

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**BİPOLAR DEPRESYON VE YİNELEYEN UNİPOLAR  
DEPRESYON TANILI HASTALARIN OREKSİN A, GHRELİN  
VE NÖROPEPTİT Y DÜZEYLERİ AÇISINDAN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE SEMPTOM PROFİLİYLE  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. MEHMET ÜNLER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. NEVZAT YÜKSEL**  
**Dr. Öğretim Üyesi İREM EKMEKÇİ ERTEK**

**ANKARA 2020**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**BİPOLAR DEPRESYON VE YİNELEYEN UNİPOLAR  
DEPRESYON TANILI HASTALARIN OREKSİN A, GHRELİN  
VE NÖROPEPTİT Y DÜZEYLERİ AÇISINDAN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE SEMPTOM PROFİLİYLE  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. MEHMET ÜNLER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. NEVZAT YÜKSEL**  
**Dr. Öğretim Üyesi İREM EKMEKÇİ ERTEK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2019-  
18 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA 2020**

## KABUL ve ONAY



### Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

|                                             |                                                                |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Adı ve Soyadı                               | Mehmet Üner                                                    |
| Baba Adı                                    | Sahran                                                         |
| Doğum Yeri/Tarihi                           | Gaziantep/1990                                                 |
| Diploma Tarihi / Diploma No                 | 2015/ 2015 09 0153                                             |
| Mezun Olduğu Fakülte                        | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi                              |
| İhtisas Yaptığı<br>Anabilim Dalı/Bilim Dalı | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi<br>Fuh-Sığı ve Hastalıklar ABD |
| İhtisas Süresi                              | Yıl: 4 Ay: 5                                                   |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam             | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı                      |

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** Bipolar Değer ve Yirelerin Unipolar Depresyon  
Tanılı Hastaların Oretan A, Ghrelin ve Norepinephrin 4 Dizejyon Aracından  
Koruyucu ve Semptom Propileje Etkisi

#### JÜRI KARARI:

Tıpta uzmanlık eğitimini başarıyla tamamlayan ve yukarıda adı  
geçen Mehmet Üner'e ait çalışmaya 16.07.2020 tarihinde yapılan  
tez savunmasında başarılı bulunmuş ve öğretimdeki jüri üyeleri tarafından  
"Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak kabul edilmiştir.

#### JÜRI ÜYELERİ

Prof. Dr. Selçuk Coşkunçayır  
BAŞKAN

Prof. Dr. Nevzat Yücesel  
ÜYE

Prof. Dr. Gökçe Aydemir  
ÜYE

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden edindiğim bilgi, tecrübe, etik konusunda önemli katkıları için başta tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Nevzat Yüksel'e ve Dr. Öğretim Üyesi İrem Ekmekçi Ertek'e; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Rukiye Filiz Karadağ'a; Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer öğretim üyelerine, Nöroloji ile Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi bölümleri öğretim üyelerine teşekkür ederim.*

*Tez sürecimin başından itibaren her zaman bana yardımcı olan, araştırma yöntemleri konusunda engin bilgilerinden yararlandığım Uzman Klinik Psikolog Sayın Çisem Hayriye Utku'ya çok teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimim süresince katkı, ilgi ve desteklerini esirgemeyen aynı süreçte asistanlık yaptığım tüm arkadaşlarıma, tez sürecinde birlikte çalıştığım Dr. Nigar Afandiyeva ve tüm biyokimya asistanlarına teşekkür ederim.*

*Bu çalışmanın yapılmasında emeklerini unutamayacağım, birer isimsiz kahraman olan kliniğimiz hemşireleri, personelleri, sekreterleri ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.*

*Uzun süreli eğitim hayatım boyunca her adımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen, yeterince ilgi gösteremediğim annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim, şimdiye kadar olan ve gelecekte olabilecek tüm başarılarım için size minnettarım...*

*Mehmet ÜNLER*

## İÇİNDEKİLER

|                                                                  |      |
|------------------------------------------------------------------|------|
| KABUL ve ONAY .....                                              | i    |
| TEŞEKKÜR .....                                                   | ii   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                 | iii  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                            | vi   |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                            | viii |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                                         | ix   |
| 1. GİRİŞ.....                                                    | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                           | 3    |
| 2.1. Duygudurum Bozuklukları .....                               | 3    |
| 2.1.1. Bipolar Bozukluk (BB): .....                              | 3    |
| 2.1.2. Major Depresif Bozukluk:.....                             | 19   |
| 2.1.3. Bipolar Depresyon-Unipolar Depresyon Ayrımı .....         | 32   |
| 2.2. Duygudurum Bozukluklarında Biyobelirteç Araştırmaları ..... | 44   |
| 2.2.1. Oreksin ve İlişkili Çalışmalar.....                       | 49   |
| 2.2.2. Ghrelin ve İlişkili Çalışmalar .....                      | 54   |
| 2.2.3. Nöropeptit Y ve İlişkili Çalışmalar .....                 | 59   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                         | 66   |
| 3.1. Araştırmanın Yeri .....                                     | 66   |
| 3.2. Araştırmanın Tipi.....                                      | 66   |
| 3.3. Katılımcılar .....                                          | 66   |
| 3.3.1. Araştırma Grubu.....                                      | 66   |
| 3.3.2. Sağlıklı Kontrol Grubu .....                              | 67   |
| 3.3.3. Araştırma Evreni ve Örneklem Büyüklüğü.....               | 69   |
| 3.4. Etik Kurul Onayı.....                                       | 69   |
| 3.5. Araştırma Bütçesi .....                                     | 70   |
| 3.6. Veri Toplama Araçları .....                                 | 70   |

|        |                                                                                   |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.6.1. | Sosyodemografik Veri Formu .....                                                  | 70  |
| 3.6.2. | Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): .....                           | 70  |
| 3.6.3. | Epworth Uykululuk Skalası (EUS): .....                                            | 71  |
| 3.6.4. | Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (TFEQ-R21): .....                                         | 71  |
| 3.6.5. | İntihar Olasılığı Ölçeği (İOO): .....                                             | 72  |
| 3.7.   | Biyokimyasal Analiz: .....                                                        | 72  |
| 3.7.1. | Serum Ghrelin Düzeylerinin Ölçümü.....                                            | 73  |
| 3.7.2. | Serum Oreksin A Düzeylerinin Ölçümü .....                                         | 74  |
| 3.7.3. | Serum Nöropeptit Y Düzeylerinin Ölçümü.....                                       | 74  |
| 3.8.   | İstatistiksel Analiz .....                                                        | 75  |
| 4.     | BULGULAR .....                                                                    | 76  |
| 5.     | TARTIŞMA.....                                                                     | 95  |
| 5.1.   | Sosyodemografik Veriler ve Hastalık Özellikleri.....                              | 95  |
| 5.2.   | Psikometrik Değerlendirmeler.....                                                 | 96  |
| 5.3.   | Serum Biyobelirteçleri.....                                                       | 98  |
| 5.3.1. | Oreksin-A .....                                                                   | 99  |
| 5.3.2. | Ghrelin.....                                                                      | 101 |
| 5.3.3. | Nöropeptit Y .....                                                                | 106 |
| 5.4.   | Serum Biyobelirteçleri ile Ölçekler Arasındaki İlişkiler .....                    | 110 |
| 5.5.   | Geçmiş İntihar Öyküsü ve Serum Biyobelirteçleri.....                              | 112 |
| 5.6.   | Cinsiyet ve Serum Biyobelirteçleri İlişkisi.....                                  | 114 |
| 5.7.   | Psikotik Depresyon, Postpartum Ruhsal Hastalık ve Serum<br>Biyobelirteçleri ..... | 114 |
| 5.8.   | Bipolar Bozukluk Alt Tipleri ve Serum Biyobelirteçleri .....                      | 115 |
| 5.9.   | Çalışmanın Kısıtlılıkları.....                                                    | 116 |
| 5.10.  | Sonuç ve Öneriler.....                                                            | 117 |
| 6.     | KAYNAKLAR.....                                                                    | 119 |

