

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

**MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA KRONİK
STRES YANITININ KARDİYOVASKÜLER RİSK
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Bilge TARGITAY ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Tunç ALKIN

Doç. Dr. Neşe DİREK TECİRLİ

İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	V
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Depresyonun Nörobiyolojisi.....	4
2.2.1. Monoamin Hipotezi	4
2.2.2. Hormonal Sistem Değişiklikleri	5
2.2.2.1. Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks disregülasyonu	5
2.2.2.2. Hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) aks disregülasyonu	7
2.2.2.3. Hipotalamik-pitüiter-gonadal (HPGn) aks disregülasyonu.....	8
2.2.2.4. Hipotalamik-pitüiter-büyüme hormonu (HPGh) aksı disregülasyonu.....	9
2.2.3. İnflamatuvar Sistem Değişiklikleri	9
2.2.4. Ödül Yolakları İlişkili Mekanizmalar	11
2.2.5. Nörosteroidler, Nöropeptidler, Nörotrofinler ve Diğer Nörotransmitterler.....	11
2.3. Vasküler Depresyon Hipotezi.....	12
2.4. Stres Yanıtı, Depresyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Araştırma Tipi ve Örneklem.....	19
3.2. Veri Toplama Araçları.....	20
3.3. İstatistiksel Analiz	24
3.4. Etik Kurul Onayı	25
4. BULGULAR	25
4.1. Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Bulgular	25
4.2. Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Tıbbi Özgeçmişlerine İlişkin Bulgular	26
4.3. Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Psikiyatrik ve Kardiyovasküler Hastalıklar Açısından Soy Geçmişlerine İlişkin Bulgular.....	29
4.4. Majör Depresif Bozukluk Hastalarının Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular	30

4.5. Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllülerin Fiziksel Ölçümler ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları Açısından Karşılaştırılmasına Dair Bulgular.....	32
4.6. Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllülerin Uygulanan Ölçekler Açısından Karşılaştırılmasına Dair Bulgular.....	33
4.7. Sağlıklı Gönüllülerde Uygulanan Ölçek Puanları ile Yaş, Ortalama Aylık Gelir, Framingham Risk Skoru, Ortalama Sistolik Kan Basıncı, Ortalama Diastolik Kan Basıncı ve Beden Kitle İndeksi Arasındaki Korelasyonlara İlişkin Bulgular.....	35
4.8. Depresyon Hastalarında Uygulanan Ölçek Puanları ile Yaş, Ortalama Aylık Gelir, Framingham Risk Skoru, Ortalama Sistolik Kan Basıncı, Ortalama Diastolik Kan Basıncı ve Beden Kitle İndeksi Arasındaki Korelasyonlara İlişkin Bulgular.....	38
4.9. Depresyon Hastalarında Algılanan Stres Ölçeği ve Travmatik Yaşantılar Ölçeği Skorlarının HAM-D 21 ve SIGH-SAD Atipi İndeksi ile Korelasyonuna İlişkin Bulgular.	41
4.10. Depresyon Alt Tiplerinin Fiziksel Ölçümler, Framingham Risk Skoru ve Ölçek Puanları ile İlişkisine Dair Bulgular.....	43
5. TARTIŞMA	46
6. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLILIKLARI.....	57
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR.....	59
EKLER.....	75
Ek 1. Hasta Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	75
Ek 2. Sağlıklı Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu	78
Ek 3. Veri Kayıt Formu	81
Ek 4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu (SIGH-SAD).....	88
Ek 5. Algılanan Stres Ölçeği	99
Ek 6. Travmatik Yaşantılar Ölçeği.....	100
Ek 7. Etik Kurul Onayı.....	104

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	İnsanda Akut ve Kronik Stres Yanıtının Oluşumu	17
Şekil 2.	Beden Kitle İndeksi Temelli Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru Hesaplaması Sonucu Elde Edilen Değerlerin Düşük ve Yüksek Risk İçin Örnek Temsilleri	24
Tablo 1.	Sosyodemografik Verilerin Tanımlayıcı Analizleri.....	26
Tablo 2.	Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş Verilerin İstatistiksel Analizi.....	28
Tablo 3.	Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin Soy Geçmişlerinin İstatistiksel Analizi.....	29
Tablo 4.	Majör Depresif Bozukluk Hastalarının Psikiyatrik Hastalık Geçmişlerinin ve Depresyon Alt Tiplerinin Tanımlayıcı Analizleri.....	31
Tablo 5.	Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Uygulanan Fiziksel Ölçümler ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru Açısından İstatistiksel Analizi	32
Şekil 3.	Majör Depresif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Framingham Kardiyovasküler Risk Skoruna Göre Kategorik Dağılımı	33
Tablo 6.	Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Uygulanan Ölçekler Açısından İstatistiksel Analizi.....	34
Tablo 7.	Sağlıklı Kontrol Grubunda Psikometrik Ölçeklerle Kardiyovasküler Risk İlişkisi	36
Tablo 8.	Majör Depresif Bozukluk Hasta Grubunda Psikometrik Ölçeklerle Kardiyovasküler Risk İlişkisi.....	39
Tablo 9.	Majör Depresif Bozukluk Hasta Grubunda Travma ve Algılanan Stres Ölçeği Verilerinin HAMD-21 ve SIGH-SAD Atipi İndeksi ile Korelasyon Analizleri.	42
Şekil 4.	Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Framingham Risk Skoru ve Fiziksel Ölçümler Açısından Karşılaştırılması	43
Şekil 5.	Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Algılanan Stres Ölçeği Puanları Açısından Karşılaştırılması	44
Şekil 6.	Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Travmatik Yaşantılar Ölçeği Puanları Açısından Karşılaştırılması...	44
Şekil 7.	Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun İlk Travmatik Olay Yaşı Açısından Karşılaştırılması.....	45
Şekil 8.	Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Travma Alt Tipleri Açısından Karşılaştırılması	45

Şekil 9. Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Yaş Aralıklarına Göre Travma Bileşik Puanları Açısından Karşılaştırılması 46



KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AF	Atrial fibrilasyon
APG	Allopregnenalon
ASÖ	Algılanan Stres Ölçeği
AVP	Arjinin-vazopressin
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BKİ	Beden kitle indeksi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CES-D	Epidemiyolojik Araştırma Merkezi Depresyon Ölçeği
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DEHB	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DKB	Diastolik kan basıncı
DSM	Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı
EKT	Elektrokonvülf terapi
ERT	Östrojen replasman tedavisi
FRS	Framingham risk skoru
GABA	Gama-aminobütrik asit
GİA	Geçici iskemik atak
HAM-D	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HMGB-1	High Mobility Group Box-1
HPA	Hipotalamik-pitüiter-adrenal
HPGh	Hipotalamik-pitüiter-büyüme hormonu
HPGn	Hipotalamik-pitüiter-büyüme hormonu
HPT	Hipotalamik-pitüiter-tiroid
IL-1	İnterlökin-1
JBS-2	Joint British Score-2
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LC-NE	Lokus sereleus-norepinefrin
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein

MDB	Majör depresif bozukluk
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	N-metil D-aspartat
OKS	Oral kontraseptif
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders
SERT-1	Serotonin taşıyıcısı-1
SIGH-SAD	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu
SKB	Sistolik kan basıncı
SSS	Santral sinir sistemi
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TEC	Travmatik Yaşantılar Ölçeği
TLR	Toll like receptor
TNF	Tümör nekrozis faktör
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSSB	Travma sonrası stres bozukluğu
YAB	Yaygın anksiyete bozukluğu

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini her daim hissettiğim ve engin psikiyatri bilgisiyle her zaman yanımda olan tez hocam Prof. Dr. Tunç Alkın'a ve uzmanlık eğitimimin yarısından itibaren hayatıma dahil olan, hayatıma girdiği günden itibaren psikiyatri vizyonumun gelişmesinde çok önemli katkıları olmuş, bugüne kadar hem eğitim hem de araştırma sürecinde yardımını bir gün olsun esirgemeyen, yeri geldiğinde bir hoca yeri geldiğinde bir abla olmayı başarabilen, kaynaklarını sınırsızca sunan, bizimle birlikte üzüldüğümüzde bizimle birlikte sevinebilen tez hocam Doç. Dr. Neşe Direk Tecirli'ye,

VasDep ekibi içerisinde güler yüzünü hiç eksik etmeyen ve bizi daima destekleyen hocam Prof. Dr. Elif Onur Aysevener'e,

Psikiyatri hekimliği becerisini kazanmama vesile olan hocalarım Prof. Dr. Berna Akdede, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem, Prof. Dr. Beyazıt Yemez, Prof. Dr. Ayşegül Yıldız, Doç. Dr. Halis Ulaş, Doç. Dr. Tolga Binbay ve Doç. Dr. Emre Bora'ya,

Geldiği ilk günlerden itibaren hayatıma hızlı bir giriş yapan, hayatıma girdiği andan itibaren tüm eğitim serüvenlerime dahil olan, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, cesaretimin kırıldığı anlarda beni yüreklendiren, renkli ve gürültülü ama hayatımdan asla çıkmayacak canım arkadaşım Dr. Fatih Özel'e

Birlikteyken tüm kadınların çok güçlü olduğuna beni inandıran, her zaman yanımda olmaya hazır can dostlarım Uz. Dr. Seçil Soylu ve Uz. Dr. Aybüke Tuğçe Mustan'a,

Araştırmamıza tüm içtenliği ile gönüllü olan, tüm stresimizi paylaşan Uz. Dr. Elif Çetinoğlu'na ve her şeye rağmen rasyonel açıklamalarından ödün vermeyen ancak tüm saçmalıklarımıza katlanabilen Dr. Doğukan Koç'a,

Bugüne kadar birlikte severek çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin değerli psikologları, hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Vasdep Araştırması boyunca bize laboratuvarlarını açan İBG'deki değerli hocam Yard. Doç. Dr. Yavuz Oktay'a ve öğrencileri Burcu ve Tutku'ya

Doğduğum günden itibaren desteğini üzerimden hiç eksik etmeyen, yeri geldiğinde tüm ihtiyaçlarımı benden önce fark eden canım annem ve babama,

Çok uzun süre önce hayatıma giren, beraber büyüdüğüm, eğitim hayatım boyunca en az kendim kadar yorup hırpaladığım, desteğini her zaman arkamda hissettiğim birtanecik eşim Arman Öztürk'e

Teşekkür ederim.



ÖZET

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA KRONİK STRES YANITININ KARDİYOVASKÜLER RİSK İLE İLİŞKİSİ

Dr. Bilge TARGITAY ÖZTÜRK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar Türkiye’de ve dünyada yeti yitiminin en sık sebepleri arasında yer almaktadır. Buna rağmen depresyonda kardiyovasküler hastalık gelişimi riskini değerlendiren kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Araştırmamızda majör depresif bozukluk tanısı almış hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında, depresyon ve kardiyovasküler hastalık riskinin araştırılması amaçlanmıştır. Depresyon alt tiplerine göre kardiyovasküler risk açısından farklılık olup olmadığının gözlenmesi planlanmıştır. Aynı zamanda bu ilişkide rol oynaması olası kronik stres yanıtının kullanılacak travma ve stres düzeyi ilişkili ölçeklerle değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Dokuz Eylül Hastanesi Psikiyatri Polikliniği’ne başvurmuş majör depresif bozukluk tanısı almış, 21 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanı 18 ve üzerinde saptanmış 58 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 58 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği’nin mevsimsel duygudurum için olan versiyonunun uygulanması sonrasında depresyon hastalarında atipi indeksi hesaplanmıştır. Her iki grupta da kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi için 10 yıllık beden kitle indeksi temelli Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru kullanılmıştır. Kronik stres yanıtının bu ilişki içerisindeki yerini belirlemek için hasta ve kontrol grubuna Algılanan Stres Ölçeği ve Travmatik Yaşantılar Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda; depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,95$). Kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olan diyabet ($p=0,75$), hipertansiyon ($p=0,82$), birinci derece akrabalarda kardiyovasküler hastalık öyküsü ($p=0,13$), ortalama sistolik kan basıncı

($p=0,48$), ortalama diastolik kan basıncı ($p=0,44$), beden kitle indeksi ($p=0,34$), sigara ($p=0,56$), alkol ($p=0,39$) ve madde kullanımı ($p=0,56$) açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır. Kişi başına düşen ortalama aylık gelir depresyon grubunda daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Depresyon grubunda Algılanan Stres Ölçeği ($p=0,000$), Travmatik Yaşantılar Ölçeği toplam puanı ($p=0,001$), duygusal ihmal ($p=0,03$), 7-12 yaş ($p=0,01$), 13-18 yaş bileşik travma toplam puanı ($p=0,03$) ve bileşik travma toplam puanı ($p=0,04$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Depresyon hastalarında atipi indeksi ile beden kitle indeksi ($p<0,01$) ve Travmatik Yaşantılar Ölçeği toplam puanı ($p<0,05$) arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Cinsel istismar bileşik travma toplam puanı ile ortalama sistolik kan basıncı depresyon grubunda negatif korele bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuc: Depresyon hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin sağlıklı kontrol grubu ile benzer saptanmasının risk hesaplama yöntemi, grubun genç yaş ve çoğunlukla kadın katılımcılardan oluşması, geçirilmiş depresif epizot sayısının düşük olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, depresyon ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisinin araştırılmasında daha geniş çaplı örneklemelerde, daha iyi risk hesaplama yöntemlerinin kullanılması gerektiğini ve biyolojik belirteçlerle kuvvetlendirilmiş çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: depresyon, kardiyovasküler hastalık riski, kronik stres, travma

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF CHRONIC STRESS RESPONSE TO CARDIOVASCULAR RISK IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDERS

Dr. Bilge TARGITAY ÖZTÜRK

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine

Department of Mental Health and Diseases

Objective: Depression and cardiovascular diseases are among the most common causes of loss of ability in Turkey and in the world. However, there are a limited number of studies evaluating the risk of developing cardiovascular disease in depression. The aim of this study was to investigate the risk of depression and cardiovascular disease among patients with major depressive disorder and healthy volunteers. It is planned to observe whether there is a difference in cardiovascular risk according to depression subtypes. At the same time, it is aimed to evaluate the possible chronic stress response in this relationship by using the trauma and stress level related scales.

Method: 58 patients who were admitted to the Psychiatry Clinic of Dokuz Eylül Hospital, diagnosed as major depressive disorder and received from 21-item Hamilton Depression Rating Scale 18 points and above, and 58 healthy volunteers showing similar features in terms of age and sex were included in this study. Index of atypia was calculated in depressive patients after the implementation of the version of Hamilton Depression Rating Scale for seasonal mood. In both groups, 10 year-Framingham Cardiovascular Risk Score based on body mass index was used to evaluate the risk of cardiovascular disease. In order to determine the place of chronic stress response in this relationship, Perceived Stress Scale and Traumatic Experiences Checklist were applied to the patient and control groups.

Results: As a result of comparisons between patients with depression and healthy control group; no significant difference was found between Framingham Cardiovascular Risk Scores among patients with depression and healthy controls ($p=0,95$). No differences were detected between two groups in terms of diabetes ($p=0,75$), hypertension (0,82), cardiovascular disease history in first degree relatives ($p=0,13$), mean systolic blood pressure (0,48), mean diastolic blood pressure ($p=0,44$), body mass index (0,34), smoking (0,56), alcohol (0,39) and

substance use ($p=0,56$) which are risk factors for cardiovascular disease. The mean monthly income per person was lower in the depression group ($p = 0.001$). Perceived Stress Scale ($p = 0,000$), Traumatic Experiences Checklist total score ($p = 0,001$), emotional neglect ($p = 0,03$), 7-12 years ($p = 0,01$), 13-18 years of age composite trauma total score ($p = 0.03$) and composite trauma total score ($p = 0.04$) were significantly higher in depression group. Significant correlation was found among index of atypia with body mass index ($p < 0.01$) and total traumatic experience ($p < 0.05$) in depressive patients. Sexual abuse composite trauma total score and mean systolic blood pressure were found to be negatively correlated in the depression group ($p < 0.05$).

Conclusion: Because of the risk calculating method, group that consists of young aged and mostly female participants and low number of depressed episodes, it was thought that the risk of cardiovascular disease was found similar among healthy control group and depression patients. The results of this study show that better risk calculation methods should be used in larger samples in the investigation of the relationship between depression and cardiovascular diseases and there is a need to make studies that are reinforced with biological markers.

Keywords: depression, cardiovascular disease risk, chronic stress, trauma

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1 Giriş:

Majör depresif bozukluk (MDB); kişide isteksizlik, ilgi kaybı, yaşamdan zevk alamama, uyku ve iştah bozuklukları, cinsel isteksizlik, kendini değersiz görme, enerji azlığı, zaman zaman ölüm ve intihar düşünceleri gibi belirtilerinin en az 2 hafta boyunca, hemen hemen her gün, günün büyük bir bölümünde devam ettiği ve işlev kaybının bulunduğu bir psikiyatrik bozukluktur [1]. MDB; her yıl toplumun yaklaşık %5-7'sini etkilemektedir, yaşam boyu sıklığı ise hemen hemen tüm dünyada %15-30 arasında değişmektedir [2, 3]. Unipolar depresyon günümüzde hastalığa bağlı yeti yitiminin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır [4].

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH); miyokart infarktüsü, koroner ölüm, koroner yetmezlik, anjina, kalp yetmezliği, iskemik ve hemorajik inme, geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığını içeren geniş bir hastalık kümesini ifade etmektedir. Dünyadaki yeti yitiminin ilk sıra sebeplerini oluşturan kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon arasındaki ilişki 1800'lü yıllardan beri bilinmektedir; ancak buna rağmen güncel vasküler depresyon hipotezi ilk kez 1997 senesinde Alexopoulos ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur [5]. Bu hipotez; hipertansiyon, diyabet, inme ve koroner arter hastalıklarında yüksek oranda depresyon görülmesi, geç başlangıçlı depresyonda benzer beyin görüntüleme bulgularına rastlanması ve aile öyküsünün duygu durum bozukları açısından nadir oluşu ile desteklenmiştir [5, 6]. Vasküler depresyon kavramının klinik kullanımına olanak sağlamak için hastalık sırasında görülebilecek klinik ve laboratuvar belirtileri farklı araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır [6, 7]. O günden bugüne hipotezi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmaların büyük kısmı, inme ya da miyokart infarktüsü gibi yeti yitimiyle de sonuçlanabilen semptomatik vasküler hastalıklar ile depresyon arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışma tasarımı, kardiyovasküler hastalığa bağlı yaşanan sorunlara reaksiyon sonucu gelişen depresif süreç ile kardiyovasküler hastalık ve depresyon arasındaki doğrudan biyolojik süreçlerin ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır. Depresyonu vasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olarak değerlendiren çok daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Oysaki sigara ve alkol kullanımında artış, fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme, tedavi uyumsuzluğu gibi kötü yaşam tarzı faktörlerinin yanı sıra depresyonda meydana gelen otonomik disfonksiyon, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks disregülasyonu, metabolik

düzensizlikler, immüno-inflamatuar sistem değişiklikleri gibi patofizyolojik mekanizmaların depresyon ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini açıklayabileceği öne sürülmektedir [8].

Depresyon ve kardiyovasküler hastalık ilişkisinin araştırılmasında halihazırda yeti yitimine neden olmuş hastalıklarda yapılan çalışmalar yerine olası kardiyovasküler hastalık riskini hesaplama yöntemleri kullanılarak yapılacak çalışmalar subklinik düzeyde kardiyovasküler hastalığı saptamaya ve koruyucu yöntemlerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Kardiyovasküler risk ile depresyon arasındaki ilişkiyi açıklayan olası biyolojik mekanizmaların incelenmesi vasküler depresyon hipotezinin araştırılması için de gereklidir.

İnsanda stres yanıtını düzenleyen temel nörohormonal sistem HPA eksenidir. Psikolojik ya da fizyolojik bir stresörü takiben hipotalamustan ve pitüiter bezden sırasıyla salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH), adrenal bezden kortizol salınımını tetikler [9]. Kortizol hormonu vücuttaki stres yanıtını oluşturmak üzere bir dizi metabolik ve kognitif süreci harekete geçirir [10, 11]. Kortizol hem akut hem de kronik stres yanıtını düzenlenmesinde görev almaktadır. Akut stres yanıtı akut dönemde adaptasyonu sağlarken, kronik stres yanıtı ve buna bağlı HPA eksenini anormallikleri pek çok kronik hastalıkla ilişkilidir. HPA aksının aktivitesindeki artış ve yüksek kortizol düzeyleri ile metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk artışı ilişkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur [12-14]. Benzer biçimde, MDB'de HPA eksenini hiperaktivitesi ve kortizol yüksekliği de sıkça saptanmıştır [9, 15-17]. Ancak gerek kardiyovasküler risk gerekse MDB'de HPA eksenini ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı yönde sonuçlara da rastlanmaktadır. Çalışmalar arasındaki farkların temel nedenleri depresyonun tek başına oldukça heterojen bir hastalık olması, kortizol hormonunun hem bireysel hem de bireylerarası varyasyonunun yüksek olması, tek zamanlı kortizol örnekleminin toplam ya da kümülatif kortizol düzeyini yansıtmamasıdır. Geçmiş dönemli çalışmalarda kortizol ölçümleri kan, serebrospinal sıvı, 24 saatlik idrar gibi örneklerde yapılmaktaydı. Ancak kortizol salınımı diüurnal varyasyon gösterdiği için tek bir zamanda alınan kortizol örneğinin akut ya da kronik stres yanıtını değerlendirmek açısından anlamı düşüktür. Son dönemde kronik stres yanıtını gösteren bir parametre olarak, kortizolün saçta analizi yapılmaya

başlanmıştır, bu non-invaziv yöntem ile kolaylıkla örnek elde edilebilmekte ve uzun süreli ortalama kortizol değerleri hesaplanabilmektedir [18-22].

Bugüne dek kardiyovasküler risk ile depresyon arasındaki ilişki incelenmiş olmakla birlikte, kronik stres yanıtının bu ilişkideki yeri net değildir. Bu nedenle bu ilişkiyi açıklamaya yardımcı olacak daha yeni ve tutarlı sonuçlar verebilecek yöntemlerle yapılacak klinik araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

1.2 Amaç:

Bugüne kadar çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen, MDB ile vasküler risk arasındaki ilişki halen net değildir. Benzer biçimde, MDB ile HPA eksenli ilişkisine dair bilgilerimiz de çelişkilidir. Özellikle kronik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen kronik stres yanıtına dair araştırmalar diğer HPA eksenli parametrelerine göre daha azdır. Bu çalışma sayesinde, MDB ile vasküler risk arasındaki ilişki ve kronik stres yanıtının bu ilişkiyi ne düzeyde açıkladığı test edilecek ve ek analizlerle depresyon alt tiplerinde de benzer ilişki modelleri incelenecektir.

Birinci hipotez: MDB olan bireylerde kardiyovasküler risk sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir.

İkinci hipotez: MDB’de algılanan stres ve geçmiş travmatik yaşantıların sayısı ve şiddeti sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir.

Üçüncü hipotez: MDB’de depresyon şiddetiyle kardiyovasküler risk skoru arasında pozitif korelasyon vardır.

Dördüncü hipotez: MDB hastalarında depresyonun atipik özellikler göstermesi diğer depresyon alt tiplerine göre kardiyovasküler risk artışı ile daha kuvvetli biçimde ilişkili olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Depresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Majör depresif bozukluk yaşam kalitesini, psikososyal işlevselliği, tıbbi mortalite ve morbiditeyi etkileyen yaygın görülen kronik ve tekrarlayıcı özellikleri olabilen ciddi bir psikiyatrik hastalıktır [23]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tüm tıbbi hastalıklar içerisinde depresyonun dünya genelinde dördüncü sırada işlev kaybına neden olduğu açıklanmıştır ve 2020 yılında bu sıranın ikiye yükselmesi

beklenmektedir [24, 25]. Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye için açıklanan değerlerde de depresyonun kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ikinci sırada yeti yitimine neden olduğu belirtilmiştir [26]. Araştırma yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olarak değişik oranlar bildirilse bile majör depresif bozukluğun 12 aylık yaygınlığı yaklaşık %6, yaşam boyu yaygınlığı ise yaklaşık %16'dır [2, 3].

Majör depresif bozukluk her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla 25-45 yaşları arasında görülür, başlangıç yaşı ise genellikle yirmili yaşların sonlarıdır ve kadınlarda iki kat sıklıkla ortaya çıkmaktadır [27, 28]. Kabaca söylemek gerekirse yaklaşık her dört kadından ve her sekiz erkekten birisi hayatları boyunca en az bir kez majör depresyon dönemi geçirmektedir [29]. Majör depresif epizot geçiren kişilerde %50-75 arasında bazı zamanlarda risk faktörleri ve biyolojik yatkınlık gibi sebeplerle artan oranlarda tekrarlamalar görülmektedir [30]. Kessler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama epizot süresi 16 hafta ve işlevsellikte bozulma %59.3 olarak bildirilmiştir [2]. Yakın dönemde İzmir'de yapılan bir çalışmada depresyon sıklığı %8.9 saptanmıştır ve bu oran Sağlık Bakanlığı'nın 2013 yılında yayınladığı verileri ile uyumlu bulunmuştur [31, 32]. Majör depresif bozukluğun yapılan çalışmalarda dul, boşanmış veya ayrı yaşayan kişilerde evlilere oranla daha sık görüldüğü ve bu oranların ülkemizde de benzerlik taşıdığı gösterilmiştir [33, 34]. Ayrıca düşük eğitim ve gelir düzeyi, işsizlik, travmatik yaşam olayları da depresyon sıklığını arttırmaktadır [2, 23].

2.2 Depresyonun Nörobiyolojisi

2.2.1 Monoamin hipotezi

Majör depresif bozukluğun etiyolojisi net olarak aydınlatılmamış olsa bile yapılan biyokimyasal çalışmalar, nörogörüntüleme, genetik ve epigenetik çalışmaları patofizyolojik değişikliklerin aydınlatılmasına olanak sağlamıştır. Ön beyin yapıları önemli ölçüde orta beyin ve beyin sapı çekirdeklerinden projekte olan monoaminerjik nöronlar ile modüle edilmektedir. Ventral tegmental alandan projekte olan dopaminerjik, periakvaduktal gri cevherdeki dorsal raphe çekirdeğinden projekte olan serotonerjik ve lokus sereleustan projekte olan noradrenerjik yollar depresyon etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır [35].

Depresyonun biyolojisine dair ilk hipotez monoaminoksidaz enziminin inhibisyonuna yol açan bir anti-tüberküloz ilaç olan iproniyazid ile duygudurum

elevasyon belirtilerinin ortaya çıkması ve monoaminlerin tükenmesine yol açan bir antihipertansif ilaç olan rezepinin kullanımı sırasında depresif belirtilerin klinik olarak gözlemlenmesi ile ortaya atılmıştır. Monoamin hipotezinde depresyonun serotonin, dopamin ve noradrenalin miktarının azalması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [36]. Ancak hastalara potent etkili antidepresan ilaçlar verildikten sonra klinik yanıtın ilaç alımı ile eş zamanlılık göstermemesi, tedaviye dirençli vakaların bulunması, hastaların bir kısmında monoamin eksikliğinin saptanamaması monoamin hipotezinin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur [37]. Süreç içerisinde monoamin eksikliğine dayanan hipotez yerini monoamin reseptör hipotezine bırakmıştır. Reseptörlerdeki patoloji, monoamin nörotransmitter defektinden, reseptörlerin kendisinden veya sinyal transdüksiyonu ile ilgili bir problemden kaynaklanabilmektedir [38].

Bugüne kadar monoaminerjik sistemle ilgili yapılan araştırmaların çoğu depresif bozukluk saptanan kişilerde yapılmıştır. Ancak yapılan bir klinik araştırmada bazı kişilere serotonin öncülü triptofandan fakir diyet uygulanmış, sonrasında triptofandan fakir diyetle beslenen kişilerde serotonin miktarında azalma olduğu saptanmıştır. Ancak serotonin eksikliğinin ailesel ve kişisel majör depresif bozukluk öyküsü bulunmayan bireylerde depresyona neden olmadığı gösterilmiştir [39]. Benzer şekilde etiyojijiyi aydınlatmak amacı ile monoaminerjik sistem üzerindeki genetik ve epigenetik değişiklikleri saptamaya yönelik araştırmalar artmaktadır. Depresyonda en çok çalışılan genlerden birisi olan serotonin taşıyıcı 1 (SERT-1) geninde kısa allele sahip olmanın kişinin strese duyarlılığını arttırdığı ve depresyona yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir [40].

Bugüne dek edinilen bulgular ışığında monoaminlerin azalmasının depresyona neden olabileceği, depresyonun kendisinin monoaminlerin miktarını azaltabileceği veya üçüncü bir faktörün monoamin sentezini, taşınmasını ve hücre içinde etki etmesini değiştirebileceği öne sürülmüştür [41]. Bu nedenle monoaminler üzerine daha kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

2.2.2 Hormonal sistem değişiklikleri

2.2.2.1 Hiptalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks disregülasyonu

Homeostazisi tehdit eden veya tehdit edici olarak algılanan durumlar karşısında insan vücudunda stres yanıtı ortaya çıkmaktadır. Stres yanıtının

oluşmasında en temel sistem HPA eksenidir [42]. Stres sonrası ilk aktivasyon hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden portal dolaşıma CRH salgılanması ile gerçekleşir, ardından hipofizden ACTH ve adrenal korteksten kortizol salınımı meydana gelir. Salgılanan glukokortikoidlerin büyüme, metabolizma, dolaşım, üreme, inflamasyon ve immun sistem üzerine çeşitli etkileri bulunmaktadır [43].

