDAN FAZLASINDA VAR OLAN BELİRTİLERİ KODLAYINIZ. HASTA EVET DEDİĞİNDE ALTI ÇİZİLİ KISMI YİNELEYİP "ZAMANIN YARIDAN FAZLASINDA MI" DIYE SORUNUZ.

- CA1. Geçen ay içinde kendinizi kaygılı/endişeli hissediyor muydunuz?
HAYIRSA CA5'E GEÇİNİZ. EVETSE BELİRTİNİN GEÇEN AY İÇİNDE ZAMANIN YARIDAN FAZLASINDA OLUP OLMADIĞINI SORUNUZ. HAYIR.....1 EVET.....6
- CA2. Sağlığınızdan çok kaygı duyuyor muydunuz ? SORUNLARIN AĞIRLIĞIYLA ORANTILI ENDİŞE...4
HAYIR.....1 EVET.....6
- CA3. Kaygılandığınız zamanlar, birden çok kaygınız olur mu ?
HAYIR.....1 EVET.....6
- CA4. Olmayacak ya da önemsiz şeyler için kaygılanıyor muydunuz?
HAYIR.....1 EVET.....6
- CA5. Sınırlı ve bunaltılı hissediyor muydunuz ?
EVETSE BELİRTİNİN GEÇEN AY İÇİNDE ZAMANIN YARIDAN FAZLASINDA OLUP OLMADIĞINI SORUNUZ. HAYIR.....1 EVET.....6
- CA6. CA1 YA DA CA5 6 KODLANDIYSA: Zamanın çoğunda bunaltılı ya da kaygılı hissetmeniz ne kadar sürdü ? ____ hafta
96 HAFTADAN FAZLAYSA 96 KODLAYINIZ.

7 VI 9.

GA7. Geçtiğimiz 4 hafta boyunca sayacağım sorunlardan çoğu zaman var olanları söyleyiniz.
VAR OLANLAR İÇİN ÇOĞU ZAMAN VAR OLUP OLMADIĞINI SORUNUZ.

1. Başınızda sıkışma hissi	1	6
2. Sersemlik, başdönmesi	1	6
3. Ağız kuruluğu (ilaca bağlı olmayan)	1	6
4. Boğazınızda tıkanma	1	6
5. Yutma güçlüğü, boğulma hissi	1	6
6. Nefes alma güçlüğü	1	6
7. Soğuk veya sıcak terleme, ateş basması	1	6
8. Kalp çarpıntısı	1	6
9. Göğüs veya karın ağrısı (ya da rahatsızlığı)	1	6
10. Kaslarda gerginlik veya acı	1	6
11. Rahatlayamama	1	6
12. Huzursuz hissetme	1	6
13. Kolay irkilme, ürkme	1	6
14. Titreme, sarsılma	1	6
15. Sürekli sinirli hissetme	1	6
16. Kaygılarınız yüzünden dikkatini toplayamama	1	6
17. Kaygılarınız yüzünden uykuya dalma güçlüğü	1	6
18. Ruhsal gerginlik	1	6
19. Kontrolünü kaybedeceğinden korkma	1	6
20. Gerçek olmadığınız hissi (rüyada gibi)	1	6
21. Kötü birşey olacağından korkma (ölüm gibi)	1	6

CAS.A. (CA7'DEKİ 6 KODLARINI SAYIN) gibi yakınmalarınız ne zamandır var ? ____ hafta

26 HAFTADAN ÇOKSA SORUN.

B. Bu sorunlarınız ilk kez ne zaman başladı ?

BŞ YAŞI: ____

CAS.A 4 YA DA DAHA FAZLA KODLANDIYSA.

C. CA7 1-21 ARASI KAÇ 6 KODU VAR ?

EŞİK: 04

EŞİĞE ULAŞTIYSA İZLEME FORMUNA İŞARETLEYİNİZ.

BUNALTI/PANİK

Şimdi yine yalnız geçen aya ilişkin değil tüm yaşamınıza ilişkin sorular soracağım.

D1 Başkalarının korku ya da bunaltı duymayacakları durumlarda birdenbire kendinizi çok korkmuş, bunaltılı ve çok tedirgin hissettiğiniz nöbetleriniz oldu mu ?

HAYIR... (D2'YE GEÇİNİZ)...1
EVET.....5

D2 Bu toplulukta dikkatin üzerinize toplandığı veya tehlikede olduğunuz durumlar dışında oldu mu ?

EVET İSE SORUŞTURMADAN ÖNCE SORUN.