|      |                                               |     |
|------|-----------------------------------------------|-----|
| 7.   | ÖZET .....                                    | 144 |
| 8.   | SUMMARY .....                                 | 146 |
| 9.   | EKLER .....                                   | 148 |
| 9.1. | Sosyodemografik Veri Formu .....              | 148 |
| 9.2. | Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği..... | 149 |
| 9.3. | Üç Faktörlü Yeme Ölçeği.....                  | 152 |
| 9.4. | İntihar Olasılığı Ölçeği .....                | 153 |
| 9.5. | Epworth Uykululuk Skalası.....                | 154 |
| 9.6. | Etik Kurul Formu.....                         | 155 |
| 10.  | ÖZGEÇMİŞ.....                                 | 158 |

## TABLolar DİZİNİ

|                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kullanılan İlaçlar .....                                                                                                              | 18 |
| Tablo 2: Antidepresan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları .....                                                                                                                   | 32 |
| Tablo 3: Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri .....                                                                                                                   | 76 |
| Tablo 4: Örneklemi Oluşturan Grupların Hastalık Tablosu ile İlişkili Özellikleri ....                                                                                       | 78 |
| Tablo 5: Grupların Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması .....                                                                                               | 80 |
| Tablo 6: Grupların Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması .....                                                                                           | 81 |
| Tablo 7: Hasta Gruplarının Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması.                                                                                            | 82 |
| Tablo 8: Hasta Gruplarının Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....                                                                                    | 83 |
| Tablo 9: Bipolar Depresyon Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması .....                                                   | 84 |
| Tablo 10: Bipolar Depresyon Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....                                               | 85 |
| Tablo 11: Unipolar Depresyon Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması .....                                                 | 87 |
| Tablo 12: Unipolar Depresyon Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....                                              | 88 |
| Tablo 13:Bipolar Depresyon Hastalarında Serum Biyobelirteç Düzeyleri İle Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi ve Uygulanan Ölçek Puanları Arasındaki İlişki.....   | 89 |
| Tablo 14: Unipolar Depresyon Hastalarında Serum Biyobelirteç Düzeyleri İle Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi ve Uygulanan Ölçek Puanları Arasındaki İlişki..... | 90 |
| Tablo 15: İntihar Öyküsü Olan ile Olmayan Hasta Gruplarının Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....                                                   | 91 |
| Tablo 16:Tüm Hastalarda Cinsiyete Göre Serum Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması.....                                                                               | 91 |
| Tablo 17: Psikotik Depresyon Öyküsü Olan ile Olmayan Hastaların Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....                                               | 92 |

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 18: Postpartum Ruhsal Hastalık Öyküsü Olan ile Olmayan Hastaların Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması..... | 92 |
| Tablo 19: BB Tip 1 ile BB Tip 2 Tanısına Sahip Hastaların Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....               | 93 |
| Tablo 20: BB Tip 1 ile BB Tip 2 Alt Tanısına Sahip Hastaların Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması .....                        | 93 |

## RESİMLER DİZİNİ

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1: Bipolar-1 Bozukluk Duygudurum Dönemleri .....      | 8  |
| Resim 2: Bipolar-2 Bozukluk Duygudurum Dönemleri .....      | 9  |
| Resim 3: Major Depresif Bozukluk Duygudurum Dönemleri ..... | 21 |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                     |                                                           |
|---------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>5-HIAA</b>       | : 5-hidroksi indol asetik asit                            |
| <b>5-HT</b>         | : Serotonin                                               |
| <b>ACC</b>          | : Anterior Singulat Korteks                               |
| <b>ACTH</b>         | : Adrenokortikotropin Hormon                              |
| <b>BB</b>           | : Bipolar Bozukluk                                        |
| <b>BB-1</b>         | : Bipolar Bozukluk Tip 1                                  |
| <b>BB-2</b>         | : Bipolar Bozukluk Tip 2                                  |
| <b>BDNF</b>         | : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör                        |
| <b>BOS</b>          | : Beyin Omurilik Sıvısı                                   |
| <b>CIDI</b>         | : Birleşik Uluslararası Tanı Görüşmesi                    |
| <b>COMT</b>         | : Katekol-O-Metil Transferaz                              |
| <b>CRH</b>          | : Kortikotropin Uyarıcı Hormon                            |
| <b>D2 reseptörü</b> | : Dopamin-2 reseptörü                                     |
| <b>DA</b>           | : Dopamin                                                 |
| <b>DALY</b>         | : Yetiyitimi ile Geçen Yaşam Yılı                         |
| <b>DAT</b>          | : Dopamin Taşıyıcısı                                      |
| <b>DSM</b>          | : Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı |
| <b>DST</b>          | : Deksametazon Supresyon Testi                            |
| <b>EKT</b>          | : Elektrokonvulsif Terapi                                 |
| <b>ELİSA</b>        | : Enzim Bağlantılı İmmün Absorban Assay                   |
| <b>EUS</b>          | : Epworth Uykululuk Skalası                               |
| <b>FDA</b>          | : Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi                           |
| <b>FKBP5</b>        | : FK506 Bağlayıcı Protein 5                               |
| <b>FSH</b>          | : Folikül Uyarıcı Hormon                                  |
| <b>GRL</b>          | : Ghrelin                                                 |
| <b>HAM-A</b>        | : Hamilton Ankisyete Ölçeği                               |
| <b>HAM-D</b>        | : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği                |
| <b>HPA</b>          | : Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks                         |
| <b>HVA</b>          | : Homovalinik Asit                                        |