Depresif bozukluğa sahip kişilerde %35-65 arasında değişen oranlarda HPA aksı anormallikleri gösterilmiştir [44]. Depresyon ve HPA aksı ilişkisini inceleyen ilk araştırma 1976 yılında Carroll ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Depresyon hastalarına gece yarısı düşük doz deksametazon verilmiş ve uygulamadan sonraki 24 saat boyunca izlem yapılmıştır. Depresyon hastalarının deksametazon öncesi daha fazla HPA sistem hiperaktivitesi gösterdiği, deksametazon supresyonundan daha erken kurtulduğu ve depresyon şiddeti arttıkça supresyon yanıtının daha kısa sürede gerilediği gözlenmiştir [45]. Plazma ve tükürük kortizolü yükseklikleri, üriner serbest kortizol atılımında artış, deksametazon uygulaması sonrası ortaya çıkan bozulmuş baskılanma yanıtı, kortikosteroid reseptör fonksiyonlarında değişiklikler, ACTH'ya artmış adrenal yanıt, CRH'ya körelmiş hipofizer ACTH yanıtı, adrenal ve hipofizer büyüme bugüne kadar depresyonda saptanan HPA aksı değişiklikleri arasında yer almaktadır [46-51]. HPA aksı değişikliklerinin depresyonun şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Depresyonda yaş arttıkça daha belirgin ve oransal olarak daha fazla HPA aksı değişikliği olduğu gösterilmiştir [52]. Ayrıca yüksek kortizol düzeylerine sahip hastalarda diğer depresyon hastalarına kıyasla relaps riskinin 4-6 kat arasında arttığı saptanmıştır [53]. Depresyon için yüksek risk grubundaki kişilerde henüz bir depresif dönem geçirmeden yapılan incelemelerde HPA aksı anormallikleri gösterilmiştir [47]. Depresyon alt tiplerinde de HPA aksı ilişkili farklılıklar bulunmuştur. Melankolik özellikler gösteren alt tipte daha çok CRH'ya körelmiş ACTH yanıtı ve artmış CRH düzeyleri bununla birlikte azalmış ACTH düzeylerine adrenallerde artmış duyarlılık saptanmıştır. Oysaki atipik özellikler gösteren alt tipte CRH'ya hem ACTH hem de kortizol düzeyinde azalmış yanıt olduğu gösterilmiştir [54].

Bugüne kadar depresyonda HPA aksı düzensizliklerine ilişkin çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen sonuçlar tutarsızlıklar içermektedir. Bu durum kortizol salınımının diüurnal ve pulsatil özellik göstermesi, kortizolün hem bireysel hem de bireyler arası varyasyonunun yüksek olması ile ilişkilidir. Ayrıca geçmiş

çalışmalarda örneklemeler genellikle tek seferde periferik kanda, idrarda veya beyin omurilik sıvısında (BOS) yapılmıştır ve ölçüm sırasında hastaların çoğu akut veya kronik bir stresöre maruz bırakılmamıştır. Tüm bu koşulların sağlanamamış olmasının mevcut tutarsızlıkları açıkladığı düşünölmektedir.

2.2.2.2 Hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) aks disregölasyonu

Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipofizden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanmasını uyarmakta ve tiroid bezinden triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının salınımına neden olmaktadır. Tiroid hormonları metabolizmanın düzenlenmesinde etkili olduğu kadar beyin gelişimi ve fonksiyonları içinde gereklidir [55]. Uzun yıllardır özellikle klinik hipotiroidisi mevcut hastalarda depresif belirtilerin görölmesi depresyonda tiroid hormonları ve ilişkili faktörlere ilginin artmasına neden olmuştur; ancak 50 yılı aşkın süredir depresyon hastalarında yapılan araştırmalarda depresyon ve hipotiroidizm arasındaki bu ilişki doğrulanamamıştır. Bununla birlikte yapılan araştırmalar farklı ve ufuk açıcı sonuçlar doğurmuştur. Depresyon hastalarının büyük bir çoğunluğu ötiroittir. Dolaşımda T4 düzeyi artışı, depresyon hastalarına antidepresan tedavi, elektrokonvülf tedavi ve bilişsel davranışçı terapi uygulamaları sonrası T4 düzeylerinde azalma, TRH infüzyonuna TSH yanıtında küntleşme, nokturnal TSH artışında azalma, BOS'ta artmış TRH konsantrasyonları ve tiroid otoantikörlerinin pozitifliği depresyonda sıkça bildirilen HPT aksı değişiklikleridir [56-59]. Büyük ve temel klinik HPT aksı değişikliklerinin belirtilerine kıyasla subklinik bulgulara daha sık rastlanmaktadır. HPT eksenindeki bozulmaların antidepresan tedaviye kötü yanıt ve artmış relaps riski ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [60]. Ayrıca tedaviye dirençli depresyonu olan kişilerde özellikle T3 ve daha az etkili olmak üzere T4 uygulamalarının antidepresan tedavi yanıtını güçlendirdiği bilinmektedir [61, 62].

Geçmiş dönemlerde HPT aksının sadece gelişmekte olan beyin için gerekli olduğu düşünölse de güncel araştırmalar matür insan beyinde de tiroid hormonlarının etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. HPT aksı fizyolojik stres yanıtının oluşmasında görev almaktadır. Depresyonda görölen kronik düşük düzeydeki sistemik inflamasyon bu aksı etkilemektedir. T3 hormonu tarafından mikrogliyal migrasyon ve aktivasyon uyarılmaktadır. Bu aktivite artışı sonucunda pek çok ikinci haberci sistemi aracılı yolakta aksamalar ve gen düzeyinde değişiklikler meydana gelmektedir. Tüm bunlar tiroid hormonlarındaki değişimlerin depresyonda

nörotropizm, nöroplastisite ve nörotransmisyon düzensizliklerinin altında yatan nedenlerden birisi olabileceğini düşündürmektedir [63]. Ancak HPT aksının depresyon ile ilişkisinde hala aydınlatılamamış pek çok nokta bulunmaktadır.

2.2.2.3 Hipotalamik-pitüiter-gonadal (HPGn) aks disregülasyonu

Her iki cinsiyet içinde yaşam süreci boyunca devam eden hormon salınımındaki değişikliklerin olduğu dönemlerde depresif belirtilerin daha yüksek oranlarda görülmesi depresyon etiolojisinde HPGn aksının yerinin araştırılmasına neden olmuştur. Kadınlarda premenstrüel süreçte, gebelikte, postpartum dönemde ve menapozda fizyolojik hormonal değişikliklerin erkeklere oranla daha sık gerçekleşmesi kadınlarda depresyonun erkeklere kıyasla daha sık görülmesinin sebepleri arasında gösterilmiştir. Bu süreçlerin altında yatan temel endokrinolojik değişikliğin östrojen düzeylerinde azalma olduğu düşünülmüştür [64, 65]. Östrojen reseptörleri beyinde yaygın olarak bulunmaktadır, nöron gelişimi ve aktivasyonu için gereklidir. Bununla birlikte östrojen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) aktivitesini güçlendirmekte; serotonin, noradrenalin, dopamin, glutamat ve asetilkolin nörotransmisyonunu düzenlemektedir [65, 66]. Ancak östrojen replasmanının depresyon tedavisini güçlendirmek amacıyla kullanıldığı bazı çalışmalarda antidepresan etkinliğine dair sonuç elde edilememiştir [67, 68]. Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması'nda (KNHANES) uzamış oral kontraseptif (OKS) ve östrojen replasman tedavisi (ERT) kullanımının depresyon riskini arttırdığına dair sonuçlar saptanmıştır [69].

Progesteron ve diğer progestojenlerin duygudurumu daha çok negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu etkinliklerini GABAerjik nörotransmisyonu etkileyerek yapabilecekleri düşünülmektedir [70].

Hem adrenal hem de gonadal kökenli androjenler kan beyin bariyerini geçebilmekte, testosteron dahil birçok androjen ise de-novo şekilde beyinde üretilmektedir [71]. Hipogonadizmi olan veya yaşla birlikte testosteron düzeyleri azalan erkeklerde negatif duygudurum, yorgunluk, irritabilite ve düşük libido gibi depresyonda görülebilen belirtiler ortaya çıkmaktadır [72]. Yapılan birçok çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla depresyon hastası erkeklerde düşük testosteron düzeylerine rastlansada, testosteron düzeylerinin depresyonda değişmediğini gösteren çalışmaların sayısı az değildir [73, 74]. Androjen kullanan sporcularda depresif belirtilere daha sık rastlanması da androjen seviyelerinde artış

ile depresyon arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir [75]. Depresyonda anti-depresan tedaviye eklenen testosteronun plaseboya eşit veya üstün olduğunu gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır ancak depresyonda antidepresan yanıtı güçlendirmek amacı ile verilen testosteron tedavileri içerisinde en başarılı sonuç hipogonadizmi olan tedaviye dirençli erkek depresyon hastalarında elde edilmiştir [76]. Kadınlarda androjenler cinsel davranışlar, iritabilite ve duygu durum üzerinde etkilidir. Kadınlarda da erkeklere benzer şekilde depresyon ile androjen seviyeleri arasında parabolik bir ilişki bulunmaktadır, hem düşük hem de yüksek testosteron seviyeleri depresif belirtilerle ilişkilendirilmiştir [77]. Düşük doz testosteron tedavisinin kadınlarda depresif yakınmaları azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır [78].

HPGn aks çalışmalarında genellikle vaka sayısının düşük olması, çalışmaların kesitsel özellik göstermesi, semptomatolojinin heterojen olması ve psikiyatrik değerlendirmelerin yetersizliği nedeni ile tutarsız sonuçlar izlenmektedir. Kadın ve erkeklerdeki fizyolojik farklılıkların göz önünde bulundurulduğu yeni çalışma dizaynları ile yapılacak incelemelere gereksinim vardır.

2.2.2.4 Hipotalamik-pitüiter-büyüme hormonu (HPGh) aksı disregülasyonu

Büyüme hormonu (GH) salınımı ön hipofizden gerçekleşmektedir. Bu salınım hipotalamusta salınan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ile aktive edilmekte ve pankreasta üretilen somatostatin tarafından inhibe edilmektedir. Erişkin depresyon hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek GH düzeyleri [79, 80] , uykunun erken dönemlerinde daha düşük GH salınımı [79, 81], klonidin ve apomorfine körelmiş GH yanıtı [82] saptanmıştır.

2.2.3 İnflamatuar sistem değişiklikleri

Depresyonun patofizyolojisinde inflamatuvar süreç ile ilişkili değişikliklerin rol oynuyor olabileceği uzun süredir bilinmektedir ancak interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interferonların artışının depresyonun altta yatan sebeplerinden birisi olabileceği ilk defa 1991 yılında Smith ve arkadaşları tarafından depresyonda makrofaj teorisi olarak öne sürülmüş ve ardından yapılacak pek çok çalışmaya zemin hazırlamıştır [83]. Depresyonun gelişmesinde immunoinflamatuar

sistemin rolü olduğuna ilişkin pek çok kanıt bulunmaktadır. Bu kanıtların çoğu prelinik hayvan çalışmalarından elde edilmektedir. Deney hayvanlarına yapılan proinflatuar sitokinleri tetikleyecek endotoksin benzeri uygulamalar sonrasında hayvanlarda bitkinlik, anhedoni, anoreksiya ve azalmış sosyal etkileşim gibi depresyonda da görülebilecek belirtilerle karakterize hastalık davranışı olarak tanımlanan durum ortaya çıkmıştır [84-88]. Hayvan çalışmalarının yanı sıra insanlarda gözlenen bazı değişiklikler de depresyonda inflamatuvar yanıtın süreçte etkili olduğunu desteklemektedir. Majör depresif bozukluk hastalarında periferik kandan yapılan örneklemelerde granülosit, monosit ve proinflatuar sitokinlerin düzeyinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [89-91]. Ayrıca tedavi amacı ile sitokin kullanan kişilerde depresif belirti gelişme riskinin daha yüksek olduğu bugüne kadar farklı araştırmalarda gösterilmiştir [92]. İnflatuar hastalıklar ve depresyon birlikteliğinin sık olması, araştırmacıların stres oluşturan faktörlerin ortak inflamatuvar süreçleri tetikleyebileceğini ve farklı hastalıkların ortak karmaşık bir kökenden gelişebileceğini düşünmesine yol açmıştır. Bu nedenle son dönemde inflamazom adı verilen moleküler komplekslerin patofizyolojiyi açıklamak için test edildiği çalışmalar hız kazanmıştır [93]. Ancak yapılan çalışmalar metodolojik sorunlar ve kısıtlılıklar içermektedir, bu nedenle genellenebilirliği düşüktür.

Uzun yıllar boyunca santral sinir sisteminin periferik immüniteden etkilenmediği düşülmüştür, ancak son yıllarda yapılan araştırmalar artmış periferik immun yanıtın santrale hücre göçünü arttırdığını ortaya koymuştur [94]. Kısa süreli stres maruziyetinde periferik immun yanıtın nöronal fonksiyonları desteklediği ancak kronik stres maruziyetinde nöronal fonksiyonların olumsuz etkilendiği ve depresif belirtilerin ortaya çıktığı görülmüştür [95].

Yakın dönemdeki yayınlar beyindeki mikrogliaların aktivasyon derecelerinin sitokin profillerine bağlı olduğunu göstermiştir. Mikroglialardaki ilk aktivasyon psikolojik stresörler ve stres hormonları aracılığıyla ile belirlenen nöroinflamatuvar yanıtlar ile ilişkilidir. Stres maruziyeti sonrasında hipokampal mikroglialarda hücrel hasar ve nekroz gibi olaylarda yer alan HMGB-1 (high mobility group box-1) artışı gösterilmiştir. HMGB-1'in TLR-4'e (toll like receptor-4) bağlanması sonrası gelişen inflamazom kompleksi aracılı IL-1 β artışının depresyonda stres ilişkili nöroinflamasyonu başlattığı düşünülmektedir [96].

2.2.4 Ödül yolları ilişkili mekanizmalar

İnsanlarda ödül sistemi temel olarak prefrontal korteks, nucleus accumbens, ventral tegmental alan, amigdala ve hipokampüsten oluşmaktadır. Majör depresif bozukluğun çekirdek belirtilerinden birisi olan anhedoni ve motivasyon kaybının ödül yollarındaki nörotransmisyonunda bozulmalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [97]. Motivasyonel süreçte ön planda yer alan dopaminerjik ve haz sürecinde ön planda yer alan GABAerjik, opioid, endokannabinoid ve endovaniloidlerle ilişki sinyallerde değişiklikler depresyon hastalarında gösterilmiştir [65]. Yapılan araştırmalarda ön planda dopaminerjik sisteme odaklanılmış ve depresyonda dopaminerjik iletimde azalma olduğu saptanmıştır [97, 98]. Ayrıca modern antidepresan tedavilerin geliştirilmesinden önceki dönemde opioidlerin depresyon tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Opioid düzeylerinde azalmanın depresif belirtiler ile ilişkili olduğu gösterilse de kronik yüksek doz opioid kullanımının depresyon insidansını arttırdığı, relaps ve rekürrens ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [99-101]. Güncel araştırmalarda endokannabinoidlerin BOS düzeylerinin depresyon şiddeti ile ilişkili olduğu, endovaniloidlerin duygudurum düzenlenmesi, hafıza ve stres yanıtında yer aldığı belirtilmektedir [65]. Ödül sisteminin kompleks yapısı nedeni ile depresyondaki yerini anlayabilmek için daha fazla prelinik ve klinik araştırmaya gerek duyulmaktadır.

2.2.5 Nörosteroidler, nöropeptidler, nörotrofinler ve diğer nörotransmitterler

Özellikle glutamaterjik ve GABAerjik nöronlar olmak üzere pek çok nöron tipi nörosteroidler adı verilen steroid mesajcıları sentezlemektedir. Bunlar içerisinde en çok bilineni sedatif, anestezi ve duygu durum düzenleyici etkileri bulunan allopregnenalondur (APG) [102]. GABA'nın allosterik modülatörü olmakla birlikte normal şartlar altında HPA aksı için negatif geribildirim sağlamaktadır. Kronik stres altında APG düzeylerinde azalma HPA aksı aktivitesinde artış ile sonuçlanmaktadır [103]. Depresyonda periferik kan ve BOS'ta azalmış APG seviyeleri gösterilmiştir [104].

Nörosteroidlerden sonra modern psikiyatride nöropeptidlere olan ilgi de gün geçtikçe artmaktadır. Nöropeptitler içerisinde en büyük ilgiyi oksitosin ve arjinin-vazopressin (AVP) görmüştür. Santral oksitosinin anksiyolitik ve antidepresan etkilerine karşılık AVP'nin anksiyojen ve depresojenik etkileri bulunmaktadır.

Oksitosin ve AVP arasındaki dengenin depresyon etiyolojisinde önemli olabileceği düşünülmektedir [105]. Son dönemde nörokinin-1, nöropeptid Y, galanin vb nöropeptidlerin depresyondaki yerine dair araştırmalar artmıştır ve depresyonda biyobelirteç olarak kullanımına ilişkin araştırmalar devam etmektedir.

Nörotrofinler; nöronlar ve santral sinir sistemi (SSS) destek hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması, sağ kalımı, apoptozisini etkileyen ve yüksek zihinsel işlevlerin düzenlenmesinde görev alan bir grup polipeptid büyüme faktörü ailesidir [106]. BDNF beyinde en yaygın bulunan nörotrofindir ve en yüksek düzeyde hipokampüste bulunmaktadır. Çeşitli şekillerdeki stresin hipokampüsteki BDNF sinyalizasyonunu azalttığı, MDB'de hastalarda periferik kanda ve postmortem beyin dokusunda BDNF düzeylerinde azalma saptandığı ve antidepresan tedavi kullanımı sonrasında BDNF düzeylerinde artış olduğu araştırmalarda gösterilmiştir [35, 107, 108]. Ancak daha az sayıda olmakla beraber bu veriler ile çelişkili sonuçların mevcut olduğu, BDNF'nin ventral tegmental alan ve nucleus accumbenste prodepresan etkinlik gösterdiğini belirten yayınlarda mevcuttur [109, 110].

Glutamat memeli beynindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir. Normal koşullar altında sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemli yer tutmaktadır ayrıca patolojik koşullarda nöronal toksisitesinin tetiğini çekmektedir [65]. Depresyonda glutamaterjik sistem bozukluklarının gösterilmesi, lamotrijin, lityum vb antidepresan ilaçların glutamat salınımını engellemesi ve antidepresan özellikler oluşturması, tedaviye dirençli depresyon hastalarında NMDA reseptör antagonisti ketamin ile hızlı sonuçlar elde edilmesi, vb bulgular glutamatın depresyon etiyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir [30, 111]. Histamin, asetilkolin, GABA vb diğer nörotransmitterlere ilişkin araştırmalarda son dönemde sayıca giderek artmaktadır.

2.3 Vasküler Depresyon Hipotezi

Vasküler hastalıklar ve depresyon arasındaki ilişki çok uzun zamandan beri bilinmekte ve araştırılmaktadır. Bu ilişki yazılı olarak ilk defa 1900'lü yılların başlarında Alman psikiyatrist Gaupp tarafından aterosklerotik depresyon adı ile tanımlanmıştır [112]. Kognitif nörobilimler ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler bu alana olan ilgiyi arttırmıştır. Vasküler depresyonun güncel klinik tanımlaması ilk olarak 1997 yılında Alexopoulos tarafından oluşturulmuştur [5, 113].

Vasküler depresyon hipotezi:

- i. Geç başlangıçlı depresyon hastalarında erken başlangıçlı depresyon hastalarına göre T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha yüksek oranda ve daha ciddi hiperintensitelerin mevcut olması,
- ii. Geç başlangıçlı ve MRG hiperintensitelerine sahip depresyon hastalarında erken başlangıçlı depresyon hastalarına göre daha fazla nörokognitif bozulma saptanması,
- iii. Beyin MRG’de saptanan daha şiddetli ve yüksek orandaki hiperintensitelerin depresyonda kötü tedavi yanıtını yordayıcı olması

şeklinde 3 temel bulgudan orijinlenmektedir [5]. Vasküler depresyon hipotezi hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve inmede yüksek oranlarda depresyon gözlenmesi, sessiz beyin infarktları sonrası ortaya çıkan depresyonda aile öyküsünün daha nadir oluşu, miyokart infarktüsü ve inme gibi yetimine neden olan olaylar sonrasında görülen depresyonun morbidite ve mortaliteyi arttırması gibi bulgularla desteklenmiştir [6, 114].

Depresyon hastalarında sessiz infarkt ya da semptomatik lezyonların genellikle perforan arterler tarafından kanlanan alanlar veya sınır alanlarda görülmesi, bazal ganglionların veya prefrontal yapılarla bağlantıların hasarı sonucu oluşan subkortikal lezyonların frontal lob sendromu gibi depresyon ile ilişkili tablolara yol açması, nörolojik olarak işlev kaybına uğramamış depresyon hastalarında azalmış caudat ve putamen hacminin tespit edilmesi, depresif tabloya kognitif bozulmaların eşlik etmesi araştırmacıların vasküler depresyonun öncelikle kortiko-striato-pallido-talamo-kortikal sistemdeki hasarlar ile ilişkili olduğunu düşünmesine yol açmıştır [5, 6]. İlk olarak lezyonun yerinin daha ön planda etkili olduğu düşünülmüş, bu bilgi inme sonrası depresyonların bir kısmında desteklenmiş, ancak tüm vasküler depresyon hipotezini açıklamakta yetersiz kalmıştır [5, 115]. Bu nedenle lezyonların birikiminin bir eşik değeri aşmasının vasküler depresyon ile ilişkili olduğunu söyleyen yeni bir hipotez ortaya atılmış ve hem sessiz infarktlara hem de geçmiş inmeye bağlı depresyonları açıklamada daha etkili bulunmuştur [5, 116].

Süreç içerisinde araştırmacılar tarafından depresif belirtilere neden olabildiği, depresif belirtileri hızlandırdığı ve sürmesine neden olduğu düşünülen, direkt olarak test edilmesi olası olmayan vasküler depresyon tanısı için farklı klinik belirti kümeleri tanımlanmıştır. Alexopoulos ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılan

tanımlamada vasküler hastalık veya vasküler risk faktörleri için; inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü, fokal nörolojik belirti, atrial fibrilasyon (AF), anjina, hipertansiyon, hiperlipidemi, karotis üfürümü gibi klinik ve/veya perforan arter alanında beyaz cevher hiperintensitesi, infarkt, karotis oklüzyonu veya stenozu, Willis poligonu stenozu gibi laboratuvar bulguların saptanması ve bununla birlikte depresyon başlangıç yaşının 65'in üzerinde olması ya da erken başlangıçlı depresyon hastalarında vasküler hastalık başlangıcı sonrası depresyon özelliklerinde değişiklikler meydana gelmesi gibi kardinal belirtiler tanımlanmıştır. Kognitif bozulma, psikomotor retardasyon, sınırlı depresif düşünce, zayıf iç görü, işlevsellikte azalma, duygudurum bozuklukları için düşük oranda aile öyküsü sekonder özellikler olarak belirlenmiştir [5]. Süreç içerisinde bu tanımlama yerini altta yatan vasküler patolojiyi bilerek sadece yürütücü işlev bozukluğunun tanı kriteri olarak kullanıldığı depresyon yürütücü işlev bozukluğu sendromuna bırakmıştır [113]. 1997 yılında Krishnan ve arkadaşları tarafından vasküler depresyonun tanımlanabilmesi için serebrovasküler hastalığa dair klinik ve/veya nörogörüntüleme kanıtı ve nöropsikolojik bozulma gerekliliği öne sürülmüş [117] ancak bu gereklilik süreç içerisinde sadece serebrovasküler patoloji için MRG kanıtı olmasına indirgenmiş ve subkortikal iskemik depresyon olarak tanımlanmıştır [118]. Subkortikal iskemik depresyon serebrovasküler hastalık nedeni ile meydana gelen subkortikal işlev bozukluklarını tarif eden bir hastalık iken, depresyon yürütücü işlev bozukluğu tanımlaması etyolojide vasküler hastalık, yaş ile ilişkili değişiklikler, dejeneratif beyin hastalıkları ve tüm bunların birikimini içeren bir sendromu ifade etmektedir [119]. Sneed ve arkadaşları tarafından yapılan incelemelerde ise vasküler depresyon grubunu tanımlamak için geç başlangıç yaşı, yürütücü işlev bozukluğu, derin beyaz cevher ve periventriküler alanda MRG hiperintensiteleri kullanılmıştır [120]. Vasküler depresyon hakkında düşünce birliğinin sağlanamamış olması tanıyı güçleştirmekte ve verileri kıyaslamayı zorlaştırmaktadır.

KVH'ların depresyonun bir sonucu olabileceğine dair ilk bildirim 1937 yılında bakım evinde kalan psikiyatri hastalarında ölümlerin %40'ından sorumlu olan kalp hastalıklarının genel topluma göre ölüme 8 kat fazla neden olduğunun saptanması ile yapılmıştır [121]. Ancak literatürde son yıllara kadar genellikle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların depresyon etiyolojindeki yerini saptamaya yönelik tek taraflı ilişkiyi baz alan araştırmalar gözlenmektedir. Son yıllardaki araştırmalarda depresyon hastalarının KVH için sağlıklı kişilere göre 2-4 kat yüksek risk taşıdığı

[122-125], depresyon tanısının miyokart infarktüsü sonrası istenmeyen sonuçları yaklaşık 4,5 kat, inme sonrası istenmeyen sonuçları yaklaşık 2,7 kat arttırdığı gösterilmiştir [123, 126]. Penninx ve arkadaşları tarafından yapılan bir 4 yıllık izlem çalışmasında depresyonu bulunan ancak bilinen koroner arter hastalığı olmayan kişilerin izlemde sağlıklı kontrollere göre 3,9 kat daha fazla kardiyak nedenlerle öldüğü saptanmıştır [122]. Framingham Araştırması'nda 65 yaş altı kişilerde Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi-Depresyon (CES-D) Ölçeği skorlarında her 10 ünitelik artışın inme riskinde 2 kat artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [124]. Depresyon hastalarının post-mortem beyin dokusu incelemelerinde özellikle büyük serebral damarlarda daha fazla ateromatöz değişiklik gözlenmiştir. Ayrıca vasküler hastalıklar ve depresyon ilişkisi genellikle ileri yaş gruplarında ve geç başlangıçlı depresyon hastalarında çalışılmakla birlikte özellikle vasküler riske sahip erken başlangıçlı depresyon hastalarında da KVH riskinin arttığı, erken ve orta yaşlarda geçirilen depresyonların inflamasyonu tetikleyerek vasküler homeostazisi düzenleyen genlerde epigenetik değişikliklere yol açabileceği gösterilmiştir [7].

Depresyon ve KVH'nin çift yönlü ilişkisinin altında yatan mekanizmalar içerisinde HPA aksı düzensizlikleri, inflamasyon, otonomik disfonksiyon, metabolik disregülasyon, endotel hasarı, hematolojik değişiklikler, davranışsal faktörler, çocukluk çağı travmaları, nörotisizm, introvert ve D tipi kişilik özellikleri, genetik yatkınlık gibi mekanizmaların rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [8, 127]. Ancak majör depresyonun çok heterojen bir hastalık olması, depresyon alt tiplerinin çoğunlukla araştırmaya dahil edilmemesi, ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulmaması, KVH ve depresyon arasındaki ilişkide önemli bir yere sahip olduğu düşünülen stresin değerlendirilmede geri planda kalması, stres düzeylerinin genellikle subjektif testler sonucunda değerlendirilmesi ya da stres maruziyeti olmaksızın inceleme yapılması bugüne kadar yapılan çalışmaların kısıtlılıkları arasındadır.

2.4 Stres Yanıtı, Depresyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar

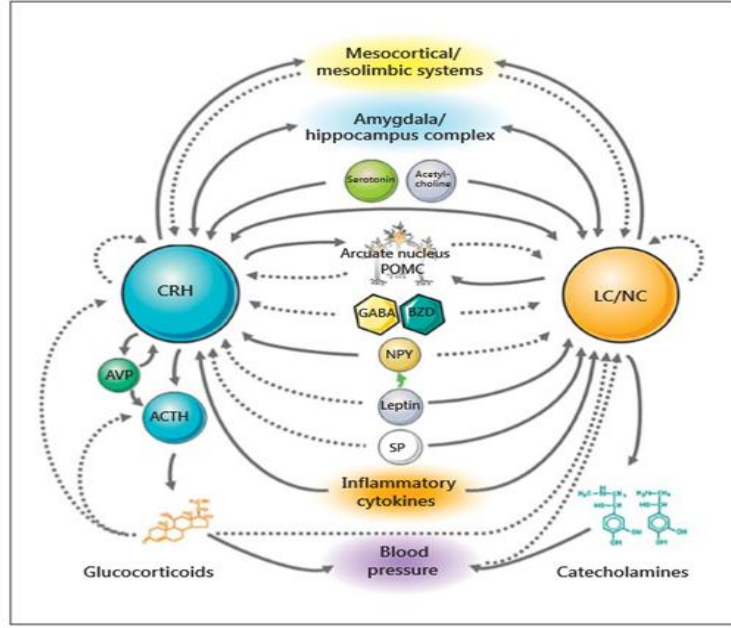
Çevrede değişen koşullara karşılık vücudun iç dengesini korumak için bir takım fizyolojik değişiklikler yapması gerekir ve homeostazis olarak adlandırılan bu durum son dönemlerde yapılan araştırmalarda yerini başlangıçta öğrenme, bellek ve duyguları da oluşacak yanıtın belirlenmesinde etkili gören allostazis kavramına

bırakmıştır. [128, 129]. İnsan vücudunda dengeyi korumak için meydana gelen allostaziste homeostazisin sağlanmasından farklı olarak

- i. Yanıtın geçmiş olaylara dayanarak en verimli olacak şekilde belirlendiği,
- ii. Değişmez bir değerden ziyade mevcut çevresel koşullar için optimal değerini kendi aralığında enerji korunumu ilkesi göz önünde bulundurularak düzenlendiği,
- iii. Gerekli yanıtın öncelikle beyinde bir yönetici merkez tarafından kontrol edildiği ileri sürülmüştür [128, 130].

