



'Major Depresif Bozukluk' Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme

'Major Depressive Disorder' Definition, Etiology and Epidemiology: A Review

Fatmagül Helvacı Çelik¹, Çiçek Hocaoğlu²

¹ Arş. Görv. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Rize

² Prof.Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Rize.

ÖZET

Depresyon tüm nüfusu etkileyen yaygın psikiyatrik bozukluklardan biridir. Tedavi edilmediğinde erken ölüm, genel sağlık durumunda bozulma gibi olumsuz sonuçlar yaratırken, doğru tanınıp, uygun bir şekilde tedavi edildiğinde hastanın yaşam kalitesini arttırmak mümkün olabilmektedir. Depresyonun klinik olarak farklı ve bazen tanısı zor olan birkaç alt tipi bulunur. Bu bozuklukların tanı ve tedavileri, psikiyatristler dışındaki hekimleri de, bu bozuklukların genel tıbbi hastalıkların seyri ve prognozunu etkilemesi bakımından, ilgilendirmektedir. Bu yazıda depresyonun epidemiyoloji, etyoloji, fizyopatoloji ve tanısının güncel bir özeti yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: Major depresif bozukluk, etyoloji, epidemiyoloji

ABSTRACT

Depression is one of the most common psychiatric disorders influencing the all population. Untreated depression may lead to early death and worsening in general health. Depression has several clinically distinct subtypes which are sometimes difficult to diagnose. Diagnosis and treatment of these disorders are of concern to physicians other than psychiatrists, because of their effect on course and prognosis of general medical diseases. This is a concise and up to date overview of the epidemiology, etiology, pathophysiology and diagnosis of major depressive disorder.

Key words: Major depressive disorder, etiology, epidemiology

Corresponding Author: Prof.Dr. Çiçek Hocaoğlu

Address: R. Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Psikiyatri AD, Rize, Türkiye

E-mail: cicekh@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 14-01-2015

Kabul Tarihi/Accepted: 16-02-2015



Duygudurum bozuklukları, belirti ve araz kümelerinden oluşan, süresi haftalardan aylara kadar uzayabilen, kişinin her zamanki işlevselliklerinin belirgin derecede değiştiği, dönemsel ya da döngüsel biçimde yinelemeye eğilimi olan sendromlardır (1). Duygudurum bozukluklarının klinik görünümünü belirleyen sendromlardan biri de depresyondur. Depresyon sözcüğü, çökme, kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılan elemkeder duygularını içeren duygusal bir yaşantıdır. Kelimenin kökeni olan “depress” sözcüğü ise, Latince “depressus”tan, yani “alçakta olmak, bastırmak”tan gelmektedir (2). Bu gibi duygular, olumsuz yaşam olaylarına karşı yaygın olarak verilebilen bir tepki olarak izlenebilir. Ortaya çıkan her benzer duygu durumunu, depresyon olarak kabul etmemelidir. Depresyonda bu gibi duygular hem süreklidir, hem de kişinin günlük yaşamını ve işlevselliğini bozacak düzeyde yoğun olarak izlenir. Yaşam boyu görülme sıklığı %1,5 ile %19 arasında olan depresyon, uygun tedavi edilmediğinde yüksek tedavi maliyetleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile çok ciddi toplumsal sorunlara sebep olmaktadır (3). Depresyon kronikleşme özelliği yanında, neden olduğu iş ve sosyal kayıplar, güncel aktivitelerde oluşturduğu olumsuzluklar nedeniyle tüm tıbbi hastalıklar arasında yeti kaybı yönünden 4. sırada yer alır. 2020 yıllarında iskemik kalp hastalıklarından sonra 2. sırada yer alacağı öngörülmektedir (2). Depresyon tedavi maliyeti yönünden de topluma ağır yük getiren bir hastalık olup, bunlar tedavi süreci, işlevsellikteki yetersizlik ve intihar gibi harcamalardan kaynaklanmaktadır (2). Depresyon tipik olarak olağan etkinliklerden ve daha önce kişiye zevk veren durumlardan artık eskisi gibi zevk alamamama ve bunlara karşı ilginin kaybolmasıyla kendini gösteren, çökkünlük, karamsarlık yanında keder ve elem duygularıyla seyreden depresif bir duygudurumu, gerek mental gerekse fiziksel alanda enerji azlığı ile kendini gösteren psikomotor yavaşlama, düşünce içeriği kısıtlılığı ile belirgin bilişsel yavaşlama ve işlevsellikte azalma ile kendini gösterir (2).

Majör depresif bozukluk (MDB) (tek uçlu dep-

resyon) en sık görülen duygudurum bozukluğudur. Tek bir nöbet ya da yineleyici nöbetler şeklinde görülebilir. Tek nöbetle giden tipinde gidiş uzun bir süre gösterebilir; 2 yıla kadar ya da daha fazla sürebilir. Çoğu hastada akut dönemlerin seyri iyi olsa da, majör depresif bozukluk geçiren 3 hastadan birinde yinelemeler yaşam boyunca sürer ve nöbetler arasındaki dönemde de çeşitli derecelerde kalıntı belirtiler gözlenir (2). MDB her yaşta görülebilir, ancak orta yaşlarda ve özellikle de 40-50 yaşları arasında daha sık izlenir. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülür. Kabaca her 4 kadından birisi ya da her 8-10 erkekten birisi yaşamları boyunca bir MDB dönemi geçirmektedir. Bu kişilerin de %50-75’inde %85’lere çıkabilen, hastalığın bir ya da birden çok sayıda depreşme olasılığı bulunmaktadır (2). **Dönemler genellikle haftalar, aylar**, hatta yıllar süren prodromal dönemlerden sonra başlamaktadır. Bir majör depresif dönemin süresi, iki hafta ile iki yıl arasındadır. Hastaneye yatırılan hastalarda ortalama dönem uzunluğu 5.4 ay olup, %25 olguda 11 ayı aşmaktadır. Yaklaşık 1/3 ü tek dönem yaşar (4). Kişinin biyolojik ailesinde depresyon ya da diğer duygudurum bozukluklarını geçirmiş kişilerin bulunması hastalık riskini 2-4 kat artırmaktadır (2).

1.2. TANI ÖLÇÜTLERİ

Klinik Görünüm

Depresyonda gözlenen klinik belirtiler şu şekilde sınıflandırılabilir:

Çökkün duygudurumu: Depresyonun temel özelliklerindedir. Depresif bozukluk tanısının konulabilmesi için depresif duygudurum ve ilgi kabı/zevk alamamama belirtilerinden en az birinin mevcut olması gereklidir. Çökkün duygudurumu (disfori) kendini kederli ve elemli hissetme, mutsuzluk, hüzün, moral bozukluğu, umutsuzluk, karamsarlık, kendini boşlukta hissetme, sıkıntı hissi ile karakterize olabilir ve devamlılık gösterir. Çökkün duygudurumu olan bir kişi günlerinin çoğunluğunda ve günün büyük bir bölümünde yukarıdaki belirtileri sergiler. Melankolik ve psikotik özellikli depresyonlarda çökkün duygudurumu daha ağırdır. Bazılarında öfkenin arttığı ve strese

Tablo 1. DSM-IV'e göre Major Depresyon Tanı Ölçütleri.

<p>A) İki haftalık bir dönemde sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1)depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da (2)artık zevk alamama (anhedoni) olması gerekir</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Kendisinin bildirdiği ya da başkasının gözlemediği hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum 2- Kendisinin bildirdiği ya da başkasının gözlemediği hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı (ya da çoğuna) ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamaması, 3- Kilo alımı ya da kilo kaybı, hemen hergün iştahının artmış ya da azalmış olması 4- Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) olması 5- Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması 6- Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması 7- Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması 8- Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinin azalması ya da kararsızlık 9- Yineleyen ölüm düşünceleri, yineleyen özkıyım düşünceleri ve özkıyıma yönelik tasarılarının olması <p>B- Bu belirtiler mixt epizot tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.</p> <p>C- Bu belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal-mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.</p> <p>D- Bu belirtiler madde kullanımı ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.</p> <p>E- Bu belirtiler Yas' la daha iyi açıklanamaz.</p>
--

**Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri. In: Köroğlu E, ed. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2000. p.151-63 (5)

karşı toleransın azaldığı da gözlenebilir. Hastaların büyük bir kısmı da özellikle kendilerini sabahları çok karamsar, sıkıntılı ve çökkün hissederler. Depresyon ilerledikçe hastalar kendilerini günün tamamında kötü hissederler (2).

İlgi azlığı ve anhedoni: Çökkün duygudurum ya da ilgi azlığından en az biri bulunmadıkça depresyondan söz edilemez. Hastanın çevresine ve işine olan ilgisi azalır, daha önce zevk alarak yaptığı etkinliklerden zevk alamaz hale gelir.

Sıkıntı hissi, bunaltı (anksiyete): Anksiyete depresyonun karakteristik bir özelliği olmamasına rağmen, klinik pratikte depresif duygudurumu ve ilgi azlığından sonra üçüncü sıklıkta izlenir. Bunaltı hissi, gerginlik, engellenmeye karşı tahammülsüzlük ve unutkanlık, sinirlilik artışı gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Bunaltıya sıklıkla çarpıntı, ağız kuruluğu, terleme, karın ağrısı ve ishal gibi bedensel yakınmalar da eşlik eder. Bunaltılı hastalarda baş ağrısı ve dönmesi de sıklıkla izlenir. Ağır depresyonlardaki yoğun bunaltı kendini ajitasyon şeklinde gösterebilir ve klinik görünümüne hakim olabilir. Anksiyetesi fazla olan depresif hastalarda tedavi yanıtı da düşük olmaktadır (2).