|                 |                                                     |
|-----------------|-----------------------------------------------------|
| <b>İÖÖ</b>      | : İntihar Olasılığı Ölçeği                          |
| <b>LH</b>       | : Lüteinizan Hormon                                 |
| <b>MADRS</b>    | : Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği |
| <b>MAO-A</b>    | : Monoamin Oksidaz-A                                |
| <b>MDB</b>      | : Major Depresif Bozukluk                           |
| <b>MHPG</b>     | : 3-metoksi-4 hidroksifenilglükol                   |
| <b>NE</b>       | : Norepinefrin                                      |
| <b>NET</b>      | : Norepinefrin Taşıyıcısı                           |
| <b>NPY</b>      | : Nöropeptit Y                                      |
| <b>ORX</b>      | : Oreksin                                           |
| <b>OXR1</b>     | : Oreksin Reseptörü Tip 1                           |
| <b>OXR2</b>     | : Oreksin Reseptörü Tip 2                           |
| <b>PKC</b>      | : Protein Kinaz C                                   |
| <b>REM</b>      | : Hızlı Göz Hareketleri                             |
| <b>ROI</b>      | : İlgili Bölge Analizi                              |
| <b>SCID</b>     | : DSM için Yapılandırılmış Klinik Görüşme           |
| <b>SERT</b>     | : Serotonin Taşıyıcısı                              |
| <b>SNGİ</b>     | : Serotonin Norepinefrin Gerilim İnhibitörü         |
| <b>SSGİ</b>     | : Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü             |
| <b>TFEQR-21</b> | : Üç Faktörlü Yeme Ölçeği                           |
| <b>VMAT-2</b>   | : Veziküler Monoamin Taşıyıcısı 2                   |
| <b>YMRS</b>     | : Young Mani Derecelendirme Ölçeği                  |

## 1. GİRİŞ

Kraepelin tarafından tanımlanan manik-depresif psikoz tanısı; mani ve depresyonun birlikte görüldüğü hastaları ve yineleyen depresyonu olan hastaları kapsamaktayken, 1957’de Leonhard ile birlikte unipolar ve bipolar ayrımı ortaya atılmıştır. Bu ayrım bir taraftan birçok araştırmaya yön verirken, diğer taraftan bazı hastaların tanı süreçlerinde sorunlar oluşmasına neden olmuştur (1). Yapılan çalışmalarda yüksek oranda yineleyici özellikte klinik gidişi olan unipolar depresyon hastaları ile bipolar bozukluk hastalarının benzer özellikler gösterdiği anlaşılmıştır (2).

Akiskal ile başlayan akım ise bipolar bozukluk alanında spektrum kavramını ortaya atmış ve giderek Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) serilerinde kabul edilen formlar dışında farklı bipolar bozukluk alt tipleri tanımlanmıştır. Bu spektrum kavramı içinde yineleyen unipolar depresyon da dahil edilmiştir (3, 4). Yapılan çalışmalarda bipolar spektrumunu genişleterek dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkilendiren araştırmacılar da olmuştur (5).

Literatürde bipolar ve unipolar depresyonun karşılaştırıldığı birçok çalışmada hipersomni, psikomotor retardasyon, psikotik özellikler gibi farklı semptomlar açısından iki hastalık arasında farklılıklar olduğu saptanmıştır (6, 7). Ancak bu farklılıklara rağmen halen unipolar ve bipolar depresyonu olan hastalar net bir biçimde ayrıştırılamamaktadır. Açık mani ya da hipomani dönemi olmayan/ fark edilmeyen hastalara unipolar depresyon tanısının konması, bu hastaların hem antidepresan tedavilerden yeterli yarar görmemesine hem de manik kayma ve döngü hızlanması gibi sonuçlarla karşılaşmasına neden olmaktadır (1).

Bipolar depresyon hastalarında hipersomni, hiperfaji gibi atipik vejetatif özelliklerin ve artmış intihar riskinin sık bulunduğu bilinmektedir. Bu vejetatif işlevlerin regülasyonunda farklı peptit sistemleri görev almaktadır (8-10). Çalışmalarda ayrıca bu peptitler intihar ile de sık bir şekilde ilişkilendirilmiştir (11-13). Oreksin uyku-uyanıklık döngüsü ve beslenme davranışlarıyla ilişkili olup uyanıklığı artırıcı santral peptitlerden biridir (14). Ghrelin ise beslenmeyi indükleyici özelliği olan, mide yanısıra beyinde de salınımı olan bir peptittir (15). Nöropeptit Y, hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksı ile yakın ilişkili olup artmış intihar riski ve travma sonrası dayanıklılık ile ilişkilendirilmiştir (13, 16, 17).

Günümüzde halen unipolar ve bipolar depresyonun ayrımı klinisyenler için zorluk oluşturmakta, bu iki klinik tabloyu birbirinden ayırmak için kullanılabilecek herhangi bir belirteç bulunmamaktadır. Atipik vejetatif belirtiler ve artmış intihar riski ile ilişkilendirilen bu peptitlerin bipolar ve unipolar depresyon hastalarının ayrımında yararlı bilgiler sunabileceği düşünülmektedir. Ek olarak tek bir depresif dönem yaşayan hastalardan çok yineleyici özellikte depresif dönemleri olan unipolar hastaların bipolar depresyon ile karşılaştırılması daha güçlü kanıtlar elde edilmesine yardımcı olabilir. En azından bu hastaların izleminde olası hipomanik dönemlerin tanınması ile daha homojen bir unipolar depresyon grubu oluşturulabilir. Literatürde bu iki hastalığı depresif dönemde Oreksin-A, Ghrelin ve Nöropeptit Y yönüyle karşılaştıran bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada depresif dönemde olan bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk tanıları hastaların serum Oreksin-A, Ghrelin ve Nöropeptit Y düzeyleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Duygudurum Bozuklukları**

#### **2.1.1. Bipolar Bozukluk (BB):**

##### **2.1.1.1.Tanı ve Sınıflama**

Bipolar Bozukluk kronik gidişli, döngüsel hastalık dönemleri olan, ara dönemde rezidü belirtilerin olabildiği ve işlevsellikte ciddi bozulmaların görülebildiği bir ruhsal bozukluktur. DSM-5'e göre BB tanısı olan hastalarda manik, hipomanik veya depresif dönemler görülebilir. Daha önceki serilerden farklı olarak DSM-5'te Bipolar-2 Bozukluk (BB-2) tanısı ilk kez yer almış ve spektrum kavramı genişletilmiştir. Aşağıda BB tanısı için manik, hipomanik ve depresif dönemlere ait tanı kriterleri ve belirleyici özellikler belirtilmiştir (18, 19);

#### **Manik Dönem**

**A.** Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde en az bir hafta süreyle ya da hastaneye yatış gerekmişse daha kısa süreli olmak üzere olağan dışı ve sürekli yükselmiş, coşkulu veya irritabl duygu durum ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağan dışı ve sürekli artış olması,

**B.** Bu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerin en az üçünün (irritabl duygu durum varsa en az dördünün) bulunması;

1. Benlik saygısında olağan dışı artış
2. Uyku ihtiyacında azalma
3. Konuşkanlıkta artış
4. Düşüncelerde hızlanma, düşüncelerin birbiriyle yarışması

5. Dikkatte çelinebilirlik

6. Amaca yönelik etkinlikte artış (sosyal, iş ya da okulla ilgili olabilir)

ya da psikomotor ajitasyon

7. Kötü sonuçları olabilecek keyif verici etkinliklerde artış (kontROLSÜZ para harcama, kontROLSÜZ cinsel birliktelikte bulunma, alkol ve madde kullanımı gibi)

**C.** Bu dönem boyunca hastanın toplumsal veya işle ilgili işlevselliği bozulmuştur, hastaneye yatışı gerekmiş olabilir ya da psikotik özellikler vardır.