İnsan vücudunun strese yanıtı allostazise verilebilecek en güzel örnektir. Stres yanıtı insanda temel olarak 3 sistem ve etkileşimleri ile düzenlenmektedir. Bu sistemler lokus sereleus-noradrenalin (LC-NE) sistemi, HPA aksı ve immun sistemi içermektedir [129]. Stresör sonrası kısa sürede lokus sereleustan noradrenalin salgısı başlar, limbik sistem, korteks, serebellum ve hipotalamusa noradrenalin girdisi sağlanır. Ayrıca stresör sonrası dorsomedial amigdala kompleksi uyarılır. Ardından lateral ve medial hipotalamusun uyarılması sonrası torasik spinal kord boyunca iletinin çölyak gangliona ilerlemesi ve en sonunda adrenal medulladan katekolaminlerin salınımı gerçekleşir. Daha çok akut stres yanıtının düzenlenmesinde görev alan bu sistem LC-NE sistemi olarak adlandırılır.

Akut ve ciddi bir stresöre tekrarlayıcı şekilde maruz kalmak veya hafif-orta düzeyde bir stresöre sürekli maruziyet kronik stres yanıtının ortaya çıkmasını tetikler. Burada maruz kalınan stresör kaza, fiziksel saldırı, cinsel saldırı, doğal afet vb travmatik yaşam olayları olabileceği gibi bakım verme, zorlu boşanma, yoğun eğitim veya iş ortamı gibi travmatik olmayan ancak kişide sürekli stres yanıtının oluşmasına yol açan yaşam olayları da olabilir [131, 132]. Kronik strese yanıt daha çok HPA aksı tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamustan CRH salınımını takiben hipofizden ACTH salınımı gerçekleşir ve adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımına neden olur. Glukokortikoidlerin salınımı sonrası hem glukokortikoidler ile ilişkili değişiklikler meydana gelir hem de glukokortikoidler aracılığı ile inflamatuvar yanıtın tetiği çekilir [54, 133]. Kronik strese maruziyet ve depresyonda CRH aracılı ACTH aktivasyonu dışında AVP upregülasyonu ve AVP V3 reseptörleri aracılı ACTH aktivasyonu gerçekleşir. Bu durum yüksek glukokortikoid düzeylerine rağmen kortikotropik hormon yanıtının devam etmesinin sebepleri arasında görülmektedir [44, 46].



Şekil 1 İnsanda akut ve kronik stres yanıtının oluşumu [42].

Vücudun dengesini korumaya yönelik zararsız bir yanıt olan allostatiziste sürecin uzaması ile birlikte bozulmuş kortizol ritmi, artmış kortizol düzeyi, yüksek miktarda inflamatuvar sitokinler vb ile allostatik durum ortaya çıkmaktadır. Allostatik durumun sürekli ve uzamış hale gelmesi, stresörden bağımsız şekilde enerji kaynaklarını tüketmeye başlaması vücudu korumaktan ziyade zarar vermeye yol açar. Bu kümülatif etki ise allostatik yüklenme olarak adlandırılır. Uzamış kronik stres yanıtı sırasında öğrenme-bellek ile ilişkili hipokampüste ve yürütücü işlevlerle ilişkili prefrontal kortekste atrofinin, duygu ve korkularla ilişkili amigdalada hipertrofinin allostatik yüklenme sonucu olduğu düşünülmektedir. Meydana gelen bu değişiklikler HPA aksı üzerindeki inhibitör etkinin kalkmasına katkı sağlamakta ve yüksek kortizol seviyelerinin devam etmesine neden olmaktadır [44, 133, 134].

Kronik uzun süreli kortizol salınımı sonucunda insülin direnci, visceral yağlanmada artış, proaterojenik değişimler, osteopeni/osteoporoz, sarkopeni, inflamasyonu tetikleyici yönde immun yanıt değişiklikleri, mezolimbik dopaminerjik ödül yollarının kronik supresyonu, eksitator aminoasit artışı ve indirekt olarak glutamat artışı, serbest oksijen radikallerinin artışı, büyüme hormonu ve seks steroidlerinde azalma gibi değişiklikler meydana gelmektedir [42].

Kronik stres yanıtının uzaması sonucu meydana gelen, özellikle HPA aksı ve sempatik adrenal medulla sistemi aracılı endotel disfonksiyonu aterosklerotik değişikliklerin başlangıç tetiğini çekmektedir [134, 135]. Endotel tüm damarların iç

yüzünü kaplayan potent vazoaaktif ajanlar üretebilen, karmaşık endokrin ve parakrin işlevleri bulunan bir yapıdır. Vazomotor tonüsün ayarlanmasında, tromboz ve aterosklerozun önlenmesinde önemli işlevlere sahiptir. Artmış kortizolün sağlıklı kişilerde bile kısa sürede endotel disfonksiyonu yaratabildiği gösterilmiştir [136]. Nöroendokrin değişiklikler sonucunda endotel hasarının olduğu ve mikrovasküler permabilitenin arttığı, dolaşımda yağ asidi ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) miktarının yükseldiği bilinmektedir. Lipidler, LDL ve trombositler hasarlı endotele yapışmakta, bu kitlenin oluşturduğu mediyatörler ise kemotaksisi uyarmaktadır. Özellikle dolaşımdaki monositlerin intimada makrofajlara dönüşümü, ardından lipid ve oksidatif LDL'yi fagosit ederek köpük hücrelerine evrilmesi aterosklerozda önemli rol oynamaktadır. Yangısal tepkinin başlamasıyla birlikte mediadaki düz kas hücreleri migrasyona başlar, intimaya gelerek plak ile endotel hücreleri arasında bir çatı oluşturur. Kısa bir süre sonra çatı oluşumuna kollagen ve elastik lifler ile matriks proteinleri de katılır. Böylece bir aterom çekirdeği ile onu kuşatan kas hücreleri ve bağ dokusundan oluşan olgun bir aterom plağı meydana gelir. Plak büyüdükçe iç kesimleri beslenemez hal alır. Makrofaj kökenli proteolitik enzimlerin, serbest oksijen radikallerinin ve okside LDL'nin etkisiyle nekrozlar başlar. Aterom çekirdeği olarak nitelenen orta kesimdeki köpüklü makrofajlar parçalanır ve içerikleri serbest kalır. Böylece klinikte gözlemlenen aterosklerotik temelli kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaktadır [137, 138].

KVH'ların altta yatan sebeplerini de içeren bu değişikliklerin depresyon ile ilişkisinin incelenmesi için kronik stres yanıtının olabildiğince tutarlı şekilde değerlendirmesi gerekmektedir. Kronik stres yanıtının değerlendirilebilmesi için son yıllarda saçta kortizol ölçümleri yapılmaktadır. Böylece stresin geriye dönük olarak aylık değerlendirmesi yapılabilmektedir. Kronik stres yanıtı, kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon ilişkisinin daha iyi anlaşılması hem vasküler depresyon tanımının klinikte kullanımına katkı sağlayacak hem de yeni tedavi stratejilerinin gelişiminde yol gösterici olacaktır.

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi ve Örneklem

Bu çalışma Ocak 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurmuş, çalışmaya katılmak için sözlü ve yazılı olur vermiş, antidepresan tedavi kullanmayan majör depresif bozukluk tanısı almış hastalar ve DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşmede (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) yaşamı boyunca major depresif bozukluk, distimi, bipolar ve ilişkili bozukluklar, şizofreni ve psikozla giden diğer bozukluklar, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu tanısı almamış sözlü ve yazılı olur vermiş sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ve araştırma dışı bırakma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

Hasta gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 30 – 75 yaş arasında olmak,
- DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşmede (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) majör depresif bozukluk tanısı almış olmak,
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu (SIGH-SAD) ile yapılacak görüşmede 18 ve üzerinde puan almış olmak,

Sağlıklı gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 30 – 75 yaş arasında olmak,
- DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşmede (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) yaşamı boyunca major depresif bozukluk, distimi, bipolar ve ilişkili bozukluklar, şizofreni ve psikozla giden diğer bozukluklar, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu tanısı almamış olmak

Araştırma dışı bırakma kriterleri:

- Miyokart infarktüsü, anjina, inme, geçici istemik atak vb. yeti yitimine yol açan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküsünün bulunması,
- Cushing hastalığı, Addison hastalığı vb. HPA aksında değişikliğe neden olabilecek endokrinolojik hastalık öyküsünün bulunması,
- Hashimoto tiroiditi, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, glomerülonefrit, multiple skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus, vaskülit, inflamatuvar spondiloartropati, psöriazis, liken planus, pemfigus tanısının bulunması
- Aktif kanser, gebelik veya emzirme durumu,
- Sistemik ve topikal steroid, immünomodülatör, anti-koagülan ve anti-agregan ilaç kullanımının bulunması,
- Kan alımı öncesi son 1 hafta içerisinde enfeksiyon belirtileri göstermesi ve çalışmaya alım sırasında ateş yüksekliği bulunması
- Saç örneği vermesine engel teşkil edecek düzeyde alopesi bulunması,
- Son 1 ay içerisinde benzodiyazepinler ve anti-histaminikler hariç psikotrop ilaç kullanımının olması,
- Mental retardasyon,
- Çalışmaya uyumu bozacak derecede görme ve işitme engelini bulunması,
- Okur-yazar olmamak ve yazılı onam vermesine engel teşkil edecek bilişsel bozukluğu olmak

3.2 Veri Toplama Araçları

Araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan katılımcılara araştırma ile ilgili bilgilendirme yapılmış, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin sosyodemografik verileri kaydedilmiş, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu (SIGH-SAD) kullanılarak görüşme yapılmıştır ve bu görüşme sonrasında ölçekten 18 ve üzerinde puan alanlar, SCID-I ile yapılandırılmış görüşmeye davet edilmiştir. SCID-I ile MDB tanısının netleştirilmesi ve varsa komorbid durumların tespiti sağlanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna dahil olan bireylerle de benzer bir görüşme süreci izlenmiş ancak bu bireyleri

değerlendirirken herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmadığını doğrulamak için SCID-I hasta olmayan form kullanılmıştır.

Bu görüşmelerin sonunda tüm katılımcılara, kronik stres yanıtını değerlendirirken kullanılmak üzere geçmiş travmatik olayları ve öznel stres algısını değerlendirmeyi amaçlayan Travmatik Yaşatılar Ölçeği ve Algılanan Stres Ölçeği uygulanmıştır.

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu

Bu form katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve analizlerde kontrol etmek amaçlı gerekli değişkenlerin toplandığı, literatür temel alınarak, yazarlar tarafından oluşturulmuş bir kayıt formudur. Araştırmacı tarafından hazırlanan veri formunda katılımcıya ilişkin; tanımlama numarası, görüşme tarihi, görüşmeci, adres ve telefon numaraları, yaş, cinsiyet, medeni hali, toplam eğitim süresi, çalışma durumu, öğrenim durumu, tıbbi ve ruhsal hastalık geçmişi, örnek alım tarih ve saatleri, toplanan örneklerin sayısı ve niteliği hakkında bilgiler yer almaktadır.

3.2.2 DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders; SCID-I)

First ve arkadaşları tarafından DSM-IV Eksen I bozuklukları için 1995 yılında yapılandırılmış klinik görüşme formudur [139]. SCID-I tanısız değerlendirme standart biçimde uygulanmasını sağlayarak belirtilerin sistematik olarak araştırılması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması için geliştirilmiştir. SCID-I'in Türkçe geçerlilik, güvenilirlik çalışmaları Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır [140].

3.2.3 Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ)

Bu ölçek Cohen ve arkadaşları tarafından kişinin öznel stres algısını değerlendirmek amacıyla 1983 yılında geliştirilmiştir [141].

Toplam 14 maddeden oluşan ASÖ kişinin hayatındaki son 1 ayda gerçekleşen birtakım durumların ne derece stresli algılandığını ölçmek için tasarlanmıştır.

Katılımcılar her maddeyi “Hiçbir zaman (0)” ile “Çok sık (4)” arasında değişen 5’li Likert tipi ölçek üzerinde değerlendirmektedir. Maddelerden olumlu ifade içeren (4,5,6,7,9,10,13. maddeler) 7 tanesi tersten puanlanmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2013 yılında Eskin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [142].

3.2.4 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu (SIGH-SAD)

Depresyonu değerlendirmede en yaygın kullanılan ölçeklerden birisi Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)’dir. Orijinal HDDÖ’ndeki 17 maddenin üzerinde yer alan maddeler depresyonun şiddetini belirlemekten çok, depresyonun tipini ayırt etmeye yöneliktir. Hem depresyonda ya da depresif belirtilerin araştırıldığı çalışmalarda HDDÖ’nin kullanımını standardize etmek, hem de depresyonun tüm belirtilerini kapsamak amacıyla Williams ve arkadaşları (2000) tarafından HDDÖ için yapılandırılmış görüşme kılavuzu (SIGH-SAD) hazırlanmıştır. Bu görüşme kılavuzu HDDÖ’nin 21 maddeli formuna Rosenthal tarafından atipik depresyon için hazırlanmış 8 maddenin eklenmesi ile oluşturulmuştur. Toplam 29 maddeden oluşan SIGH-SAD dörtlü likert tipi değerlendirme sağlamaktadır. Ölçeğin uygulanması sonrasında atipiyeye dair özellikleri sorgulayan 8 maddenin toplam puanının, ölçekteki 29 maddenin toplam puanına bölünmesi ile atipi indeksi hesaplanabilmektedir [143].

Bu ölçek ve kılavuzun Türkçe geçerlilik güvenilirliği Aydemir ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılmıştır [144].

3.2.5 Travmatik Yaşantılar Ölçeği (TEC)

Travmatik Yaşantılar Ölçeği, Nijenhuis ve arkadaşları tarafından 2001 yılında geliştirilmiş 29 tip travmatik olayı içeren bir öz bildirim ölçeğidir. Bu ölçekte, 1. travmatik olayın varlığı; 2. başlangıç yaşı; 3. travmanın süresi; 4. travmatik olaya öznel yanıt ele alınarak hem travmatik olayların türüne hem de 0-6, 7-12 ve 13-18 yaş arasında gerçekleşmesine göre bileşik travma puanları hesaplanabilmektedir. Olay yaşandıysa 1 puan, yaşanmadıysa 0 puan verilir. Toplam TEC puanı muhtemel travmatik yaşantıların sayısını gösterir (Aralık: 0-29). Ayrıca, her travma tipi

(duygusal ihmal, duygusal istismar, yaşamsal tehdit, ağrı ve bizar cezalandırma, fiziksel istismar, cinsel taciz, cinsel istismar) için detaylı olarak bileşik puanlar hesaplanabilir. Travma türlerine göre elde edilecek bileşik puanların toplanması ile de 0-69 puan arasında değişen toplam travma bileşik puanı hesaplanmaktadır [145].

TEC'in Türkçe uyarlaması 2002 yılında Prof. Dr. Vedat Şar tarafından yapılmış ve Türkiye'de yapılan çalışmalarda kullanılmıştır [146, 147].

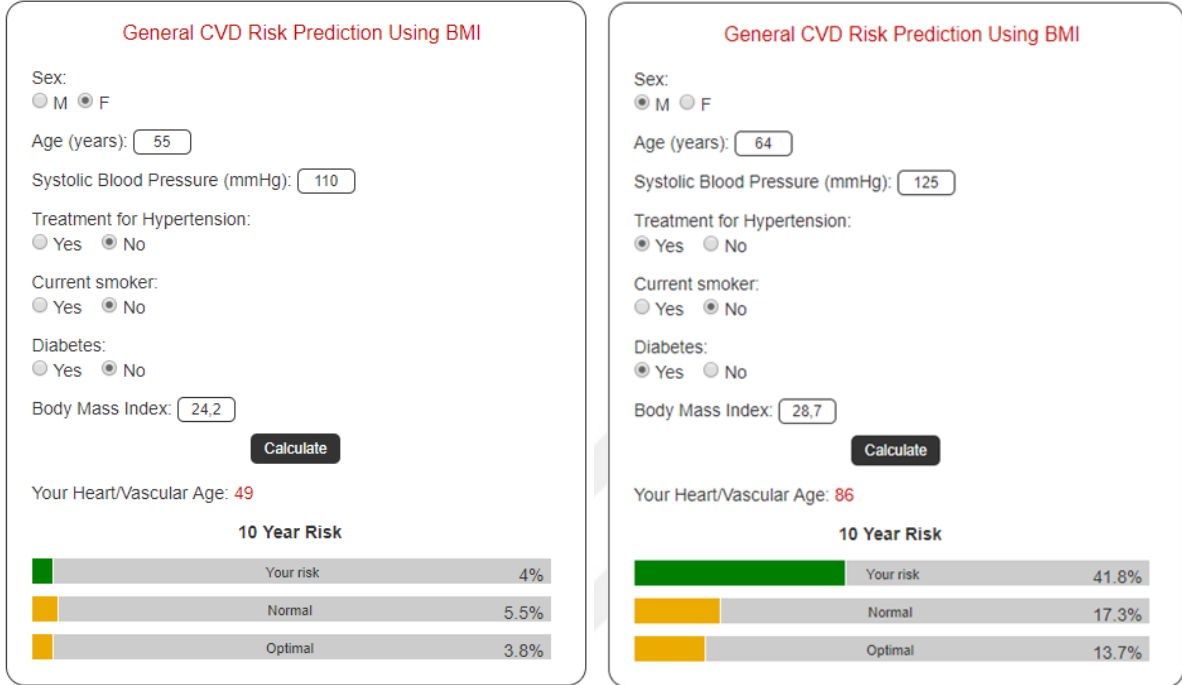
3.2.6 Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru

Framingham Kalp Çalışması, 1948 yılında büyük bir katılımcı grubunda kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunan ortak faktörlerin tanımlanması için başlatılmıştır. Bu nedenle Boston'daki bir banliyö kasabası olan Framingham'da sıradan insanların yaşamları ve alışkanlıkları incelenmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunması olası genetik ve çevresel risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin tanımlanması sonrasında hekimlerin kardiyovasküler hastalık riskini ön görebilmelerini sağlayabilecek risk hesaplama sistemleri oluşturulmuştur. Bu sistemlerde yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, kolesterol düzeyleri, kan basıncı, hipertansiyon ve diyabet durumları, sigara içiciliği, HbA1c seviyesi, geçmiş dönem kardiyovasküler hastalık öyküsü vb birtakım parametreler kullanılarak belirli zaman dilimlerine ait ortalama riskler hesaplanabilmektedir [148].

10 yıllık genel kardiyovasküler risk değerlendirmesi yaş, cinsiyet, ortalama sistolik kan basıncı, total kolesterol ve HDL düzeyleri, hipertansiyon tedavisi alma durumu, sigara içiciliği ve diyabet mevcudiyetini temel alarak hesaplanmaktadır [148]. Birinci basamakta uygulanabilirliği kolaylaştırmak için invaziv bir metod gerektirmeyen beden kitle indeksi temelli ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde HDL ve total kolesterol seviyeleri yerine beden kitle indeksi kullanılmaktadır [149]. Framingham Risk Skoru hesaplamasında beden kitle indeksi ve kolesterol ölçümlerinin kullanımı tutarlılık açısından değerlendirilmiş, kadınlarda 60 yaş altında %91, 60-75 yaş arasında %69; erkeklerde 60 yaş altında %79, 60-75 arasında %81 tutarlı saptanmıştır [150].

Bu çalışmada beden kitle indeksini temel alan Framingham Kardiyovasküler Risk Hesaplama metodu kullanılacaktır. Cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı,

hipertansiyon tedavisi durumu, sigara içme durumu, diyabet mevcudiyeti ve beden kitle indeksi kullanılarak 10 yıllık kardiyovasküler risk, kalp ve damar yaşı hesaplanmıştır [149].



Şekil 2 Beden Kitle İndeksi Temelli Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru Hesaplaması Sonucu Elde Edilen Değerlerin Düşük ve Yüksek Risk İçin Örnek Temsilleri

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmada toplanan değişkenlerden sayısal özellikte olanların normal dağılıma uyup uymadığı histogram grafikleri ve normallik eğrisi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uymayan Framingham Kardiyovasküler Risk Skorunun doğal logaritması alınmış ve ana analizler parametrik testlerle yapılmıştır.

Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerse ortanca ve çeyrekler arası aralık ile belirtilmiştir. Temel değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmasında sayısal değişkenler için Student t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır ve etki değeri hesaplaması için gerekli istatistik parametreler sunulmuştur.

MDB ve sağlıklı kontrol gruplarında psikometrik testler ve kardiyovasküler riski tanımlayan değişkenler arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon Testiyle

incelenmiştir. Bu analizler MDB ve sağlıklı kontrol grupları arasında ayrı ayrı yapılmıştır.

Depresyon alt tiplerinde psikometrik testler ve kardiyovasküler riski tanımlayan değişkenler arasındaki ilişkiler Kruskal-Wallis Testiyle incelenmiştir.

Analizler IBM Statistics SPSS 22. Versiyonu ile yapılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık için eşik değer 0,05 olarak alınmıştır.

3.4 Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.12.2017 tarih ve 417-SBKAEK protokol numaralı 2017/22-33 sayılı karar ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Bu çalışmaya yapılan klinik görüşme sonucunda majör depresif bozukluk tanısı almış, HAM-D 21 puanı 18 ve üzerinde saptanan 46 kadın ve 12 erkek olmak üzere toplam 58 hasta gönüllü dahil edilmiştir. Hastalar, 46 kadın ve 12 erkekten oluşan yapılandırılmış klinik görüşmede yaşamı boyunca major depresif bozukluk, distimi, bipolar ve ilişkili bozukluklar, şizofreni ve psikozla giden diğer bozukluklar, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu tanısı almamış olan sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmıştır.

Değişkenlerin kategorik veya sayısal olmasına göre farklılık göstererek uygulanan t ve χ^2 testleri sonucunda hasta ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik özellikleri birbiri ile karşılaştırılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması (p=0,79), cinsiyet dağılımı (p=1,00), ortalama eğitim süresi (p=0,82), evlilik durumu (p=0,29) ve çocuk sayısı (p=0,10) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sosyodemografik verilerin karşılaştırılmasında tek anlamlı farklılık aylık ortalama kişi başına düşen gelir miktarında saptanmıştır. Hasta grubunda aylık ortalama kişi başına düşen gelir 1597,64 TL iken sağlıklı gönüllülerde 2377,50 TL

bulunmuştur (p= 0,001). Bu değişkenler ve analiz sonuçları Tablo 1’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1 Sosyodemografik Verilerin Tanımlayıcı Analizleri

	Hasta Grubu (n=58)	Kontrol Grubu (n=58)	İstatistiksel Parametre t(df) / χ^2(df)	p değeri
Yaş, yıl, ortalama (SS)	43,62 (10,27)	44,14 (10,29)	0,27 (114)	0,79
Cinsiyet, sayı (%)			0.00 (1)	1.00
Kadın	46 (%79,3)	46 (%79,3)		
Erkek	12 (%20,7)	12 (%20,7)		
Eğitim süresi, ortalama yıl (SS)	11,10 (4,57)	11,31 (5,18)	0,23 (112,23)	0,82
Evlilik durumu, sayı (%)			3,77 (3)	0,29
Bekar, partneri yok	4 (%6,9)	6 (%10,3)		
Bekar, partneri var	3 (%5,2)	3 (%5,2)		
Evli	36 (%62,1)	42 (%72,4)		
Boşanmış, dul	15 (%25,9)	7 (%12,1)		
Çocuk sayısı, ortanca (ÇAA)	2,00 (1)	2,00 (2)	-1,64 (114)	0,10
Aylık ortalama kişi başına düşen gelir, TL (SS)	1597,64 (1031,00)	2377,50 (1440,45)	3,41 (104,76)	0,001

Kısaltmalar: SS: standart sapma ÇAA: çeyrekler arası aralık (df): serbestlik derecesi

Not: Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare sonuçları, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi sonuçları ve ilgili istatistik katsayıları verilmiştir.

4.2 Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Tıbbi Özgeçmişlerine İlişkin Bulgular

Çalışmamızda depresyon hastaları ve kontrol grupları kardiyovasküler risk faktörleri göz önünde bulundurularak tıbbi açıdan detaylı sorgulanmıştır. Yapılan görüşmelerde diyabet, hipertansiyon ve bu hastalıklar için ilaç kullanımı sigara, alkol, madde geçmişi değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol ve depresyon hastaları arasında diyabet (p=0,75) ve hipertansiyon (p=0,82) tanısı almış olmak açısından fark saptanmamıştır. Sigara içme durumu (p= 0,56), geçmiş (p=0,93) veya aktif içici (p=0,95) olanlarda paket yılı açısından istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Bu incelemelere dair detaylı bilgiler ve analiz sonuçları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2’de belirtilenlere ek olarak hasta grubunda 4 (%6,9) sağlıklı kontrol grubunda 5 (8,6) kişi diyabet tanısı mevcut olup oral antidiyabetik kullanmaktadır. Hasta grubunda 1 (%1,7) kişi diyabet tanısı mevcut olup insülin kullanmaktadır. Hasta gönüller içerisinde diyabet tanısı alıp ilaç kullanmayan kişi bulunmazken sağlıklı kontrol grubunda 1 (%1,7) kişi diyabet tanısına rağmen herhangi bir tedavi kullanmamaktadır.

Hasta grubu içerisinde hipertansiyon tanısı almış 12 (%20,7) kişinin 4’ü (%6,9), sağlıklı kontrol grubunda hipertansiyon tanısı almış 13 (%22,4) kişinin 5’i (%8,6) antihipertansif tedavi kullanmamaktadır.



Tablo 2 Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş Verilerin İstatistiksel Analizi

	Hasta Grubu (n=58)	Kontrol Grubu (n=58)	İstatistiksel Parametre t(df) / χ^2(df)	p değeri
Diyabet, sayı (%)			0,1 (1)	0,75
Yok	53 (%91,4)	52 (%89,7)		
Var	5 (%8,6)	6 (%10,3)		
Hipertansiyon, sayı (%)			0,05 (1)	0,82
Yok	46 (%79,3)	45 (%77,6)		
Var	12 (%20,7)	13 (%22,4)		
Sigara, sayı (%)			1,15 (2)	0,56
Hiç içmemiş	20 (%34,5)	21 (%36,2)		
Geçmiş içici	11 (%19,0)	15 (%25,9)		
Aktif içici	27 (%46,6)	22 (%37,9)		
Sigara içenlerde paket yıl, ortalama (SS)				
Geçmiş içici	12,75 (23,1)	12,09 (14,2)	-0,09 (24)	0,93
Aktif içici	15,40 (10)	15,66 (17,6)	0,07 (47)	0,95
Alkol, sayı (%)			1,87 (2)	0,39
Hiç içmemiş	29 (%50,0)	22 (%37,9)		
Sosyal içici	28 (%48,3)	34 (%58,6)		
Bağımlılık	1 (%1,7)	2 (%3,4)		
Madde kullanımı, sayı (%)			0,34 (1)	0,56
Madde kullanmamış	57 (%98,3)	56 (%96,6)		
Madde kullanmış	1 (%1,7)	2 (%3,4)		

Kısaltmalar: DM: diyabetes mellitus, OAD: oral antidiyabetik, ins: insülin, HT: hipertansiyon, tdv: tedavi, SS: standart sapma ÇAA: çeyrekler arası alan (df): serbestlik derecesi

Not: Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare sonuçları, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi sonuçları ve ilgili istatistik katsayıları verilmiştir.

4.3 Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Psikiyatrik ve Kardiyovasküler Hastalıklar Açısından Soy Geçmişlerine İlişkin Bulgular

Depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerin birinci derece akrabalarında kardiyovasküler hastalık geçmişi sorgulanırken miyokart infarktüsü, koroner ölüm, koroner yetmezlik, anjina, kalp yetmezliği, iskemik ve hemorajik inme, geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığının olup olmaması baz alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,13$). Her iki grup 1. derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla istatistiksel açıdan sınırda anlamlılık içerecek şekilde yükseklik saptandı ($p=0,06$).

Tablo 3 Hasta ve Sağlıklı Kontrollerin Soy Geçmişlerinin İstatistiksel Analizi

	Hasta Grubu (n=58)	Kontrol Grubu (n=58)	İstatistiksel Parametre $t(df) / \chi^2(df)$	p değeri
1.derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü, sayı (%)				
yok	38 (%65,5)	47(%81,0)		
var	20 (%34,5)	11 (%19,0)	3,57 (1)	0,06
1.derece akrabalarda kardiyovasküler hastalık öyküsü, sayı (%)				
yok	37 (%63,8)	29 (%50)		
var	21 (%36,2)	29 (%50)	2,55 (1)	0,13

Kısaltmalar: (df): serbestlik derecesi

Not: Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare sonuçlarıyla ilgili istatistik katsayıları verilmiştir.

4.4 Majör Depresif Bozukluk Hastalarının Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 58 majör depresif bozukluk hastasının 55'inde sadece majör depresif bozukluk saptanmış olup geri kalan 3 kişinin 2'sinde yaygın anksiyete bozukluğu ve 1'inde panik bozukluk komorbiditesi tespit edilmiştir. Geçmiş psikiyatrik hastalık tanıları içerisinde ilk sırada majör depresif bozukluk bulunmaktadır. Uyum bozukluğu, distimi, yaygın anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, panik bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, özgül fobi sıklık sırasıyla majör depresif bozukluğu izlemektedir.

Hastaların %50'si geçmiş dönemde majör depresif epizot geçirmiştir ve büyük çoğunluğuna geçmiş depresif epizotlarında ilaç tedavisi uygulanmıştır. DSM-5'e göre yapılan depresyon alt tipi belirlemesine göre hastaların %50'si melankolik alt tip tanısı almıştır. Ayrıca %10,3 atipik ve %1,7 oranında bunaltılı alt tip saptanmıştır. Geri kalan 22 (%37,9) kişi herhangi bir alt tip kriterini karşılamamaktadır.