Bana böyle bir nöbetinizi anlatabilir misiniz ?

ÖRNEK :.....

DR: BAŞKA:

D2 1 OLARAK KODLANDIYSA D20'YE GEÇİNİZ.

1 2 5 6
TA 4

- D4 Ani ve şiddetli koru ve tedirginlik hissettiğiniz en kötü nöbetlerinizden birinde şimdi sayacağım şikayetlerden var olanları söyleyiniz. HER BELİRTİYİ OKUYUNUZ VE HER BELİRTİYİ "EVET" YA DA "HAYIR" OLARAK KODLAYINIZ. GEREKTİKÇE "Bu nöbet sırasında"YI YİNELEYİNİZ.
- | | | |
|---|---|---|
| 1. <u>nefes darlığı</u> , nefes alma güçlüğü, | H | E |
| 2. <u>çarpıntı</u> , | 1 | 5 |
| 3. <u>başdönmesi</u> , sersemlik hissi, | 1 | 5 |
| 4. <u>göğsünüzde/midenizde, baskı, sıkışma, ağrı, rahatsızlık</u> | 1 | 5 |
| 5. <u>ellerinizde ya da ayaklarınızda karıncalanma, uyuşma</u> | 1 | 5 |
| 6. <u>boğazınızda tıkanma, yutma güçlüğü</u> , | 1 | 5 |
| 7. <u>baygınlık hissi</u> | 1 | 5 |
| 8. <u>terleme</u> , | 1 | 5 |
| 9. <u>titreme</u> , | 1 | 5 |
| 10. <u>ateş basması, üşüme</u> , | 1 | 5 |
| 11. <u>kendinizin ya da çevrenizdeki şeylerin gerçek olmadığı duygusu</u> , | 1 | 5 |
| 12. <u>ölüm korkusu</u> , | 1 | 5 |
| 13. <u>çılgın gibi, deli gibi davranma korkusu</u> | 1 | 5 |
| 14. <u>bulantı</u> , | 1 | 5 |
| 15. <u>karın ağrısı</u> , | 1 | 5 |
| 16. <u>boğulma hissi</u> , | 1 | 5 |
| 17. <u>ağız kuruluğu</u> | 1 | 5 |
- D5 D4'DE 5 KODLANMIŞ BİRDEN FAZLA SORU VAR MI ? HAYIR..D20'YE GEÇ.1
EVET.....5
- D6 (D4'DE 1-17 ARASINDA 5 KODLANMIŞ BELİRTİLERDEN SÖZ EDEREK)gibi sorunlarınızın olduğu korku ya da bunaltı nöbetleriniz (ilk/son) kez ne zaman oldu ? BŞ:1 2 3 4 5 6
SN 1 VEYA 2 KODLANDIYSA SORUN. BŞ YAŞI: / /
SN YAŞI: / /
- A. Geçen ay böyle kaç nöbet geçirdiniz ? ___/___ EŞİK: 03
- D7 Bir ay ya da daha uzun süre her hafta böyle en az 4 nöbet geçirdiğiniz oldu mu ? H.....1
E.....5
- D8 4 Haftalık bir süre içinde bunun gibi 4 nöbet geçirdiniz mi ? H.....1
E.....5
- D9 Bir nöbet geçirdikten sonra bir ay ya da daha uzun süre yeni bir nöbet gelecek diye sürekli korkunuz oldu mu ? H.D10'A GEÇİN.1
E.....5
- A. Geçen ay içinde böyle bir nöbet geçireceğinizden sürekli korktunuz mu ? HAYIR.....1
EVET.....5
D6A 3 YA DA DAHA FAZLA KODLANDIYSA VEYA D9A 5 KODLANDIYSA HASTA İZLEME ÇALIŞMASINA ALINACAKTIR. İZLEME FORMUNA İŞARETLEYİNİZ.
- D10 Nöbetler sırasında (D4'DE 5 KODLANMIŞ EN FAZLA 4 BELİRTİYİ SAYARAK) birden başlayıp ilk birkaç dakika içinde kötüleşiyor mu ? H.....1
E.....5

D20

Bazı insanlar kalabalıkta, yalnız dışarı çıktıklarında, otobüs, otomobil ya da tren gibi taşıtlarda, köprüden geçerken, mantıksızca, büyük bir korkuya kapılırlar ve bu yüzden bu gibi durumlardan kaçınırlar. Siz de böyle bir durumda olmaktan her zaman çok korktuğunuz bir dönem hiç yaşadınız mı ?