**D.** Bu durum madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not: Antidepresan tedavi ile tetiklenen ve tedavinin fizyolojik etkilerinden bağımsız ortaya çıkan tam bir manik dönem görülmesi BB tanısı için yeterlidir.

### **Hipomanik Dönem**

**A.** Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde birbirini izleyen en az 4 gün boyunca olağan dışı ve sürekli yükselmiş, coşkulu veya irritabl duygu durum ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağan dışı ve sürekli artış olması,

**B.** Bu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerin en az üçünün (irritabl duygu durum varsa en az dördünün) bulunması;

1. Benlik saygısında olağan dışı artış

2. Uyku ihtiyacında azalma

3. Konuşkanlıkta artış

4. Düşüncelerde hızlanma, düşüncelerin birbiriyle yarışması

5. Dikkatte çelinebilirlik

6. Amaca yönelik etkinlikte artış (sosyal, iş ya da okulla ilgili olabilir) ya da psikomotor ajitasyon

7. Kötü sonuçları olabilecek keyif verici etkinliklerde artış (kontROLSÜZ para harcama, kontROLSÜZ cinsel birliktelikte bulunma, alkol ve madde kullanımı gibi)

C. Hastanın normale göre işlevselliğinde belirgin bir değişiklik ortaya çıkar.

D. Duygudurum dengesizliği ve işlevsellikteki değişiklik dışarıdan başkaları tarafından fark edilebilir.

E. Bu dönemde toplumsal veya işle ilgili işlevsellikte bozulma hastaneye yatırılmayı gerektirecek düzeyde ağır değildir, psikotik belirtiler görülmez.

F. Bu durum madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not: Antidepresan tedavi ile tetiklenen ve tedavinin fizyolojik etkilerinden bağımsız ortaya çıkan tam bir hipomanik dönem görülmesi BB-2 tanısı için yeterlidir.

### **Major Depresif Dönem**

A. Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde, en az 2 hafta süreyle aşağıdaki belirtilerden en az beşi bulunur ve bunlardan en az biri depresif duygudurum ya da ilgi-istek kaybı veya keyif alamamadır;

1. Dışarıdan fark edilebilen ya da öznel olarak hissedilen depresif duygudurum (umutsuzluk, mutsuzluk, kendini boşlukta hissetme gibi)\*

2. Genel olarak etkinliklere karşı ilgide azalma ya da etkinliklerden keyif alamama

3. İştahta azalma ya da artış, çok kilo verme ya da alma (1 ay içerisinde vücut ağırlığında % 5 ten fazla değişiklik olması) \*\*

4. Uykusuzluk ya da çok uyuma

5. Dışarıdan gözlenebilen psikomotor aktivitede azalma ya da artış

6. Yorgunluk, enerjisizlik

7. Değersizlik ve aşırı ya da uygunsuz suçluluk düşünceleri

8. Düşünmekte ve dikkatini toplamakta zorlanma, kararsızlık yaşama

9. Yineleyici ölüm ya da intihar düşünceleri, intihar planları yapma

**B.** Hastanın toplumsal veya işle ilgili ya da diğer alanlarda işlevselliği bozulmuştur, belirtiler klinik açıdan belirgin sıkıntıya yol açar.

**C.** Bu durum madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

**D.** Bu dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk gibi diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

\* Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

\*\* Çocuklarda beklenen kilo artışını sağlayamama görülebilir.

Not: Belirli bir kayıp (yas, önemli bir hastalık, engellilik vs. gibi) karşısında bireylerde yoğun üzüntü, ruminasyon eğilimi, iştahsızlık, uykusuzluk gibi belirtiler görülebilir. Bu belirtiler yaşanan duruma uygun bulunabilirse dahi normal tepkilere ek olarak majör depresif bir dönem olabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

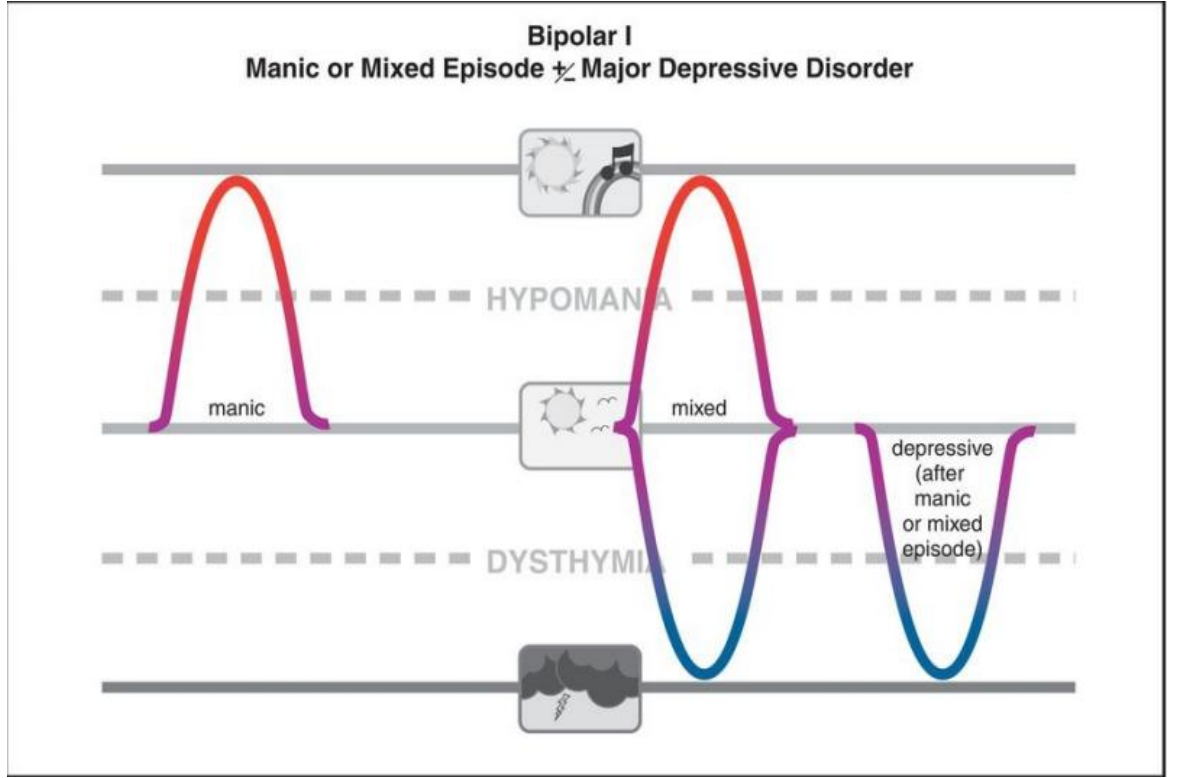
**Belirleyiciler;**

- Anksiyeteli,
- Karma belirtiler gösteren,
- Hızlı döngülü,
- Melankolik özellikli,
- Atipik belirtiler gösteren,
- Katatonik özellikli,
- Mevsimsel örüntülü seyreden,
- Peripartum başlangıçlı,
- Duygudurum ile uyumlu psikotik özellikli,
- Duygudurum ile uyumsuz psikotik özellikli.