Affektif anestezi: Ağır depresif hastalar aşırı acı verecek olaylara bile duygusal olarak tepki veremez hale gelebilirler.

Bilişsel bozukluklar: Akut dönemde özellikle dikkati odaklama, bellek, bilgi işleme süreci ve yürütücü işlevlerde bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Tedaviye rağmen bilişsel belirtilerin devam edebildiği, kalıntı belirtiler olarak sürebildiği birçok çalışmada vurgulanmıştır.

Düşünce süreci ve akışı: Düşünce akışındaki yavaşlama sonucu sorulara yanıt vermede zorluk ya da bazen yanıt verememe gözlenebilir. Bu zorluk halsizlik ya da dikkati odaklamadaki zorluktan kaynaklanmaktadır. Melankolik depresyonlarda daha ağır olarak mutizm de görülebilir.

Düşünce içeriği:

Suçluluk-değersizlik fikirleri: Depresyon hastalarının yarısından fazlasında gözlenebilir. Genellikle kendilerini suçlu hissedecekleri anılarını hatırlama eğilimindedirler. Bazı hastalarda suçluluk duyguları o denli yoğundur ki kendini cezalandırma amaçlı intihara kalkışabilirler. Benlik saygılarındaki azalma sonucu değersizlik ve yetersizlik duyguları yaşarlar. Özellikle ağır depresyonlarda bu düşünceler hezeyan şeklinde izlenebilir.

Olumsuz düşünceler: Depresif hastalarda dünyayı, çevreyi, kendini ve geleceği olumsuz görme şeklinde olumsuz düşünceler olabilir. Hastalar yaşadıklarını olumsuz olarak algılar, bilişsel çarpıtmalarla bu düşüncelerini desteklerler.

Umutsuzluk: Depresif hastalarda buldukları dönem, şartlar ve özellikle de gelecekle ilgili umutsuzluk düşünceleri izlenir.

Kararsızlık: Depresyonda düşünce süreci yavaşlaması ve olumsuz düşünceler sebebiyle karar vermede zorluk ya da karar verememe gözlenir. Depresyon döneminde olumsuz düşünceler ve umutsuzluk ve karamsarlık gibi süreçler sonucu olaylara olumsuz yaklaşılır ve bu dönemde doğru karar verebilmek zorlaşır. Bu dönemde hastalara önemli kararlarını ertelemesi önerilir.

Hipokondriak uğraşlar ve ağrı: Hastaların yaklaşık 1/4'ünde hipokondriak uğraşlar görülebilir. Ayrıca hastaların %63 ünde de baş, boyun, bel, ense ya da eklem ağrıları gibi ağrı şikayetleri de olabilmektedir. Ağır depresyonlarda bu ağrı şikayetleri somatik hezeyan niteliği de alabilir. Özellikle yaşlı hastalar depresif belirtiler yerine somatik yakınmalar ile gelebilirler ve çoğu kez altta yatan depresyon atlanabilir (maskeli depresyon). Hipokondriak uğraşlar ne denli yoğunsa hastalığın gidişi ve sonlanması da o denli olumsuz etkilenir. Ağır tablolarla bağırsaklarının çürüdüğü, çalışmadığı şeklinde hipokondriak sanrıların oluşturduğu kotard sendromu ortaya çıkabilir.

Obsesif ruminasyonlar ve fobiler: Hastalar çeşitli alanlardaki takıntılı ve genelde kendilerinde suçluluk duygusu oluşturacak düşüncelerini takıntılı bir biçimde sürekli düşünür hale gelebilirler. Daha önceden var olan obsesif ya da fobik düşünceler de depresif dönemde artabilir.

intihar düşünceleri ve girişimleri: Depresif bozukluk intiharın en yüksek oranda görüldüğü psikiyatrik hastalıktır. Depresyonlu hastaların yaklaşık %75 inde pasif ölüm düşünceleri ve intihar düşüncesi bulunur. Tamamlanmış intihar otopsi sonuçlarında da %60 gibi depresif bozukluk belirtileri saptanmıştır. Özellikle melankolik depresyonlarda intihar oranı daha yüksektir. Depresif hastaların 1/3 ü girişimde bulunur ve %10 kadarı ölümlerle sonuçlanır. Kadınlarda intihar girişimi daha fazla iken erkeklerde tamamlanmış intihar oranı daha fazladır (2).

Konsantrasyon güçlüğü: Hastalar dikkatlerini odaklamada zorluk çekerler. Konsantrasyon güçlüğü düşünce yavaşlaması ve psikomotor yavaş-

lama nedeni ile olabileceği gibi bunlar bulunmadan da gözlenebilmektedir.

Bellek bozukluğu: Unutkanlık ve hatırlamada güçlükler depresyonda sıkça gözlenir. Bellek bozukluğu hastalık şiddetiyle orantılıdır ve özellikle psikotik ile melankolik depresyonlarda daha sıktır. Ağır depresyonlarda ve yaşlı hastalarda bellek bozukluğu demansla karışabilir (psödodemans).

Ağrı bozukluğu: Depresyonda nadiren de olsa sanrı ve varsanılar izlenebilir. Bunlar da genelde duygudurumla uyumludur ve suçlayıcı ya da intihara yönlendirici temalar içerir.

Dikkat bozukluğu: Depresyonda gerek istemli gerekse de istemsiz dikkat azalır.

BEDENSEL (VEJETATİF BELİRTİLER)

Enerji azlığı: Depresyonda sıklıkla enerji azlığı, yorgunluk, halsizlik görülür. Açıklanamayan yorgunluk başlangıç belirtisi de olabilir. Bu belirtiler tedaviye zor yanıt vermekte ve bazı hastalarda kalıntı belirtiler olarak sürebilmektedir.

İştah azlığı-kilo kaybı/ iştah artışı-kilo alımı: Yaklaşık %85 olguda iştah azalması ve kilo kaybı izlenirken, atipik depresyonda ise tersine iştah artışı ve kilo alımı izlenir. Yiyeceklerden tat alamaz ve açlık hissetmezler. Depresyonda mide-barsak hareketleri de azalır ve kabızlık sıkça izlenir.

Cinsel istek kaybı: Depresyon başlangıç dönemlerinde belirir ve en geç düzelen belirtilerendir. Ayrıca antidepresan ilaçlar da benzeri tablolara yol açabilir (2).

Uyku düzensizlikleri: Depresyonda %90 oranında insomnia gözlenirken, %6-36 oranında hipersomnia bildirilmiştir. Polisomnografik kayıtlarda uykuya dalma süresinde uzama, tüm uyku süresinde azalma, uykuda sık bölünmeler ve erken uyanma, REM latansında kısalma, derin uykuda azalma ve ilk REM uyku süresinde uzama sıkça gözlenmiştir. Özellikle atipik depresyonlarda hipersomni gözlenir ve çoğunlukla iştah artışı ile birliktelik gösterir. Bu olgularda bipolarite açısından dikkatli olmak gereklidir (2).

Sirkadien ritm bozuklukları: hem unipolar depresyonlarda hem de bipolar bozukluklarda sirkadien ritm bozuklukları sıkça izlenmektedir (2).

DAVRANIŞAL BELİRTİLER

Psikomotor retardasyon: Depresif bozukluklarda özellikle de genç hastalarda sıkça izlenen bir tablodur. Psikotik özellikli ve melankolik tipte daha belirgindir ve çoğunlukla toplumsal geri çekilme eşlik eder.

Psikomotor ajitasyon: Ajitasyon yaşanan sıkıntı ve bunaltının motor dışı vurumudur. Anksiyeteli depresyonun %46 vakada izlendiğinden söz edilmektedir. Ajite depresyonlar kadınlarda ve yaşlılarda daha sık izlenir. Depresyonda yoğun anksiyete ve ajitasyon intihar için de önemli bir risk etmenidir.

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK EPİDEMİYOLOJİSİ

Depresyon tüm dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluktur (6). Her yaşta görülebilir ancak orta yaşlarda ve özellikle de 25-44 yaşları arasında daha sık izlenen bir hastalıktır. Yaşam boyu majör depresyon yaygınlığını Angst (1992) % 4.4-%19.6 ve Kessler (1994) % 17 olarak belirtmiştir (7,8). Son dönemde yayınlanmış bir çalışmada ise depresyonun yaşam boyu görülme sıklığı %1,5 ile %19 bildirilmiştir (3). Ülkemizdeki depresyon yaygınlığı ise %8-20 bulunmuştur (9). Depresyonun epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalarda genel olarak varılan ortak sonuç, depresyonun sıklığının ve yaygınlığının kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda şeklidir. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda MDB riski erkeklerin 2 katı olarak saptanmıştır (10-14). Ancak yaş ilerledikçe kadın ile erkek arasındaki bu fark azalmaktadır. Depresif bozukluklar yaşamları süresince erkeklerin %5-12'sini, kadınların ise %10-25'ini etkilemektedir (15). MDB'nin kadınlarda erkeklerin 2 katı olmasının nedenleri olarak hormonal farklılıklar, genetik duyarlılık ya da MAO yüksekliği ve tirod hastalıkları, menstruasyon gibi biyolojik etmenler yanında, çocukluğundan itibaren şiddete maruz kalma, girişken olma yönünden baskılanma, boyun eğen, pasif ve bağımlı olmayı öğrenme, kadına verilen toplumsal roller ve ondan beklentiler (ev işleri, çocuk doğurma, çocuk yetiştirme, eşe karşı sorumluluklar), düşük eğitim ve gelir olanakları, işsizlik, düşük sosyoekonomik düzey, ayrımcılığa maruz kalma gibi riskler gösterilmektedir (13,14, 16-19).