H..E1'E GEÇ...1
E.....5

A.Şu durumlarda böyle bir korku hissettiniz mi ?

HAYIR	EVET
1	5
1	5
1	5
1	5
1	5

- 1) kalabalıkta ya da kuyrukta beklerken
- 2) evden ayrılırken veya evden uzakta yalnızken
- 3) çarşıda, pazarda
- 4) araba, otobüs, tren ya da uçakta
- 5) köprüden geçerken

HERHANGİ BİRİ 5 KODLANDIYSA ÖRNEK İSTEYİNİZ: _____
HEPSİ 1 KODLANDIYSA 21'E , DEĞİLSE 22'YE GEÇİNİZ.

D21 Sizi her zaman çok korkutan bir durumdan söz ederken nasıl bir durum düşünmüştünüz ?

YUKARDAKİLERİN
HİÇBİRİ..E1'E
GEÇİNİZ.....1
BAŞKA.....5

Ör:.....

D22 Bu durumda iken,
1. baş dönmesi
2. terleme
3. titreme
4. ağız kuruluğu
5. kalp çarpıntısı oldu mu ?

HAYIR	EVET
1	5
1	5
1	5
1	5
1	5

A. Bu sırada mide ya da göğsünüzde bir rahatsızlık, soluk alma güçlüğü, boğulma hissi, kontrolünüzü kaybedecek ya da delirecekmışsiniz gibi bir duygu oldu mu ?

HAYIR.....1
EVET.....5

D23 Bu açıklanamayan güçlü korku sırasında, kimse yardım etmese ve kaçamasanız, bayılmaktan, ya da güçsüz kalacağınız, utanacağınız bir duruma düşmekten korktunuz mu ?

HAYIR.....1
EVET.....5

D24 Korkunuz nedeniyle bu durumlardan kaçındığınız oldu mu?

HAYIR.....1
EVET.....5

D25 BŞ/SN: (ilk/son) kez ne zaman (D20 A'DA 5 KODLANAN YA DA D21'DE SÖZ EDİLEN DURUMLAR)'dan mantıksızca büyük bir korkunuz oldu ?

BŞ: 1 2 3 4 5 6
BŞ YAŞI: /
SN: 1 2 3 4 5 6
SN YAŞI: /

D26 D22(1-5, D22A'DAN BİRİ) VE D24 "5" kodlandı mı ?

HAYIR..E1'E GEÇ...1
EVET.....5

D27 Bu korkularınızı bir doktora anlattınız mı ?

HAYIR.....1
EVET..2'YE GEÇİN..5

1. Bu korkularınız nedeniyle başka (profesyonel) kişilere başvurdunuz mu ?

HA....1 EV.....5

2. Bu korkular nedeniyle birden çok kez ilaç aldınız mı?

HA....1 EV.....5

3. Bu korkular günlük yaşamınızı ve faaliyetlerinizi çok aksattı mı ?

HA....1 EV.....5

D28 Bu korkular nedeniyle yolculuğa çıkamadığınız oldu mu?

HA....1 EV.....5

17-1
YHT

D29	Bu korkular nedeniyle bütün bir gün evden çıkamadığınız oldu mu ?	HA....1	EV.....
D30	D2 deki PANİK NÖBETİ 2-5 KODLANDI MI ?	HAYIR...E1'E GEÇİN...1	EVET.....5
D31	Kendinizi birdenbire bunaltılı ya da rahatsız hissedip (D4 de 5 KODLANANLARDAN EN ÇOK 3 TANESİNİ SAYARAK) gibi belirtiler ortaya çıktığından söz ettiniz. Bu korkular yalnızca (D20 de 5 KODLANAN YA DA D21'DE SÖZ EDİLEN DURUMLARI SAYARAK) mı ortaya çıkıyordu ? Yoksa başka zamanlarda da oldu mu ?	NÖBETLER YALNIZ FOBİK DURUMLARDA..1 FOBİK DURUMLAR DIŞINDA NÖBETLER..5	

E BÖLÜMÜ:DEPRESYON E1-E49

E1-E31 ARASINDA BELİRTİNİN SON 4 HAFTA İÇİNDE OLUP OLMADIĞINI DA (6) KODLAYINIZ. 2 HAFTA SÜRELİ SORULARDA 6 KODU İÇİN BELİRTİNİN VARLIĞI YETERLİDİR.