**Bipolar-1 Bozukluk (BB-1):**

BB-1 tanısı için en az bir manik dönem olması gerekir. Hastalık seyrinde hipomanik ya da depresif dönemler görülebilir.

**Resim 1:** Bipolar-I Bozukluk Duygudurum Dönemleri

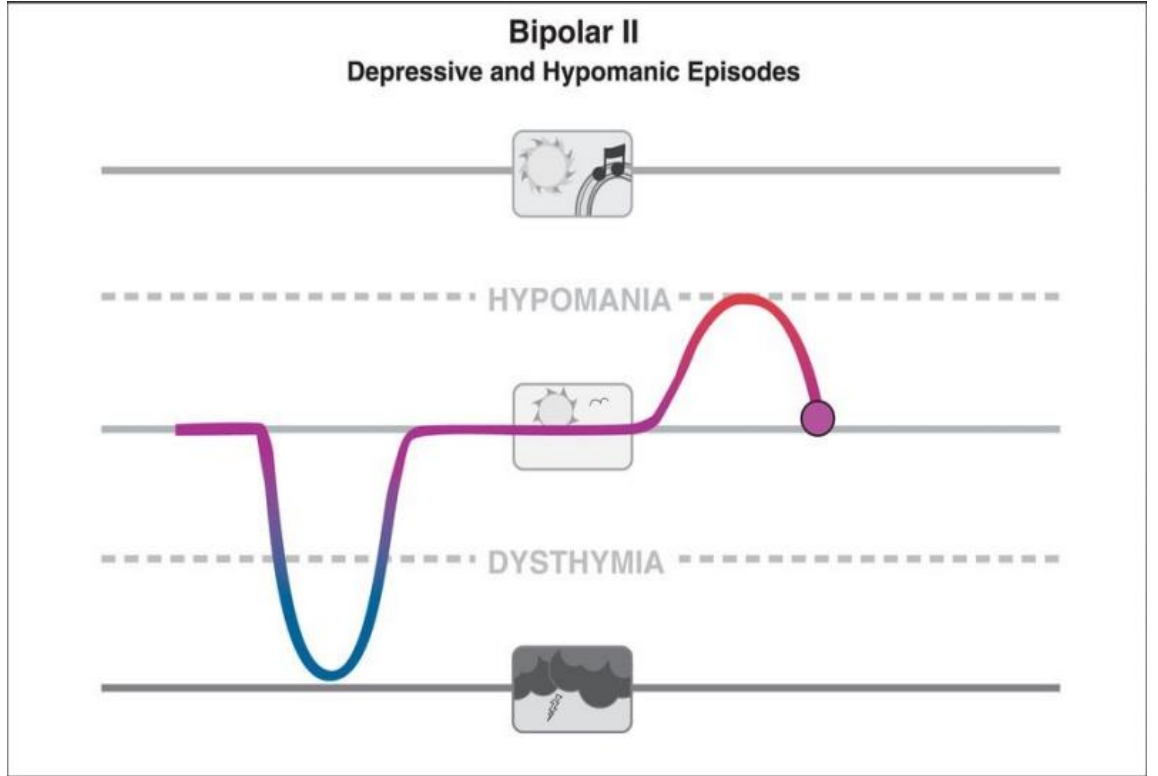


(Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013)

### **Bipolar-2 Bozukluk:**

BB-2 tanısı için hastalarda hipomanik ve depresif dönemlerin bulunması gereklidir. Hipomanik dönem tam bir manik dönemi karşılamayan duygudurumda yükselme belirtileri ile karakterizedir.

**Resim 2:** Bipolar-2 Bozukluk Duygudurum Dönemleri



(Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013)

#### 2.1.1.2.Epidemiyoloji ve Prognoz

ABD’de yapılan Epidemiyolojik Havza Araştırması’na göre BB-1’un yaşam boyu yaygınlığı %0,8 olarak hesaplanırken BB-2 için bu oran %0,5 olarak tahmin edilmektedir. Cinsiyetlere göre yaygınlığına bakıldığında BB-1’un erkeklerde %0,7 kadınlarda ise %0,9 oranında görüldüğü bildirilmiştir. BB-2 ise kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaygınlık oranlarının düşük hesaplanmasında bu bozukluğun hafif formlarının gözden kaçmış olmasının etkili olduğu düşünülmektedir (20, 21). Yapılan bir çalışmada ABD nüfusunun %4,4’nün eşik altı formları da dâhil olmak üzere BB’tan etkilendiği saptanmıştır. Bu çalışmada 12 aylık tahmini yaygınlık oranı BB-1 için 0,6 BB-2 için 0,8 ve eşik altı formlar

için ise 1,4 olarak hesaplanmıştır (22). Ağırlıklı olarak Amerika, Avrupa ve Asya kıtalarından 11 ülkede yapılan 61.392 bireyin katıldığı bir çalışmada ise BB'un yaşam boyu yaygınlığı %2,4 olarak bildirilmiştir (23).

BB, Major Depresif Bozukluk (MDB)'a göre daha erken başlangıçlı olup ortalama 20'li yaşlarda başlamaktadır (24). Genellikle hastalık erkeklerde %67, kadınlarda ise %75 oranında depresif dönem ile başlar (19). İlk mani atağı ise genellikle erken erişkinlikte başlar ve erkeklerde daha erken başlangıçlıdır. Erken başlangıç sıklıkla ailede bipolar bozukluk öyküsü ile ilişkili olup daha şiddetli seyretmektedir (21, 25). Mani prodrom döneminde hastalarda duygudurum dalgalanmaları, uyku bozuklukları, iştah artışı ve anksiyete tablosu görülebilmektedir. Mani ortalama 4-6 hafta kadar sürer ve genellikle daha sık doktora başvuru nedenidir (26).