Depresyon hastalarının klinik özelliklerine dair detaylı bilgiler Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4 Majör Depresif Bozukluk Hastalarının Psikiyatrik Hastalık Geçmişlerinin ve Depresyon Alt Tiplerinin Tanımlayıcı Analizleri

Hasta Grubu(n=58)	
Mevcut psikiyatrik hastalık, sayı (%)	
Sadece MDB (+)	55 (%94,8)
MDB (+), Panik Bozukluk(+)	1 (%1,7)
MDB (+), YAB (+)	2 (%3,4)
Geçmiş psikiyatrik hastalık, sayı (%)	
Var	39 (%67,2)
Yok	19 (%32,8)
Geçmiş psikiyatrik hastalık türü, sayı (%)	
MDB	29 (%50)
Uyum Bozukluğu	6 (%10,2)
Distimi	4 (%6,8)
YAB	2 (%3,4)
TSSB	2 (%3,4)
Panik Bozukluk	2 (%3,4)
DEHB	1 (%1,7)
Özgül Fobi	1 (%1,7)
Geçmiş depresif epizot sayısı, ortalama(SS)	1,05 (1,9)
Geçmiş depresif epizotlarda tedavi alma durumu, sayı (%)	
İlaç	26 (%44,8)
Psikoterapi	2 (%3,4)
EKT	0
Tedavi (-)	32 (%55,2)
Geçmiş depresif epizotlarda hospitalizasyon sayısı, ortalama (SS)	0,24 (1,58)
Depresyon alt tipi, sayı (%)	
Melankolik	29 (%50,0)
Atipik	6 (%10,3)
Bunaltılı	1 (%1,7)
Diğer	22 (%37,9)

Kısaltmalar: MDB: majör depresif bozukluk, YAB: yaygın anksiyete bozukluğu, TSSB: travma sonrası stres bozukluğu, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, EKT: elektrokonvülf tedavi, SS: standart sapma

4.5 Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllülerin Fiziksel Ölçümler ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skorları Açısından Karşılaştırılmasına Dair Bulgular

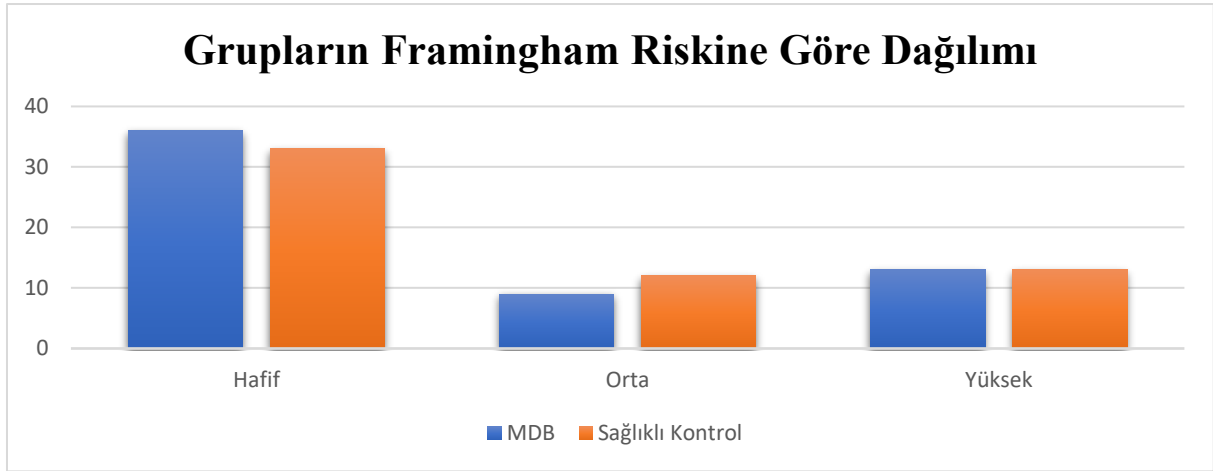
Depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerin çalışma için onam vermesinin ardından boy ve kiloları ölçülmüş, beden kitle indeksleri hesaplanmıştır. Eş zamanlı olarak 2 defa kan basıncı ölçümü yapılmıştır, her iki değerde not edilmiş ve araştırmada ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kullanılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı, beden kitle indeksi ve beden kitle indeksi temel alınarak hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler risk skorları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu verilere dair bilgiler Tablo 5’te detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 5 Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Uygulanan Fiziksel Ölçümler ve Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru Açısından İstatistiksel Analizi

	Hasta Grubu (n=58)	Kontrol Grubu (n=58)	İstatistiksel Parametre t(df) / χ^2 (df)	p değeri
Ortalama SKB, mmHg, ortalama (SS)	117,08 (18,93)	119,68 (21,05)	0,700 (112,74)	0,48
Ortalama DKB, mmHg, ortalama (SS)	79,25 (10,50)	80,72 (9,80)	0,782 (113,46)	0,44
BKİ, kg/m², ortalama (SS)	27,24 (6,05)	26,20 (5,54)	-0,960 (113,12)	0,34
Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru, ortanca (CAA)	0,08 (0,15)	0,08 (0,15)	0,006 (114)	0,95

Kısaltmalar: SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, BKİ: Beden kitle indeksi, (df): serbestlik derecesi

Not: Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi sonuçları ve ilgili istatistik katsayıları verilmiştir



Şekil 3 Majör Depresif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Framingham Kardiyovasküler Risk Skoruna Göre Kategorik Dağılımı

4.6 Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllülerin Uygulanan Ölçekler Açısından Karşılaştırılmasına Dair Bulgular

Depresyon hastalarında ortalama HAM-D 21 puanı 24,6 saptanmıştır, sağlıklı gönüllüler içerisinde HAM-D ölçeğinden puan alan hiç kimse bulunmamaktadır. Ayrıca hasta grubu içerisinde 8 maddelik toplam atipi puanının 29 maddelik toplam SIGH-SAD puanına bölünmesi ve 100 ile çarpılması sonucu SIGH-SAD atipi indeksi hesaplanmıştır. Sağlıklı grubundaki kişilerin toplam atipi puanları 0 olduğu için bir indeks hesaplanmamış ve depresyon grubu ile karşılaştırması yapılmamıştır.

Algılanan Stres Ölçeği ortalama puanları açısından depresyon hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermektedir ($p=0,000$).

Travmatik Yaşantılar Ölçeği uygulaması sonrasında kaç travmatik yaşam olayının yaşandığını saptayan Travmatik Yaşantılar Ölçeği puanlarında depresyon hastalarında kontrollere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p=0,001$). Duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel istismar, yaşamsal tehdit-ağrı-bizar cezalandırma, cinsel taciz, cinsel istismar için ayrı ayrı bileşik toplam puanlar hesaplanmış; bu kategoriler içerisinde sadece duygusal ihmal bileşik toplam puanında depresyon hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı yükseklik bulunmuştur ($p=0,03$). Yaş aralığına göre yapılan gruplamalar sonrasında 7-12 ($p= 0,01$) ve 13-18 ($p=0,03$) yaş bileşik travma toplam puanlarında depresyon hastalarında sağlıklılara kıyasla anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bileşik travma toplam puanları da majör depresyon hastalarında anlamlı olarak artmış bulunmuştur ($p=0,04$).

Tablo 6 Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Uygulanan Ölçekler Açısından İstatistiksel Analizi

	Hasta Grubu (n=58)	Kontrol Grubu (n=58)	İstatistiksel Parametre t(df) / χ^2 (df)	p değeri
HAM-D 21 puanı, ort (SS)	24,6 (3,88)	-	-	-
SIGH-SAD atipi puanı, ort (SS)	7,89 (4,11)	-	-	-
SIGH-SAD 29 toplam puanı, ort (SS)	32,5 (5,06)	-	-	-
SIGH-SAD atipi indeksi, ort (SS)	23,5 (9,79)	-	-	-
Algılanan Stres Ölçeği, ort (SS)	41,81 (7,23)	20,25 (8,60)	-14,62 (110,75)	0,000
Travmatik Yaşatılar Ölçeği, ort (SS)	4,65 (3,11)	2,72 (3,05)	-3,37 (113,95)	0,001
Duygusal İhmal Bileşik Toplam Puanı, ort (SS)	2,83 (3,98)	1,34 (3,16)	-2,221 (108,39)	0,03
Duygusal İstismar Bileşik Toplam Puanı, ort (SS)	1,52 (2,94)	0,84 (2,37)	-1,35 (114)	0,18
Fiziksel İstismar Bileşik Toplam Puanı, ort (SS)	1,79 (3,23)	0,86 (2,47)	-1,75 (106,66)	0,08
Yaşam Tehditi, Ağrı, Bizar Cezalandırma Bileşik Toplam Puanı, ort (SS)	0,36 (1,46)	0,10 (0,45)	-1,29 (67,59)	0,20
Cinsel Taciz Bileşik Toplam Puanı, ort (SS)	0,24 (0,78)	0,22 (1,45)	-0,08 (114)	0,94
Cinsel İstismar Bileşik Toplam Puanı, ort (SS)	0,28 (0,81)	0,22 (0,78)	-0,24 (114)	0,81
0-6 Yaş Bileşik Travma Toplam Puanı, ort (SS)	0,98 (2,34)	0,79 (2,45)	-0,43 (114)	0,67
7-12 Yaş Bileşik Travma Toplam Puanı, ort (SS)	3,29 (4,12)	1,53 (3,54)	-2,46 (111,54)	0,01
13-18 Yaş Bileşik Travma Toplam Puanı, ort (SS)	2,74 (3,75)	1,28 (3,55)	-2,16 (113,64)	0,03
Bileşik Travma Toplam Puanı, ort (SS)	7,02 (8,72)	3,60 (9,11)	-2,06 (114)	0,04

Kısaltmalar: HAM-D 21: 21 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği, SIGH-SAD: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu, ort: ortalama, (df): serbestlik derecesi

Not: Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare sonuçları, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi sonuçları ve ilgili istatistik katsayıları verilmiştir

4.7 Sağlıklı Gönüllülerde Uygulanan Ölçek Puanları ile Yaş, Ortalama Aylık Gelir, Framingham Risk Skoru, Ortalama Sistolik Kan Basıncı, Ortalama Diastolik Kan Basıncı ve Beden Kitle İndeksi Arasındaki Korelasyonlara İlişkin Bulgular

Sağlıklı gönüllülerde ilk travmatik olay yaşı, travmatik yaşantılar ölçeği toplam puanı, duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel istismar, yaşamsal tehdit-ağrı-bizar cezalandırma, cinsel taciz, cinsel istismar toplam puanları, 0-6, 7-12, 13-18 yaş bileşik travma toplam puanları, bileşik travma toplam puanı, algılanan stres ölçeği ile yaş, ortalama aylık gelir, Framingham risk skoru, ortalama sistolik kan basıncı, ortalama diastolik kan basıncı ve beden kitle indeksi arasındaki korelasyonlara bakılmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar bulunmamıştır. Bu korelasyonlara dair detaylı bilgiler Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 5 Sağlıklı Kontrol Grubunda Psikometrik Ölçeklerle Kardiyovasküler Risk İlişkisi

	Yaş	Ortalama Aylık Gelir	LN_FRS	Ortalama SKB	Ortalama DKB	BKİ
HAMD-21	-	-	-	-	-	-
SIGH-SAD atipi indeksi	-	-	-	-	-	-
İlk Travmatik Olay	0,06	-0,31	0,15	0,03	0,13	-0,01
Yaşı						
Travmatik Yaşantılar Ölçeği Toplam Puanı	-0,01	0,05	-0,00	-0,09	-0,17	-0,08
Duygusal İhmal Bileşik Toplam Puanı	-0,02	-0,03	0,02	-0,01	-0,08	0,02
Duygusal İstismar Bileşik Toplam Puanı	-0,22	0,01	-0,11	-0,14	-0,10	-0,15
Fiziksel İstismar Bileşik Toplam Puanı	0,04	-0,07	0,11	0,06	-0,02	-0,04
Yaşam Tehditi, Ağrı, Bizar Cezalandırma Bileşik Toplam Puanı	0,10	-0,20	-0,07	0,01	-0,06	-0,08
Cinsel Taciz Bileşik Toplam Puanı	-0,15	-0,02	-0,11	-0,09	-0,05	0,00

Cinsel İstismar Bileşik	-0,15	-0,02	-0,11	-0,09	-0,05	0,00
Toplam Puanı						
0-6 Yaş Bileşik Travma	-0,04	-0,05	-0,00	-0,00	-0,08	0,04
Toplam Puanı						
7-12 Yaş Bileşik	-0,13	0,01	-0,05	-0,06	-0,07	-0,06
Travma Toplam Puanı						
13-18 Yaş Bileşik	-0,09	-0,09	-0,02	-0,08	-0,08	-0,09
Travma Toplam Puanı						
Bileşik Travma Toplam Puanı	-0,10	-0,04	-0,03	-0,06	-0,08	-0,05
Algılanan Stres Ölçeği	-0,07	-0,21	0,10	-0,04	0,12	-0,02

*p<0.05

**p < 0.01

Kısaltmalar: HAM-D 21: 21 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği, SIGH-SAD: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu, LN_FRS: Logaritmik Transforme Edilmiş Framingham Risk Skoru, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, BKİ: Beden Kitle İndeksi

4.8 Depresyon Hastalarında Uygulanan Ölçek Puanları ile Yaş, Ortalama Aylık Gelir, Framingham Risk Skoru, Ortalama Sistolik Kan Basıncı, Ortalama Diastolik Kan Basıncı ve Beden Kitle İndeksi Arasındaki Korelasyonlara İlişkin Bulgular

Depresyon hastalarında ilk travmatik olay yaşı, travmatik yaşantılar ölçeği toplam puanı, duygusal ihmal, duygusal istismar, fiziksel istismar, yaşamsal tehdit-ağrı-bizar cezalandırma, cinsel taciz, cinsel istismar toplam puanları, 0-6, 7-12, 13-18 yaş bileşik travma toplam puanları, bileşik travma toplam puanı, algılanan stres ölçeği ile yaş, ortalama aylık gelir, Framingham risk skoru, ortalama sistolik kan basıncı, ortalama diastolik kan basıncı ve beden kitle indeksi arasındaki korelasyonlara bakılmıştır.

Depresyon hastalarında SIGH-SAD atipi indeksi ile BKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (korelasyon katsayısı=0,32, $p=0.007$). Yaşam tehditi-ağrı-bizar cezalandırma bileşik toplam puanı ile ortalama aylık gelir (korelasyon katsayısı=0,37, $p=0,002$) ve transforme edilmiş Framingham risk skorları (korelasyon katsayısı=-0,25, $p=0,027$) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca cinsel istismar bileşik toplam puanı yüksekliğinin depresyon hastalarında daha düşük ortalama sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (korelasyon katsayısı=-0,13, $p=0,034$). Bu analizlere dair detaylı bilgiler Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 6 Majör Depresif Bozukluk Hasta Grubunda Psikometrik Ölçeklerle Kardiyovasküler Risk İlişkisi

	Yaş	Ortalama Aylık Gelir	LN_FRS	Ortalama SKB	Ortalama DKB	BKİ
HAMD-21	0,10	-0,28	0,04	0,06	0,08	-0,02
SIGH-SAD atipi indeksi	0,07	-0,00	0,14	-0,00	0,07	0,32**
İlk Travmatik Olay	-0,03	0,09	-0,03	0,02	-0,09	-0,06
Yaşı						
Travmatik Yaşantılar Ölçeği Toplam Puanı	0,02	-0,07	0,13	0,04	0,13	-0,01
Duygusal İhmal Bileşik Toplam Puanı	0,02	-0,19	0,01	0,02	0,07	0,20
Duygusal İstismar Bileşik Toplam Puanı	-0,10	-0,12	-0,10	-0,06	-0,04	-0,06
Fiziksel İstismar Bileşik Toplam Puanı	-0,02	-0,14	0,02	-0,11	-0,05	-0,02
Yaşam Tehditi, Ağrı, Bizar Cezalandırma Bileşik Toplam Puanı	-0,19	0,37**	-0,25*	-0,11	-0,03	-0,12
Cinsel Taciz Bileşik Toplam Puanı	-0,19	-0,16	-0,09	-0,19	-0,13	-0,18

Cinsel İstismar Bileşik	-0,05	-0,13	-0,03	-0,24*	-0,13	-0,17
Toplam Puanı						
0-6 Yaş Bileşik Travma	-0,09	-0,19	-0,11	-0,04	-0,07	0,16
Toplam Puanı						
7-12 Yaş Bileşik	-0,08	-0,12	-0,06	-0,04	0,01	0,04
Travma Toplam Puanı						
13-18 Yaş Bileşik	-0,06	-0,09	-0,04	-0,18	-0,04	0,12
Travma Toplam Puanı						
Bileşik Travma Toplam Puanı	-0,09	-0,15	-0,07	-0,11	-0,03	0,12
Algılanan Stres Ölçeği	0,02	-0,20	-0,03	0,10	0,14	-0,07

*p<0.05

**p < 0.01

Kısaltmalar: HAM-D 21: 21 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği, SIGH-SAD: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonu İçin Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu, LN_FRS: Logaritmik Transforme Edilmiş Framingham Risk Skoru, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, BKİ: Beden Kitle İndeksi

4.9 Depresyon Hastalarında Algılanan Stres Ölçeği ve Travmatik Yaşantılar Ölçeği Skorlarının HAM-D 21 ve SIGH-SAD Atipi İndeksi ile Korelasyonuna İlişkin Bulgular

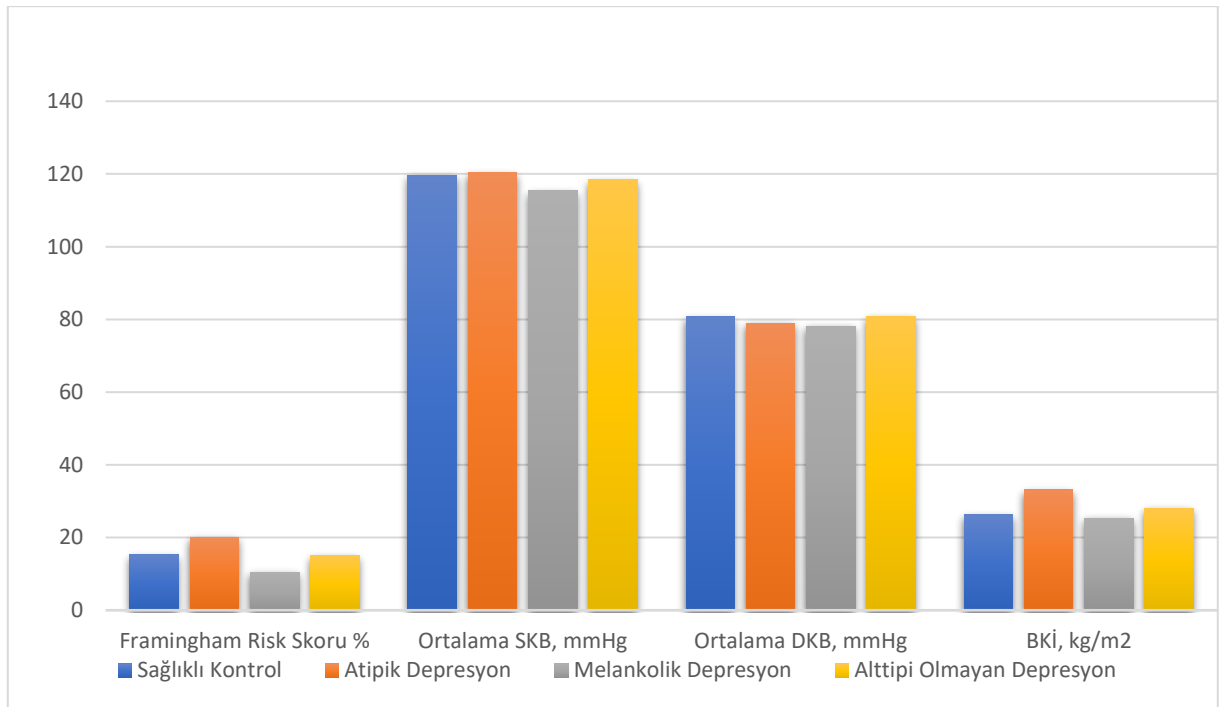
Depresyon hastalarında uygulanan algılanan stres ölçeği ve travmatik yaşantılar ölçeği puanlarının HAM-D 21 ve SIGH-SAD atipi indeksi ile korelasyonları incelendiğinde travmatik yaşantıların sayısını gösteren travmatik yaşantılar ölçeği toplam puanı ile SIGH-SAD atipi indeksi arasında pozitif ilişki olduğu gözlenmiştir (korelasyon katsayısı=0,26, p=0,03). Ayrıca fiziksel istismar toplam puanı (korelasyon katsayısı=0,31 p=0,01), 13-18 yaş bileşik travma toplam puanı (korelasyon katsayısı=0,34 p=0,00) ve bileşik travma toplam puanı (korelasyon katsayısı=0,25 p=0,03) ile SIGH-SAD atipi indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur.

Tablo 7 Majör Depresif Bozukluk Hasta Grubunda Travma ve Algılanan Stres Ölçeği Verilerinin HAMD-21 ve SIGH-SAD Atipi İndeksi ile Korelasyon Analizleri

	HAMD-21	SIGH-SAD atipi indeksi
İlk Travmatik Olay Yaşı	-0,06	-0,02
Travmatik Yaşantılar Ölçeği Toplam Puanı	0,02	0,26 *
Duygusal İhmal Bileşik Toplam Puanı	0,04	-0,15
Duygusal İstismar Bileşik Toplam Puanı	0,14	0,14
Fiziksel İstismar Bileşik Toplam Puanı	0,05	0,31*
Yaşam Tehditi, Ağrı, Bizar Cezalandırma Bileşik Toplam Puanı	-0,16	0,10
Cinsel Taciz Bileşik Toplam Puanı	-0,06	0,04
Cinsel İstismar Bileşik Toplam Puanı	-0,02	0,02
0-6 Yaş Bileşik Travma Toplam Puanı	0,06	0,06
7-12 Yaş Bileşik Travma Toplam Puanı	-0,02	0,18
13-18 Yaş Bileşik Travma Toplam Puanı	0,09	0,34**
Bileşik Travma Toplam Puanı	0,05	0,25*
Algılanan Stres Ölçeği	0,29*	-0,08

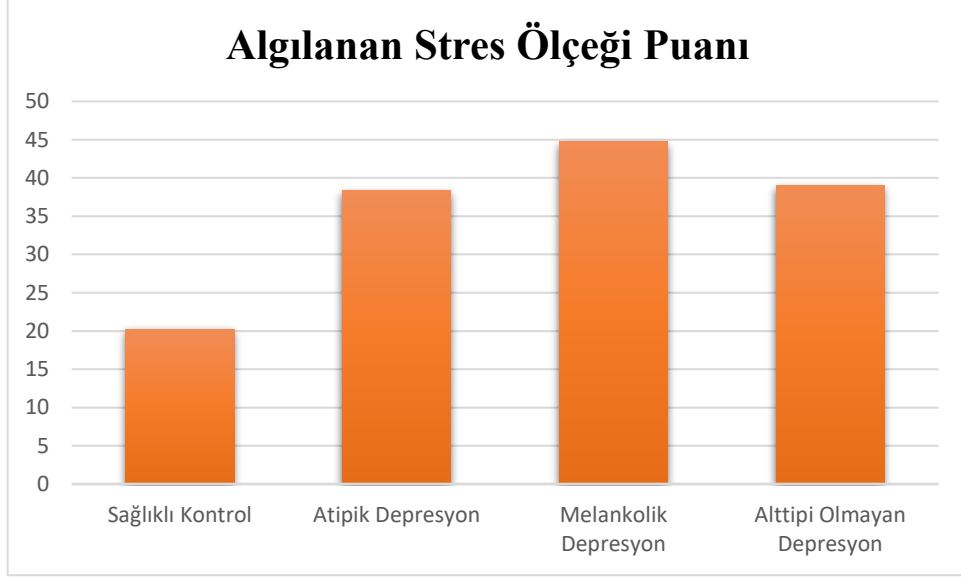
4.10 Depresyon Alt Tiplerinin Fiziksel Ölçümler, Framingham Risk Skoru ve Ölçek Puanları ile İlişkisine Dair Bulgular

Depresyon hastalarında depresyon alt tipleri ile ortalama sistolik kan basıncı ($p=0,80$), ortalama diastolik kan basıncı ($p=0,74$), Framingham Kardiyovasküler risk skoru ($p=0,60$) arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Atipik depresyon alt tipinde BKİ hem diğer depresyon alt tiplerine hem de sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($p=0,01$). Atipik depresyon grubunda melankolik depresyon ($p=0,02$) ve sağlıklı kontrollere ($p=0,046$) kıyasla BKİ’nde olan yükseklik diğer depresyon alt tiplerine göre istatistiksel açıdan daha belirgindir.



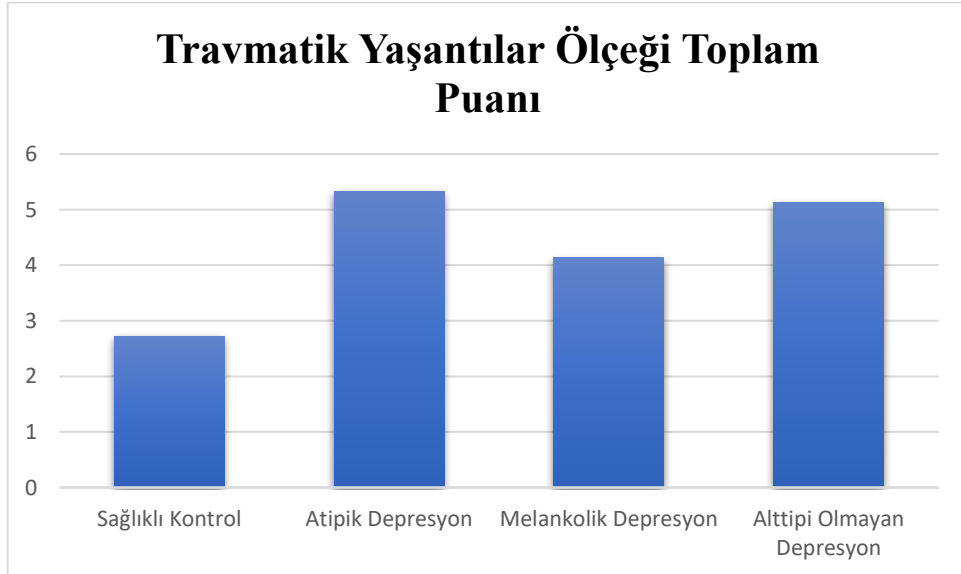
Şekil 4 Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Framingham Risk Skoru ve Fiziksel Ölçümler Açısından Karşılaştırılması

Tüm depresyon hastalarında algılanan stres ölçeği puanları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,00$). Atipik ($p=0,01$), melankolik ($p=0,00$) ve herhangi bir alt tip kriterini karşılamayan ($p=0,00$) gruplarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı yükseklikler saptanmıştır. Ancak depresyon alt tipleri arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.



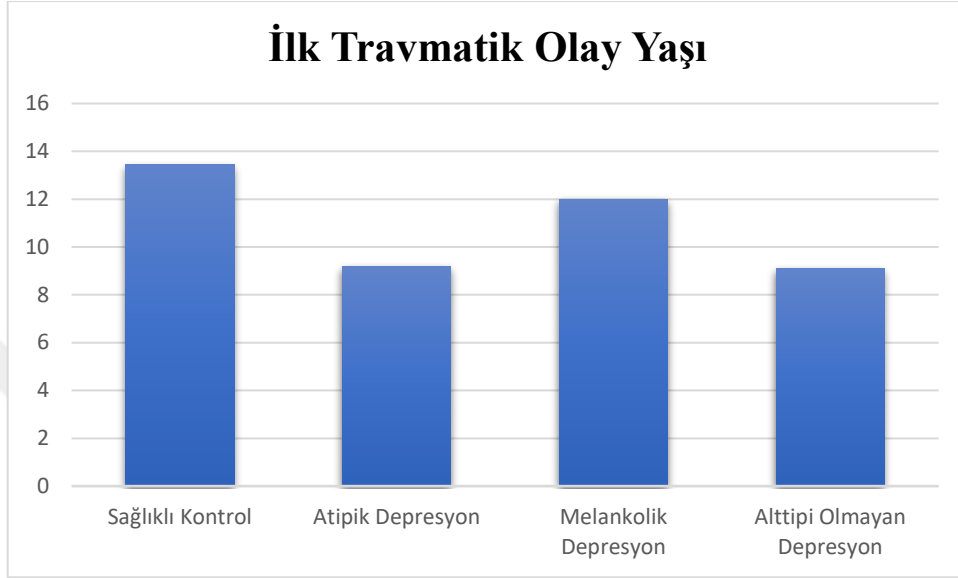
Şekil 5 Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Algılanan Stres Ölçeği Puanları Açısından Karşılaştırılması

Travmatik yaşantılar ölçeği toplam puanı depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yükseklik göstermektedir ($p=0,00$). Melankolik ($p=0,03$) ve herhangi bir alt tip kriterini karşılamayan ($p=0,01$) gruplarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı artış görülmüştür. Atipik depresyonda ise bu anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p=0,28$).