E1	Yaşamınızda iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gün kendinizi üzüntülü, kederli, çökkün hissettiğiniz oldu mu?	1	5 6
E2	Yaşamınızda 2 yıl ya da daha uzun süreyle arada kendinizi iyi hissetseniz de çoğu gün kederli, çökkün oldunuz mu?	HA..E7'YE GEÇİN...1	EV..A'YI SORUN....5
A.	Böyle bir dönem (arada 2 ay iyilik hali olmadan) kesintisiz iki yıl sürdü mü ? 5 KODLANMADIYSA E7'YE GEÇİN.	1 2	5
BŞ/SN:	Kendinizi en az iki yıl, zamanın çoğunda üzüntülü, kederli hissettiğiniz dönemlerin (ilki/sonuncusu) ne zaman başladı/bitti ?	BŞ : 1 2 3 4 5 6 BŞ YAŞI : _/_ SN : 1 2 3 4 5 6 SN YAŞI : _/_	
E3	Bu dönem boyunca sık sık ağlar mıydınız ?	HA.....1	EV.....5 6
E4	Bu dönemde kendinizi sıklıkla umutsuz hisseder miydiniz?	HA.....1	EV.....5 6
E5	Bu iki yıl ya da daha uzun süreli dönemde günlük yaşamla ve sorumluluklarınızla baş edemediğinizi hissettiniz mi?	HA.....1	EV.....5 6
E6	Bu dönemde yaşamınızın her zaman kötü olduğunu ve daha iyiye de gitmediğini hisseder miydiniz ?	HA.....1	EV.....5 6

EV.....

E7- E31 ARASINDA KÖŞELİ PARANTEZ İÇİNDEKİLERİ ATLAYINIZ. KODLAMANIZI BİRİNCİ KOLONDA YAPINIZ

		I YAŞAM BOYU		II EN KÖTÜ DÖNEM	
				H	E
E7	iki hafta ya da daha uzun süreyle <u>iştahınızı</u> [kaybettiniz mi ?] <u>kaybettiğiniz</u> hiç oldu mu ? BESLENME NORMAL OLSA BİLE POZİTİF OLABİLİR. DR:..... BAŞKA:..... 5 KODLANMADIYSA E8'E GEÇİN.	1 4	5* 6*	1	5
A.	(Bu dönemde/bu dönemlerden birinde) iştahınızı tümüyle kaybettiniz mi ?	HAYIR....1		1	5
		EVET.....5	6		
E8	<u>Zayıflamaya çalışmadığınız halde</u> birkaç hafta süreyle haftada 1 kilo ya da toplam 4.5 [kilo verdiniz mi ?] <u>kilo verdiğiniz</u> hiç oldu mu ? DR:..... BAŞKA: 5 KODLANMADIYSA E9'A GEÇİN.	1 4	5* 6*	1	5
A.	(Bu dönemde/bu dönemlerden birinde) kaç kilo kaybettiniz ?	KG: _____		KG: _____	
E9	Büyüme dönemi (ya da hamilelik) dışında en az 2 hafta süreyle [iştahınız arttı mı ?] <u>iştahınızda</u> <u>artma</u> oldu mu ? DR: BAŞKA:	1 4	5* 6*	1	5
E10	<u>Çok fazla yiyerek birkaç hafta süreyle haftada 1 kilo</u> (ya da toplam 4.5 kilo)[aldınız mı ?] <u>aldığınız</u> bir dönem oldu mu ? MALNUTRİSYON SONRASI İSE 1 KODLAYIN. DR: BAŞKA: 5 KODLANMADIYSA E11'E GEÇİN.	1 4	5* 6*	1	5
A.	(Bu dönemde/ bu dönemlerden birinde) en fazla kaç kilo aldınız ?	KG: _____		KG: _____	
E11	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gece <u>uykuya dalmakta güçlük</u> [çektiniz mi ?] <u>çektığınız</u> oldu mu ? DR: BAŞKA: 5 KODLANMADIYSA E12'YE GEÇİN.	1 4	5* 6*	1	5
A.	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gece en az iki saat uykuya dalamadığınız [dalamadınız mı ?] bir dönem oldu mu ?	HAYIR....1		1	5
		EVET.....5	6		
E12	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gece [uykunuz bölündü mü ?] <u>uykunuzda bölünmeler</u> oldu mu? DR: BAŞKA: 5 KODLANMADIYSA E13'E GEÇİN.	1 4	5* 6*	1	5
A.	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gece bir saatten fazla yatakta uyanık [durdunuz mu ?] <u>durduğunuz</u> oldu mu ?	HAYIR....1		1	5
		EVET.....5	6		