Hastalık gidişine bakıldığında depresif dönemler daha ağırlıklı gitmektedir. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından organize edilen BB hastalarının takip edildiği iki çalışmada hastalar ilk 5 yıl 6 ayda bir, daha sonra ise yılda bir olmak üzere haftalık belirti durumu açısından değerlendirilmiş ve ortalama 12,8 ve 13,4 yıl izlenmiştir. 146 BB-1 hastasının katıldığı ilk çalışmada hastaların izlem süresinin ortalama %31,9'unu depresif belirtilerle geçirdiği saptanmıştır. Bu oranın %22,9'u eşik altı depresif belirtilerden oluşmaktadır. Diğer taraftan hastaların izlem süresinin %9,3'ünü manik ve hipomanik dönemler, %5,9'unu karma dönemler ve %52,7'sini ise ötimik dönemler oluşturmaktadır. BB-2 hastalarının katıldığı çalışmada ise eşik altı belirtiler dâhil olmak üzere depresif dönemler izlem süresinin %50,3'ünü, hipomanik dönemler %1,3'ünü, karma dönemler %2,3'ünü, ötimik dönemler ise

%46,1'ini kapsamaktadır (27, 28). Bir başka çalışmada ise 406 kadın ve 305 erkek BB-1 ve BB-2 hastası yaklaşık 7 yıl izlenmiş ve kadınlarda erkeklere göre depresif dönemlerin daha ağırlıklı bulunduğu saptanmıştır (kadınlarda %35,6; erkeklerde %28,7). Bu çalışmada manik ve hipomanik dönemler açısından cinsiyetler arasında bir fark saptanmamıştır (29). Kadınlarda hızlı döngülülük, karma dönemler ve manik kayma durumları da erkeklere göre daha sık görülmektedir (21).

BB kronik gidişli, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile giden bir hastalıktır. Tedaviye rağmen hastaların %37 sinde ilk yılda, %60'ında ikinci yılda yineleme görülmektedir (22). Ara dönemde kalıntı belirtiler olması ve eşlik eden başka bir ruhsal bozukluk varlığı yineleme için en önemli yordayıcı faktörlerdir (30).

BB hastalarında sık bir şekilde başka ruhsal bozukluklar da görülmektedir. 288 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %65'inde en az bir eksen-1 ruhsal bozukluk ek tanısı olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise bu oran %58,8 olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da en sık görülen ruhsal bozukluklar anksiyete ve madde kullanım bozukluklarıdır (31, 32). Hastalık başlangıç yaşı 18 yaş altı olan hastalarda alkol ve madde kullanım bozuklukları ek tanısının sık olduğu saptanmıştır (33). Yapılan bir meta-analizde ise alkol kullanım bozukluğu ek tanısı erkeklerde %44, kadınlarda ise %22 olarak belirtilmiştir (34). Hastalarda bedensel hastalık ek tanısı ile de sık karşılaşılmaktadır. Bedensel hastalığı olanlarda daha şiddetli hastalık gidişi, daha düşük işlevsellik düzeyi ve psikiyatri dışı kliniklere başvuru oranının daha sık olduğu görülmektedir (35).

BB hastalarında intihar girişimi normal popölasyona göre sık görölmektedir. Yapılan bir çalışmada BB hastalarında yıllık tahmini intihar girişimi oranı %3,9 iken, normal popölasyonda %0,5 olarak bulunmuştur. Tamamlanmış intihar oranı da benzer şekilde BB hastalarında normal popölasyona göre daha yüksek (BB hastalarında %1,4 normal popölasyonda %0,02) izlenmiştir (36). Depresif ve karma dönemler pür manik dönemlere göre daha yüksek intihar riskiyle ilişkilidir (37). 176 BB-1 ve BB-2 hastası prospektif olarak ortalama 1,6 yıl izlenmiş ve hastaların %20 sinde intihar girişimi gerçekleşmiştir. Tüm intihar girişimleri depresif ve karma dönemlerde gerçekleşmiş olup hastalığın diğer dönemlerine göre karma dönemlerde 37 kat, depresif dönemlerde ise 18 kat yüksek risk olduğu saptanmıştır (38). 928 BB-1 hastanın katıldığı bir başka çalışmada da depresif belirtilerin ağırlıklı olduğu dönemler manik belirtilerin ağırlıklı olduğu dönemlere göre intihar girişimi ile daha çok ilişkili bulunmuştur (39). BB ile MDB tanılı hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise 18 aylık izlem süresi boyunca BB hastalarında intihar girişimi oranı %19,9 iken, MDB hastalarında bu oran %9,5 olarak bildirilmiştir (40).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre BB dünya çapında tüm yaş gruplarında en sık 12. yeti yitimi nedenidir (41). 2009 yılında BB-1 ve BB-2 nedeniyle harcanan tahmini total gider ABD'de 151 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Bu giderin 30,7 milyar dolarlık kısmını tedavi ilişkili masraflar gibi doğrudan giderler oluştururken, kalan kısmını ise hastaların ve bakım verenlerin üretkenliğinde kayıplar gibi dolaylı giderler oluşturmaktadır (42). Hastalar daha fazla işten çıkarılmakta, işini bırakmakta veya medikal bir sorun

nedeniyle kısa ya da uzun süreli yeti yitimi yaşamaktadır (43). Hastalık dönemleri arasında depresif dönem, manik dönemlere göre daha kötü iş performansı ve mesleki işlevsellik ile ilişkili bulunmuştur (44). Bir çalışmada 32 depresif dönemde ve 31 manik ya da hipomanik dönemde BB hastası karşılaştırılmış ve depresif hastalarda otonomi, bilişsel işlevsellik, kişilerarası ilişkiler, boş zaman aktiviteleri ve genel işlevsellikte anlamlı bir şekilde daha fazla bozulma olduğu saptanmıştır (45).

Uzun süreli izlem çalışmalarında hastaların %15 inde tamamen iyileşme, %30 unda kısmen iyileşme, %10 unda ise kronikleşme eğilimi olduğu; geriye kalan kısımda ise iyileşmeye rağmen sık tekrarlama olduğu bildirilmektedir (19).

### **2.1.1.3.Etyoloji**

BB etiyolojisinde diğer birçok ruhsal bozuklukta olduğu gibi hem biyolojik hem de psikososyal faktörlerin birbiriyle etkileşimi söz konusudur.

**Genetik.** Aile çalışmalarında BB tanısı olanların birinci derece akrabalarında BB görülme riski %8,7 MDB görülme riski ise %14,1 olarak bulunmuştur (46). BB tanısı olan hastaların ailelerinde unipolar depresyon yüklülüğü olmasına rağmen yapılan çalışmalarda bunun tam tersi ise izlenmemiştir (47, 48). İkiz çalışmalarında da BB tanılı hastaların ikizlerinde hem bipolar hem de unipolar hastalık görülme riski artmış bulunmuş ve monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek risk saptanmıştır (49). İkiz çalışmalarından elde edilen BB için kalıtlılabilirlik oranı ise %89-93 olarak bildirilmiştir (50). Birçok genetik çalışmada genetik bağlantı analizlerine unipolar depresyonu olan bireyler de dahil edilmiştir. Unipolar hastalar dahil edildikçe

daha fazla genetik bağlantı saptanmıştır. Ancak genom tarama çalışmalarına dair herhangi bir meta-analiz yapılmamıştır (51-53). Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında ise voltaj bağımlı Ca kanalı ile ilişkili genlerle ilgi çekici sonuçlara ulaşılsa da benzer ilişki şizofreni, unipolar depresyon, otizm spektrum bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi diğer hastalıklarla da saptanmıştır (50). Monoamin oksidaz-A (MAO-A), Serotonin taşıyıcısı (SERT), Triptofan hidroksilaz, Dopamin-2 (D2) reseptörü gibi monoaminerjik sistem ile ilgili birçok genin incelendiği çalışmalar yapılsa da çalışmalardan elde edilen sonuçlar ya anlamlı bir ilişki oluşturmamış ya da başka çalışmalarda bulgular tekrarlanamamıştır (54-59).