MDB her yaşta görülebilmekte ve başlayabilmektedir. Bununla birlikte birçok çalışmada başlangıç yaşı ortalaması birbirine benzer şekilde 20'li yaşların sonları olarak saptanmıştır (13, 20-22). ECA çalışmasında ortalama başlangıç yaşı 27.4 iken, NEMESİS çalışmasında ise 29.9 olarak saptanmıştır (23,24). Tekrarlayıcı tek uçlu major depresif dönemin ortalama başlangıç yaşı sıklıkla 30-35'tir (1). Özetle MDB orta yaş hastalığı olduğu söylenebilir. Ayrıca MDB başlangıç yaşı önemli olup, ilk depresyon döneminin erken yaşta başladığı kişilerde; sosyal ve mesleki işlevsellik daha çok bozulup yaşam kalitesi daha çok düşmekte, eştanılı fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar ile intihar girişimi artışı yanında, daha fazla sayıda depresif dönemler izlenmekte ve depresif belirtiler daha şiddetli olmaktadır (2).

MDB ve medeni durum arasında bir ilişki olduğu birçok çalışmada saptanmıştır. MDB riski bekarlarda, ayrı yaşayanlarda, dul ve boşanmış olanlarda evlilerden daha yüksek çıkmıştır (13,14,25-28). MDB riski hiç evlenmemişlerdese boşanmış ve dullara göre daha düşük saptanmıştır (25,29). Ülkemizde de MDB ayrı yaşayan, boşanmış ve dullarda en yüksek oranda, evlilerde ise en düşük oranda olduğu saptanmıştır (9). Sağlık Bakanlığı'nın çalışmasında depresif dönem yaygınlığı boşanmış ve dullarda daha yüksek bildirilmiştir (30). Yaşlılarda MDB evli olmayanlarda evlilere göre daha yüksek saptanmıştır [31]. Amerika ve Avrupa kaynaklı birçok çalışmada da depresyonun boşanmış, dul ya da ayrı yaşayanlarda yüksek oranda görüldüğü belirtilmektedir (25-28,32).

Birçok çalışmada tutarlı olarak artmış MDB riskiyle düşük gelir düzeyi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (8,11,13,25). Sivas'ta yapılan çalışmada MDB en yüksek oranda düşük gelir düzeyindekilerde, okur-yazar olmayan grupta, ev kadınlarında bulunmuştur (9). Sağlık bakanlığının yapmış olduğu bir diğer çalışmada da depresyon okur-yazar olmayanlarda daha yüksek saptanmıştır (30). Bir izlem çalışmasında daha düşük yaş, erkek cinsiyet, ailenin daha yüksek mesleki derecesinin olması ve çocuklukta daha az negatif emosyonlarının olması düşük düzey depresif belirtilerle ilişkili bulunmuş, düşük düzey depresyon ve depresif semptomlarda hızlı düzelmenin

yetişkinlikte daha yüksek sosyoekonomik pozisyonla ilişkili olduğu saptanmıştır (33). İşsizlikte depresyon için bir risk etmeni olarak kabul edilir. İşsizlerdeki depresyon oranı, iş sahibi olanların neredeyse 3 katı saptanmıştır. Yoksullarda depresyon oranı yine 2 kat fazla bulunmuştur (2).

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK ETYOLOJİSİ

Depresif bozukluğun etiolojisinde rol oynayan faktörler, biyolojik, genetik ve psikososyal faktörler olarak üçe ayrılabilir de bunlar arasında sıkı ilişkiler bulunması sebebiyle bu ayrımın çok ta gerçekçi olamayacağına yönelik düşünceler mevcuttur.

BİYOLOJİK ETKENLER

Biyojenik Aminler: Günümüzde depresyon oluşumunda özellikle serotonerjik ve noradrenerjik sistemler olmak üzere beyindeki nörotransmitterlerle ilgili işlevsel bozuklukların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Depresyonda izlenen bu işlevsel bozukluklar ya beyin işlevlerinde ortaya çıkan değişikliklerden etkilenerek oluşmakta ya da depresyonun bizzat kendisi bu değişimlerin oluşumunda rol oynamaktadır. Genel yaklaşım ilk olarak nörotransmitter sistemleri arası dengenin bozulduğu şeklindedir. Yani nörotransmitter işlev patolojileri ilk basamağı oluşturmakta ve bu değişiklikler hücresel düzeydeki patolojileri(protein kinazlar, cAMP, CREB, BDNF, g proteini, gen ifadenmesi ve nöral plastisite patolojileri) etkileyerek depresyon oluşumuna yol açabilmektedir (2).

Serotonin ve MDB: Serotonin sistemi beyindeki en büyük nörotransmitter sistemi topluluğudur ve serotonin nöronları beyin tüm bölgelerini inerve eder. Limbik beyin bölgeleri (hipokampus, amigdala, temporal loblar) ve duyuşal iletide rol oynayan çekirdekler (talamus) en yoğun inerve edilen alanlardandır. Depresyonda en fazla sözü geçen nörotransmitter serotonindir. Depresyonda en önemli serotonin reseptörleri ise 5-HT1A, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT6 ve 5-HT7 alt tipleridir. Depresyonun nörobiyolojik açıklamasına yönelik birçok çalışmada "serotonin hipofonksiyonu"ndan söz edilir. Paraklorofenilalanin (triptofan hidroksilaz inhibitörü) gibi ajan-

ların depresyon oluşturmaları, serotonin sentez ve işlevlerini artıran triptofan ile selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) antidepresan etki göstermesi, tedavi görmemiş melankolik hastalarda yapılan çalışmalarda trombositlerin serotonin geri alımında ve serotonin taşıyıcısına bağlanmada azalma olması, antidepresan tedavi sonrası serotonin reseptörlerinin duyarlılığı, nöral iletimi ve fonksiyonlarında artma olması bu hipotezi destekleyen bulgulardandır (34). Depresyonda "serotonerjik hiperfonksiyon" bulunduğunu öne sürenler de vardır. Depresif hastaların trombositlerinde 5-HT gerilimindeki azalmaya bağlı olarak sinaptik aralıkta mevcut olan serotonin miktarının artması serotonerjik nöral iletide artışa neden olur. Ayrıca MDB hastalarında postsinaptik 5-HT reseptörlerinin duyarlılığında ve depresif hastalar ile intihada nedeniyle ölen bireylerin frontal korteksinde postsinaptik 5-HT2 ve β -adrenerjik reseptörlerinin sayısında bir artış vardır. Serotonin gerilim pompasından 5-HT gerilimini artıran ve dolayısıyla da sinaptik aralıktaki nörotransmitter miktarını azaltan tianeptinin antidepresan etki gösteren bir ilaç olması serotonin hipofonksiyonunun yanı sıra serotonin hiperfonksiyonunun da depresyon etiolojisinde rol oynadığını gösterir (35-37). Tüm bunlar serotoninin depresyonda farklı roller oynadığını, depresyonun serotonerjik sistemdeki basit bir eksiklik ya da aşırılıkla açıklanamayacağını gösterir (2).

Noradrenalin ve MDB: Beyindeki noradrenalin (Na) hücrelerinin yaklaşık yarısı dorsal pontaki locus coeruleus'tan (LC) köken alır. Na Hipotalamus ve limbik sistemde (amigdala, hipokampus) yüksek konsantrasyonlarda saptanmakta; sempatik sinir sisteminin çoğu nöronlarında bulunup, vücut fonksiyonlarının çoğunda görev almaktadır (35). Na etkilerini G-proteini bağlantılarına göre üç gruba ayrılan reseptörler yoluyla gösterir. Reseptörlerden α 1 uyanıklık durumu, α 2 presinaptik otoreseptör sedasyon, postsinaptik olan ise dikkatin sürdürülmesinde rol alır. β 1 ve β 2 ise aktivatör niteliktedir. MSS'de bu sistemin aktivasyonu panik atak, anksiyete ve tremor oluştururken, etkinliğinin azalması depresyon gelişiminde rol alır (37). Noradrenerjik sistemin lezyonları dikkati sürdürme ve yöneltme yetisini de

içeren prefrontal korteksin birçok fonksiyonunda da bozulmaya neden olur. Prefrontal korteks lezyonlarında ortaya çıkan belirtiler α 2- adrenerjik reseptörleri uyaran ilaçların uygulanması ile düzelebilmektedir (35). Depresyon patofizyolojisinde noradrenerjik sistem disfonksiyonun olduğu hipotezi; depresyonlu hastalarda norepinefrin metabolizmasının düşüklüğüne, tirozin hidroksilaz aktivitesinin artmasına ve LC'de norepinefrin taşıyıcı yoğunluğunun azalmasına dayandırılmaktadır. Özkıyım kurbanlarının beyin dokusunun postmortem analizi ile frontal korteks ve LC'ta nöron sayısında azalma, α 2-adrenerjik reseptör yoğunluğunda artma ve α 1 adrenerjik reseptör yoğunluğunda azalma bulunmuştur (38). Çalışmalarda; plazma Na konsantrasyonu ve reseptörlerinin fonksiyonlarında artış ile beyin omirilik sıvısı (BOS), plazma ve idrarda Na metaboliti olan metoksihidroksifenilglükol (MHPG) konsantrasyonlarında yükselme saptanmıştır (39). Noradrenerjik sistem ve serotonerjik sistem arasında da yakın ilişkiler vardır. Hem postsinaptik α 1 reseptörlerindeki downregülasyon sonucu protein kinazlardaki azalmanın, hem presinaptik inhibitör etkili α 2 reseptörlerdeki upregülasyonla ilişkili serotonerjik sinir uçlarından ser salımının azalmasının hem de postsinaptik adrenerjik β 1 reseptörlerdeki upregülasyonun sinaptik aralıkta yol açtığı Na ve Ser azalması sonucu adenilil siklaz ve de cAMP aktivitesindeki azalmanın depresyon oluşumunda rol alabilecekleri belirtilmektedir. Ayrıca pür noradrenerjik ilaçların da depresyonu iyileştirebilmeleri ve antidepresanlar ile 2-4 hafta içinde alınan klinik yanıtın postsinaptik β reseptörlerdeki down regülasyonla korelasyon göstermesi diğer kanıttır (2).