E13	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her sabah çok erken [uyandınız mı ?] <u>uyama sorumunuz</u> oldu mu ? DR: BAŞKA: 5 KODLADIYSANIZ E14'E GEÇİN.	1 4 5* 6*	1 5
A.	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her sabah <u>istediğinizden en az 2 saat erken</u> [uyandınız mı ?] <u>uvandıığınız</u> bir dönem oldu mu?	HAYIR.....1 EVET.....5 6	1 5
E14	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gün çok fazla [uyuyor muydunuz ?] <u>uyuduğunuz</u> oldu mu ? DR: BAŞKA :.....	1 4 5* 6*	1 5
E15	iki hafta ya da daha uzun süreyle çok çalışmadığınız halde kendinizi <u>yorgun, halsiz</u> [hissettiniz mi ?] <u>hissettiğiniz</u> bir dönem oldu mu ? DR: BAŞKA: 5 KODLANMADIYSA E16'YA GEÇİN.	1 4 5* 6*	1 5
A.	iki hafta ya da daha uzun süreyle <u>gücünüzün</u> tümüyle tükenmiş olduğunu hissettiniz mi ?	HAYIR....1 EVET....5 6	1 5
E16	iki hafta ya da daha uzun süreyle <u>sabahları</u> kendinizi çok kötü hissedip gün içinde daha [iyileştiniz mi ?] <u>iyileştığınız</u> oldu mu ? DR: BAŞKA:	1 4 5* 6*	1 5
E17	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gün normalden <u>yavaş konuştüğünüz</u> , ya da <u>yavaş hareket</u> [ettiniz mi ?] <u>ettiğiniz</u> oldu mu ? DR: BAŞKA: 5 KODLANMADIYSA E18'E GEÇİN.	1 4 5* 6*	1 5
A.	(Bu dönemde/bu dönemlerden birinde) bir başkası sizin <u>yavaş konuştüğünüz</u> ya da <u>yavaş hareket</u> ettiğinizi fark etti mi ?	HAYIR....1 EVET....5 6	1 5
F18	iki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gün bir aşağı bir yukarı gidip geldiğiniz, yerinizde duramadığınız [duramayıp], <u>sürekli hareket</u> [ettiniz mi ?] <u>ettiğiniz</u> oldu mu ? DR: BAŞKA:	1 4 5* 6*	1 5
E19	<u>Cinsel isteğinizin</u> [Cinsel isteğiniz] <u>her zamankinden çok az</u> [mıydı ?] <u>aldığı</u> birkaç haftalık bir dönem oldu mu ? DR: BAŞKA: HIÇ İSTEĞİ OLMAMIŞSA 2 KODLAYIP E20'YE GEÇİN. 5 KODLANMADIYSA E20'YE GEÇİN.	1 2 4 5* 6*	1 5
A.	Cinsel isteğinizin hiç tümüyle kaybolduğu oldu mu ? [Cinsel isteğiniz tümüyle kayboldu mu ?]	HAYIR.....1 EVET.....5 6	1 5
E20	iki hafta ya da daha uzun süreyle işinize ya da hoşunuza giden şeylere <u>ilginizi</u> [kaybettiniz mi ?] <u>kaybettiğiniz</u> oldu mu ? DR: BAŞKA :..... 5 KODLANMADIYSA E21'E GEÇİN.	1 3 5* 6*	1 5