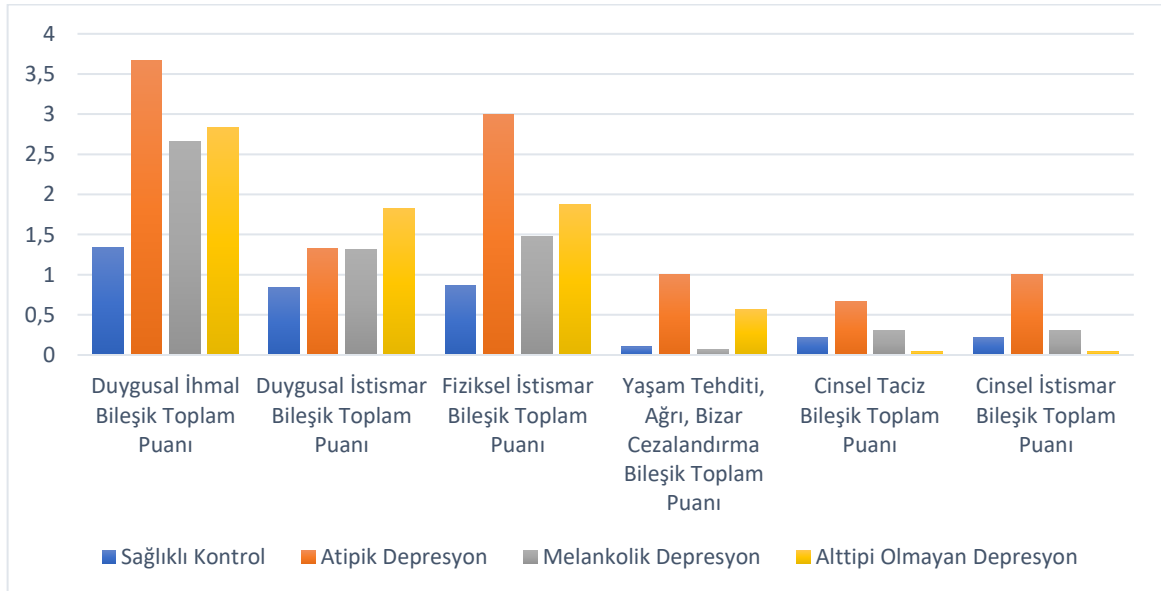


Şekil 6 Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Travmatik Yaşantılar Ölçeği Puanları Açısından Karşılaştırılması

Depresyon alt tipleri arasında ilk travmatik olay yaşı ($p=0,87$), duygusal ihmal ($p=0,10$), duygusal istismar ($p=0,17$), fiziksel istismar ($p=0,09$), yaşam tehditi-acı-bizar cezalandırma ($p=0,35$), cinsel taciz ($p=0,35$), cinsel istismar ($p=0,06$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

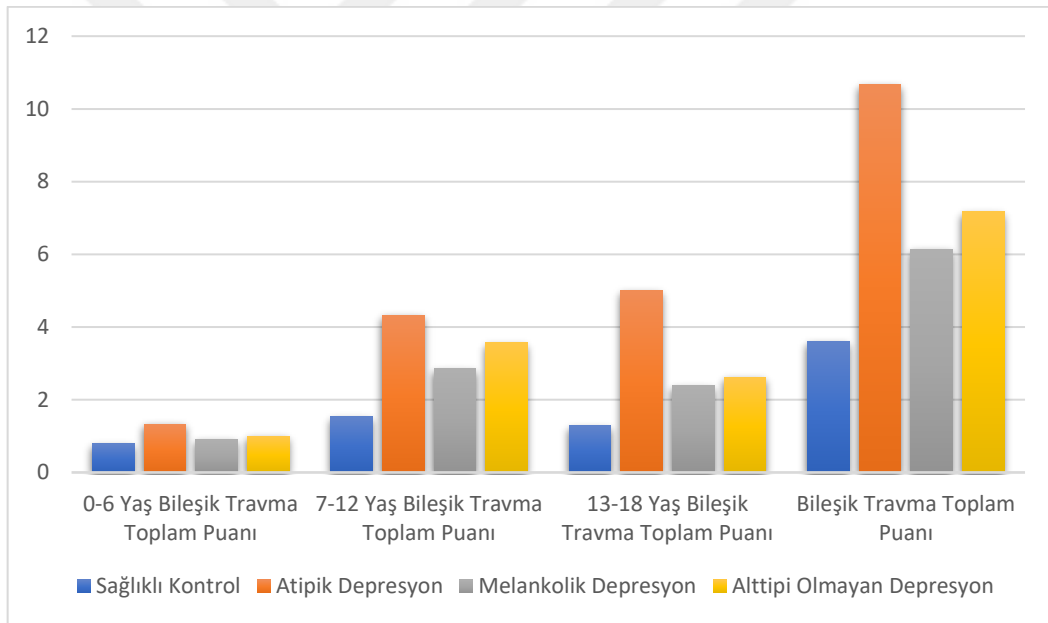


Şekil 7 Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun İlk Travmatik Olay Yaşı Açısından Karşılaştırılması



Şekil 8 Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Travma Alt Tipleri Açısından Kıyaslanması

Yaş aralıklarına göre toplam travma puanları ele alındığında 0-6 yaş toplam travma bileşik puanında depresyon alt tipleri arasında farklılık gözlenmemiştir ($p=0,53$). Ancak 7-12 yaş bileşik travma toplam puanı herhangi bir alt tipi karşılamayan depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). Aynı ilişki melankolik ($p=0,45$) ve atipik ($p=0,99$) depresyonun sağlıklı kontrollerle karşılaştırmasında gösterilememiştir. 13-18 yaş arası bileşik travma toplam puanı atipik depresyonda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derece yüksek bulunmuştur ($p=0,01$), ancak bu ilişki melankolik depresyon ($p=0,22$) ve herhangi bir alt tipi karşılamayan ($p=0,60$) grupta gösterilememiştir. Bileşik travma toplam puanı depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p=0,01$), ancak atipik ($p=0,07$), melankolik ($0,24$) ve herhangi bir alt tipi karşılamayan ($p=0,10$) depresyon ile sağlıklı kontroller arasında grupsal bir farklılık saptanmamıştır.



Şekil 9 Sağlıklı Kontrol ve Depresyon Alt Tiplerine Göre Kategorize Edilmiş Hasta Grubunun Yaş Aralıklarına Göre Travma Bileşik Puanları Açısından Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Dünya ve Türkiye’de yeti yitiminin ilk sıra sebebi olan kardiyovasküler hastalıklar ve yine yeti yitiminin sebepleri arasında üst sıralarda yer alan depresyon arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir ve 1900’lü yılların ortalarından itibaren bu alana olan ilgi gün geçtikçe artmıştır. Literatürde depresyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki

ilişkinin çift yönlü olduğu belirtilse bile, daha çok kardiyovasküler hastalıklarda depresyon sıklığını, depresyonun morbidite ve mortalite üzerine etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Depresyonun kardiyovasküler hastalık gelişim riskini ne kadar arttırdığı, hangi biyolojik mekanizmalarla bu etkiye neden olduğu ile ilişkili çok daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda depresyonda kardiyovasküler hastalık gelişimi için yaşam tarzı ve ilaç etkisi dışında, inflamasyon, HPA aksı disregülasyonu, otonom ve metabolik düzensizlikler, endotel hasarı vb biyolojik mekanizmalar daha sık ele alınmasına rağmen, özellikle depresyonun klinik özelliklerinin kardiyovasküler hastalık gelişimine etkisi üzerine kısıtlı sayıda ve kesitsel çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle bizim araştırmamızda depresyon tanısı almış ve henüz herhangi bir kardiyovasküler hastalık geçirmemiş kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla kardiyovasküler hastalık riski ve bu riske kronik stres yanıtının etkisi değerlendirilmiş, aynı zamanda depresyon hastalarının geçirilmiş depresif epizod sayısı, belirtilerin şiddeti, depresyon alt tipi vb klinik özellikleri de bu analizlere dahil edilmiştir. Böylece öncelikli olarak depresyon hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin ve bu ilişkide kronik stresin yerini saptamak amaçlanmış, elde edilecek verilerin vasküler depresyon kavramının anlaşılmasına yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllardaki araştırmalarda depresyon hastalarının KVH için sağlıklı kişilere göre 2-4 kat yüksek risk taşıdığı [122-125], depresyon tanısının miyokart infarktüsü sonrası istenmeyen sonuçları yaklaşık 4,5 kat, inme sonrası istenmeyen sonuçları yaklaşık 2,7 kat arttırdığı gösterilmiştir [123, 126].

Araştırmamızda 58 majör depresif bozukluk hastası, benzer yaş ve cinsiyetteki 58 sağlıklı kontrol ile kardiyovasküler risk değerlendirmesi için beden kitle indeksini temel alan 10 yıllık Framingham Kardiyovasküler Risk Skoru ile karşılaştırılmıştır. Literatürde belirtilenlerden farklı olarak depresyon hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun benzer kardiyovasküler risk taşıdığı, her iki grupta da çoğunluğun düşük ve orta risk sınıfında yer aldığı gösterilmiştir. Literatürde depresif epizod sayısının kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisine dair az sayıda çalışma bulunmaktadır ve geçirilmiş epizot sayısının artmasının kümülatif bir etki yaratıp yaratmadığı henüz netlik kazanmamıştır [121]. Ancak geçirilmiş depresif epizot sayısı ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren klinik araştırmalar da bulunmaktadır [151, 152]. Ayrıca subklinik aterosklerozun geçirilmiş depresif epizot sayısı ile ilişki olduğunu gösteren ikinci düzey kanıt değeri taşıyan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda tekrarlayan depresif epizot sayısı ile aterosklerotik plak

gelişimi arasındaki ilişki karotis ultrasonografisi, koroner ve aort bilgisayarlı tomografi incelemeleri ile doğrulanmıştır. Aynı çalışmalarda geçirilmiş bir majör depresif bozukluk epizodu aterosklerotik değişikliklerle ilişki bulunmamışken, aynı çalışmanın izleminde tekrarlayıcı depresyonu olan kadınlarda koroner arter kalsifikasyonunun daha hızlı progresyon gösterdiği tespit edilmiştir [153-155]. Yapılan bir araştırmada 3 veya daha fazla depresif epizot geçirmiş kişilerde kardiyovasküler hastalık ve depresif epizot sayısı kuvvetli şekilde ilişkili bulunmuştur [151]. Amerika’da yapılan kesitsel bir araştırmada hem tek hem de tekrarlayıcı depresyon ataklarının kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [156]. Ancak dördüncü düzeyde kanıt değerine sahip olan bu araştırmaya 60 yaş üzerindeki kişiler dahil edilmiştir bu nedenle zaten yaş ile birlikte KVH riski artmış bu popülasyon için elde edilen sonuçlarla doğru bir genelleme yapılamamaktadır. Bizim araştırmamızda grubun yarısının ilk atak depresyon hastalarından oluşması ve grubun geri kalanında çoğunlukla 1 eski depresif epizot öyküsü bulunmasının iki grup arasında kardiyovasküler risk arasında fark olmamasına neden olmuş olabileceği düşünülmüştür. Bu durum, çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlara da bir açıklık getirebilir. Birçok çalışmada hastalığın epizot sayısı ya da hastalıkla geçirilen toplam süre dikkate alınmadığından, örneklemelerin çoğu heterojen grupları incelemiştir. Bu anlamda çalışmamız, antidepresan kullanmayan, dolayısıyla depresif ataklarını ilk kez geçiren çok sayıda bireyden oluşmaktadır ve literatüre kardiyovasküler riskle depresyon arasındaki ilişkinin kolayca genellenmemesi gerektiğine dair ek bir bilgi sunmaktadır.

Depresyon süresi ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişkiye dair kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır, ancak bu yayınlardaki bilgiler çelişkiler içermektedir. Sadece bir klinik araştırmada depresif belirtilerin 30 günden uzun sürmesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif ilişki saptanmıştır, ancak depresif dönemin 180 günden uzun sürdüğü olgularda bu ilişki gösterilememiştir [157]. Depresif belirtilerin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini değerlendirmek için kullanılan özelliklerden birisi de depresyonun başlangıç yaşıdır. Genellikle 50 yaşın üzerinde yani geç başlangıçlı depresyonu olanlarda kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon ilişkili bulunmuştur. Yine vasküler depresyona ait klinik ve nöro-görüntüleme bulgularına bu yaş grubunda rastlanmıştır. Bu nedenle bu geç başlangıçlı hastaların depresyon ve kardiyovasküler hastalık için ortak bir biyolojik zemine sahip olabileceği düşünülmüştür [158]. Bizim hasta grubumuzda depresyon başlangıcı büyük oranda 50 yaşın altında yer almaktadır, bu neden kardiyovasküler riskin düşük olması şaşırtıcı

değildir. Bu bulgu aslında Alexopoulos'un vasküler depresyonu tanımlarken yaptığı ileri yaş tanımlamasını da destekler niteliktedir.

Depresyon özellikleri ile kardiyovasküler hastalık ilişkisine dair en kesin bilgi depresyon şiddeti ve KVH gelişimi arasındadır [121]. Yapılan araştırmalarda depresyon şiddetinin yeni başlangıçlı KVH ve KVH'larda kötü gidiş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [124, 157, 159-161]. 65 yaş üzerindeki kişilere CES-D ölçeği uygulanmış ve CES-D puanlarında her 5 ünitelik artış KVH geliştirme riskinde %15 artış ve KVH'a bağlı mortalitede %16'lık artış ile ilişkili bulunmuştur [161]. Framingham Kalp ve Çocuk Araştırmalarında CES-D'de her 10 ünitelik artışın inme riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı tespit edilmiştir, ancak bu etki 65 yaş altında gözlenmemiştir [124]. Bizim araştırmamızda HAM-D 21 ölçeği ile değerlendirilen depresyon şiddeti ve KVH riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının 43,62 olması, başlangıçta zaten HAM-D 21 ölçeğinden 18 puan ve üzerinde alan benzer şiddete sahip depresyon hastalarının çalışmaya dahil edilmesi depresyon şiddeti ile KVH riski arasında bir ilişki saptanmamasının nedeni olabilir. Önceki çalışmalarda depresyon şiddeti için daha hafif vakalar da dahil edilerek, depresyon şiddeti açısından daha geniş bir varyasyon sağlanmış ve bu sayede mümkün tüm veri analiz edilebilmiştir. Ancak çalışmamızda da gösterildiği üzere, depresyon şiddetiyle kardiyovasküler risk arasındaki ilişki, depresif epizot şiddeti zaten yüksek olan grup için geçerli olmayabilir.

Depresyon alt tiplerinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisine yönelik araştırmalar literatürde sınırlı sayıda mevcuttur ve depresyon alt tiplerinin belirlenmesindeki güçlükler, örneklem küçüklüğü, heterojen grupları içermesi, farklı metodolojiler kullanılması nedeni ile çelişkili sonuçlar taşımaktadır [162]. Ancak bazı araştırmalarda HPA aksı hiperaktivitesinin daha çok melankolik; inflamasyon ve metabolik anormalliklerin ise atipik depresyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır [163]. Metabolik riskin saptanmasında depresyon alt tiplerinin de belirlendiği bazı toplum temelli izlem araştırmalarında sadece atipik depresyon alt tipinde adipozite, BKİ, bel çevresi, total yağ kütlesi, kan şekeri artışında ve metabolik sendrom saptanmasında diğer depresyon alt tiplerine göre anlamlı yükseklik tespit edilmiştir [164, 165]. Depresyonu olmayan, 35-66 yaş arasındaki 1524 kişinin katıldığı 5,5 yıllık bir izlem çalışmasında yeni depresyon gelişimi öncesinde yüksek BKİ'ye sahip olmanın atipik depresyon, hipertansiyon yokluğu ve genç yaşta olmanın melankolik depresyon, yüksek yaşam olayları etkisine maruziyetin kategorize edilemeyen depresyon gelişimi ile ilişkili

olduğu saptanmıştır [166]. Bizim çalışmamızda 58 hastanın sadece 6 tanesi (%10,3) DSM-5'e göre atipik depresyon tanısı almıştır. Bu sayı azlığı her ne kadar depresyon alt tiplerinde kardiyovasküler hastalık gelişimini değerlendirmeyi sınırlandırsada, atipik depresyon alt tipinde BKİ hem diğer depresyon alt tiplerine hem de sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($p=0,01$). Ancak önceki yayındakine benzer şekilde kan basınçları ve depresyon alt tipleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Risk faktörü belirli bir hastalığın gelişmesinde kendisi ile nedensel ilişki kurulabilen ve değiştirildiği takdirde yarar sağlanabilen faktördür [167]. Risk hesaplama sistemlerinin çoğunluğu yaş ve cinsiyet gibi değiştirilemez faktörlere dayanmaktadır. Bizim çalışmamızda depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller arasında KVH riski açısından fark bulunmamasının nedenleri arasında kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için Framingham Risk Skoru'nun seçilmesi yer alabilir. Türkiye'de kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirmesi için pek çok dahili branş tarafından oluşturulan Kardiyovasküler Risk Platformu Ortak Bildirisi'ne göre Framingham Araştırması'nın verileri temel alınarak hazırlanan 2005 yılında kullanıma sunulmuş Joint British Society-2 (JBS-2) risk tablosunun kullanımı önerilmektedir [168]. Bu risk skorunun hesaplanmasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, total kolesterol/HDL oranı kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda uygulama kolaylığı ve uzun süredir kullanılıyor oluşu sebebi ile beden kitle indeksi temelli Framingham Risk Skoru uygulanmıştır. Ancak Framingham Risk Skoru diğer KVH riski hesaplama yöntemlerinde de olduğu gibi bazı kısıtlılıklar taşımaktadır. Bu kısıtlılıklar içerisinde en büyük sorun 10 yıllık risk hesaplamasından kaynaklanmaktadır. Gençlerde diğer risk faktörleri benzer veya daha kötü bile olsa yaş nedeni ile mutlak risk olduğundan düşük saptanmaktadır. Framingham Skoru ile KVH risk hesaplaması yapılan bir grupta kişiler 40-54 yaş ve 55-64 yaş şekilde gruplandığında genç grupta Framingham Risk Skoru sensitivitesinin belirgin olarak düştüğü gözlenmiştir, özellikle 55 yaş altı kadınlarda bu düşme çok daha belirgindir [169]. Özellikle genç kadın ve erkeklerden oluşan gruplarda Framingham Risk Skoru gerçek KVH riskini azımsayabilir. Örneğin; 35 yaşında, erkek, diyabeti mevcut, sigara içmeyen, hipertansiyonu olmayan, BKİ: 30 kg/m^2 , ortalama sistolik kan basıncı: 120 mmHg olan bir kişinin 10 yıllık KVH riski %5,6 saptanırken benzer risk faktörlerine sahip 55 yaşında bir kişinin 10 yıllık KVH riski %20,9 saptanmaktadır. Tüm risk cetvellerinde toplam KVH riskini arttıran en önemli etken yaşıdır. Bu nedenle artık kişinin kendi yaş grubu içerisindeki değerlendirmesini sunan rölatif risk hesaplaması ya da yaşam boyu risk hesaplaması önerilmektedir [168, 170].

JBS-2 risk hesaplama metodunun avantajı sadece mutlak riski değil göreceli riski de hesaplayabiliyor oluşudur. Bu özellik sayesinde genç hastalarda risk daha hesaplanabilmektedir. Bizim araştırmamız KVH riski için düşük sayılabilecek bir yaş ortalamasına sahiptir bu nedenle hem hasta hem de sağlıklı kontrollerde risk doğru hesaplanamamış olabilir.

Yaş kadar cinsiyet de kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde kısıtlılık yaratmaktadır. Mevcut Framingham Risk Hesaplama stratejilerinde yoğun risk faktörleri varlığında bile erkeklere kıyasla kadınlar düşük bir oranda yüksek risk kategorisinde yer almaktadır. Örneğin; diyabeti olmayan 70 yaş altındaki kadınların %92'si düşük risk spektrumunda yer almaktadır [170]. Yakın dönemde Framingham Risk Skoru kullanılarak Balçova'da yapılmış bir araştırmada 30-75 yaş arasında 10 yıllık KVH riski hesaplanmış, erkeklerde risk %13,4 kadınlarda ise %2,5 bulunmuştur [171]. Araştırmamızdaki katılımcıların hastalar grubunda %79,3 oranında kadın gönüllülerden oluştuğu göz önünde bulundurulduğunda KVH riskinin gerçekte olana kıyasla düşük olarak saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle daha fazla erkek katılımcının bulunduğu gruplar arasında değerlendirme yapılmasına ihtiyaç vardır.

Ülkemizde 1990-2008 yılları arasında yapılan TEKHARF çalışmasına göre koroner kalp hastalığına bağlı ölümler ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. 45-74 yaş arası koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oranları erkeklerde 1000 kişi yılında 7,64, kadınlarda 1000 kişi yılında 3,84'tür. Türkiye bu açıdan Avrupa ülkeleri arasındaki en yüksek riske sahip ülkeler içerisinde görülmektedir [172]. Ayrıca Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin koroner arter hastalarında yaşam tarzı, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımı üzerine yaptığı EUROASPIRE IV araştırmasında Türkiye'de indeks kardiyovasküler olay yaşı Avrupa'daki ülkelere oranlara anlamlı şekilde düşük saptanmıştır [173]. Bugüne kadar yapılan bazı araştırmalarda yüksek riskli bölge ve olgularda Framingham Risk Skoru ile KVH riski hesaplaması yapıldığında riskin gerçekten daha düşük saptanabildiği görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile kanıtlanmıştır. [174-176]. Bu durumun sebebinin yüksek riskli bölgelerde Framingham Risk Skoru ile saptanamayacak sosyoekonomik farklılıklar, beslenme alışkanlıkları, egzersiz sıklığı, çocukluktan itibaren gelişim şekli vb ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İskoçya'da yapılmış bir araştırmada yüksekten düşük sosyoekonomik düzeye sahip bölgelere doğru gidildikçe Framingham Risk Skoru'nun riski yeterince ön gördümediği ve gerçekte olandan düşük saptadığı bulunmuştur [177]. Benzer şekilde Yeni Zelanda'da Hindistanlı ve Avrupalı farklı etnik kökenlere sahip kişilerin katıldığı

ve Framingham Risk Skoru ile KVH riskinin değerlendirildiği bir çalışmada KVH riskinin yüksek ve sosyoekonomik seviyenin düşük olduğu grupta, KVH riskinin belirgin şekilde gerçekten düşük hesaplandığı gösterilmiştir [178]. Bu araştırma ve daha pek çok KVH riski hesaplama çalışmasında ulusal kardiyovasküler olay veya bu olaya bağlı ölüm oranları ve popülasyondaki risk faktörlerinin temsili ölçüm sonuçlarına dayanarak düzeltme yapılması önerilmektedir [179]. Bizim araştırmamızda depresyon hastalarında sosyoekonomik düzeyin önemli bir bileşeni olan aylık gelir sağlıklı kontrollere kıyasla düşük saptanmıştır. Ayrıca çalışmamız 2013 yılında KVH riskinin taranması için yapılan epidemiyolojik araştırmada KVH riskinin yüksek saptandığı bir bölge olan Balçova'da gerçekleştirilmiştir [171]. Bu nedenle sosyoekonomik düzey ve yüksek riskli bölge olmayı dikkate almadan yaptığımız KVH değerlendirmesi nedeni ile biz de depresyon grubunda KVH riskini gerçekte olandan düşük hesaplamış olabiliriz.

KVH değerlendirmesinde sosyal yoksunluk sorunu olan, santral tipte şişmanlığı bulunanlarda, sedanter yaşayanlarda, asemptomatik ateroskleroza olanlarda, böbrek fonksiyon bozukluğu bulunanlarda ve ailede erken KVH öyküsü olanlarda KVH riski mevcut olandan daha düşük hesaplanabilmektedir [167]. KVH riski hesaplama yöntemleri belli bir süre içinde meydana gelebilecek ciddi kardiyovasküler olay veya olaya bağlı mortalite ihtimalini ön gördürmektedir. Oysaki benzer risk faktörlerine bağlı gelişen aterosklerotik süreç çok daha genç yaşlarda başlar ve uzun bir süre klinik etkileri olan bir KVH gelişmez [180]. KVH riski hesaplama yöntemleri subklinik düzeyde ateroskleroza saptamada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle özellikle orta risk grubunda yer alan kişilerde biyolojik belirteçler ile risk faktörlerinin desteklenmesinin olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir [179, 181]. Koroner arter hastalığı, beyin damar hastalığı, periferik arter hastalığı şeklinde aterosklerotik bir hastalığa sahip olmak, tip 1 ve 2 diyabetes mellitus, hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı, total kolesterol/HDL oranının 6 ve üzerinde olması, diyabetik nefropati dahil kronik böbrek hastalığı, kalıtsal dislipidemi ve metabolik sendrom varlığı KVH için yüksek grubunu ifade etmektedir ve bu faktörlerden birisine sahip olan kişi için risk hesaplanmasına gerek yoktur. Araştırmamızda geçirilmiş kardiyovasküler hastalığı olanlar araştırmaya dahil edilmemiştir ancak diyabet durumuna ilişkin bilgiler gönüllülerin sözel beyanına dayanmaktadır, kan kolesterol ölçümleri yapılmamış ve metabolik sendrom kriterlerini karşılayıp karşılamadığı belirlenmemiştir. Bu nedenle araştırmada yüksek risk grubunda yer alabilecek durumdaki kişilerin atlanmış olma ihtimali bulunmaktadır. Bu

kardiyovasküler olay eş değeri durumlar içerisinde diyabet özellikle önem taşımaktadır. Prediyabetik ve tanı almamış diyabeti olan kişilerde depresyon prevalansı topluma göre yüksek saptanmıştır [182], genel popülasyonda tip 1 diyabette 3 kat tip 2 diyabette ise 2 kat fazla depresyon görülmektedir [183], ayrıca yapılan klinik araştırmalarda depresyonda tip 2 diyabet riskinin arttığı saptanmıştır [184]. Bizim araştırmamızda da depresyon ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptanan sosyoekonomik düzey düşüklüğünün hem depresyon hem de diyabet gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir [185, 186]. Diyabet ve depresyon arasındaki etkileşimi sağlayan ana sistemin kronik stres aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Kronik stres maruziyetinin HPA aksı aktivitesini arttırdığı, kronik hiperkortizolemi ve uzamış santral sinir sistemi aktivasyonunun inflamatuvar süreçlerin tetiğini çektiği, insülin direnci, visceral obezite, metabolik sendrom ve ateroskleroza yol açtığı düşünülmektedir [187, 188]. Ayrıca düşük risk saptanan gençlerde ani kardiyovasküler olay gelişimi sonrası yapılan incelemelerde olay öncesinde riskin gerçekten daha düşük saptanmasının nedenleri içerisinde tanı konmamış diyabetin varlığı ilk sırada yer almaktadır [180]. Çalışmamızda sözel beyana dayalı olarak kişilerin diyabet durumu kayıt altına alınmıştır. Diyabetin varlığının KVH riski hesaplamasında depresyonun etkisini maskeliyor olabileceği düşünülerek kardiyovasküler olay eş değeri diyabet dışlandıktan sonra analizler tekrarlanmıştır. Ancak yapılan analizlerde KVH riski ile depresyon arasında diyabet dışlandıktan sonra da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonucun hasta ve sağlıklı gönüllü grubunda toplam 11 diyabetik kişi bulunması ve bu nedenle sonucu anlamlı olarak açıklayamaması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca genel anlamda psikiyatri hastalarının hastalığın seyri, sosyoekonomik düzey, yeti yitimi gibi faktörlere bağlı olarak sağlık hizmetlerine ulaşmada genel topluma göre güçlük yaşadığı ve hekimler tarafından psikiyatrik hastalıklarda tıbbi sorunların daha çok göz ardı edildiği düşünüldüğünde hasta grubunda olası diyabet tanısının atlanmış olması muhtemeldir. Bu nedenle ileride yapılacak araştırmalarda kan şekeri düzeylerinin kontrolü yapılarak KVH riski değerlendirmesi yapılması daha kesin sonuçlara ulaşmayı sağlayacaktır.

Avrupa'da geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan SCORE KVH riski hesaplama sisteminde kolesterol kullanılarak yapılan ölçümlere kıyasla BKİ kullanılarak yapılan ölçümlerde düşük ve yüksek risk, orta risk grubuna göre daha iyi saptanmıştır [189]. Framingham Risk Skorlaması için kolesterol ve beden kitle indeksini temel alan yöntemlerin tutarlılığı yaklaşık %80 civarında olsa da yüksek, orta ve düşük risk

gruplarında temel alınan yöntem nedeni ile farklılık olup olmadığına ilişkin yayın bulunmamaktadır [150]. Kullandığımız bu yöntem nedeni ile bizim düşük ve orta riskte hastalarımızın bulunduğu grupta riski yanlış hesaplamış olabilme ihtimalimiz bulunmaktadır.

Asemptomatik kişilerde aile öyküsünde prematür KVH varlığı KVH riskinin değerlendirmesinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Prematür kardiyovasküler olay anne, baba, kardeş ve çocukları içeren birinci derece akrabalarda, genellikle 60 (bazı sistemlerde kadın için 65, erkek için 55) yaşın altında akut myokard infarktüsü, by-pass, peruktan koroner girişim, anjina ve anjina sırasında epikardiyal arterde %50 üzerinde stenoz vb majör kardiyovasküler olayların varlığı ile belirlenmektedir. Bizim araştırmamızda katılımcıların KVH açısından soy geçmişleri sorgulanırken sadece birinci derece akrabalarda geçirilmiş ciddi kardiyovasküler olay varlığı sorgulanmıştır. Olayların gerçekleştiği yaşlara dair elimizde veri bulunmamaktadır. Bunun da daha yüksek riskli olabilecek kişilerde riskin yanlışlıkla daha düşük hesaplanmasına neden olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda viseral yağlanmanın daha iyi bir göstergesi olan bel çevresinin de yapılacak KVH riski değerlendirmelerine eklenmesi önerilmektedir [170, 174].

Araştırmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde depresyon hastalarında algılanan stres ölçeği puanları sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [190, 191]. Ancak çoğu zaman saptananın aksine kadın ve erkekler arasında ölçek puanları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Benzer şekilde literatürle uyumlu olarak toplam travma sayısı, 7-12 yaş ve 13-18 yaş bileşik travma toplam puanları, bileşik travma toplam puanı depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller travma türleri açısından kıyaslandığında sadece duygusal ihmal ile depresyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanabilmiştir. 2001-2011 yılları arasındaki yayınların taranması ile oluşturulmuş bir derlemede erken dönem travmatik yaşam olaylarının erişkinlikte meydana gelebilecek psikiyatrik tabloları ön gördürebildiği ileri sürülmüş ve çocukluk çağı travmaları ile ilişkili olarak erişkin dönemde en çok depresyon ve anksiyete bozukluklarının görüldüğü belirtilmiştir. Fiziksel istismar, cinsel istismar ve kategorize edilmemiş ihmalin duygudurum ve anksiyete bozuklukları, duygusal istismarın kişilik bozuklukları ve şizofreni, fiziksel ihmalin kişilik bozuklukları ile daha kuvvetli şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır [192]. Bununla birlikte geçmiş dönemde yapılan araştırmalarda duygusal ihmalin depresif belirtiler ve majör depresif bozukluk

epizotları ile ilişkili olduğu pek çok yayında gösterilmiştir [193-195]. Ayrıca duygusal ihmalin erken depresyon başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu, depresyonun kronikleşmesi için önemli derecede etkili bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [192]. Hollanda'da gerçekleştirilen ve 2012 yılında yayınlanan NESDA çalışmasının 2 yıllık izlem sonuçlarında sadece duygusal ihmal, psikolojik ve fiziksel istismarın depresyon ve anksiyete belirtilerinin sürmesi ile ilişkili olduğu, cinsel istismar açısından böyle bir ilişkinin gözlenmediği belirtilmiştir [196].