Dopamin ve MDD: Beyinde çoğu ventral mensefalonda bulunan dopamin hücre gövdeleri MSS'ne yaygın bir biçimde projekte olur. Tuberoinfundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal olmak üzere dört farklı dopamin yolağı bulunur (40,41). Dopamin D1-benzeri (D1 ve D5) ve D2-benzeri (D2, D3, D4) olarak isimlendirilen iki geniş reseptör grubuna bağlanmaktadır. Tüm dopamin reseptörleri adenilat siklaz sinyal yolağı ile bağlantılıdır (35). Dopamin nörotransmisyonunda işlev bozukluğuna; L-dopa, amfeta-

min, metilfenidat ve bromokriptin gibi dopamin agonistlerinin mani oluşturabilmesi ve dopamin antagonistlerinin mani sağaltımında etkili olmaları verilebilir. Bupropion, nomifensin gibi dopaminerjik ajanların antidepresan etki göstermesi, motivasyon ve haz yanıtlarında dopamin sisteminin rol alması bu konudaki araştırmalara hız kazandırmıştır (35,41). Dopaminin depresyondaki rolüyle ilgili genel kanı, özellikle psikomotor yavaşlaması olan hastalarda daha çok olmakla birlikte dopamin aktivitesinin azaldığı yönündedir. Deney hayvanlarında depresyon tablosunda mezolimbik dopamin aktivitesi bozulmakta, antidepresan ilaç verilmesiyle birlikte dopamin transmisyonu artmaktadır. Serotonerjik nöronların da dolaylı bağlantılarla dopaminerjik nöronları, dopamin düzeyine göre inhibisyon ya da aktivasyon yönünde etkilediği düşünülmektedir (2).

Glutamerjik Sistem ve MDB: Beyinde en yaygın uyarıcı nörotransmitter glutamattır. Önbeyindeki tüm sinapsların yarısına yakını glutamat reseptörlerine aittir (42,43). Glutamat reseptörleri 2 ana gruba ayrılır; iyonotropik reseptörler, birkaç alt ünitelerden oluşan iyon kanalı oluşumlardır ve NMDA, AMPA, kainik asit (kainat) reseptörleri şeklinde gruplanırlar. İkinci grup NMDA reseptörleri ise tek bir proteinden oluşan ve G-proteine bağlı çalışan metabotropik reseptörlerdir ve 8 alttipi tanımlanmıştır (44). Glutamat santral sinir sistemi'nin (SSS) hem fizyolojisinde hem de patofizyolojisinde önemli roller üstlenir. SSS'nin değişik bölgeleri arasındaki iletişimde ve döngülerde glutamaterjik yollar önemli yer tutar. İyonotropik glutamat reseptör sistemi bir grup nöropsikiyatrik hastalıkta da yer alır (45). Glutamat öğrenme ve bellek, uyarıcı iletişim, aşırı uyandırılma tepkisi (eksitotoksosite), hipoksi, iskemi ve epilepsi gibi birçok durumda rol alır. Hayvan deneylerinde glutamaterjik sistemde stresle ilişkili değişiklikler gözlenmesi ve bunun nöron kaybı (eksitotoksosite) ile ilişkisi, depresyonlu hastalarda glutamaterjik sistem bozukluklarının gösterilmesi, antidepresan (aAd) ve duygudurum dengeleyici (DDD) ilaçların glutamaterjik etkileri, depresyon tedavisinde glutamatı etkileyen ajanların etkinliği, tedaviye direçli bazı MDB hastalarına verilen tek doz NMDA reseptör antagonisti

olan ketaminin hızlı ve geniş bir antidepresan etki oluşturması, glutamat salınımını engelleyen ilaçların (lamotrijin, riluzol, lityum vb.) Ad özellikler sergilemesi, depresyon hastalarında MR spektroskopisi ile anormal glutamat düzeyleri saptanması, kadavra doku örneklerinde anormal NMDA uyarılarının olduğuna dair kanıtlar bulunması gibi sonuçlar glutamatın depresyon etyolojisindeki yerine yönelik kanıtlar sunar (46-49). Sonuç olarak SSS'deki yaygınlığı ve nöronal hasara yol açma potansiyeli göz önüne alındığında glutamat ve NMDA reseptörleri, sinaptik plastisitede kayıp ve hipokampal atrofiye neden olabilen bir hastalık olan MDB'nin etiopatogenezi ve tedavisi açısından ilgiyi hak eder. [2] Ayrıca histamin, GABA ve asetil kolin nörotransmitterleri ile depresyon arasında da etkileşim olduğuna dair sonuçlar mevcuttur (2).

NÖROPEPTİTLER VE MDB

Nöropeptitler nöronlardan salınan ve uyarılabilir hücrelerde bir transmitter ya da modülatör olarak görev yapan sinyal molekülleridir. Peptit yapılı nörotransmitterlerden; ayrıca endokrin işlevlerinin olması ile ayrılabilirler. Depresyon açısından en çok çalışılan nöropeptitler substans P, nöropeptit Y (NPY), CRH, galanin ve vasopressindir (2).

NÖROTROFİNLER VE MDB

Nörotrofinler nöronal proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyon ve dolayısıyla nöronların yapısal bütünlüğü, nörogenez ve nöronal işlevlerin devamında rol alırlar. Nörotrofin aracılı nöronal plastisite depresyon oluşumu ve tedavisinde önemlidir. NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5 VE NT-6 bilinen nörotrofinlerdir (2). Depresyonda en çok çalışılan nörotrofin BDNF'dir. BDNF'nin nörogenez ve sinaptik plastisitede kolaylaştırıcı etkisi vardır. Özellikle hipokampal bölgede stresle ilişkili olarak BDNF down regülasyonu sonucu nöronal atrofi, hipokampal volüm ve işlevlerinde azalmaya ilişkin sonuçlar bulunmaktadır. Hipokampal BDNF kaybı depresyona yatkınlığı artırır. Düşük serum ve plazma BDNF düzeyleri, Ad'ların adenosin monofosfat sistemini aktivasyonu ile özel genlerin ekspresyonunun artması ile nor-

male döner (50). EKT'nin nörogenezini artırma ve hipokampal nöron işlevlerini düzenleme etkisini, BDNF'nin ekspresyonunu artırarak sağladığı da ileri sürülür (2).

NÖROGENESİS VE MDB

Erişkin beyni lateral ventriküller subventriküller zonunda ve hipokampal dentrat gyrusun subgranüler zonunda aktif nörogenezin devam ettiği bildirilmektedir. Çalışmalar stres ya da depresyonun hipokampusu da içeren limbik yapıda atrofi ve hücre kaybına yol açtığını göstermiştir. Ad tedavinin ise hayvan modellerinde hipokampal nörogenezini artırdığı ve stresin etkilerini engellediği ileri sürülmektedir. Postmortem çalışmalar da MDB olanlarda olmayanlara göre hipokampal küçülme, nöronal hücre dansitesinde artış ve nöropil sayısında azalma olduğunu destekler. Depresyon ve kronik stress HPA eksenini aktivasyonu yoluyla da proinflatuar sitokinler, nörotrofin desteği ve monoamin transmisyonunu azaltarak, nöronal apoptozis ve glial hasara yol açabilir (2).

Depresyon ve Nöroendokrin Sistem

Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Eksen (HPA) ve MDB: Tehdit algılarına karşı uyum yanıtının düzenlenmesi için HPA eksenini aktive olur. Akut stres sonrası HPA eksenini aktive olarak hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arjinin-vazopresin (AVP) salınır. CRH ve AVP sinerjik olarak ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve endorfin salınımına neden olur. Dolaşımında ACTH artışı adrenal korteksten GKT salınımına yol açar. GKT'lerin metabolizma, çoğalma, inflamasyon, bağışıklık yanıtının yanı sıra hipokampal nörogenez ve apoptozu düzenleyen birçok görevi vardır. Depresif bozukluklarda HPA eksen sık araştırılmış ve tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. Cushing hastalığı veya ekzojen glikokortikoid nedeniyle kortizol düzeyleri yükselmiş hastaların yarısından fazlasında geri dönüşlü duygudurum bozuklukları, yaklaşık %10'unda ise intihar düşünceleri ve psikoz gelişmektedir. Hiperkortizolemide enerji yitimi, anhedoni, depresif duygudurum gibi psikiyatrik belirtiler görülmekte, antiglukokortikoid ajanlarla tedavi son-

rası düzelebilmektedir. HPA ekseninin işlevlerinin depresyonla ilişkili olduğuna dair kanıtlar; depresyon hastalarında plazma, BOS ve idrar kortizol düzeyleri yüksekliği, deksametazona yanıt olarak görülen kortizol ve kortikotropin salgılanmasındaki baskılanmaya direnç, BOS CRH düzeyleri yüksekliği, CRH'a körleşmiş kortikotropin yanıtı, postmortem hipotalamik beyin dokusunda azalmış CRH eksprese eden hücre sayısı, depresif intihar kurbanlarının frontal kortekslerinde CRH reseptör bölgelerinde azalma şeklindedir (51). Özellikle kronik stresin HPA'yı sürekli uyarması ile GKT salınımı artar ve uzar, hipokampus HPA'yı baskılayamaz hale gelir. Sonuç olarak hipokampal toksik atrofi oluşur ve depresyon gelişimine zemin hazırlar. Araştırmalar deksametazon depresyon testinin (DST) depresyon için duyarlılığının %90 oranında olmasına rağmen özgülüğünün %30'un altında olduğunu göstermiştir (2).

Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Eksen (HPT) ve MDB: Tiroid hastalıklarında birçok psikiyatrik semptom görülmektedir. Hipotiroidizm ile ilişkili olan belirtiler; yorgunluk, bellek bozuklukları, irritabilite, libido azalması ve daha nadir olarak da psikoz, deliryum ve özkıyım eğilimidir. Hipertiroidizmde ise; emosyonel labilite, irritabilite, uykusuzluk, anksiyete, kilo kaybı ve psikomotor ajitasyon görülür (52). Hipotiroidili hastaların yaklaşık yarısında ve hipertiroidili her 5 hastadan birinde depresif belirtiler izlenir. HPT ile serotonin sistemi arasında kesin olmayan ilişkiden söz edilmekte ve sublinik hipotiroidinin tedavi direncine yol açtığı da öne sürülmektedir (2). Depresyonda en sık bildirilen HPT eksen anormallikleri ise dolaşımda T4 düzeyi artışı, TRH infuzyonuna TSH yanıtı küntleşmesi, nokturnal TSH yükselmesinde azalma şeklindedir. Şiddetli depresyonu olan hastalarda sublinik HPT eksen anormallikleri saptanmıştır. Özellikle HPT eksenindeki işlev bozukluğunun antidepresan ilaç tedavisine kötü yanıtı ve depresyonun artmış yineleme riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (39,51,53).

Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal Eksen (HHG) ve MDB: Hipogonadizmi olan erkeklerde depresyon benzeri belirtilerin sıkça gözlemlendiği ve testosteron yerine koyma tedavisi ile erkeklerde duygudurumun normale döndüğü bir çalışma ile

gösterilmiştir. Hipogonadik ve tedaviye dirençli depresyonu bulunan erkeklerin Ad tedavisine testosteron eklenmesinin olumlu sonuçları olduğunu bildirir çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca depresyonun kadınlarda 2 kat fazla görülmesi ve bu durumun menstrüel döngünün başlamasıyla ortaya çıkıyor olması da kadınlarda depresyon ve HHG eksenini etkileşimini düşündürür. Bu durumu açıklamaya yönelik iki temel varsayım; puberteden itibaren artan östrojen salınımının nörotransmitter sistemlerinde duyarlılığa yol açması ve gonadal steroidlerde ortaya çıkan siklik değişikliklerin nörotransmitter sistemlerindeki duyarlılığı artırarak depresyona yatkınlığa sebep olması şeklindedir (2).

Hipotalamik-Hipofizer-Growth Hormon Eksenini (HPG) ve MDB: Depresyonda noradrenalinin neden olduğu GRH salınımı azalır, ayrıca uyku sırasında beklenen GRH artışı oranı da olmamaktadır. Yine normalde GRH salınımını artıran klonidin, insülin, L-dopa gibi maddeler depresyonda beklenen GRH salınımı artışını sağlamamaktadır (2).

NÖROANATOMİK BULGULAR VE MDB

Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresyonda prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve hipokampus gibi birçok farklı frontolimbik beyin bölgelerinde nöronal ve glial hücre yoğunluğu ve boyutunda değişiklikler bildirilmiştir (54). Komputere tomografi (CT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ile depresyonu olan hastalarda ventriküllerin genişlediği gözlemlenmiş fakat bu bulgular özgül kabul edilmemiştir (54,55). Ayrıca prefrontal korteks ve limbik sistem arasındaki döngüler ya da assosiyasyon korteksi arasındaki ilişkileri bozabilecek subkortikal alanlardaki lezyonlar üzerinde durulmuştur. Frontal lob, hipokampal formasyon ve amigdalayı içine alan medial temporal lobda hacim kaybı ve özellikle de hipokampal hacimde küçülme bildirilmiştir. Yineleyen depresyonda, bu değişikliklerin kişiyi depresyona yatkın kılabileceğinden söz edilmektedir (55-57). Depresyonda yapılan SPECT çalışmalarında sol prefrontal korteks aktivitesinde ve metabolizmasında azalma saptanmıştır. Ayrıca limbik sistem; yani derin temporal yapılar, talamus,

amigdala, singulat girusta da aktivite artışından söz edilmektedir. Depresyon hastalarından elde edilen SPECT ve PET bulguları ile depresyon alt tipleri hakkında bilgi edinilebileceği ya da tedaviye dirençli ve komplike olguların ayırıcı tanısında kullanılabilineceği öne sürülmektedir (56,58).

GENETİK ETKENLER

Depresyonun ortaya çıkmasında etkili olduğu gösterilen faktörlerden birisi de kalıtsal faktörlerdir. İkiz araştırmalarını ele alan metaanalizlerde depresyonda genetik geçişin olduğu ve bu durumun bipolar bozukluğa bağlı depresyonda daha belirgin olduğu belirtilmiştir (59). Yine yapılan aile ve evlat edinme çalışmalarında MDB hastalarının birinci derece akrabalarında depresyon riskinin arttığı ve biyolojik anne babasında depresyon olan evlat edilmiş çocuklarda depresyona yakalanma riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (60,61). Monozigot ikizlerde depresyon riski %40, dizigotlarda ise %11 kadardır. Birinci derece yakınında unipolar depresyon olanlarda depresyon prevalansı %5-25'e yükselir. Aile öyküsü olanlarda erken başlangıç yaşı, çok sayıda depresif dönem ve aynı ailede farklı duydurm hastalıkların görülme sıklığında artış da bildirilmiştir. Birinci derece akrabasında depresyon olanlarda depresyon görülme riski yaklaşık 3 kat artar (2). Bağlantı analizi çalışmalarında en çok 1p, 3p, 4q, 7p, 8p, 11, 12q, 13q, 15q, 18q ve 21q kromozomlarında bulunan gen bölgeleri major depresyon ile bağlantılı bulunmuştur (62-65). SERT geninde gözlenen kısa (s), uzun (l) alel polimorfizmi en çok çalışılan genetik polimorfizmdir ve kısa alel taşıyan bireylerde depresyona yatkınlığın arttığı yapılan farklı meta analizlerle gösterilmiştir (66). SERT geni kısa alleli bulunanlarda serotonin sistemi daha rijid ve daha az adaptiftir. Dolayısıyla bu kişilerin gerçek hayata uyumları da daha zor olur. Dış uyarılara daha anksiyöz yanıt verir, stresten daha çok etkilenir ve daha fazla depresyon geçirirler (2). Dopaminerjik sistemde en tutarlı sonuçlar DRD4 ve DAT geninde gözlenen VNTR (variable number of tandem repeat) polimorfizmlerinden elde edilmiştir (67). Çok sayıda çalışmada, BDNF geninde gözlenen Val66Met polimorfizmi ile hem bipolar depres-

yon hem de major depresyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir. [66] Met66 aleline sahip olan bireylerde BDNF salınımının bozulduğu, bunun strese duyarlılığa ve depresyona neden olduğu öne sürülmüştür (68,69). Genetik polimorfizmin depresyon ile ilişkisini araştıran kapsamlı bir meta analizde APOE, GNB3 ve MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) genlerinde gözlenen genetik varyantların depresyonla ilişkisi olduğu belirtilmiştir (70). Hayvan modellerinde histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmaların depresyon benzeri tablolara neden olabileceğinin gösterilmesinin ardından insanlarla yapılan çalışmaların sonuçları da depresyon gelişiminde epigenetik mekanizmaların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (71). Özellikle depresyon nedeni ile intihar eden vakaların postmortem incelenmesi sonucunda bu kişilerin prefrontal kortekslerinde epigenetik değişikliklere rastlanmıştır. Örneğin Ernst ve ark. depresyon sebebi ile intihar eden kişilerin astrosit hücrelerinde TrkB.T1 (truncated splice variant of tropomyosin-related kinase B) adlı metilasyonda rol oynanan molekülün miktarının azaldığını tespit etmişlerdir (72).