MA.	İşinize ya da hoşlandığınız şeylere ilginizi tümüyle [kaybettiniz mi ?] kaybettiğiniz hiç oldu mu ?	HAYIR.....1 EVET.....5 6	1	5
E21	İki hafta ya da daha uzun süreyle yaşadığınız güzel şeyler karşısında (birşey kazanmak, övülmek gibi)[sevinemediniz mi ?] sevinemediğiniz oldu mu?	HAYIR.....1 EVET.....5 6	1	5
E22	İki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gün kendinizi ;1. <u>değersiz</u> 2. <u>günahkar</u> 3. <u>suçlu</u> [hissettiniz mi ?] hissettiğiniz oldu mu ?	HAYIR EVET 1 5* 6* 1 5 1 5* 6* 1 5 1 5* 6* 1 5		
	5 VARSA SORUNUZ: Kendinizi (değersiz/ günahkar/ suçlu) hissetmeniz için bir neden var mıydı ? ÖRNEK: _____ DEĞERSİZLİK İ KODLANDIYSA E23'E GEÇİN.			
A.	Bir hafta ya da daha uzun süreyle kendinizi tümüyle değersiz [hissettiniz mi ?] hissettiğiniz oldu mu ?	HAYIR....1 EVET.....5 6	1	5
E23	İki hafta ya da daha uzun süreyle <u>başka insanlardan aşağı olduğunuzu</u> [hissettiniz mi ?] hissettiğiniz oldu mu ?	1 5* 6*	1	5
E24	İki hafta ya da daha uzun süreyle hiç bir konuda fikrinizi söyleyemeyecek kadar kendinize [güveniniz azaldı mı ?] <u>güveninizin azaldığı</u> oldu mu ?	1 5* 6*	1	5
	5 KODLANMADIYSA E25'E GEÇİNİZ.	HAYIR....1		
A.	İki hafta ya da daha uzun süreyle <u>kendinize güveninizi tümüyle</u> [kaybettiniz mi ?] kaybettiğiniz oldu mu ?	EVET.....5 6	1	5
E25	İki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gün <u>dikkatinizi toplamakta güçlük</u> [çektiniz mi ?] <u>çektığınız</u> oldu mu ?	DR: BAŞKA:	1 4 5* 6*	1 5
A.	İki hafta ya da daha uzun süreyle dikkatinizi veremediğiniz için televizyon, film izleyemediğiniz, <u>ilginizi çeken konularda okuyamadığınız</u> oldu mu ?	HAYIR....1 EVET.....5 6	1	5
E26	İki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gün <u>düşüncelerinizin yavaşlamış ya da karışıkmiş gibi</u> [geldi mi ?] geldiği oldu mu ?	DR: BAŞKA:	1 4 5* 6*	1 5
E27	İki hafta ya da daha uzun süreyle hemen her gün sıradan <u>kararları vermekte güçlük</u> [çektiniz mi ?] çektığınız oldu mu ?	DR: BAŞKA:	1 4 5* 6*	1 5
	5 KODLANMADIYSA E28'E GEÇİN.			
A.	(iki hafta ya da daha uzun süreyle) sıradan konularda <u>karar verebilme gücünüzü tümüyle</u> [kaybettiniz mi ?] kaybettiğiniz oldu mu ?	HAYIR....1 EVET.....5 6	1	5

E28	iki hafta ya da daha uzun süreyle <u>ölümü</u> çok[düşündünüz mü ?] <u>düşündüğünüz</u> oldu mu ? (kendinizinkini, başkalarınınkini ya da genel olarak ölümü)	1	5*	6*	1	5
E29	iki hafta ya da daha uzun süreyle <u>ölmeyi</u> [istediniz mi ?] <u>istediğiniz</u> oldu mu ?	1	5*	6*	1	5
E30	Hiç <u>intihar etmeyi düşündüğünüz</u> oldu mu ? [intihar etmeyi düşündünüz mü ?]	1	5*	6*	1	5
E31	Hiç <u>intihar girişiminde bulundunuz</u> mu ? [intihar girişiminde bulundunuz mu ?]	1	5*	6*	1	5
E32	E7'DEN BU YANA 3 YA DA DAHA FAZLA KUTUDA 5* YA DA 6* KODU VAR MI?				HAYIR.....1	
A.	E7-E31 ARASINDA 6* KODLARINI SAYINIZ				EVET.....5	
					/_ EŞİK: 04	
	EŞİĞE ULAŞILDIYSA HASTA İZLEME ÇALIŞMASINA ALINACAKTIR. İZLEME FORMUNU DOLDURUN. E32 1 KODLANDIYSA E38A'YA GEÇİN.				HAYIR...E36'YA GEÇİN...1	
E33	E1(ÜZGÜN YA DA ELEMLİ) YA DA E20(İLGİ KAYBI) 5 YA DA 6 KODLANDI MI ?				EVET.....5	
E34	E7-E31'DE 5* / 6* KODLARI VE E1 YA DA E20 BİRLİKTE Mİ ORTAYA ÇIKMIŞ ?				HAYIR...E38A'YA GEÇ....1	
					BELİRSİZ.....2	
					EVET....E37'YE GEÇİN...5	
E36	(E7-E31 ARASINDA 5* KODLANANLARI SAYARAK) gibi sorunlarınızın olduğu dönemlerden söz ettiniz. Bu sorunlar hiç birlikte (aynı ay içinde) oldu mu ?				HAYIR...E38A'YA GEÇİN...1	
A.	Bu sorunlarınız varken kendinizi iyi mi yoksa çökkün, herşeye karşı ilgisiz mi hissediyordunuz?				EVET.....5	
					iyi..E38A'YA GEÇİN....1	
					UZGÜN.....5	
E37	(İlk/son) kez ne zaman, 2 hafta ya da daha uzun süreyle bu sorunlarınızın yanı sıra kendinizi çökkün (YA DA EŞDEĞERİ) hissettiniz ?				BŞ: 1 2 3 4 5 6	
					BŞ YAŞI : _/_	
					SN: 1 2 3 4 5 6	
					SN YAŞI : _/_	
E38	Kendinizi çökkün (YA DA EŞDEĞERİ) hissettiğiniz ve aynı zamanda saydığımız sorunların da bulunduğu en uzun dönem ne kadar sürdü ?				_____ HAFTA	
	TÜM YAŞAM YA DA 19 YILDAN FAZLA İSE 996 KODLAYIN. 52xYIL= HAFTA, 4xAY= HAFTA.					
	1-13 GÜN ARASINDA İSE 001 KODLAYIP A-D'Yİ SORUN VE MO'YA GEÇİN. 2 HAFTADAN ÇOK İSE E41'E GEÇİN.					
A.	Bir günden uzun 2 haftadan kısa çökkünlük dönemleriniz oldu mu ?				HAYIR...MO'A GEÇ...1	
					EVET.....5	
B.	Geçen yıl, hemen her ay ayda bir iki kez böyle dönemleriniz oldu mu ?				HAYIR.....1	
					HER AY DEĞİL.....2	
					EVET.....5	