**Biyojenik Aminler.** BB hastalarında davranış, sirkadyen ritim, uyku fizyolojisi gibi fonksiyonlarda bozulmalar görülür ve bu fonksiyonların düzenlenmesi biyojenik aminlerle ilişkilidir. Dolayısıyla hastalık etyopatogenezinde biyojenik aminler önemlidir (2, 60). Biyojenik amin düzeyleri ve işlevlerine dair düzensizliklerin saptandığı birçok çalışma vardır, ancak bu çalışmalarda kesin sonuçlara ulaşılamamıştır.

Postmortem çalışmalarda BB tanılı hastaların kortikal ve talamik bölgelerde artmış norepinefrin (NE) dönüşümü saptanmıştır (61, 62). Yine unipolar depresyonu olan hastalara göre bipolar hastalarda plazma NE ve 3-metoksi-4-hidroksifenilglukol (MHPG) düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Manik dönemde ise depresif döneme göre daha yüksek NE ve MHPG düzeyleri gösterilmiştir (63). İntihar girişimi, agresyon ve dürtüselliği olan bir grup BB hastasında beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin (5-HT) metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin düşük olduğu gösterilse de

genellikle birçok çalışmada manik hastalarda farklı ve birbiriyle uyumsuz sonuçlara ulaşılmıştır. Manik ve depresif dönemler arasında ise BOS 5-HIAA düzeyleri açısından farklılığa ulaşılamamıştır (2, 64). Depresif hastalarda yapılan bir PET çalışmasında rafe çekirdeği, hipokampus ve amigdalada 5-HT<sub>1A</sub> reseptör bağlanma potansiyelinde azalma izlenmiştir. Bu durum özellikle bipolar depresyonu olan ve ailesinde bipolarite öyküsü olan unipolar depresif hastalarda görülmüştür (65). Lityum tedavisi alan ötimik BB tanılı hastalarda MDB tanılı hastaların aksine triptofan depleasyonu ile nüks izlenmemiştir (66). BB tanılı hastaların yakınlarında yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise hastaların yakınlarına ve sağlıklı kontrollere triptofan depleasyonu uygulanmış, plaseboya göre triptofan depleasyonu ile BB hastalarının yakınlarında duygudurumda alçalma ve dürtüsellik eğilimi saptanmıştır. Kontrollere göre BB hastalarının yakınlarında düşük platelet 5-HT düzeyleri ve 5-HT taşıyıcısında daha düşük bağlanma afinitesi saptanmış ve bunlarda triptofan depleasyonu ile herhangi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır (67). Depresyon hastalarında BOS'ta majör dopamin (DA) metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeylerinde düşüklük saptanması ve DA agonisti etkinliği olan ilaçlarla depresyon tablosunda düzelme eğilimi ve hatta manik kayma yaşanabilmesi DA sisteminin BB patofizyolojisinde önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir (2, 63). 16 psikotik özellikli mani öyküsü olan ötimik BB-1 hastasının katıldığı bir PET çalışmasında hastalarda kontrollere göre beyin sapı ve talamusta daha yüksek veziküler monoamin taşıyıcı protein-2 (VMAT-2) bağlanması olduğu saptanmıştır (68). Presinaptik DA işlevinin değerlendirildiği 13 ilk atak mani hastasında ise PET ile

striatumda 18F 6-floro-L-DOPA uptake'i ölçülmüş, ancak herhangi bir farklılık saptanmamıştır (69).

**HPA Aksı.** BB hastalarında da MDB hastalarında olduğu gibi HPA aksında hiperaktivite ortaya çıkmaktadır, ancak bu durum özellikle karma ve depresif dönemlerle ilişkilidir (2). Tekrarlayan duygudurum dönemleri ile hiperaktif durumda olan HPA aksı, hipokampal CA3 nöronlarında atrofiye yol açmaktadır (70).

**Hücre İçi Sinyal Yolakları.** Hücre içi sinyal yolakları duygudurum, iştah ve uyanıklık gibi vejetatif işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır, bu nedenle BB patofizyolojisinde yer aldıkları düşünülmektedir (71). Postmortem beyin çalışmalarında BB hastalarında artmış adenilat siklaz aktivitesi ve G $\alpha$  proteininde yükseklik saptanmıştır (72). Birçok kanıt kronik lityum kullanımının G proteini işlevini etkileyerek hastalarda etkili olduğunu göstermiştir (73, 74). Friedman ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise BB hastalarında platelet 5-HT düzeylerine yanıt olarak protein kinaz-C (PKC) aktivitesi ve PKC translokasyonu araştırılmış, manik hastalarda membranöz/sitozolik PKC aktivitesinde ve PKC translokasyonunda artış saptanmıştır (75). Postmortem bir çalışmada da benzer şekilde BB hastalarında artmış PKC aktivitesi ve translokasyonu bildirilmiştir (76). Kronik lityum kullanımı ile PKC aktivitesinde azalma ve frontal korteks ve hipokampusta PKC  $\alpha$  ve  $\epsilon$  izoenzimlerinin ekspresyonda down-regülasyon ortaya çıkmaktadır. Benzer mekanizma valproik asit ile de meydana gelmektedir. Bu nedenle PKC aktivitesinde azalmanın antimanik etki ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (77, 78).