Tüm depresyon tiplerinin çocukluk çağı travması ile ilişkili olmadığı, depresyonda saptanan bazı nöroendokrinolojik değişikliklerin ise çocukluk travması nedeni olduğu gösterilmiştir [197]. Depresyon alt tiplerinin travma ile ilişkisine dair yapılmış kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda genellikle DSM kriterlerine göre alt tip belirlenmesinden ziyade uyku ve iştah gibi artmış nörovejetatif belirtiler kullanılmıştır. DSM kriterlerine göre depresyon alt tipinin belirlendiği ve depresyon-travma ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma 2013 yılında yayınlanmıştır [198]. Hem nörovejetatif belirtilerde artış hem de DSM kriterlerinin kullanıldığı bu araştırmalarda depresyonun atipik özellikler göstermesi geçirilmiş travmalar ile ilişkili bulunmuştur [198-201]. Travma sonrası gelişen depresyon ve atipik depresyonda erken başlangıç, kronisite, yüksek komorbidite gibi benzer özelliklerin saptanması araştırmacıları nörobiyolojik temelleri araştırmaya sevk etmiştir. Kronik strese maruziyet sonrası gelişen travma sonrası depresyon ve atipik depresyonda HPA aksı baskılanması gözlenmiştir [198, 202, 203]. Bizim araştırmamızda klinik görüşmeci tarafından DSM-5 kriterlerine göre depresyon alt tipi belirlenmiş aynı zamanda tüm hastalara SIGH-SAD ölçeği uygulanmış ve atipi indeksleri hesaplanmıştır. Yapılan analizler sonucunda travmatik yaşantıların sayısı, fiziksel istismar bileşik travma toplam puanı, 13-18 yaş bileşik travma toplam puanı ve bileşik travma toplam puanı atipi indeksi ile pozitif korele saptanmıştır. Aynı ilişki atipik depresyon alt tipinde gösterilememiştir. Algılanan stres ölçeği puanları ise atipi indeksi ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle travmanın atipik depresyon gelişimine katkısının araştırılabilmesi için kronik stres yanıtını daha objektif değerlendirebilecek biyolojik belirteçlerle desteklenmiş araştırmalara gereksinim vardır.

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda genellikle travmatik olayın gerçekleştiği yaş değerlendirmeler sırasında ihmal edilmiştir. Çocukluk çağı travmaları için 15 veya 18 yaş altı travmatik olayların varlığı sorgulansa da çocukluk ve ergenlik dönemi içerisinde yaşa göre kategorizasyon yapan araştırmaların sayısı oldukça düşüktür. Travmatik

olayın gerçekleştiği yaşı not edildiği araştırmalarda yaş genellikle travmatik olaya maruziyetin süresinin hesaplanması için kullanılmıştır. Bizim araştırmamızda 0-6, 7-12 ve 13-18 yaş arasında gerçekleşen travmatik yaşam olayları için bileşik travma toplam puanları hesaplanmıştır. Depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller arasında 7-12 ve 13-18 yaş arasındaki travma skorları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. 0-6 yaş arasında böyle bir farkın gözlenmiyor oluşunun erken dönemdeki bu travmatik olayların hatırlanmasında daha ciddi bir günlük yaşanması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Geçmiş dönemde çocukluk çağı travmalarının KVH gelişimi üzerine etkisini inceleyen kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu konuda yapılmış araştırmalarda çocukluk çağı travmalarının artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [204-206]. Aynı zamanda mevcut KVH sahibi kişilerde geçmiş dönemde daha fazla travmatik olaya maruz kalmış olanlarda izlemde daha fazla beklenmedik kardiyovasküler olumsuz sonuç ile karşılaşmıştır [207]. Araştırmamızda sağlıklı kontroller ve depresyon hastalarında travmatik yaşantılar ile kardiyovasküler risk artışı arasında ilişki gösterilememiştir. Bu durumun kardiyovasküler hastalık riskinin düşük hesaplanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

5-16 yaş arasındaki bilinen hipertansiyonu olmayan çocukların dahil edildiği, 400'den fazla katılımcının yer aldığı, 20 yılı aşkın süre boyunca devam eden ve çocukluk çağı travmaları ile erişkin dönemdeki kan basıncı ilişkisini inceleyen bir araştırmada çocukluk çağında ciddi şekilde 4 defadan fazla travmaya maruz kalan kişilerde sosyoekonomik düzey ve medikal öyküden bağımsız olarak erişkin dönemde daha yüksek sistolik ve diastolik kan basınçları saptanmıştır [208]. Bu sonucun başka çalışmalarda da ileri sürülen çocukluk döneminde santral sinir sistemi, endokrin ve immun sistemin gelişmekte olması ile ilişkili olduğu, travma maruziyeti sonrasında HPA aksı, otonom sinir sistemi ve inflamatuvar yanıtın aşırı derece aktive olması sonucunda gerçekleştiği düşünülmüştür [209-211]. Bu sistemlerdeki aktivasyona bağlı BKİ artışının kan basıncında yüksekliklerin temel nedeni olabileceği düşünülmüş, ancak BKİ'ne göre düzeltme yapıldığında da anlamlı ilişki saptanmıştır. Çocukluk çağı travmalarının kan basıncı yüksekliğinde bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmüş ve bu düşünce geçmiş araştırmalarda travmada gözlenen endotelin-1 yükseklikleri ve reseptör değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir [212, 213]. Araştırmamızda karşıt şekilde ciddi bir travma türü olan cinsel istismar ile ortalama sistolik kan basıncı yükseklikleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır, bu durumun travma ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki u şeklindeki ilişkiden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Literatürle uyumlu şekilde bu hastalarda BKİ ve aylık gelir düzeyi ile travma skorları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda yaşam tehdidi-ağrı-bizar cezalandırma bileşik travma toplam puanlarının depresyon hastalarında Framingham Risk Skorları ile negatif, aylık gelir ile pozitif korelasyon gösterdiği gibi tesadüfi bulgulara rastlanmıştır.

6. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLIKLARI

Bu araştırmanın güçlü yanları majör depresif bozukluk tanısı almış, şu anki epizodu içerisinde ilaç kullanımı olmayan şiddetli depresyon hastalarından oluşmasıdır. Tanı aşamasında klinisyenler tarafından DSM-5'e göre depresyon alt tipleri titizlikle belirlenmiştir. Depresyon şiddetinin belirlenmesinde birçok çalışmadan farklı olarak SIGH-SAD görüşme kılavuzu kullanılmış, böylece hastalarda atipik depresyon tanısı almasalar bile atipik özellikleri yordayan SIGH-SAD aitipi indeksi hesaplanabilmiştir. Ayrıca kronik stres yanıtının bir yordayıcısı olan travmanın değerlendirilmesi sırasında hem travma türleri hem de yaş gruplarına göre bileşik travma toplam puanlarının hesaplanmasına olanak veren Travmatik Yaşantılar Ölçeği'nin kullanılmış olması geçmiş dönemdeki travmatik yaşam olaylarının ve çocukluk travmalarının detaylı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Çalışmamız hem depresyon hem de KVH prevalansının yüksek olduğu Türkiye'de henüz pek üzerinde durulmamış bir alan olan depresyon ve kardiyovasküler hastalık ilişkisine ışık tutar niteliktedir.

Araştırmamızın kısıtlılıkları arasında kesitsel bir dizayna sahip olması, düşük sayıda katılımcı içermesi ve katılımcıların büyük bir oranının kadınlardan oluşması sayılabilir. Aynı zamanda kullanım kolaylığı nedeni ile tercih edilen 10 yıllık Framingham Kardiyovasküler Risk hesaplaması yönteminin kullanılmış olmasının genç, yüksek kardiyovasküler riske sahip olabilecek bir topluluğa mensup, düşük sosyoekonomik düzeye sahip çalışma grubumuzda gerçek kardiyovasküler riskin doğru hesaplanamamış olmasına neden olmuş olabileceği düşünülmüştür. Hastaların tıbbi ek tanıları tamamen sözel beyanlarına dayanmaktadır, bu nedenle KVH riskini arttırabilecek henüz tanı almamış tıbbi durumları atlanması söz konusudur. Kronik stres yanıtını belirlemek için ise sadece Algılanan Stres Ölçeği ve Travmatik Yaşantılar Ölçeği kullanılmıştır.

7. SONUC VE ÖNERİLER

Araştırmamız depresyon ve kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğü ülkemiz için son derece büyük bir önem taşımaktadır. Genellikle kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde depresyonun varlığı ve etkilerinin incelendiği çalışma modellerine göre henüz KVH gelişmemiş depresif kişilerde KVH riskini araştırması yönünden güçlü bir araştırmadır. Çalışmamızda depresyon ve KVH riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ve bu durum oldukça spesifik bir alt grubu içerdiğinden, kardiyovasküler riskle depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendirirken yapılacak yanlış genellemelerin önüne geçilmesine katkı sağlamaktadır. İlerleyen dönemde yapılacak araştırmalarda KVH riskinin saptanmasında modifiye edilmiş, yaşam boyu veya rölatif riski saptayan yöntemlerin kullanılmasına ve çalışmaların daha büyük gruplara uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca bel çevresi, diyet ve egzersiz alışkanlıkları, yaşam şekli vb klasik risk hesaplanma yöntemlerinde bulunmayan özelliklerin sorgulanması gerekmektedir. KVH riskinin saptanmasında geleneksel risk hesaplama cetvellerinin yanı sıra biyolojik belirteç veya görüntüleme tekniklerinin kullanılması sonuçların genellenebilirliğini arttıracaktır.

Depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin incelenmesi sırasında bu ilişkinin sebebi olabilecek HPA aksı, inflamasyon, otonomik disregülasyon vb için biyolojik belirteç veya fiziksel ölçümlerin kullanılması hem vasküler depresyon hipotezinin anlaşılmasına ışık tutabilecek hem de klinikteki uygulanabilirliğini arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Association, A.P., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 5th Edition: DSM-5. 2003: American Psychiatric Association.
2. Kessler, R.C., et al., The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003. 289(23): p. 3095-105.
3. Nyman, E.S., et al., Interaction of early environment, gender and genes of monoamine neurotransmission in the aetiology of depression in a large population-based Finnish birth cohort. *BMJ Open*, 2011. 1(1): p. e000087.
4. Wittchen, H.U., et al., The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011. 21(9): p. 655-79.
5. Alexopoulos, G.S., et al., 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997. 54(10): p. 915-22.
6. Alexopoulos, G.S., et al., Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997. 154(4): p. 562-5.
7. Taylor, W.D., H.J. Aizenstein, and G.S. Alexopoulos, The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*, 2013. 18(9): p. 963-74.
8. Penninx, B.W., Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017. 74(Pt B): p. 277-286.
9. Naughton, M., T.G. Dinan, and L.V. Scott, Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease. *Handb Clin Neurol*, 2014. 124: p. 69-91.
10. Yuen, E.Y., J. Wei, and Z. Yan, Molecular and Epigenetic Mechanisms for the Complex Effects of Stress on Synaptic Physiology and Cognitive Functions. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017. 20(11): p. 948-955.
11. Kino, T., Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. *Front Physiol*, 2015. 6: p. 230.
12. Martinac, M., et al., Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder. *Acta Clin Croat*, 2014. 53(1): p. 55-71.

13. Gaete, H.P., Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis, Hair Cortisol and the Metabolic Syndrome. *Psychiatr Danub*, 2015. 27 Suppl 1: p. S504-5.
14. Stalder, T., et al., Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(6): p. 2573-80.
15. Claes, S.J., Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Ann Med*, 2004. 36(1): p. 50-61.
16. Holsboer, F., Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*, 2001. 62(1-2): p. 77-91.
17. O'Keane, V., T. Frodl, and T.G. Dinan, A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization. *Psychoneuroendocrinology*, 2012. 37(10): p. 1589-99.
18. Gao, W., et al., Quantitative analysis of steroid hormones in human hair using a column-switching LC-APCI-MS/MS assay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013. 928: p. 1-8.
19. Noppe, G., et al., LC-MS/MS-based method for long-term steroid profiling in human scalp hair. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015. 83(2): p. 162-6.
20. Staufenbiel, S.M., et al., Determinants of hair cortisol and hair cortisone concentrations in adults. *Psychoneuroendocrinology*, 2015. 60: p. 182-94.
21. Russell, E., et al., Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology*, 2012. 37(5): p. 589-601.
22. Wester, V.L. and E.F. van Rossum, Clinical applications of cortisol measurements in hair. *Eur J Endocrinol*, 2015. 173(4): p. M1-10.
23. Kessler, R.C. and E.J. Bromet, The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 2013. 34: p. 119-38.
24. Murray, C.J. and A.D. Lopez, Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 1996. 274(5288): p. 740-3.
25. Lopez, A.D. and C.C. Murray, The global burden of disease, 1990–2020. *Nature medicine*, 1998. 4(11): p. 1241.
26. Bakanlığı, S. and R.H.M. Mdrlğ, Türkiye hastalık yk alışması 2004. Ankara: Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Mdrlğ, 2006.
27. YALVAÇ, H.D., Depresyonun Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*, 2012. 5(2): p. 7.

28. Weissman, M.M., et al., Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 1996. 276(4): p. 293-9.
29. Kloze, M. and F. Jacobi, Can gender differences in the prevalence of mental disorders be explained by sociodemographic factors? *Arch Womens Ment Health*, 2004. 7(2): p. 133-48.
30. Çelik, F.H. and Ç. Hocoğlu, Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Journal of Contemporary Medicine*, 2016. 6(1): p. 51-66.
31. Topuzoglu, A., et al., The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *J Affect Disord*, 2015. 181: p. 78-86.
32. Ünal, B., et al., Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013.
33. Lehtinen, V. and M. Joukamaa, Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1994. 377: p. 7-10.
34. Doğan, O. and O. Doğan, Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi. 1995: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi.
35. Krishnan, V. and E.J. Nestler, The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008. 455(7215): p. 894-902.
36. Berton, O. and E.J. Nestler, New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*, 2006. 7(2): p. 137-51.
37. Stahl, S. and T. Alkın, Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. Nörobilimsel ve pratik uygulamalar, İstanbul Tıp Kitabevi, 2012. 1: p. 268-276.
38. Manji, H.K., et al., Signalling pathways in the brain: cellular transduction of mood stabilisation in the treatment of manic-depressive illness. *Aust N Z J Psychiatry*, 1999. 33 Suppl: p. S65-83.
39. Ruhe, H.G., N.S. Mason, and A.H. Schene, Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*, 2007. 12(4): p. 331-59.
40. Caspi, A., et al., Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003. 301(5631): p. 386-9.
41. Albayrak, E.Ö. and M.E. Ceylan, Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 2004. 17(1): p. 27-33.

42. Nicolaides, N.C., et al., Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 2015. 22(1-2): p. 6-19.
43. Charmandari, E., C. Tsigos, and G. Chrousos, Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*, 2005. 67: p. 259-84.
44. Lucassen, P.J., et al., Neuropathology of stress. *Acta Neuropathol*, 2014. 127(1): p. 109-35.
45. Carroll, G.C. Curtis, and J. Mendels, Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*, 1976. 33(9): p. 1039-44.
46. Bao, A.M., G. Meynen, and D.F. Swaab, The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*, 2008. 57(2): p. 531-53.
47. Holsboer, F., The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000. 23(5): p. 477-501.
48. Weber, B., et al., Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(3): p. 1133-6.
49. Rubin, R.T., et al., Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biol Psychiatry*, 1996. 40(2): p. 89-97.
50. Krishnan, K.R., et al., Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991. 72(2): p. 256-9.
51. Maes, M., et al., Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand*, 1998. 98(4): p. 328-35.
52. Beck-Friis, J., et al., Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*, 1985. 10(2): p. 173-86.
53. Zobel, A.W., et al., Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res*, 2001. 35(2): p. 83-94.
54. Gold, P.W. and G.P. Chrousos, Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 2002. 7(3): p. 254-75.
55. Stenzel, D. and W.B. Huttner, Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. *Front Neuroanat*, 2013. 7: p. 19.

56. Jackson, I.M., The thyroid axis and depression. *Thyroid*, 1998. 8(10): p. 951-6.
57. Fountoulakis, K.N., et al., Peripheral thyroid dysfunction in depression. *World J Biol Psychiatry*, 2006. 7(3): p. 131-7.
58. Joffe, R., Z. Segal, and W. Singer, Change in thyroid hormone levels following response to cognitive therapy for major depression. *Am J Psychiatry*, 1996. 153(3): p. 411-3.
59. Joffe, R.T., The thyroid axis and psychiatric illness. 1993: American Psychiatric Pub.
60. Joffe, R.T. and M. Marriott, Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *Am J Psychiatry*, 2000. 157(10): p. 1689-91.
61. Aronson, R., et al., Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 1996. 53(9): p. 842-8.
62. Baumgartner, A., Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2000. 3(2): p. 149-165.
63. Joffe, R.T., Is the thyroid still important in major depression? *J Psychiatry Neurosci*, 2006. 31(6): p. 367-8.
64. Douma, S.L., et al., Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *ANS Adv Nurs Sci*, 2005. 28(4): p. 364-75.
65. Chavez-Castillo, M., et al., Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines. *Adv Pharmacol Sci*, 2019. 2019: p. 7943481.
66. Grigoriadis, S. and S.H. Kennedy, Role of estrogen in the treatment of depression. *Am J Ther*, 2002. 9(6): p. 503-9.
67. Morrison, M.F., et al., Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry*, 2004. 55(4): p. 406-12.
68. Pearce, J., et al., Psychological effects of continuation versus discontinuation of hormone replacement therapy by estrogen implants: a placebo-controlled study. *J Psychosom Res*, 1997. 42(2): p. 177-86.
69. Jung, S.J., A. Shin, and D. Kang, Hormone-related factors and post-menopausal onset depression: results from KNHANES (2010-2012). *J Affect Disord*, 2015. 175: p. 176-83.
70. Brummelte, S. and L.A. Galea, Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav*, 2016. 77: p. 153-66.
71. Melcangi, R.C., L.M. Garcia-Segura, and A.G. Mensah-Nyagan, Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. *Cell Mol Life Sci*, 2008. 65(5): p. 777-97.

72. Ford, A.H., et al., Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: The Health In Men Study. *Psychoneuroendocrinology*, 2016. 64: p. 57-65.
73. Levitt, A.J. and R.T. Joffe, Total and free testosterone in depressed men. *Acta Psychiatr Scand*, 1988. 77(3): p. 346-8.
74. Rubin, R.T., R.E. Poland, and I.M. Lesser, Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression VIII. Pituitary-gonadal axis activity in male patients and matched control subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 1989. 14(3): p. 217-29.
75. Booth, A., D.R. Johnson, and D.A. Granger, Testosterone and men's depression: the role of social behavior. *J Health Soc Behav*, 1999. 40(2): p. 130-40.
76. Amiaz, R. and S.N. Seidman, Testosterone and depression in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008. 15(3): p. 278-83.
77. Davis, S.R. and J. Tran, Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metab*, 2001. 12(1): p. 33-7.
78. Miller, K.K., et al., Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women. *CNS Spectr*, 2009. 14(12): p. 688-94.
79. Mendlewicz, J., et al., Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985. 60(3): p. 505-12.
80. Linkowski, P., et al., 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 65(1): p. 141-52.
81. Sakkas, P.N., et al., Growth hormone secretion during sleep in male depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1998. 22(3): p. 467-83.
82. Ansseau, M., et al., Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br J Psychiatry*, 1988. 153: p. 65-71.
83. Smith, R.S., The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*, 1991. 35(4): p. 298-306.
84. Dantzer, R., et al., Molecular basis of sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci*, 1998. 856: p. 132-8.
85. De La Garza, R., 2nd, Endotoxin- or pro-inflammatory cytokine-induced sickness behavior as an animal model of depression: focus on anhedonia. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005. 29(4-5): p. 761-70.
86. Dantzer, R., Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clin*, 2006. 24(3): p. 441-60.

87. Dantzer, R., et al., From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008. 9(1): p. 46-56.
88. Miller, A.H., V. Maletic, and C.L. Raison, Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 2009. 65(9): p. 732-41.
89. Howren, M.B., D.M. Lamkin, and J. Suls, Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2009. 71(2): p. 171-86.
90. Dowlati, Y., et al., A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 2010. 67(5): p. 446-57.
91. Valkanova, V., K.P. Ebmeier, and C.L. Allan, CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*, 2013. 150(3): p. 736-44.
92. Capuron, L. and R. Dantzer, Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun*, 2003. 17 Suppl 1: p. S119-24.
93. Iwata, M., K.T. Ota, and R.S. Duman, The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*, 2013. 31: p. 105-14.
94. Schwartz, M., et al., How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? *J Neurosci*, 2013. 33(45): p. 17587-96.
95. Williard, C.V., Bioanalytical method transfer considerations of chromatographic-based assays. *Bioanalysis*, 2016. 8(13): p. 1409-13.
96. Frank, M.G., et al., Stress-induced neuroinflammatory priming: A liability factor in the etiology of psychiatric disorders. *Neurobiol Stress*, 2016. 4: p. 62-70.
97. Russo, S.J. and E.J. Nestler, The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2013. 14(9): p. 609-25.
98. Heshmati, M. and S.J. Russo, Anhedonia and the brain reward circuitry in depression. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2015. 2(3): p. 146-153.
99. Lutz, P.E. and B.L. Kieffer, Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends Neurosci*, 2013. 36(3): p. 195-206.
100. Scherrer, J.F., et al., Increased Risk of Depression Recurrence After Initiation of Prescription Opioids in Noncancer Pain Patients. *J Pain*, 2016. 17(4): p. 473-82.
101. Scherrer, J.F., et al., Prescription opioid analgesics increase the risk of depression. *J Gen Intern Med*, 2014. 29(3): p. 491-9.

102. Backstrom, T., et al., Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol*, 2014. 113: p. 88-94.
103. Schumacher, M., et al., Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol*, 2014. 113: p. 6-39.
104. Schiller, C.E., P.J. Schmidt, and D.R. Rubinow, Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014. 231(17): p. 3557-67.
105. Neumann, I.D. and R. Landgraf, Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci*, 2012. 35(11): p. 649-59.
106. Castren, E., Neurotrophins and psychiatric disorders. *Handb Exp Pharmacol*, 2014. 220: p. 461-79.
107. Chen, B., et al., Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*, 2001. 50(4): p. 260-5.
108. Karege, F., et al., Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*, 2002. 109(2): p. 143-8.
109. Eisch, A.J., et al., Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry*, 2003. 54(10): p. 994-1005.
110. Sen, S., R. Duman, and G. Sanacora, Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 2008. 64(6): p. 527-32.
111. Trullas, R. and P. Skolnick, Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*, 1990. 185(1): p. 1-10.
112. Gaupp, R., G.E. Berrios, and E. Pomarol-Clotet, Depressive states in old age. (Classic Text No. 42). *Hist Psychiatry*, 2000. 11(42 Pt 2): p. 213-25.
113. Sneed, J.R. and M.E. Culang-Reinlieb, The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011. 19(2): p. 99-103.
114. Emre SÖNmez, Y. and Ş.Ö. Erden Akı, Vasküler Depresyon. *Vascular Depression.*, 2013. 50(1): p. 1-8.
115. Astrom, M., R. Adolfsson, and K. Asplund, Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke*, 1993. 24(7): p. 976-82.
116. Boone, K.B., et al., Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol*, 1992. 49(5): p. 549-54.

117. Krishnan, K.R., J.C. Hays, and D.G. Blazer, MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997. 154(4): p. 497-501.
118. Krishnan, K.R., et al., Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*, 2004. 55(4): p. 390-7.
119. Alexopoulos, G.S., The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry*, 2006. 60(12): p. 1304-5.
120. Sneed, J.R., et al., The vascular depression subtype: evidence of internal validity. *Biol Psychiatry*, 2008. 64(6): p. 491-7.
121. Baune, B.T., et al., Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012. 34(5): p. 478-92.
122. Penninx, B.W., et al., Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 2001. 58(3): p. 221-7.
123. Halaris, A., Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017. 31: p. 45-70.
124. Salacyk, K.J., et al., Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 2007. 38(1): p. 16-21.
125. Alexopoulos, G.S., Depression and Cerebrovascular Disease: What is to be Done? *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017. 25(2): p. 129-130.
126. Eaton, W., J. Fogel, and H. Armenian, The consequences of psychopathology in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Medical and Psychiatric Comorbidity over the Life Span*, 2006. 2: p. 21-38.
127. Paz-Filho, G., J. Licinio, and M.L. Wong, Pathophysiological basis of cardiovascular disease and depression: a chicken-and-egg dilemma. *Braz J Psychiatry*, 2010. 32(2): p. 181-91.
128. Ramsay, D.S. and S.C. Woods, Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychol Rev*, 2014. 121(2): p. 225-47.
129. McEwen, B.S., Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 2004. 1032: p. 1-7.
130. Goldstein, D.S. and B. McEwen, Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress*, 2002. 5(1): p. 55-8.

131. Miller, G.E., E. Chen, and E.S. Zhou, If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*, 2007. 133(1): p. 25-45.
132. Matosin, N., C. Cruceanu, and E.B. Binder, Preclinical and Clinical Evidence of DNA Methylation Changes in Response to Trauma and Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2017. 1.
133. McEwen, B.S., Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2017. 1.
134. McEwen, B.S., Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*, 2008. 583(2-3): p. 174-85.
135. Ghiadoni, L., et al., Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 2000. 102(20): p. 2473-8.
136. Whitworth, J.A., G.J. Mangos, and J.J. Kelly, Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension*, 2000. 36(5): p. 912-6.
137. Falk, E., Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(8 Suppl): p. C7-12.
138. Bergheanu, S.C., M.C. Bodde, and J.W. Jukema, Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*, 2017. 25(4): p. 231-242.
139. DATA, D., Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. 1997: American Psychiatric Press, Washington.
140. Çorapçioğlu, A., et al., DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999. 12(4): p. 33-36.
141. Cohen, S., T. Kamarck, and R. Mermelstein, A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*, 1983: p. 385-396.
142. Eskin, M., et al. Algılanan Stres Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması: Güvenirlik ve Geçerlik Analizi. in *New/Yeni Symposium Journal*. 2013.
143. Williams, J., M. Link, and M. Terman, Instructions for the SIGH-SAD-SR, Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale—Seasonal Affective Disorder Version, Self-Rating Version. New York State Psychiatric Institute and Columbia University, New York, NY, USA, 1994.

144. Aydemir, Ö., A. Deveci, and İ. İçelli, Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Psychiatry in Türkiye*, 2006. 8(1).
145. Nijenhuis, E.R., O. Van der Hart, and K. Kruger, The psychometric characteristics of the Traumatic Experiences Checklist (TEC): First findings among psychiatric outpatients. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 2002. 9(3): p. 200-210.
146. Semiz, Ü.B., et al., Body dysmorphic disorder, trauma, and dissociation in patients with borderline personality disorder: a preliminary study. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2005. 15(2): p. 65-70.
147. Semiz, U.B., L. Inanc, and C.H. Bezgin, Are trauma and dissociation related to treatment resistance in patients with obsessive-compulsive disorder? *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2014. 49(8): p. 1287-1296.
148. D'Agostino, R.B., Sr., et al., Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart*, 2013. 8(1): p. 11-23.
149. D'Agostino, R.B., et al., General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation*, 2008. 117(6): p. 743-753.
150. Jones, C.A., et al., Framingham ten-year general cardiovascular disease risk: agreement between BMI-based and cholesterol-based estimates in a South Asian convenience sample. *PloS one*, 2015. 10(3): p. e0119183.
151. Surtees, P.G., et al., Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry*, 2008. 165(4): p. 515-23.
152. Kendler, K.S., et al., Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. 66(8): p. 857-63.
153. Jones, D.J., et al., Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. 60(2): p. 153-60.
154. Agatista, P.K., et al., Coronary and aortic calcification in women with a history of major depression. *Arch Intern Med*, 2005. 165(11): p. 1229-36.
155. Matthews, K.A., et al., Recurrent major depression predicts progression of coronary calcification in healthy women: Study of Women's Health Across the Nation. *Psychosom Med*, 2010. 72(8): p. 742-7.

156. Herbst, S., et al., Lifetime major depression is associated with coronary heart disease in older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*, 2007. 69(8): p. 729-34.
157. Scherrer, J.F., et al., A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med*, 2003. 65(4): p. 548-57.
158. Sneed, J.R., S.P. Roose, and H.A. Sackeim, Vascular depression: A distinct diagnostic subtype? *Biol Psychiatry*, 2006. 60(12): p. 1295-8.
159. Nicholson, A., H. Kuper, and H. Hemingway, Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, 2006. 27(23): p. 2763-74.
160. Wassertheil-Smoller, S., et al., Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systoloc Hypertension in the elderly). *Arch Intern Med*, 1996. 156(5): p. 553-61.
161. Wulsin, L.R., et al., Depressive symptoms, coronary heart disease, and overall mortality in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*, 2005. 67(5): p. 697-702.
162. Baune, B.T., et al., The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models. *Transl Psychiatry*, 2012. 2: p. e92.
163. Lamers, F., et al., Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*, 2013. 18(6): p. 692-9.
164. Lasserre, A.M., et al., Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry*, 2014. 71(8): p. 880-8.
165. Lasserre, A.M., et al., Prospective associations of depression subtypes with cardio-metabolic risk factors in the general population. *Mol Psychiatry*, 2017. 22(7): p. 1026-1034.
166. Rudaz, D.A., et al., Partially distinct combinations of psychological, metabolic and inflammatory risk factors are prospectively associated with the onset of the subtypes of Major Depressive Disorder in midlife. *J Affect Disord*, 2017. 222: p. 195-203.
167. Kültürsay, H., Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri. *Türk. Kardiyol. Dern. Arş*, 2011. 39: p. 6-13.
168. Güleç, S., Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. *Türk Kardiyol Dern. Arş*, 2009. 37: p. 3-5.