C.	Doktorunuza bu daha kısa süren çökkünlük dönemlerinden söz ettiniz mi ?	HAYIR.....1 EVET.....5
D.	Bu kısa çökkünlük dönemleri yaşamınızı çok aksattı mı ?	HAYIR.....1 EVET.....5
E41	Şimdi size (çökkün/EŞDEĞERİ) olduğumuz ve (E7-E01 ARASINDA 5*/6* KODLANAN BİRKAÇ MADDEYİ SAYARAK) gibi sorunlarınızın olduğu dönemleri sormak istiyorum. Yaşamınız boyunca, 2 hafta ya da daha uzun süren böyle kaç dönem oldu ? 96 YA DA DAHA FAZLA İSE 96 KODLAYIN. YALNIZ BİR TANEYSE E42'YE GEÇİN.	_____ NÖBET
A.	Bu dönemler arasında en az birkaç ay süreyle kendinizi iyi hissediyor muydunuz ?	HAYIR..(E42'YE GEÇİN)...1 EVET.....5
B.	Bu dönemler arasında tüm kapasitenizle çalışabiliyor muydunuz, başka insanlarla birlikte olmaktan hoşlanabiliyor muydunuz ?	HAYIR..(E42'YE GEÇİN)...1 EVET.....5
C.	Aradaki bu "normal" dönem en az 6 ay sürdü mü ?	HAYIR.....1 EVET...(E42'YE GEÇİN)...5
D.	Bu dönem en az iki ay sürdü mü ?	HAYIR.....1 EVET.....5
E42	Kendinizi (çökkün/EŞDEĞERİ) hissettiğiniz dönem(ler) yüzünden hiç hastaneye (gündüz ya da tam gün hastası olarak) yattınız mı ?	HAYIR.....1 EVET...(E44'F GEÇİN)...5
E43	Bu dönem(ler)den bir doktora söz ettiniz mi ?	HAYIR.....1 EVET...(2'YE GEÇİN)...5
	1. Bu dönem(ler)den başka (profesyonel) kişiye söz ettiniz mi ?	HAYIR.....1 EVET.....5
	2. Bu dönem(ler)de birden çok kez ilaç kullandınız mı ?	HAYIR.....1 EVET.....5
	3. Bu dönem(ler) yaşamınızı, işinizi ve uğraşlarınızı önemli ölçüde aksattı mı ?	HAYIR.....1 EVET.....5
	4. Böyle bir dönem çalışmanızı, dost ve akrabalarınızı görmenizi engelleyecek ölçüde ağır oldu mu ?	HAYIR.....1 EVET.....5
E44	GEÇEN YIL NÖBET VARSA (E37:1-5) SORUN: Geçen yılki (bu dönem/dönemlerden biri) bir yakınınızın ölümünden hemen sonra mı oldu ? ÖLÜMDEN 2 AY GEÇTİKTE SONRA BAŞLAMIŞSA 1 KODLAYIP E45'E GEÇİN.	HAYIR...(E45'E GEÇİN)...1 EVET.....5
A.	Bu nöbetiniz yakınınızın ölümüne mi bağlıydı ?	EVET, ÖLÜME BAĞLI.....2 HAYIR, YALNIZ ÖLÜME BAĞL DEĞİL.....5
E45	E41'DE KODLANAN NÖBET SAYISI 1'DEN FAZLA MI ?	HAYIR.....1 EVET...(E47'YE GEÇİN)...5
A.	BAŞLANGICI SON AY İÇİNDE Mİ ? (E37 BŞ 1 YA DA 2 KODLANDI MI ?)	EVET...M0'A GEÇİN.....5 HAYIR.....1
E46	EN UZUN NÖBET 52 HAFTADAN UZUN MU ? (E38)	HAYIR...(E48'E GEÇİN)...1 EVET.....5