PSİKOSOSYAL KURAMLAR

Psikoanalitik Kuramlar

Freud, "Yas ve Melankoli" başlığı altında depresyona ait ilk psikoanalitik açıklamaları sunar ve bu iki süreci benzer kayıp yaşantısına farklı tepkilerin geliştirildiği birbirleriyle ilişkili durumlar olarak tanımlar (73). Depresyon ya benlik değerinin tam çöküşü ya da bu çöküş olasılığını uyarı maksatlı bir kendilik değerinde azalmadır (74). Depresyon sevilen bir nesnenin gerçek kaybına yanıt olarak gelişebilirse de çoğunlukla sevgi nesnesi reddi, hayal kırıklığı gibi temsili kayıplara yanıt olarak ortaya çıkar. Depresyonda içe atma, nesne yitimini iptal etmek için bir girişim olsa da dıştaki sevilen omnipotent nesneyle birleşme çabasıdır. Bu ambivalas sonucu olarak nesneyi birleşmeye zorlama arzusu, bu arzunun şiddeti nedeniyle kendini cezalandırma ile sonuçlanır. Böylece bağışlanma için yapılan uğraş başlar ve narsisistik düzlemde sürerek süperegoyla ego

arasında mücadele sürer (74). Önceden kaybedilen nesneye dönük olan sadizm depresyonda egoya yönelir. Aslında depresyondaki içe atma, gerçekte yansıtma mekanizmasının tam tersi gibi işlev görür. Böylece içe atılmanın etkisiyle hastanın egosunun bir bölümü nesne haline gelir yani objenin gölgesi egonun üzerine inmiştir (74). Süperegö, depresyona yatkınlık durumlarında daha yargılayıcı, sadistik ve yıkıcı olabilmektedir (75). Süperegö tarafından sıkıştırılan ego ya başkaldıracak ya da boyun eğecektir ki depresyonda genellikle boyun eğme, başkaldırıcı tutum ise daha gizli biçimde olur. Bazen ego için süperegö baskısının yarattığı gerilim katlanılmaz hale gelir ve intihar gerçekleşebilir. Ego çoğu kez her türlü aktif çabadan vazgeçmiştir ve kendilik değeri yitimi o denli global olmuştur ki ego kendini süperegö tarafından terk edilmiş görür ve kendini ölüme bırakır (74). Depresyondaki bazı intihar eylemleri daha aktiftir. Burada süperegönün zalimliğine ve cezaya karşı aşırı bir beğendirici boyun eğme ya da başkaldırı eylemi olarak intihar görülebilir (74).

Bebegin anneyle kurduğu beslenme ilişkisinin depresyonun merkezinde yer aldığını ilk vurgulayan Abraham'dır (75). Abraham sevdiği nesnenin ellerindeyken depresif hastaların çok aşırı engellenme yaşadıklarını ve bilinçdışı olarak duygulanımsal bağ kurdukları nesneyi yok etme özlemi duyduklarını gözlemlemiştir. Bu bakış daha sonraki teorisyenler tarafından aynı nesne için aşırı sevgi ve nefret ile suçluluk hissi, cezalandırılma gereksinimi ve yıkıcı itki-lerden sevilen nesneyi korumak için bir baskı ve sonucunda depresyonla sonuçlandığı şeklinde belirtilmiştir (73). Blatt (1974) "anaklitik" ve "introjektif" depresyonu birbirinden ayırt eder. Anaklitik depresyon yakınlık için yoğun özlem duyma ve bunu tamamlayan terk edilme korkusu ile karakterizedir (73). Burada kişi, kendi mutluluğu ya da iyiliğinden ricacı, övücü ya da tehdit edici davranarak dış dünyadaki sevilen nesneye bir özel ilişki geliştirmesi gerektiğine inanır (75). Introjektif ya da kendini yeren depresyonda acı daha çok suçlu, aşağı, değersizlik ve kendi içine yönelmiş agresyonla ilişkilidir (73). Freud'a göre depresyonda ötekine karşı gelişen agresyon kişinin kendisine geri dönmek-

tedir (75). Brenner (1991) depresyonun bir duygulanım ya da kişinin mizacı olduğunu ve bütün insanlarda bulunduğu üstünde durmuştur (76). Depresyon çocukluk çağındaki çaresizlik yaşantılarına primer fiksasyon sonucu azalmış özgüvenin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ebeveynle kurduğu primer ilişkiye benzer biçimde kişide acıya ve narsisistik öfkeye yol açan dışsal bir nesneyle ilişkide yaşanan başarısızlık sonucu oluşabilir (77). Depresyonun birçok alt türü narsisizm kavramı altında değerlendirilmektedir. Jacobson, depresif bireyde temel problemin narsisistik kırılma olduğuna işaret eder. Jacobson narsisizm kavramındaki açıklamaların yetersizliği nedeniyle "kendilik temsilleri; kişinin kendi bedeni, kendiliği ve kişiliği hakkında kişilerin bilinçdışı ya da ön bilinçte yer alan kendilik kavramı" nı ortaya atmıştır (75). Bibring (1953), depresyonda kişinin amaca ulaşmadaki yetersizliğini gösteren "kendilik temsilcilerinin" nesne kaybından daha önemli olduğu üzerinde durmuştur. Amaçlara ulaşmadaki yetersiz kendilik temsilcilerinin, çaresizlik ve güçsüzlük yaşantılarına fikse olmasından kaynaklandığını söyler. Burada artık depresif kişi, önceki gerçek ya da hayali çaresizlik hislerini yeniden aktive edecek her bir durumu başarıyla gerçekleştiremeyeceğine inanmaktadır (73).

Bağlanma Kuramı

Birçok teorisyen yaşamın erken dönemindeki ilişki deneyimlerinin depresyona yatkınlıkta önemli etkileri olduğuna yönelik hemfikirdir. Bowlby, bebeklerin yaşamın ilk birkaç yılında primer bakım verenle tekrarlayan ilişkiler aracılığıyla bağlanmalar geliştirdiğini öne sürer (78). Bowlby, bu deneyimlerin daha sonra ortaya çıkabilecek olan depresyon gibi duygulanımsal bozukluklar üzerinde etkileri olabileceğini varsayar; duygulanımın psikolojisi ve psikopatolojisi büyük oranda duygusal bağların psikolojisi ve psikopatolojisinin içinde bulunmaktadır (79). İstikrarlı ve güvenli bağlanma temsilleri geliştiren bireyler yaşamlarının ilk aylarında ve yıllarında ilk bağlanma figürlerinden sorumlu, tutarlı ve duyarlı bir bakım almış gibidirler. Bireylerin rahatlık, destek ve merak arzuları sıklıkla karşılanmış ve onlar bir biçimde ihtiyaç duyulduğu zaman-

larda var olabilen, kabul edilen ve destekleyici olan ötekilere güvenilir biçimde bırakılmışlardır. Böylece bu kişiler değerli, sevilebilir ve desteklenebilir bir kendilik geliştirmişlerdir (78). Aksine, anksiyöz bağlanma temsilleri geliştiren bireyler, ihtiyaç duydukları destek ve duygusal bağın öncelikle bakım verenin arzuları tarafından belirlendiği tutarsız bakım yaşamışlardır. Bu tip erken deneyimlerle kişiler, ötekilerin eylemlerinin kendi ihtiyaçlarıyla uyumlu olmadığını öğrenmişler ve kendi çevreleri üzerindeki kontrol hissini kaybetmişlerdir. Ayrıca bakıcısının müsait olup olmadığıyla sürekli meşgul olan bireyler, yetkin bir kendilik geliştirmeyi başaramazlar; hayatlarındaki önemli ötekilerin taleplerinin doğrultusunda isteklerini ve arzularını bırakmaya meyillidirler. Böylece ötekilerin destek ve onayına bağımlı olurken kendi etkinlik ve değerleri üzerinde şüpheler geliştirirler (78). Bowlby, bağlanma temsillerinin duygusal bağlardan bağımsız biçimde oluşmasının, bağlanılacak figürün tekrar tekrar bebeğin talebini reddetme durumlarında ortaya çıktığını var sayar. Bu bireyler, kendi zor zamanlarında ve duygulanımsal olarak zorlayan durumlarda kendi başlarına baş etmeye çalışırlar ve böylece kendilik temsilleri “kendilik yeterliliği” biçiminde gelişir (78) Ainsworth, bebeğin ayrılığı müteakiben kendini sakinleştirmek için annesiyle kurduğu bağları güvenli, ambivalent ve kaçınan olarak üçe ayırır. Ambivalent bağlanma bazen uygun yanıt veren ancak başka zamanlarda reddedici ve ulaşılamaz davranan primer bakım veren varlığında gelişir (80). Bu tutarsızlık, Bowlby’yi destekler biçimde istikrarlı ve ahenkli (insicamlı) bir kendilik gelişimini zorlaştırır. Bu kişiler daha sonraki yaşamlarında kendilik değeri oluşturmak için sürekli mücadele ederler. Yaşam boyu süren bu uğraş Dykman’ın (1998) “değer arayanlar” terimine ve bu kişilerin bir başarısızlık sonrası yaşadıkları çaresizliğe aday olmalarını kolaylaştırmaktadır (81). Bu kişiler için zorlayıcı bir olumsuz deneyim o duruma özgü yetersizlikle kalmaz, düşük kendilik değerini de etkiler ve artık değer arayıcı kişi gayret etmeyi artırmanın bir anlamı olmayacağına inanmaya başlar. Böylece erken dönemdeki optimal olmayan yaşantıların, kendilik temsillerinin istikrarsız olmasına ve depresyon gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (81,82).