169. Ketola, E., T. Laatikainen, and E. Vartiainen, Evaluating risk for cardiovascular diseases—vain or value? How do different cardiovascular risk scores act in real life. *European journal of public health*, 2009. 20(1): p. 107-112.
170. Schlendorf, K.H., K. Nasir, and R.S. Blumenthal, Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Prev Med*, 2009. 48(2): p. 115-6.
171. Unal, B., et al., High prevalence of cardiovascular risk factors in a Western urban Turkish population: a community-based study. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013. 13(1): p. 9-17.
172. Onat, A., et al., Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 2009. 37(3): p. 155-160.
173. Tokgözoğlu, L., et al., EUROASPIRE-IV: Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin koroner arter hastalarında yaşam tarzı, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımı üzerine çalışması: Türkiye verileri. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017. 45(2): p. 134-144.
174. Pollin, I.S., et al., High prevalence of cardiometabolic risk factors in women considered low risk by traditional risk assessment. *J Womens Health (Larchmt)*, 2008. 17(6): p. 947-53.
175. Michos, E.D., et al., Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis. *Am Heart J*, 2005. 150(6): p. 1276-81.
176. Michos, E.D., et al., Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*, 2006. 184(1): p. 201-6.
177. Brindle, P.M., et al., The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract*, 2005. 55(520): p. 838-45.
178. Rabanal, K.S., et al., Performance of a Framingham cardiovascular risk model among Indians and Europeans in New Zealand and the role of body mass index and social deprivation. *Open Heart*, 2018. 5(2): p. e000821.
179. Cooney, M.T., A.L. Dudina, and I.M. Graham, Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(14): p. 1209-27.
180. Lee, G.K., et al., Framingham risk score inadequately predicts cardiac risk in young patients presenting with a first myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore*, 2010. 39(3): p. 163-7.

181. Cooney, M.T., et al., Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*, 2010. 122(3): p. 300-10.
182. Chen, S., et al., Association of depression with pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis. *Endocrine*, 2016. 53(1): p. 35-46.
183. Roy, T. and C.E. Lloyd, Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*, 2012. 142 Suppl: p. S8-21.
184. Nouwen, A., C.E. Lloyd, and F. Pouwer, Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Response to Mezuk et al. *Diabetes Care*, 2009. 32(5): p. e56; author reply e57.
185. Freeman, A., et al., The role of socio-economic status in depression: results from the COURAGE (aging survey in Europe). *BMC Public Health*, 2016. 16(1): p. 1098.
186. Agardh, E., et al., Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2011. 40(3): p. 804-18.
187. Badescu, S.V., et al., The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life*, 2016. 9(2): p. 120-5.
188. Kyrou, I. and C. Tsigos, Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol*, 2009. 9(6): p. 787-93.
189. Faeh, D., J. Braun, and M. Bopp, Body mass index vs cholesterol in cardiovascular disease risk prediction models. *Arch Intern Med*, 2012. 172(22): p. 1766-8.
190. Bergdahl, J. and M. Bergdahl, Perceived stress in adults: prevalence and association of depression, anxiety and medication in a Swedish population. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 2002. 18(5): p. 235-241.
191. Hewitt, P.L., G.L. Flett, and S.W. Mosher, The Perceived Stress Scale: Factor structure and relation to depression symptoms in a psychiatric sample. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 1992. 14(3): p. 247-257.
192. Carr, C.P., et al., The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis*, 2013. 201(12): p. 1007-20.
193. Hovens, J.G., et al., Childhood life events and childhood trauma in adult patients with depressive, anxiety and comorbid disorders vs. controls. *Acta Psychiatr Scand*, 2010. 122(1): p. 66-74.
194. Lang, A.J., et al., Adult psychopathology and intimate partner violence among survivors of childhood maltreatment. *J Interpers Violence*, 2004. 19(10): p. 1102-18.

195. Sareen, J., et al., Childhood adversity and perceived need for mental health care: findings from a Canadian community sample. *J Nerv Ment Dis*, 2005. 193(6): p. 396-404.
196. Hovens, J.G., et al., Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 2012. 126(3): p. 198-207.
197. Heim, C., et al., The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 2008. 33(6): p. 693-710.
198. Withers, A.C., J.M. Tarasoff, and J.W. Stewart, Is depression with atypical features associated with trauma history? *J Clin Psychiatry*, 2013. 74(5): p. 500-6.
199. Frank, E., et al., Life events and the research diagnostic criteria endogenous subtype. A confirmation of the distinction using the Bedford College methods. *Arch Gen Psychiatry*, 1994. 51(7): p. 519-24.
200. Parker, G., et al., Dysfunctional parenting: over-representation in non-melancholic depression and capacity of such specificity to refine sub-typing depression measures. *Psychiatry Res*, 1997. 73(1-2): p. 57-71.
201. Matza, L.S., et al., Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. 60(8): p. 817-26.
202. Carpenter, L.L., et al., Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry*, 2009. 66(1): p. 69-75.
203. Fries, E., et al., A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 2005. 30(10): p. 1010-6.
204. Dong, M., et al., Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation*, 2004. 110(13): p. 1761-6.
205. Spitzer, C., et al., Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: findings from the general population. *Psychosom Med*, 2009. 71(9): p. 1012-7.
206. Wilson, R.S., et al., Emotional neglect in childhood and cerebral infarction in older age. *Neurology*, 2012. 79(15): p. 1534-9.
207. Hendrickson, C.M., et al., Lifetime trauma exposure and prospective cardiovascular events and all-cause mortality: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med*, 2013. 75(9): p. 849-55.
208. Su, S., et al., Adverse childhood experiences and blood pressure trajectories from childhood to young adulthood: the Georgia stress and Heart study. *Circulation*, 2015. 131(19): p. 1674-81.

209. Danese, A. and B.S. McEwen, Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav*, 2012. 106(1): p. 29-39.
210. Danese, A., et al., Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(4): p. 1319-24.
211. Pervanidou, P. and G.P. Chrousos, Posttraumatic stress disorder in children and adolescents: neuroendocrine perspectives. *Sci Signal*, 2012. 5(245): p. pt6.
212. Loria, A.S., et al., Early life stress downregulates endothelin receptor expression and enhances acute stress-mediated blood pressure responses in adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010. 299(1): p. R185-91.
213. Su, S., et al., Adverse childhood experiences are associated with detrimental hemodynamics and elevated circulating endothelin-1 in adolescents and young adults. *Hypertension*, 2014. 64(1): p. 201-7.

EKLER:

Ek 1: Hasta Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu

HASTA GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: " Majör depresif bozuklukta kronik stres yanıtının kardiyovasküler risk ile ilişkisi "

Hastane veya Enstitü: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Size majör depresif bozukluk tanısı konmuş bulunmaktadır. Bu nedenle yukarıda adı bildirilen majör depresif bozukluk ile ilgili bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırmanın Amacı Nedir?

Majör Depresif Bozukluk ya da yaygın kullanılan adıyla depresyon; en az iki hafta süreyle hemen her gün, günün büyük bölümünde mutsuzluk, yaşamdan zevk alamama, isteksizlik gibi belirtilerin olduğu, kişinin günlük işlerini yapmasını engelleyen bir ruhsal hastalıktır. Depresyonun nedenlerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar bize depresyon ile kalp-damar hastalıkları arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ancak depresyon ile kalp-damar hastalıkları arasında nasıl bir ilişki olduğu halen net değildir. Bugün biliyoruz ki, sürekli stres altındaki bireylerde kalp-damar hastalığı riski ve depresyon riski artıyor olabilir.

Bu araştırmada depresyonu olan ve olmayan bireylerin, kalp-damar hastalıkları açısından risk durumlarını karşılaştırmayı ve süregiden stresin kalp-damar hastalığı ve depresyon arasındaki ilişkiyi nasıl etkilediğini araştırmayı hedefliyoruz.

Bu amaçla, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniğine başvuran 70 majör depresif bozukluk hastası ve 70 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamızın Ocak 2018'de başlaması ve Ocak 2019'da sonlanması beklenmektedir.

Nasıl Bir Uygulama Yapılacaktır?

- Öncelikle sizinle ilgili bazı genel ve sağlık bilgilerini görüşme yoluyla edinmeyi planlıyoruz. Bu görüşmeler, görüşme konusunda eğitim almış görüşmeciler tarafından yapılacaktır. Bu giriş görüşmesinde kimlik bilgilerinizin yanı sıra yaşadığınız bölge, eğitim durumunuz, maddi durumunuz, genel sağlık durumunuz, alışkanlıklarınız, geçmiş hastalık öykünüz ve ailenize yönelik bazı sorular sorulacaktır.
- Ardından görüşmeci psikiyatri hekimi tarafından depresyon şiddetinin saptanması için size bazı sorular yönetilerek ölçek doldurulacak, sonrasında sizden 2 adet toplam 47 sorudan oluşan ölçekleri kendinizin doldurması istenecektir. Bu görüşmelerin yaklaşık 1 saat sürmesi planlanmaktadır.

- Kalp-damar hastalığı riski ve stres düzeyinizin tespiti için bazı proteinlerin seviyesini incelemek amacıyla kolunuzdan 2 farklı tüpe toplam 12 ml (yaklaşık 3 tatlı kaşığı) kan alınacaktır.
- Standart kan alma işlemi ile ilgili risklerin dışında herhangi bir risk bulunmamaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, kan alınan yerde ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Kan alma işlemi uzman hekim gözetiminde ve deneyimli bir hemşire tarafından gerçekleştirilecek, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.
- Süregiden stres düzeyinizin tespiti için saç örneğinizden kortizol düzeyinizi tespit etmeyi planlıyoruz. Oldukça yeni olan bu yöntemle, sadece o anlık stres seviyeniz değil, geçmiş 6 ayınıza dönük stres düzeyinizi tahmin etmek mümkün olmaktadır. Bu amaçla başınızın arka orta bölümünden yaklaşık 3 mm çapında ve 3 cm uzunluğunda saç kesimi yapılacaktır. Saç kesimi cerrahi makas ile kafa derisine en yakın olacak şekilde deneyimli hekimler tarafından gerçekleştirilecektir. Bu işlem sonrasında sadece kesim yapılan bölgede geçici bir saçsızlık görülecektir, uygulama sırasında ve sonrasında herhangi bir ağrı oluşmayacaktır. Saçın ayda ortalama 1 cm uzadığı düşünüldüğünde bu saçsız alan kısa sürede saç ile kaplanacaktır, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.
- Alınan saç ve kan örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü laboratuvarlarında saklanacak ve tüm örnekler toplandığında analiz edilecektir.
- Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecektir.
- Bu çalışmaya katılmanız, gelecekteki tıbbi bakımınızı herhangi bir şekilde etkilemeyecektir.
- Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, sizden de hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçmeniz durumunda herhangi bir olumsuzluk ya da yaptırım ile kesinlikle karşılaşmayacaksınız.
- Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir.
- Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.
- Kan örnekleriniz daha sonra başka araştırmalarda kullanılma ihtimaline karşı saklanması ya da saklanmaması kararı size bırakılmıştır. Buna dair onamınızı aşağıda Evet-Hayır kutucuklarını işaretleyerek belirtebilirsiniz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda 0 553 678 13 22 numaralı telefondan Dr. Bilge Targıtay'a ulaşabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Vereceğim kan örneklerinin ve bilgilerin:

- | | Evet | Hayır |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ✓ <i>Bu çalışmada ve bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ✓ <i>Bu çalışmada ve tekrar iznimi almak şartı ile bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ✓ <i>Sadece bu araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Hastanın,

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Araştırmayı Yapan Araştırmacının;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Ek 2: Sağlıklı Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: " Majör depresif bozuklukta kronik stres yanıtının kardiyovasküler risk ile ilişkisi "

Hastane veya Enstitü: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Sizi yukarıda adı bildirilen majör depresif bozukluk ile ilgili bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırmanın Amacı Nedir?

Majör Depresif Bozukluk ya da yaygın kullanılan adıyla depresyon; en az iki hafta süreyle hemen her gün, günün büyük bölümünde mutsuzluk, yaşamdan zevk alamama, isteksizlik gibi belirtilerin olduğu, kişinin günlük işlerini yapmasını engelleyen bir ruhsal hastalıktır. Depresyonun nedenlerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar bize depresyon ile kalp-damar hastalıkları arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ancak depresyon ile kalp-damar hastalıkları arasında nasıl bir ilişki olduğu halen net değildir. Bugün biliyoruz ki, sürekli stres altındaki bireylerde kalp-damar hastalığı riski ve depresyon riski artıyor olabilir.

Bu araştırmada depresyonu olan ve olmayan bireylerin, kalp-damar hastalıkları açısından risk durumlarını karşılaştırmayı ve süregiden stresin kalp-damar hastalığı ve depresyon arasındaki ilişkiyi nasıl etkilediğini araştırmayı hedefliyoruz.

Bu amaçla, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniğine başvuran 70 majör depresif bozukluk hastası ve 70 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamızın Ocak 2018'de başlaması ve Ocak 2019'da sonlanması beklenmektedir.

Nasıl Bir Uygulama Yapılacaktır?

- Öncelikle sizinle ilgili bazı genel ve sağlık bilgilerini görüşme yoluyla edinmeyi planlıyoruz. Bu görüşmeler, görüşme konusunda eğitim almış görüşmeciler tarafından yapılacaktır. Bu giriş görüşmesinde kimlik bilgilerinizin yanı sıra yaşadığınız bölge, eğitim durumunuz, maddi durumunuz, genel sağlık durumunuz, alışkanlıklarınız, geçmiş hastalık öykünüz ve ailenize yönelik bazı sorular sorulacaktır.
- Ardından görüşmeci psikiyatri hekimi tarafından depresyon şiddetinin saptanması için size bazı sorular yönetilerek ölçek doldurulacak, sonrasında sizden 2 adet toplam 47 sorudan oluşan ölçekleri kendinizin doldurması istenecektir. Bu görüşmelerin yaklaşık 1 saat sürmesi planlanmaktadır.

- Kalp-damar hastalığı riski ve stres düzeyinizin tespiti için bazı proteinlerin seviyesini incelemek amacıyla kolunuzdan 2 farklı tüpe toplam 12 ml (yaklaşık 3 tatlı kaşığı) kan alınacaktır.
- Standart kan alma işlemi ile ilgili risklerin dışında herhangi bir risk bulunmamaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, kan alınan yerde ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Kan alma işlemi uzman hekim gözetiminde ve deneyimli bir hemşire tarafından gerçekleştirilecek, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.
- Süregiden stres düzeyinizin tespiti için saç örneğinizden kortizol düzeyinizi tespit etmeyi planlıyoruz. Oldukça yeni olan bu yöntemle, sadece o anlık stres seviyeniz değil, geçmiş 6 ayınıza dönük stres düzeyinizi tahmin etmek mümkün olmaktadır. Bu amaçla başınızın arka orta bölümünden yaklaşık 3 mm çapında ve 3 cm uzunluğunda saç kesimi yapılacaktır. Saç kesimi cerrahi makas ile kafa derisine en yakın olacak şekilde deneyimli hekimler tarafından gerçekleştirilecektir. Bu işlem sonrasında sadece kesim yapılan bölgede geçici bir saçsızlık görülecektir, uygulama sırasında ve sonrasında herhangi bir ağrı oluşmayacaktır. Saçın ayda ortalama 1 cm uzadığı düşünüldüğünde bu saçsız alan kısa sürede saç ile kaplanacaktır, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.
- Alınan saç ve kan örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü laboratuvarlarında saklanacak ve tüm örnekler toplandığında analiz edilecektir.
- Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecektir.
- Bu çalışmaya katılmanız, gelecekteki tıbbi bakımınızı herhangi bir şekilde etkilemeyecektir.
- Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, sizden de hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçmeniz durumunda herhangi bir olumsuzluk ya da yaptırım ile kesinlikle karşılaşmayacaksınız.
- Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir.
- Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.
- Kan örnekleriniz daha sonra başka araştırmalarda kullanılma ihtimaline karşı saklanması ya da saklanmaması kararı size bırakılmıştır. Buna dair onamınızı aşağıda Evet-Hayır kutucuklarını işaretleyerek belirtebilirsiniz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda 0 553 678 13 22 numaralı telefondan Dr. Bilge Targıtay'a ulaşabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Vereceğim kan örneklerinin ve bilgilerin:

✓ *Bu çalışmada ve bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.*

Evet **Hayır**

✓ *Bu çalışmada ve tekrar iznimi almak şartı ile bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.*

✓ *Sadece bu araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.*

Sağlıklı gönüllünün,

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Araştırmayı Yapan Araştırmacının;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Ek 3: Veri Kayıt Formu



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Vasküler Depresyon Çalışması

BARKOD

Ad Soyad: _____

Telefon numarası (tercihen cep telefonu numarası):

a) Kendisi: _____

b) Yakını: _____

Ev Adresi: _____

Elektronik posta adresi: _____

VERİ KAYIT FORMU

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	
sd1. Yaş	
sd2. Cinsiyet	0 Erkek 1 Kadın
sd3. Medeni durum	0 Bekar, partnersiz 1 Bekar, partneri var 2 Evli 3 Dul/boşanmış
sd4. Çocuk sayısı	
sd5. Eğitim süresi (yıl)	
sd6. Hane içi toplam aylık gelir	
sd7. Hanede geliri paylaşan kişi sayısı	

DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ	
Miyokart infarktüsü (Yeti yitimine yol açmamışsa dışlama kriteri olarak kullanılmaz)	0 Yok 1 Var 2 Var, yeti yitimi yok
Anjina (Yeti yitimine yol açmamışsa dışlama kriteri olarak kullanılmaz)	0 Yok 1 Var 2 Var, yeti yitimi yok
İnme (Yeti yitimine yol açmamışsa dışlama kriteri olarak kullanılmaz)	0 Yok 1 Var 2 Var, yeti yitimi yok
Geçici istemik atak (Yeti yitimine yol açmamışsa dışlama kriteri olarak kullanılmaz)	0 Yok 1 Var 2 Var, yeti yitimi yok
Cushing hastalığı	0 Yok 1 Var
Addison hastalığı	0 Yok 1 Var
Crohn hastalığı	0 Yok 1 Var
Ülseratif kolit	0 Yok 1 Var
Glomerülonefrit	0 Yok 1 Var
Multiple skleroz	0 Yok 1 Var
Romatoid artrit	0 Yok 1 Var
Sistemik lupus eritamatozus	0 Yok 1 Var
Vaskülit	0 Yok 1 Var
İnflamatuar spondiloartropati	0 Yok 1 Var
Astım	0 Yok 1 Var
Psöriazis	0 Yok 1 Var

Liken planus	0 Yok	1 Var
Pemfigus	0 Yok	1 Var
Aktif kanser	0 Yok	1 Var
Gebelik veya emzirme durumu	0 Yok	1 Var
Aktif enfeksiyon belirtileri	0 Yok	1 Var
Son 1 ay içinde psikotrop ilaç kullanımı (Benzodiyazepin ya da antihistaminik dışı)	0 Yok	1 Var
Sistemik ve topikal steroid, immünomodilatör, anti-koagülan ve anti-agregan ilaç kullanımının bulunması	0 Yok	1 Var
Alopezi varlığı (Saç örneği vermesine engel olacak biçimde)	0 Yok	1 Var
Görme-ışıtme engeli	0 Yok	1 Var
İleri derece mental retardasyon, bilişsel bozukluk	0 Yok	1 Var
Okur-yazarlık	0 Yok	1 Var
Diğer		

- Akut enfeksiyon belirtileri ya da yeti yitimine yol açmayan vasküler patoloji dışındaki hastalıklardan herhangi biri mevcutsa kişi çalışmaya dahil edilmemelidir. Görüşme bu noktada sonlandırılmalıdır.
- Akut enfeksiyon varlığında, enfeksiyon sonlandıktan sonra çalışmaya dahil edilme konusunda görüşülmelidir.
- Yeti yitimine yol açmayan vasküler patoloji varlığında çalışmaya dahil edilebilir.

TIBBİ ÖZGEÇMİŞ	
tozg1. Diabetes Mellitus	0 Yok 1 Var, oral antidiyabetik kullanımı mevcut 2 Var, insülin kullanımı mevcut 3 Var, ilaç kullanmıyor
tozg2. Hipertansiyon	0 Yok 1 Var, ilaç kullanımı mevcut 2 Var, ilaç kullanmıyor
tozg3. Diğer tıbbi hastalıklar	
tozg4. Aktif OKS Kullanımı	0 Yok 1 Var 8 Soru uygulanamaz
tozg5. Aktif hormon replasman tedavisi kullanımı	0 Yok 1 Var 8 Soru uygulanamaz
tozg6. Menapoz	0 Yok 1 Var 8 Soru uygulanamaz
tozg7. Adetleri düzenli mi?	0 Evet 1 Hayır 8 Soru uygulanamaz
tozg8. Son adet tarihi (gg/aa/yyyy)	___/___/_____ 8 Soru uygulanamaz

ALİŞKANLIKLAR	
alis1. Sigara/tütün kullanımı	0 Hiç içmemiş 1 Geçmiş içici (_____ paket/yıl) 2 Aktif içici (_____ paket/yıl)
alis2. Alkol	0 Kullanmıyor 1 Sosyal içici 2 Bağımlılık ya da problemli alkol kullanımı (kadınlar için haftada 7, erkekler için haftada 14 standart içkinin üzeri)
alis3. Madde kullanımı	0 Yok 1 Var

AİLE ÖYKÜSÜ

soyg1. 1.derece akrabalarda psikiyatrik hastalık	0 Yok 1 Var (_____)
soyg2. 1.derece akrabalarda kardiyolojik/ serebrovasküler hastalık	0 Yok 1 Var

PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

ptani1. SCID-I görüşmesi sonrası <u>şu anda</u> mevcut psikiyatrik tanılar	ptani2. SCID-I görüşmesi sonrası <u>geçmiş</u> <u>dönemdeki</u> psikiyatrik tanılar
ptani1_1.	ptani2_1.
ptani1_2.	ptani2_2.
ptani1_3.	ptani2_3.
ptani1_4.	ptani2_4.
ptani1_5.	ptani2_5.
ptani3. İlk depresif epizod tarihi (gg/aa/yyyy)	
ptani4. Geçirilmiş depresif epizod sayısı	
ptani5. Geçmiş epizodlarda tedavi öyküsü	0 Yok 1 Var 1a ilaç 1b psikoterapi 1c EKT 1d Diğer
ptani6. Psikiyatri servisi hospitalizasyonu sayısı	
ptani7. Son depresif epizod başlangıç tarihi	___/___/_____
ptani8. Son depresif epizod alt tipi	0 Yok 1 Bunaltılı-sıkıntılı 2 Karma özellikler gösteren 3 Melankolik özellikler gösteren 4 Atipik özellikler gösteren 5 Psikoz özellikleri gösteren 6 Katatoni ile giden 7 Doğum zamanı (peripartum) başlayan 8 Mevsimsel örüntü gösteren

SCID – I DEPRESİF EPİZOD SEMPTOMLARI

Majör Depresif Epizod		
A1. Depresif duygudurum	0 Yok	1 Var
A2. İlgı kaybı ya da zevk alamama	0 Yok	1 Var
A3. Kilo kaybı/iştah azlığı	0 Yok	1 Var
A4. Kilo alma/iştah kaybı	0 Yok	1 Var
A5. Uyku azlığı	0 Yok	1 Var
A6. Uyku artışı	0 Yok	1 Var
A7. Psikomotor ajitasyon	0 Yok	1 Var
A8. Psikomotor retardasyon	0 Yok	1 Var
A9. Yorgunluk/enerji kaybı	0 Yok	1 Var
A10. Değersizlik/suçluluk	0 Yok	1 Var
A11. Düşünme yetisinde azalma/kararsızlık	0 Yok	1 Var
A12. Ölüm düşünceleri/intihar girişimi/planı	0 Yok	1 Var

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, KAN BASINCI, VÜCUT SICAKLIĞI	
apom1. Boy	
apom2. Ağırlık	
apom3. BKİ (beden kitle indeksi)	
apom4. Kan basıncı ölçümleri	
apom4.1a. 1. Ölçüm sistolik	
apom4.1b. 1. Ölçüm diastolik	
apom4.2a. 2. Ölçüm sistolik	
apom4.2b. 2. Ölçüm diastolik	
apom5. Vücut sıcaklığı	

Ek 4:

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ MEVSİMSSEL DUYGUDURUM BOZUKLUĞU VERSİYONU İÇİN YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME KILAVUZU (SIGH-SAD)

GÖZDEN GEÇİRME: Geçen (hangi gün ise onu belirterek) beri, son bir hafta ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum. O zamandan bu yana kendinizi nasıl hissediyordunuz?

- H1 (Kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre) geçtiğimiz hafta içinde ruh haliniz nasıldı? **DEPRESİF RUH HALİ (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**
- Kendinizi mutsuz ya da çökkün hissediyor muydunuz?
- Üzgün? Ümitsiz? Çaresiz? Değersiz?
- Geçtiğimiz haftada, hangi sıklıkta (hastanın ifadesiyle eşdeğer) hissettiniz? Her gün? Gün boyu?
- Hiç ağlıyor muydunuz?
0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. YALNIZCA ÜSTÜ ÖRTÜLÜ OLARAK: sözel ya da sözel olmayan iletişimde kendiliğinden izleniyor.

EĞER 1-4 ÜZERİNDE PUAN ALMIŞSA, SORUN:

Ne zamandır böyle hissediyorsunuz?

- H2 **EĞER AYAKTAN HASTA İSE:** Bu hafta (evde ya da ev dışında) çalışabildiniz mi? **ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER**
- EĞER HAYIR İSE:** Neden çalışamadınız?
- EĞER ÇALIŞMAKTA YSA:** (İyi hissettiğiniz zamandaki gibi) her zaman yapabildiğiniz miktarda iş yapabiliyor muydunuz?
- (İş dışında) geçtiğimiz hafta içinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz?
- (Belirttiği şeyleri) yapmaktan zevk alıyor muydunuz, yoksa yapmak için kendinizi zorluyor muydunuz?
- Eskiden yapıp şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? **EĞER EVET İSE:** Neden?
- Olmasını beklediğiniz herhangi bir şey var mı?
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak yetersizlik duyguları ya da düşünceleri
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da kayıtsız, kararsız ya da mütereddit olmasından anlaşılıyor (işine ya da aktivitelerine kendini vermesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerine harcadığı süre ya da üretkenlik azalmış. Hastanede yatarken klinik işlerinin dışında her gün 3 saatten daha az zaman harcıyor.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermiyor ya da servis işlerini bile yardımsız yapamıyor.

A1 Geçtiğimiz hafta, kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre insanlarla daha az zaman geçiriyor muydunuz ya da daha az sohbet ediyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: İnsanlarla birlikte olma konusu daha mı az ilginizi çekiyor ya da gerçekten bu konuya daha mı az zaman harcıyorsunuz? Ailenizle daha mı az ilişki içindeydiniz? Ya iş yerinizdeki arkadaşlarınızla? Bu sizin için ne derece büyük bir değişikliktir?

EĞER HAYIR İSE: İnsanlarla ilişki içinde olsanız bile, insanlarla ilişki içinde olmak daha az ilginizi çekiyor mu?

H3 Normal durumunuza göre, geçtiğimiz hafta cinsel isteğiniz nasıldı? (Yalnızca cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, aynı zamanda cinselliğe olan ilginizi de soruyorum – ne ölçüde aklınıza geliyordu.)

Cinselliğe olan ilginizde herhangi bir değişiklik oldu mu? (çökkün olmadığınız döneme göre)?

Cinsellik aklınıza sıkça takılan bir konu mudur? Eğer hayır ise: İyi hissettiğiniz zamana göre, bu sizin için farklı bir durum mu? (Biraz daha mı az, yoksa çok daha mı az?)

H4 Geçtiğimiz hafta içinde iştahınız nasıldı? (Normal iştahınızla kıyasladığınız zaman?)

Yemek için kendinizi zorluyor muydunuz?

Çevrenizdeki insanlar yemeniz için sizi zorluyorlar mıydı? (Öğün atlıyor muydunuz?)

Mide ya da barsak rahatsızlığınız oluyor muydu? (Bunlar için herhangi bir şey almak zorunda kaldınız mı?)

KENDİNİ TOPLUMDAN SOYUTLAMA

0-Her zamanki gibi başka insanlarla ilişki içindedir

1-Başka insanlarla ilişki içinde olma konusuyla çok istekli değildir ama kurmayı sürdürür

2-Sosyal (isteğe bağlı) ortamlarda başka insanlarla daha az ilişki içindedir

3-İş ya da aile ortamlarında (gerekli olduğu zaman) başka insanlarla daha az ilişki içindedir

4-İş ya da aile ortamlarında başkalarından belirgin olarak kendini soyutlar

GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok / Anlaşılamadı

1. Hafif

2. Şiddetli

SOMATİK SEMPTOMLAR GASTROİNTESTİNAL:

0. Yok.

1. İştahsız, ancak ısrar olmaksızın yiyor.

2. Başka biri zorlamasa yemek yemiyor.

Gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

H5 Çökkün ya da moralsiz hissettiğinizden beri, hiç kilo verdiniz mi?

EĞER EVET İSE: Son bir hafta içinde hiç kilo verdiniz mi? (Çökkün hissettiğiniz için miydi?) Ne kadar verdiniz?

EMİN DEĞİLSENİZ: Giysilerinizin artık bol geldiğini düşünüyor musunuz?

ZAYIFLAMA (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok.
1. Varolan hastalığına bağlı olası zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı
3. Değerlendirilemedi

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama
2. Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama
3. Değerlendirilemedi

Kaydedin: Eğer olanaklıysa, 3 puan vermekten kaçının.