- E47 Şimdi, en az iki hafta süreyle kendinizi (çökkün /EŞDEĞERİ) hissettiğiniz ve daha önce saydığımız sorunlarınızın en çok olduğu zamanı öğrenmek istiyorum. O zaman kaç yaşındaydınız ? (SEÇEMİYORSA KÖTÜ NÖBETLERDEN BİRİNİ ALIN.) YAŞ : ___/___
 EVET..E49'A GEÇ...5
 HAYIR.....1
- A. ŞİMDİKİ EN KÖTÜ NÖBET Mİ ?
- E48 ___/___ yaşınızda ortaya çıkan ve kendinizi (çökkün/EŞDEĞERİ) hissettiğiniz bu nöbetinizde sayacağım şikayetlerden hangileri vardı ? (E7'YE DÖNÜN. [] İÇİNDEKİ SÖZLERİ KULLANARAK E7-E31 ARASINDA 5 KODLANAN HER SORUYU OKUYUN.) BELİRTİ BU DEPRESYON NÖBETİNDE VARSA İKİNCİ KOLONDA 5 KODLAYIN. YOKSA İKİNCİ KOLONDA 1 KODLAYIN.
- TEK NÖBET VARSA MO'A GEÇİNİZ.
- E49 Kendinizi (çökkün/EŞDEĞERİ) hissettiğiniz birden fazla nöbetiniz olduğunu söylediniz. Başka nöbetlerinizde şimdi söz ettiğimiz nöbetteki kadar çok şikayetiniz oldu mu ? HAYIR.....1
 EVET, EN AZ BİR TANESİNDE..5

M BÖLÜMÜ: BELLEK

- M0 Unutkanlığınız var mı ? HAYIR...10'A GEÇ...1
 EVET5
- A. BU BÖLÜMÜN KULLANILMA NEDENİ:
 HASTANIN BİLİŞSEL DURUMU GÖRÜŞMEYİ SÜRDÜRMEYİ OLANAKSIZ KILIYOR...1
 HASTA BELLEK SORUNLARINDAN SÖZ EDİYOR.....2
- M1 Unutkanlığınızdan bir doktora söz etme fırsatı buldunuz mu ? HAYIR....1
 EVET.....5

Şimdi size dikkatinizi ve hafızanızı ölçecek sorular sormak istiyorum.

- YANITI YAZIP KODLAYINIZ. DOĞRU YANLIŞ
- | | | | | |
|----|--|-------|---|---|
| M2 | Hangi yıldayız ? | _____ | 1 | 5 |
| M3 | Yılın hangi mevsimindeyiz ? | _____ | 1 | 5 |
| M4 | Bugün günlerden ne ? | _____ | 1 | 5 |
| M5 | Hangi aydayız ? | _____ | 1 | 5 |
| M6 | (Şimdi nerede olduğumuzu söyleyebilir misiniz ?) | | | |
| | Örneğin; hangi ildeyiz ? | _____ | 1 | 5 |
| M7 | Hangi şehir/kasabadayız ? | _____ | 1 | 5 |
| M8 | Burası neresi ? | _____ | 1 | 5 |
- M9 Size 3 isim söyleyeceğim ve bunları tekrarlamamanızı isteyeceğim. Bunları aklınızda tutmaya çalışın; birkaç dakika sonra neler olduklarını soracağım.
 elma masa para
 Tekrarlayabilir misiniz ?
- | | | | |
|--|--|---|---|
| | | 1 | 5 |
| | | 1 | 5 |
| | | 1 | 5 |
- ÜÇÜ DE ÖĞRENİLENE DEK TEKRARLAYINIZ .