Davranışçı Kuram

Davranış teorisyenleri depresif belirtilerin gelişmesini ve sürmesini, tekrarlayan çaresizlik yaşantıları nedeniyle strateji olarak ortaya çıkan maladaptif davranışlarla açıklamaya çalışmışlar ve başarı ödülüne ulaşmak için davranışların zorlanmasına bağlamışlardır (78,83). Çalışmalarda, kontrol edilemeyen olaylar bütün katılımcılarda olmasa da çaresizlikle sonuçlanmıştır. Abramson’a göre olumsuz bir olaya kişinin öznel yorumu hem çaresizlik tepkisi hem de devamında gelişen depresyonu açıklamaktadır (84). Davranışsal görüşe göre en küçük çevresel ve sosyal pekiştireç “sağlıklı” adaptif davranışların sönmesine ve disforik duygudurum ve pasiviteyle karakterize depresyonla sonuçlanır. Depresif bireyler çok az kişiler arası ödüllendirici davranışlara bağlanır ve bu bireylerdeki yetersiz sosyal ilişkiler ve azalmış sosyal pekiştireçler olumsuz duyguların gelişmesini kolaylaştırabilir (83). Kısacası Seligman’ın öğrenilmiş çaresizlik modelinde çocukluktan itibaren çaresizliği ve çaresizlik duygularını kontrol çabalarının işe yaramadığını öğrenmiş kişilerin, herhangi bir olumsuz durumla karşılaşmaları halinde ‘nasıl olsa bunun da üstesinden gelemem’ duygusuyla kendilerini bırakmalarıyla depresyon oluşmaktadır. Bu model günümüzde önemini oldukça yitirmiştir. Çünkü depresyonda dengeyi bozan uyarının sadece kendisi ya da niceliği değil, aynı zamanda bunu kişinin nasıl algıladığı ya da ne şekilde genelleştirdiği gibi noktalar önem kazanmaktadır (2).

Bilişsel Kuram

1960’lı yıllardan itibaren depresyonun bilişsel yönü dikkat çekmeye başlamıştır. Aaron (1967), biliş terimini bir yorum, kendine bir bakış ya da kendini eleştirmeyi içeren bir düşünce veya sözel olarak kendini gösteren istekler anlatmak için kullanmıştır. Ona göre depresif hastalar genellikle iki biliş hali yaşarlar. Birincisi, belirli dış uyarılara karşı gelişen, stereotipik olan ve sıklıkla uyarılarla ilgisiz ya da ona tamamen uymayan bilişsel yanıtlar geliştirmesidir. Örneğin bir başkası için tamamı ile bir şey ifade etmeyen bir durum depresif bireyde kendini yıkıcı düşüncelerle sonuçlanabilir. İkinci bilişsel durum ise, yatkın

bireyin zihninde depresif ruminasyonlar ya da serbest çağrışımların bir dış uyaran olmaksızın da gözlenebilmesidir. Bu depresif bilişlerin ortak özelliği “gerçeğin çarpıtılarak yorumlanmasıdır”. Depresif bilişlerin bir çarpıcı özelliği de belirgin bir ön veriden yoksun olması ve akıl yürütmeye dayanmaksızın otomatik olmasıdır. Aynı zamanda bu bilişler “istemsiz”dirler. Depresif bilişlerin bir başka önemli ortak özelliği de yatkın bireye bu düşüncelerin inandırıcı gelmesidir. Ayrıca, bir çarpıtılmış bilişe yanıt olarak gelişen güçlü duygu, takibinde gelişebilecek çarpıtmaların inandırıcılığını da güçlendirecektir. Depresif bilişin bir başka özelliği ise persevere olması ve yaşamın yaşantılanan şeylerin birkaç stereotipik fikirle yorumlanmasıdır (2). Depresif ruminasyon depresyon kliniğinde en fazla çalışılan tekrarlayıcı düşüncedir. Depresif ruminasyonun çökkün duyguduruma yanıt için bireyin geçmişinden sebepler, anlamlar ve anlamlı duygusal tepkilerini analiz etmesi sonucu geliştiği kabul edilmektedir (84-86). Aslında depresyonda üç temel bilişin aktive olmasıyla kişi kendisi, dünyası ve geleceğini kendine özgü biçimde olumsuz görmeye başlar (85). Beck bu bilişleri istemsiz ve engellenemez bir biçimde eski deneyimler sonucu gelişen ‘otomatik şemalar’ olarak adlandırır. Bu düşünceler otomatiktir yani farkına varmadan birdenbire akla gelirler; çarpıtılmıştır yani gerçekleri tam olarak yansıtmazlar; engelleyicidir yani depresyonun devam etmesine yol açarlar ve bazı durumların değiştirilmesi için harekete geçmeyi engellerler; sorgulanmazlar yani gerçeklere uygun ve doğruymuş gibi görünürler; direngendirler yani akıldan atılmaları zordur. Depresyona yatkın kişilerde sıkça izlenen bilişsel hatalardan (oto-

matik şemalar) bazıları şunlardır: keyfi çıkarsama (belirgin kanıt olmaksızın olumsuz yorumlama), seçici odaklanma (içinde bulunulan durumun en olumsuz yanlarını ve ayrıntılarını hatırlama, diğer yönlerini görmezden gelme), aşırı genelleme yapma (herhangi bir olumsuzluğu diğer tüm durumlara genelleştirme), kişiselleştirme (kendisiyle ilgisiz olayları bile kendisiyle ilişkilendirip, sorumluluğunu alma), hep ya da hiç biçiminde düşünme, küçümseme ya da abartma (olumlu durumları küçümseyip önemsememe ve olumsuzları abartıp kendini suçlama) (2).

Kişilerarası Etkenler Kuramı

Bu yaklaşıma göre depresyon her zaman psikososyal ve kişiler arası zeminde gelişen bir hastalıktır. Depresyonun kendisi kişiler arası sorunlara yol açabileceği gibi, kişiler arası sorunlar da depresyon gelişimine katkıda bulunabilir. Yani depresyon kişilerarası zeminde gelişir ve depresyonla kişilerarası sorunlar arasında birbirini olumsuz etkileyen karşılıklı bir ilişki vardır (2).

Sonuçta; günümüzde psikiyatrik sorunların varlığı dikkat çekecek ölçüde artmıştır. Bu hem bireysel hem de toplumsal boyutta, önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tıbbi yardım için başvuran hastaların dörtte üçünde müdahaleyi gerektirecek düzeyde psikiyatrik sorun bulunmaktadır. Psikiyatrik bozukluklar içinde en sık görüleni depresyondur.

Depresif bir geleceği yaşamamak, depresyonu ve onu ortaya çıkaran, süregelenleştiren etkenleri anlamak, bu etkenlerin ve yarattığı sonuçların bilinmesi konusunda sadece konu ile ilgili profesyoneller değil tüm sağlık çalışanlarının bilgili ve duyarlı olması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Rihmer Z, Angst J. (2007). Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji. In: Sadock B, Sadock V, eds. Aydın H, Bozkurt A, (çev. eds). Türkçe: Kaplan & Sadock's Comprehensive Text book of Psychiatry. 8. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 1575-1582
2. Işık E., Işık U., Taner Y. (2013), Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar; Ziraat Grup Matbaacılık, Ankara.
3. Olchanski, N., McInnis Myers, M., Halseth, M., Cyr, P. L., Bockstedt, L., Goss, T. F., & Howland, R. H. (2013). The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*, 35(4), 512-522.
4. Köroğlu E. (1997). Psikiyatri Temel Kitabı 1. cilt. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 389-428.
5. Köroğlu E, ed. (2000). Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri, 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 151-63.

6. Cimilli C.,(2001). Depresyonda sosyal ve kültürel etmenler. Duygu durumu bozuklukları- 4. Çizgi Tıp yayınevi, Ankara; 157-68.
7. Angst, J. (1992). Epidemiology of depression. *Psychopharmacology*, 106(1), S71-S74.
8. Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., ... & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 51(1), 8-9.
9. Doğan O, Gülmez H, Ketenoglu C, Kılıçkap Z, Özbek H, Akyüz G,(1995). Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi, Sivas, Dilek Matbaası.
10. Kessler, R. C., & Walters, E. E. (1998). Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the national comorbidity survey. *Depression and anxiety*, 7(1), 3-14.
11. Horwath, E., Cohen, R. S., & Weissman, M. M. (2002). Epidemiology of depressive and anxiety disorders. *Textbook in psychiatric epidemiology, 2002*, 389-426.
12. Myer, L., Smit, J., Roux, L. L., Parker, S., Stein, D. J., & Seedat, S. (2008). Common mental disorders among HIV-infected individuals in South Africa: prevalence, predictors, and validation of brief psychiatric rating scales. *AIDS patient care and STDs*, 22(2), 147-158.
13. McIntosh, E., Gillanders, D., & Rodgers, S. (2010). Rumination, goal linking, daily hassles and life events in major depression. *Clinical psychology & psychotherapy*, 17(1), 33-43.
14. Akiskal HS., (2000). Mood disorders. Introduction and overview. In: BJ Sadock, VA Sadock (eds). Comprehensive Textbook of Psychiatry Seventh edition. Baltimore:Lippincott Williams and Wilkins 2000; 1284-98
15. Klose, M., & Jacobi, F. (2004). Can gender differences in the prevalence of mental disorders be explained by sociodemographic factors?. *Archives of women's mental health*, 7(2), 133-148.
16. Noble, R. E. (2005). Depression in women. *Metabolism*, 54(5), 49-52.
17. Lee L, Casanueva C, Martin SL (2005) Depression among female family planning patients: prevalence, risk factors, and use of mental health services. *Journal of Women's Health*, 2005; 14: 225-232.
18. Ross E, Burström B, Saastamoinen P ve ark. (2005) A comparative study of the patterning of women's health by family status and employment status in Finland and Sweden. *Social Science Medicine*, 60: 2443-2451.
19. Andrade, L., Caraveo-anduaga, J. J., Berglund, P., Bijl, R. V., Graaf, R. D., Vollebergh, W., ... & Wittchen, H. U. (2003). The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research*, 12(1), 3-21.
20. Oldehinkel, A. J., Wittchen, H. U., & Schuster, P. (1999). Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents. *Psychological Medicine*, 29(03), 655-668.
21. Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., ... & Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*, 276(4), 293-299.
22. Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Myers, J. K., Kramer, M. R. L. N., Robins, L. N., ... & Locke, B. Z. (1993). One-month prevalence of mental disorders in the United States and sociodemographic characteristics: the Epidemiologic Catchment Area study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88(1), 35-47.
23. Kessler, R. C., Zhao, S., Blazer, D. G., & Swartz, M. (1997). Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *Journal of affective disorders*, 45(1-2), 19-30.
24. Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders*, 74(1), 5-13.
25. Lehtinen, V., & Joukamaa, M. (1994). Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(s377), 7-10.
26. Rothschild, A. J. (1999). Mood disorders. AM Nicholi Jr(Ed.), The Harvard Guide to Psychiatry, third ed., Cambridge, the Belknap Press of Harvard University Press, 1999,p.281-307
27. Kessler, R. C., & Wang, P. S. (2002). Epidemiology of depression. *Handbook of depression*, 2, 5-22.
28. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye ruh sağlığı profili. Ankara, Eksen Tanıtım.
29. Uçku R, Küey L. (1992). Yaşlılarda depresyon epidemiyolojisi-yarıkentsel bir bölgede 65 yaş üstü yaşlılarda kesitsel bir alan çalışması. *Nöropsikiyatri arşivi*, 29:15-20.
30. Kaya B, Kaya M.(2007). 1960'lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi: Tarihsel bir bakış.Klinik Psikiyatri;10(6):3-10
31. Elovainio, M., Pulkki-Råback, L., Jokela, M., Kivimäki, M., Hintsanen, M., Hintsanen, T., ... & Keltikangas-Järvinen, L. (2012). Socioeconomic status and the development of depressive symptoms from childhood to adulthood: A longitudinal analysis across 27 years of follow-up in the Young Finns study. *Social Science & Medicine*, 74(6), 923-929.
32. Mann, J. J. (1999). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21, 995-1055.
33. Delgado PL. Pathogenesis of Mood Disorders.In:Stein DJ, Kuffer DJ, Schatzberg AF, eds. Mood Disorders Text