A2 Son bir hafta içinde kilo aldınız mı?

EĞER EVET İSE: Çökkün ya da mutsuz hissetmeniz yüzünden miydi? Ne kadar aldınız?

KİLO ALIM

0-kilo alımı yok

1-varolan depresyona bağlı olası kilo alımı

2-(hastaya göre) depresyona bağlı kesin kilo alımı

A3 Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre iştahınız arttı mı?

EĞER EVET İSE: Kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre, biraz fazla, oldukça fazla ya da çok daha fazla mı yemek yemek istiyordunuz?

İŞTAH ARTIŞI

0-iştahta artış yok

1-her zamankinden biraz daha fazla yemek istiyor

2-her zamankinden oldukça daha fazla yemek istiyor

3-her zamankinden çok daha fazla yemek istiyor

A4 Geçtiğimiz hafta içinde, kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre daha mı çok yemek yiyordunuz?

EĞER EVET İSE: Kendinizi iyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre, biraz fazla, oldukça fazla ya da çok daha fazla mı?

YEMEDE ARTIŞ

0-her zamankinden fazla yemiyor

1-her zamankinden biraz fazla yiyor

2-her zamankinden oldukça fazla yiyor

3-her zamankinden çok daha fazla yiyor

A5 ÖNCESİ SORULACAK SORULAR

Geçtiğimiz hafta içinde, daha çok hamur işi ya da tatlı gıdaları canınız çekiyor muydu ya da yiyor muydunuz?

EĞER EVET İSE:

1-Temel olarak hamur işi mi yoksa tatlı mı? Özellikle hangi gıdaları canınız çekiyordu?

Liste:

2-Hamur işi ya da tatlı gıdaları daha çok yiyor muydunuz, yoksa yalnızca canınız mı çekiyordu?

3-Bu (can çekmesi ya da yeme) çoğu kez günün belli bir zamanında mı ortaya çıkıyordu?

(saat)

Birini ya da ikisini işaretleyin:

temelde hamur işi

temelde tatlı

Birini ya da ikisini işaretleyin:

aşerme

yeme

Alışılmış aşerme ya da yeme zamanı:

0-değişik zamanlarda ortaya çıkıyor

1-çoğu kez sabah

2-çoğu kez öğleden sonra ya da akşam

3-üstü örtülü olarak hemen her zaman

Değerlendirmeci: Eğer karbonhidrat aşermesi ya da yemesi yoksa, (aşağıdaki) A5 maddesine "0" puanı verin ve soruyu atlayın.

Değerlendirmeci: Eğer hem aşerme hem de yeme var ise, yeme zamanını puanlayın. Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

A5 İyi ya da normal hissettiğiniz zamana göre daha fazla hamur işi ya da tatlı gıda (yiyor muydunuz / canınız çekiyor muydu), bu çok daha mı fazlaydı yoksa sizin için karşı konulamaz mıydı?

KARBONHİDRAT YEME YA DA AŞERME (yenilen ya da arzu edilen toplam gıda miktarıyla ilişkili olarak)

0-gıda seçiminde ya da tüketiminde değişiklik yok

1-eskiye göre daha fazla karbonhidrat (hamur işi ya da tatlı) aşerme ya da yeme

2-eskiye göre çok daha fazla karbonhidrat aşerme ya da yeme

3-tatlı ya da hamur işi gıdaları karşı koyulmaz biçimde aşerme ya da yeme

H6 Geçtiğimiz haftadaki uykunuz ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum.

İlk yattığınızda uykuya dalmada güçlük çekiyor muydunuz? (Yatağa hemen yattıktan sonra uykuya dalmak ne kadar sürüyordu?)

Bu hafta kaç gece uykuya dalmada güçlük çektiniz?

H7 Geçtiğimiz hafta boyunca, gece yarısı uykudan uyanıyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Yataktan kalkıyor muydunuz? Kalkınca ne yapıyordunuz? (Yalnızca tuvalete mi gidiyordunuz?)

Yeniden yattığınızda hemen uykuya dalabiliyor muydunuz? Bazı geceler uykunuzun rahatsız ya da huzursuz olduğunu hissettiniz mi?

H8 Geçtiğimiz hafta sabahları en geç saat kaçta uyanıyordunuz? (Uyanma saati:.....)

EĞER ERKEN İSE: Çalar saat ile mi, yoksa kendiliğinizden mi uyanıyordunuz? Normalde saat kaçta uyanırsınız (yani kendinizi iyi hissettiğiniz zaman)?

A6 Geçtiğimiz hafta her zamankinden daha mı fazla uyuyordunuz? Saat kaçta uykuya dalıyordunuz? (Uykuya dalma saati:.....)

Gündüz şekerlemesi yapıyor muydunuz? (Günde kaç kez:.....)

Hafta sonu uyku süreniz değişiklik gösteriyor muydu? Yani geçtiğimiz hafta boyunca günde toplam saat uyudunuz? (onaylatın.)

UYKUYA DALAMAMA

0. Uykuya dalmada zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında uyuyamadığından yakınıyor-yarım saatten fazla süreli.
2. Her gece uykuya dalma güçlüğünden yakınıyor.

GECE SIK UYANMA

0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor.
2. Gece yarısı uyanıyor- yataktan kalkma (tuvalet gereksinimi hariç).

SABAH ERKEN UYANMA

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

AŞIRI UYKU (Hipomanik uyku miktarıyla değil, ötimik zamandaki uyku miktarı ile karşılaştırın. Eğer bunu sağlayamazsanız, uykuyu 8 saat değerlendirin):

- 0-uyku miktarında artış yok
- 1-uyku miktarında en az 1 saatlik artış
- 2-2 saat üzeri artış
- 3- 3 saat üzeri artış
- 4- 4 saat üzeri artış

Kendinizi iyi hissederken normalde kaç saat uyursunuz?

Temel alınan uyku süresi (birini işaretleyin)

Ötimik (.....)

8 saat

Değerlendirmeci: H8 ve A6 maddelerinin yanıtlarını da göz önünde bulundurun.

Geçtiğimiz hafta, sabahları uyanmakta ne kadar güçlük çekiyordunuz? Çalar saatle mi uyanmak zorunda kalıyordunuz? Tamamen kendinize gelmek ne kadar zamanınızı alıyordu?

(Uyandıığınızda kendinizi zinde mi yoksa uykulu mu hissediyordunuz? Yataktan kalkmakta ne kadar güçlük çekiyordunuz? Çalar saati boş verip yeniden uyuyor muydunuz? Peki ya hafta sonları nasıldı?)

UYANMADA GÜÇLÜK (hafta sonları dahil)

0-güçlük yok

1-istenen zamanda uyanmak için çalar saate gerek duyar. 30 dakika içinde tamamen uyanır

2-çalar saatten en az 30 dakika sonra hala kendini uykulu hissedir

3-yataktan kalkmak büyük çaba gerektirir, çalar saatten en az 3 saat sonra hala uykulu hissedir

4-çalar saatten sonra çoğunlukla uykuya dalar, en az 5 saat sonra hala uykulu hissedir.

Çalar saat zamanı:..... (24 saatlik kadranda)

Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

H9 Geçtiğimiz hafta, gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?

EĞER ENERJİ EKSİKLİĞİ VARSA: Kendinizi yorgun hissediyor muydunuz? (Zamanın ne kadarında? Ne denli kötü bir durumdu?)

Bu hafta herhangi bir ağrı ya da sızınız var mıydı? (Ya bel ağrısı, baş ağrısı ya da kas ağrıları?)

Kol ve bacaklarınızda, belinizde ya da başınızda ağırlık hissediyor muydunuz?

A7 ÖNCEKİ MADDEDE EĞER YORGUN OLDUĞUNU İFADE EDİYORSA: Zamanın ne kadarında kendinizi yorgun hissediyordunuz? (Her gün mü? Her gün günün ne kadarında?)

Çok yorgun mu, yoksa yalnızca biraz mı?

SOMATİK SEMPTOMLAR GENEL:

0. Yok.

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızılama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2. Herhangi bir kesin şikayet

KOLAY YORULMA (ya da enerji eksikliği, ya da ağırlık hissi, külçe gibi olma):

0-her zamankinden daha yorgun hissetmez

1-her zamankinden daha yorgun hissedir ama işlevselliğini belirgin olarak bozmaz; madde 2'den daha seyrek

2-her zamankinden daha yorgun hissedir; günde en az bir saat; haftada en az üç gün

3-çoğu gün günün çoğu zamanı yorgun hissedir

4-hemen her zaman yorgun hissedir

H10 Geçtiğimiz hafta bazı şeyleri yanlış yaptığınızı ya da başka insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Düşünceleriniz neydi?

Yaptığınızı ya da yapamadığınızı herhangi bir şey konusunda suçluluk hissediyor musunuz? Ya çok uzun zaman önce olmuş şeyler konusunda?

(BU DEPRESYONU) bir biçimde kendi başınıza kendinizin getirdiğinizi düşünüyor musunuz?

Hastalanmanızın size cezalandırma olduğunu hissediyor musunuz?

SUÇLULUK DUYGULARI

0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Geçmişteki hatalarından ya da günahlarından dolayı suçluluk düşünceleri ya da düşünce uğraşları.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırma değildir. Suçluluk sanrıları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel varsanıllar görüyor.

H11 Geçtiğimiz hafta hayatın yaşamaya değer olmadığına dair düşünceleriniz oldu mu?

EĞER EVET İSE: Peki ya keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler? Kendinize zarar verme ya da öldürme düşünceleri oldu mu?

EĞER EVET İSE: Neler düşündünüz? Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?

İNTİHAR

0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş.

H12 Geçtiğimiz hafta kendinizi özellikle gergin ya da sinirli hissediyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Peki bu, çökkün ya da üzgün olmadığınız zamankinden daha mı fazla?

Alışık olmadık biçimde kavgacı ya da sabırsız mıydınız?

Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandığınız oldu mu?

EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi?

RUHSAL ANKSİYETE

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzümlüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

H13 Geçtiğimiz hafta, bazen ruhsal endişeyle birlikte görülen okuyacağım bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? Ben size listeyi yavaş okuyacağım - eğer belirtilerden biri varsa, lütfen kesip belirtin. (VAROLAN BELİRTİLERİ SAĞ TARAFTA DAİRE İÇİNE ALIN.)

ağzı kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme, çarpıntı, baş ağrısı, soluk soluğa kalma, yüksek sesle iç çekme, sık idrara çıkma, terleme

Bunlar yalnızca kendinizi çökkün ya da mutsuz hissetmekteyken mi ortaya çıkıyordu?

EĞER EVET İSE: Geçtiğimiz hafta bunlar sizi ne ölçüde rahatsız etti? (Ne ölçüde rahatsızlık yarattı? Bunlar zamanın ne kadarında ya da ne sıklıkta vardı?)

Herhangi bir bedensel hastalığınız var mı ya da bu belirtilere yol açabilecek herhangi bir ilaç alıyor musunuz?

(EĞER EVET İSE: Bedensel hastalığı ya da ilacı kaydedin, ama her durumda belirtileri puanlayın:

.....)

H14 Geçtiğimiz hafta, düşünceleriniz ne ölçüde beden sağlığınıza ya da bedeninizin nasıl çalıştığına odaklanıyordu (normal düşüncelerinizle kıyaslayınca)?

(Hasta olmaktan ya da hastalanmaktan çok evhamlanıyor muydunuz? Gerçekten bununla meşgul oluyor muydunuz?)

Geçtiğimiz hafta, bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok yakınır mıydınız?

Gerçekten kendinizin yapabileceği şeyler konusunda başkalarından yardım ister misiniz? EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi? Ne sıklıkta oldu?

SOMATİK ANKSİYETE

(anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal - Ağzı kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme

Kardiyovasküler - Çarpıntı, baş ağrısı

Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme

Sık idrara çıkma

Terleme)

0. Yok.
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Aşırı şiddetli

HİPOKONDRIYAZİS

0. Yok.
1. Kuruntulu (sağlığı konusunda)
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyak sanrılar

H15 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

İÇGÖRÜ

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde ya da depresyonda değil.
1. Hastalığını biliyor ama bunu kötü yiyeceklere, aşırı çalışmaya, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu hiç kabul etmiyor.

H16 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

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

EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuşmanızın ya da bedensel hareketlerinizin ağırlaştığını hissediyor musunuz? Hiç sizde bu durumu fark edip belirten oldu mu?

0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda.

H17 Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.

AJİTASYON

EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuştuğumuz gibi, kıpır kıpır hareket halinde ya da oturduğunuz yerde oturamaz durumda mısınız? Örneğin ellerinizle oynamak, saçınızı çekiştirmek ya da ayağınızı vurmak gibi şeyler yapıyor musunuz? Huzursuz olduğunuzu başkaları da fark ediyor mu?

0. Yok.
1. Kıpır kıpır olma
2. Elleriyle oynama, saçını çekiştirme vb.
3. Hareket etme, sakin biçimde oturamama
4. Elini ovuşturma, tırnak yeme, saçını yolma, dudaklarını ısırma.

17 Maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği Toplam Puanı (işaretli maddeler dışında):

..... ..

Geçtiğimiz hafta boyunca, uyandıktan sonraki ilk saatlerde, akşam yeniden yatmadan önceki zamana göre kendinizi daha iyi mi, daha kötü mü, yoksa aynı mı hissediyordunuz?

GÜN İÇİ DEĞİŞKENLİK TİP A:

A. Belirtilerin uyandıktan sonra mı yoksa yatmadan önce mi daha kötü olduğunu kaydedin. Eğer gün içi değişkenlik yoksa, yok diye işaretleyin:

0-değişkenlik yok ya da şu anda depresyonda değil

1-uyandıktan sonra daha kötü

2-yatmadan önce daha kötü

Değerlendirmeci: Bu puanı ölçek toplam puanı içinde saymayın.

H18 EĞER DEĞİŞKENLİK VAR İSE: (SABAH YA DA AKŞAM) kendinizi ne kadar daha kötü hissediyorsunuz?

EĞER EMİN DEĞİLSENİZ: Biraz daha kötü ya da çok daha kötü?

B. Var ise: değişkenliğin şiddetini kaydedin:

0-yok

1-hafif

2-şiddetli

A8 Bu hafta öğleden sonra ya da akşam saatlerinde düzenli biçimde, ruh halinizde ya da enerjinizde bir düşüş oluyor muydu? (Bu “düşüş” ile, bir zaman sonra enerjinizin yerine gelmesini ve gücünüzü yeniden toplamanızı kastediyorum.)

EĞER EVET İSE: Çoğunlukla ruh halinizde mi yoksa enerjinizde mi oluyordu? Her gün oluyor muydu? Genellikle saat kaçta düşüş başlıyordu?

(SAAT). Ne zaman bitiyordu? Yatmadan en az bir saat önce bitiyor muydu? Ne ölçüde bir düşüş yaşıyordunuz – bunun için genellikle hafif, orta ya da şiddetli mi diye belirtebilirsiniz?

GÜN İÇİ DEĞİŞİKLİK TİP B

0-hayır

1-evet, hafif düzeyde

2-evet, orta düzeyde

3-evet, şiddetli düzeyde

Birini ya da ikisini işaretleyin

Ruh hali düşüşü

Enerji düşüşü

Kaydedin: Yatmadan önce, en az bir saatlik ruh hali ya da enerjide düzelmenin izlediği düşüşler var ise puanlayın.

H19 Geçtiğimiz hafta, birdenbire sanki her şeyin gerçek dışı olduğu, ya da bir rüyada olduğunuz, ya da diğer insanların garip bir biçimde sizden koptuğu gibi bir hisse kapıldığınız oldu mu? Boşluk hissi oldu mu?

EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız? Ne denli rahatsızlık verdi? Bu hafta bu durum ne sıklıkta ortaya çıktı?

DEPERSONALİZASYON VE DEREALİZASYON (gerçek dışı duygular ve nihilistik düşünceler gibi)

0-yok

1-hafif

2-orta

3-şiddetli

4-işlevini bozucu

H20 Geçtiğimiz hafta, birinin sizinle uğraştığını ya da size zarar vermek istediğini düşündüğünüz oldu mu?

Ya sizin hakkınızda arkanızdan konuşan?

EĞER EVET İSE: Biraz anlatır mısınız?

PARANOİD BELİRTİLER

0-yok

1-kuşkulu

2-alınma düşünceleri

3-alınma ve kötülük görme sanrıları

H21 Geçtiğimiz hafta, kapının kilidini defalarca kontrol etmek ya da elinizi yıkamak gibi tekrar tekrar yapmak zorunda kaldığınız şeyler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?

OBSESİF VE KOMPULSİF BELİRTİLER

0-yok

1-hafif

2-şiddetli

Sizin için herhangi bir anlamı olmayan ama aklınızdan atamadığınız düşünceler oldu mu? EĞER EVET İSE: Bir örnek verebilir misiniz?

21 MADDELİ HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ TOPLAM PUANI (işaretli olmayan maddeler):

8 MADDELİ TOPLAM ATİPİ PUANI (yalnızca işaretli maddeler):

29 MADDELİ SIGH-SAD TOPLAM PUANI:

ATİPİ DENGE PUANI (8 maddeli toplam atipi puanının SIGH-SAD toplam puanına bölünüp 100 ile çarpılması):

Not: Eğer hasta depresif değil ise ve toplam puan birincil olarak hipomani ile uyumlu belirtilerden (örn. madde H4, H5, H6, H7, H8, H12, H17) elde edilmişse, hipomani için ölçek uygulayın ve her iki toplam puanı da bildirin.

Ek 5: Algılanan Stres Ölçeği

ALGILANAN STRES ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki sorular son bir ay içindeki düşünceleriniz ve duygularınızla ilgilidir. Her bir soruda sizden bu düşünceyi ya da duyguyu ne sıklıkta yaşadığınızı belirtmeniz istenmektedir. Bazı sorular birbirine benzer gibi görünse de aralarında farklılıklar vardır ve her soruyu ayrı bir soru olarak değerlendirmeniz gerekmektedir. Soruları yanıtlarken **son bir ay içinde** ne sıklıkta bu şekilde düşündüğünüzü ya da hissettiğinizi hesaplamaya çalışmak yerine soruyu okuduktan sonra seçenekler arasında en uygun gördüğünüz tahmini işaretlemeniz daha uygun olacaktır.

	HIÇ	NEREDEYSE HIÇ	BAZEN	SIKÇA	ÇOK SIK
St1. Son bir ay içinde, beklenmedik şekilde gerçekleşen olaylardan dolayı ne sıklıkta üzüldünüz?					
St2. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızdaki önemli şeyleri kontrol edemediğinizi hissettiniz?					
St3. Son bir ay içinde kendinizi ne sıklıkta, gergin ve stresli hissettiniz?					
St4. Son bir ay içinde, yaşamınızdaki can sıkıcı durumlarla ne sıklıkta başarılı bir biçimde baş ettiniz?					
St5. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızda meydana gelen önemli değişikliklerle etkili bir biçimde başa çıktığınızı hissettiniz?					
St6. Son bir ay içinde ne sıklıkta, kişisel sorunlarınızla baş etme yeteneğinizden emin oldunuz?					
St7. Son bir ay içinde ne sıklıkta, işlerin istediğiniz gibi gittiğini hissettiniz?					
St8. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yapmak zorunda olduğunuz her şeyin üstesinden gelemeyeceğinizi düşündünüz?					
St9. Son bir ay içinde yaşamınızdaki rahatsız edici olayları ne sıklıkta kontrol edebildiniz?					
St10. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızdaki olaylara hakim olduğunuzu hissettiniz?					
St11. Son bir ay içinde, kontrolünüz dışında gerçekleşen şeylerden dolayı ne sıklıkta öfkelenirsiniz?					
St12. Son bir ay içinde ne sıklıkta, üstesinden gelmek zorunda olduğunuz şeyler üzerinde düşündünüz?					
St13. Zamanınızı nasıl geçirdiğinizi son bir ay içinde ne sıklıkta kontrol edebildiniz?					
St14. Son bir ay içinde ne sıklıkta, günlüklerin, üstesinden gelemeyeceğiniz kadar çoğaldığını hissettiniz?					

Ek 6: Travmatik Yaşantılar Ölçeği

TRAVMATİK YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (T. E. C.)

İnsanların başından geçen ileri derecede üzücü ve sarsıcı yaşantılara TRAVMA adı verilmektedir. Aşağıdaki listede sizin de başınıza gelmiş olabilecek bazı travma yaşantıları sorulmaktadır.

Sorularda üç şey üzerinde durulmaktadır:

A) Olay başınızdan geçmiş midir?

Sorulan 29 çeşit olaydan her biri için başınızdan geçip geçmediğini EVET ya da HAYIR cevabını daire içine alarak işaretleyiniz.

B) Olay sırasında kaç yaşındaydınız?

EVET cevabını verdiğiniz her soruda olay sırasında kaç yaşında olduğunuzu yazınız. Olay bir kereden fazla oldu ise her defasında kaç yaşında olduğunuzu belirtiniz. Eğer olay bir yıldan fazla sürdü ise belirtiniz (örneğin 7 ile 12 yaş arası) biçiminde yazınız.

C) Olay sizi ruhsal bakımdan ne kadar etkilemiştir?

Başınızdan geçen her bir olayın üzerinizdeki ruhsal ETKİSİNİ (uygun düşen rakamı daire içeresine alarak) belirtiniz.

1 = hiç etkilemedi

2 = biraz etkiledi

3 = orta derecede etkiledi

4 = çok etkiledi

5 = ileri derecede etkiledi

İşbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Etkilenme:

1 = hiç etkilemedi 2 = biraz etkiledi 3 = orta derecede etkiledi 4 = çok etkiledi 5 = ileri derecede etkiledi

	Başınıza geldi mi?		Kaç yaşında?	Etkilenme				
	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC1. Çocukluğunuzda ana-babanıza ya da kardeşlerinize bakmak zorunda olmak	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC2. Ailenizde problemler olması (örneğin ana ya da babanızda alkolizm ya da ruhsal problem olması, fakirlik)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC3. SİZ ÇOCUKKEN aile bireylerinden birinin ölümü (kardeş ya da ana-baba)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC4. ERİŞKİNLİĞİNİZDE aile bireylerinden birinin (çocuk ya da eş) ölümü	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC5. Vücutça ağır yaralanma (örneğin kol ya da bacak kaybı, ağır yanık)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC6. Hastalık, ameliyat ya da kaza nedeniyle hayati tehlike geçirme	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC7. Ana-babanızın boşanması	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC8. Kendinizin boşanması	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC9. Birisinin sizi ölümle tehdit etmesi (örneğin gasp sırasında)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC10. Şiddetli ağrı çekme (örneğin yaralanma ya da ameliyat nedeni ile)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC11. Savaş koşullarında yaşanan olumsuz olaylar (örneğin esir düşme, yakınların ölümü, mahrumiyet, yaralanma)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC12. İkinci kuşak olarak savaşın etkilerine maruz kalma (Ana-baba ya da yakın akrabalarınızın başına savaş koşullarında kötü olaylar gelmiş olması)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC13. Başkasının travmaya uğramasına tanık olma	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC14. Ana-baba ya da kardeşleriniz tarafından duygusal ihmale uğrama (örneğin amca, dayı, teyze, hala, yeğen, büyükanne ve büyükbaba)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC15. Diğer aile bireyleriniz tarafından duygusal ihmale uğrama (örneğin amca, dayı, teyze, hala, yeğen, büyükanne ve büyükbaba)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC16. Aileniz dışındaki kişiler tarafından duygusal ihmale uğrama (örneğin komşular, arkadaşlar, üvey ana-baba, öğretmenler)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC17. Ana-baba ya da kardeşleriniz tarafından duygusal tacize uğrama (örneğin küçük düşürülme, alay edilme, aşağılayıcı isim takılması, sözle tehdit edilme, haksız yere ceza verilmesi)	Hayır	Evet		1	2	3	4	5
TEC18. Diğer aile bireyleriniz (örneğin amca, dayı, teyze, hala, yeğen, büyükanne ve büyükbaba) tarafından duygusal istismara uğrama (örneğin küçük	Hayır	Evet		1	2	3	4	5

düşürülme, alay edilme, aşağılayıcı isim takılması, sözle tehdit edilme, haksız yere ceza verilmesi)								
TEC19. Aileniz dışındaki kişiler (örneğin komşular, arkadaşlar, üvey ana-baba, öğretmenler) tarafından duygusal istismara uğrama (örneğin küçük düşürülme, alay edilme, aşağılayıcı isim takılması, sözle tehdit edilme, haksız yere ceza verilmesi)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC20. Ana-baba ya da kardeşleriniz tarafından vücutça istismara uğrama (örneğin, size vurulması, eziyet edilmesi ya da yaralanmanız)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC21. Diğer aile bireyleriniz (örneğin amca, dayı, teyze, hala, yeğen, büyükanne ve büyükbaba) tarafından vücutça istismara uğrama (örneğin, size vurulması, eziyet edilmesi, ya da yaralanmanız)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC22. Aileniz dışındaki kişiler (örneğin komşular, arkadaşlar, üvey ana-baba öğretmenler) tarafından vücutça istismara uğrama (örneğin, size vurulması, eziyet edilmesi ya da yaralanmanız)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC23. Size çok ağır cezalar verilmesi	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
Cevabınız evet ise bu nasıl bir cezaydı, açıklayınız.								
TEC24. Ana-baba ya da kardeşleriniz tarafından cinsel tacize uğrama (bedensel temas ya da dokunma OLMAKSIZIN cinsel davranışlarda bulunulması)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC25. Diğer aile bireyleriniz (örneğin amca, dayı, teyze, hala, yeğen, büyükanne ve büyükbaba) tarafından cinsel tacize uğrama (bedensel temas ya da dokunma OLMAKSIZIN cinsel davranışlarda bulunulması)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC26. Aileniz dışındaki kişiler (örneğin komşular, arkadaşlar, üvey ana-baba, öğretmenler) tarafından cinsel tacize uğrama (bedensel temas ya da dokunma OLMAKSIZIN cinsel davranışlarda bulunulması)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC27. Ana-baba ya da kardeşler tarafından cinsel istismara uğrama (bedensel temas ya da dokunmanın olduğu istenmeyen cinsel davranışlar)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC28. Diğer aile bireyleriniz (örneğin amca, dayı, teyze, hala, yeğen, büyükanne ve büyükbaba) tarafından cinsel istismara uğrama (bedensel temas ya da dokunmanın olduğu istenmeyen cinsel davranışlar)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	
TEC29. Aileniz dışındaki kişiler (örneğin komşular, arkadaşlar, üvey ana-baba, öğretmenler) tarafından cinsel istismara uğrama (bedensel temas ya da dokunmanın olduğu istenmeyen cinsel davranışlar)	Hayır	Evet	1	2	3	4	5	

TEC30. Eğer taciz ya da istismara uğradıysanız, bunları kaç kişi yaptı?

A) Duygusal istismar (14-19 arasındaki sorulardan herhangi birine EVET cevabı verdiyseniz).

Kişi sayısı: _____

B) Bedensel istismar (20-23 arasındaki sorulardan herhangi birine EVET cevabı verdiyseniz).

Kişi sayısı: _____

C) Cinsel taciz (24-26 arasındaki sorulardan herhangi birine EVET cevabı verdiyseniz).

Kişi sayısı: _____

D) Cinsel istismar (27-29 arasındaki sorulardan herhangi birine EVET cevabı verdiyseniz).

Kişi sayısı: _____

TEC31. Önceki soruda (30. soru) sözünü ettiğiniz her bir kişi sizin neyiniz oluyordu, belirtiniz.

(örneğin, baba, erkek kardeş, arkadaş, öğretmen, yabancı, v.b.). Eğer bu kişi sizden en az 4 yaş büyük idiyse yanına (+) işaret koyunuz. Aksi halde (-) olarak işaretleyiniz.

Örneğin arkadaş (-) ya da amca (+) gibi,

A) Duygusal ihmal : _____

B) Duygusal istismar : _____

C) Bedensel istismar : _____

D) Cinsel taciz : _____

E) Cinsel istismar : _____

TEC32. Sizi etkilemiş olan BAŞKA travma (ileri derecede üzücü olay) yaşantınız varsa onları da belirtiniz.

TEC33. 1 ve 29 arasındaki sorulardan herhangi birine EVET cevabı verdiyseniz, söz konusu olaydan sonra ne kadar destek gördünüz? (Sorunun numarasını ve desteğin düzeyini belirtiniz.)

Soru numarası

Destek (0= Yok, 1= Biraz, 2= Çok)

Ek 7: Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.
Sayı: 651

28.12.2017

Yard.Doç.Dr.Neşe Direk Tecirli,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Kurulumuz tarafından 28.12.2017 tarih ve 417-SBKAEK protokol numaralı 2017/22-33 karar ile onayı alınan "**Majör Depresif Bozuklukta Kronik Stres Yanıtının Kardiyovasküler Risk ile İlişkisi**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ
Başkan



Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta: etikkurul@deu.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozuklukta Kronik Stres Yanıtının Kardiyovasküler Risk ile İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	417-SBKAEK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yard.Doç.Dr.Neşe Direk Tecirli	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D	
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-	
	DESTEKLEYİCİ	-	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>
FAZ 4		<input type="checkbox"/>	
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
Tabii cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>		
DİĞER İSE BELİRTİNİZ			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.12.2017	Versiyon 1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu,	mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	26.12.2017 tarihli ıslak imzalı				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	-Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği mevsimsel duygu durum bozukluğu versiyonu için yapılandırılmış görüşme kılavuzu 'SIGH-SAD' -Sorumlu ve yardımcı araştırmacı özgeçmişleri -Literatür				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Majör Depresif Bozuklukta Kronik Stres Yanıtının Kardiyovasküler Risk ile İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	417-SBKAEK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/22-33	Tarih:28.12.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıyla katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül Yıldız

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji A.D.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bahar KUVAKI BALKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Uğur Önel TÜRK	Kardiyoloji	Batı Anadolu Mersinli Tıp Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av.Fulya TANTAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av.İrem TUNCER TIRAŞ	Hukuk	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