- Book. Washington: American Psychiatric Publishing; 2006.p.100-16.
34. Tamam, L., & Zeren, T. (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5, 11-18.
 35. Thase ME. Mood disorders: Neurobiology. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009. p.1664-74.
 36. Pandey, G. N., & Dwivedi, Y. (2007). Noradrenergic function in suicide. *Archives of suicide research*, 11(3), 235-246.
 37. Delgado, P. L., & Moreno, F. A. (1999). Role of norepinephrine in depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 61, 5-12.
 38. Albayrak, E. Ö., & Ceylan, M. E. Depresyon Etiyolojisiinde Nörobiyolojik Etkenler. *Düşünen Adam Dergisi* 2004.
 39. Nutt, D. J., Baldwin, D. S., & Clayton, A. H. (2006). The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 3.
 40. Conn PJ, Pin JP (1997) Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37:205-237.
 41. Sanacora G (2002) Evidence for GABAergic and glutamatergic involvement in the pathophysiology and treatment of depressive disorders. *Biological Psychiatry HAH D'haenen. JA denBoer, P Willner (Ed), West Sussex, John Wiley & Sons, s.739-749.*
 42. Pin JP, Duvoisin R (1995) The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology*, 34:1-26.
 43. Danysz W, Parsons CG, Bresnik I ve ark. (1996) Glutamate in CNS Disorders. *Drugs News Perspectives*, 8:261-277.
 44. Hasler, G., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 64(2), 193-200.
 45. Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., ... & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(8), 856-864.
 46. Kendell, S. F., Krystal, J. H., & Sanacora, G. (2005). GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert opinion on therapeutic targets*, 9(1), 153-168.
 47. Feyissa, A. M., Chandran, A., Stockmeier, C. A., & Karolewicz, B. (2009). Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(1), 70-75.
 48. Schneider, B., & Prvulovic, D. (2013). Novel biomarkers in major depression. *Current opinion in psychiatry*, 26(1), 47-53.
 49. Seidman SN.(2007). Duygudurum bozukluklarının psikonöroendokrinolojisi. Oral T, editör. Duygudurum bozuklukları. 1. Baskı. İstanbul, Sigma Publishing;:117-130.
 50. Eşel E.(2002). Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri*; 4:35-50.
 51. Joffe, R. T., & Marriott, M. (2000). Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1689-1691.
 52. Rajkowska G.(2006). Anatomic Pathology. In: Stein DJ, Kuffer DJ, Schatzberg AF, eds. *Mood Disorders Text Book*. Washington: American Psychiatric Publishing;179-95
 53. Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., ... & Charney, D. S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological psychiatry*, 51(4), 273-279.
 54. Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 115-118.
 55. Schweitzer, I., Tuckwell, V., Ames, D., & O'Brien, J. (2001). Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2(2), 83-88.
 56. Özpoyraz N. (2002). Depresyonda nöroanatomik bağlantılar. *Klinik Psikiyatri*, 4:68-72.
 57. Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562.
 58. Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biological psychiatry*, 60(2), 84-92.
 59. Ersan E, Abay E. Depresyonun genetik nedenleri. *Duygudurum dizisi*.2001;6:277-82.
 60. Elder, B. L., & Mosack, V. (2011). Genetics of depression: an overview of the current science. *Issues in mental health nursing*, 32(4), 192-202.
 61. Holmans, P., Weissman, M., Zubenko, G., Scheftner, W., Crowe, R., DePaulo, J., ... & Levinson, D. (2007). Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 248-258.
 62. Abkevich, V., Camp, N. J., Hensel, C. H., Neff, C. D., Russell, D. L., Hughes, D. C., ... & Cannon-Albright, L. (2003). Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23. 2. *The American Journal of Human Genetics*, 73(6), 1271-1281.

63. Hamilton, S. P., Fyer, A. J., Durner, M., Heiman, G. A., de Leon, A. B., Hodge, S. E., ... & Weissman, M. M. (2003). Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(5), 2550-2555.
64. Lohoff, F. W. (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current psychiatry reports*, 12(6), 539-546.
65. Opmeer, E. M., Kortekaas, R., & Aleman, A. (2010). Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in neurobiology*, 92(2), 112-133.
66. Yuluğ, B., Ozan, E., & Kilic, E. (2010). Brain-derived neurotrophic factor polymorphism as a genetic risk for depression? A short review of the literature. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 22(1), 123-e5.
67. Şengül, C., & Herken, H. (2011). Streste Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar. *Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*, 4(3), 6-12.
68. López-León, S., Janssens, A. C. J. W., Ladd, A. G. Z., Del-Favero, J., Claes, S. J., Oostra, B. A., & Van Duijn, C. M. (2007). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 13(8), 772-785.
69. Schroeder, M., Krebs, M. O., Bleich, S., & Frieling, H. (2010). Epigenetics and depression: current challenges and new therapeutic options. *Current opinion in psychiatry*, 23(6), 588-592.
70. Ernst, C., Deleva, V., Deng, X., Sequeira, A., Pomarenski, A., Klempan, T., ... & Turecki, G. (2009). Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. *Archives of general psychiatry*, 66(1), 22-32.
71. Haddad, S. K., Reiss, D., Spotts, E. L., Ganiban, J., Lichtenstein, P., & Neiderhiser, J. M. (2008). Depression and internally directed aggression: genetic and environmental contributions. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 56(2), 515-550.
72. Fenichel O. Nevrozların Psikanalitik Teorisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kitaplar Serisi No:98 (Çevirmen: Selçuk Tuncer) 1974.
73. Taylor, D., & Richardson, P. (2005). The psychoanalytic/psychodynamic approach to depressive disorders. *Oxford textbook of psychotherapy*, 127-136.
74. Brenner, C. (1991). A psychoanalytic perspective on depression. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 39(1), 25-43.
75. Bleichmar, H. B. (1996). Some subtypes of depression and their implications for psychoanalytic treatment. *The International journal of psycho-analysis*, 77, 935-961.
76. Morley, T. E., & Moran, G. (2011). The origins of cognitive vulnerability in early childhood: mechanisms linking early attachment to later depression. *Clinical psychology review*, 31(7), 1071-1082.
77. Bowlby J., (1977). The making and breaking of affectional bonds. London, England:Tavistock Publications.
78. Ainsworth MS, Blehar MC, Waters E, Wall S., (1978). Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Oxford, England: Lawrence Erlbaum.
79. Dykman, B. M. (1998). Integrating cognitive and motivational factors in depression: initial tests of a goal-orientation approach. *Journal of Personality and Social psychology*, 74(1), 139-158.
80. Rusk, N., & Rothbaum, F. (2010). From stress to learning: Attachment theory meets goal orientation theory. *Review of General Psychology*, 14(1), 31-43.
81. Carvalho, J. P., & Hopko, D. R. (2011). Behavioral theory of depression: Reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 42(2), 154-162.
82. Abramson, L. Y., Seligman, M. E., & Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of abnormal psychology*, 87(1), 49-74.
83. Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects* (Vol. 32). University of Pennsylvania Press.
84. Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking rumination. *Perspectives on psychological science*, 3(5), 400-424.
85. McEvoy, P. M., Mahoney, A. E., & Moulds, M. L. (2010). Are worry, rumination, and post-event processing one and the same?: Development of the repetitive thinking questionnaire. *Journal of anxiety disorders*, 24(5), 509-519.
86. Öztürk O., Uluşahin A., (2008). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, yenilenmiş 11. Baskı, cilt 1, Ankara.