**Nörogörüntüleme.** Yapısal görüntüleme bulgularında duygudurum bozuklukları olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre hipokampus, ventral striatum, orbital ve medial prefrontal kortekste gri madde hacminde azalma ve üçüncü ventrikülde genişleme bildirilmektedir. Postmortem beyin araştırmalarında ise hem bipolar hem de unipolar hastalarda subgenual prefrontal korteks, orbital ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerinde korteks hacmi, glial hücre miktarı ve nöronal dansitede anormal düzeyde azalma izlenmiştir (79). Ancak bu bulguların genellenebilirliği için sonuçların tekrarlandığı birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Psikososyal Faktörler.** Psikososyal faktörler özellikle hastalığın başlangıç sürecinde manik ve depresif dönemlerin ortaya çıkmasında etkilidir. Erken yaşam olaylarının MDB da olduğu gibi BB gelişiminde de etkili olduğu kabul edilmektedir (26). Psikanalitik teoriye göre manik belirtiler altta yatan depresif sürece karşı bir savunma olarak görülmektedir. Superegonun katlanılamaz düzeydeki özeleştirisine karşı ego, manik savunma geliştirir ve öforik bir duygudurum ortaya çıkar (19). Bu hastaların premorbid kişilik özelliklerine bakıldığında çalışmalarda özellikle öfke, anksiyete, suçluluk ile karakterize nörotisizm ve yenilik arayışı, dışa dönüklük, duygulanımda labilite görülmektedir (80). Akiskal ise duygudurum bozuklukları için mizaç özellikleri tanımlamış ve BB tanılı bireylerde en sık hipertimik ve siklotimik mizaç özellikleri bulunduğunu öne sürmüştür (3, 81).

#### 2.1.1.4.Tedavi

BB tedavisinde kullanılan ilaçların bir kısmı manik ya da karma dönemler üzerinde daha etkiliyken, diğer bazıları daha çok depresif belirtiler için fayda göstermektedir. Bazı ilaçlar ise manik ya da depresif dönemlerde kullanıldığında klinik tabloyu kötüleştirebilir. Klinik pratikte kullanılan ilaç tedavilerinden sadece bir kısmı bazı duygudurum dönemleri için Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır (19, 82).

**Tablo 1:** Bipolar Bozukluk Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

| İlaç adı      | Mani | Depresyon | BB için FDA Onayı                                                                        |
|---------------|------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haloperidol   | +++  | --        |                                                                                          |
| Klonazepam    | ++   | ±         |                                                                                          |
| Lorazepam     | ++   | ±         |                                                                                          |
| Klozapin      | +++  | +         |                                                                                          |
| Risperidon    | +++  | +         | Karma, manik dönemler ve idame tedavide                                                  |
| Olanzapin     | +++  | ++        | Karma, manik dönemlerde, idame tedavide ve Fluoksetin ile kombine formu depresif dönemde |
| Ketiapin      | +++  | +++       | Manik ve depresif dönemlerde, idame tedavide                                             |
| Ziprasidon    | +++  | +         | Karma ve manik dönemlerde, idame tedavide                                                |
| Aripiprazol   | +++  | ++        | Karma, manik dönemlerde ve idame tedavide                                                |
| Lityum        | +++  | ++        | Manik dönemde ve idame tedavide                                                          |
| Karbamazepin  | +++  | ++        | Karma ve manik dönemlerde                                                                |
| Okskarbazepin | ++   | +         |                                                                                          |
| Valproat      | +++  | +         | Karma ve manik dönemlerde                                                                |
| Topiramat     | 0    | +         |                                                                                          |
| Lamotrijin    | +    | +++       | İdame tedavide                                                                           |
| Gabapentin    | 0    | ±         |                                                                                          |
| Pregabalin    | 0    | ±         |                                                                                          |
| Bupropion     | 0, - | ++        |                                                                                          |
| Mirtazapin    | 0, - | ++        |                                                                                          |
| Fluoksetin    | 0, - | ++        | Olanzapin ile kombine formu depresif dönemde                                             |
| Sertralin     | 0, - | ++        |                                                                                          |
| Paroksetin    | 0, - | ++        |                                                                                          |
| Essitalopram  | 0, - | ++        |                                                                                          |
| Sitalopram    | 0, - | ++        |                                                                                          |
| Fluvoksamin   | 0, - | ++        |                                                                                          |
| Reboksetin    | --   | ++        |                                                                                          |
| Venlafaksin   | --   | ++        |                                                                                          |
| Duloksetin    | --   | ++        |                                                                                          |
| Klomipramin   | --   | ++        |                                                                                          |
|               |      |           |                                                                                          |

Not: --kötüleşir; 0,- etkisiz, kötüleşebilir; 0 etkisiz; ± olasılıkla etkili; + önemli açık veri; ++daha açık ya da kısmi kontrollü veri; +++ iyi kontrollü veri

## **2.1.2. Major Depresif Bozukluk:**

### **2.1.2.1.Tanı ve Sınıflama**

MDB sık görülen, yineleme eğilimi gösteren bir ruhsal bozukluktur. Aşağıda MDB tanısı için depresif döneme ait DSM-5 tanı kriterleri ve belirleyici özellikler belirtilmiştir (18, 19);

**A.** Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde, en az 2 hafta süreyle aşağıdaki belirtilerden en az beşi bulunur ve bunlardan en az biri depresif duygudurum ya da ilgi-istek kaybı veya keyif alamamadır;

1. Dışarıdan fark edilebilen ya da öznel olarak hissedilen depresif duygu durum (umutsuzluk, mutsuzluk, kendini boşlukta hissetme gibi) \*
2. Genel olarak etkinliklere karşı ilgide azalma ya da etkinliklerden keyif alamama
3. İştahta azalma ya da artış, çok kilo verme ya da alma (1 ay içerisinde vücut ağırlığında % 5 ten fazla değişiklik olması) \*\*
4. Uykusuzluk ya da çok uyuma
5. Dışarıdan gözlenebilen psikomotor aktivitede azalma ya da artış
6. Yorgunluk, enerji azlığı
7. Değersizlik ve aşırı ya da uygunsuz suçluluk düşünceleri
8. Düşünmekte ve dikkatini toplamakta zorlanma, kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm ya da intihar düşünceleri, intihar planları yapma

**B.** Hastanın toplumsal veya işle ilgili ya da diğer alanlarda işlevselliği bozulmuştur, belirtiler klinik açıdan belirgin sıkıntıya yol açar.

**C.** Bu durum madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

**D.** Bu dönem şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısallık gibi diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

**E.** Hiçbir zaman manik ya da hipomanik bir dönem görülmemiştir.

\* Çocuklarda ve ergenlerde iritabl duyu durum bulunabilir.

\*\* Çocuklarda beklenen kilo artışını sağlayamama görülebilir.

Not: Belirli bir kayıp (yas, önemli bir hastalık, engellilik vs. gibi) karşısında bireylerde yoğun üzüntü, ruminasyon eğilimi, iştahsızlık, uykusuzluk gibi belirtiler görülebilir. Bu belirtiler yaşanan duruma uygun bulunabilirse dahi normal tepkilere ek olarak majör depresif bir dönem olabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Bu durumun ayrımı alınan öykünün ve kayıpla ilgili ifade edilen acının o kültürün özellikleri içerisindeki durumu değerlendirilerek karar verilir.

### **Belirleyiciler;**

- Anksiyeteli,
- Karma belirtiler gösteren,
- Melankolik özellikli,
- Atipik belirtiler gösteren,
- Katatonik özellikli,
- Mevsimsel örüntülü seyreden,

- Peripartum başlangıçlı,
- Duygudurum ile uyumlu psikotik özellikli,
- Duygudurum ile uyumsuz psikotik özellikli.

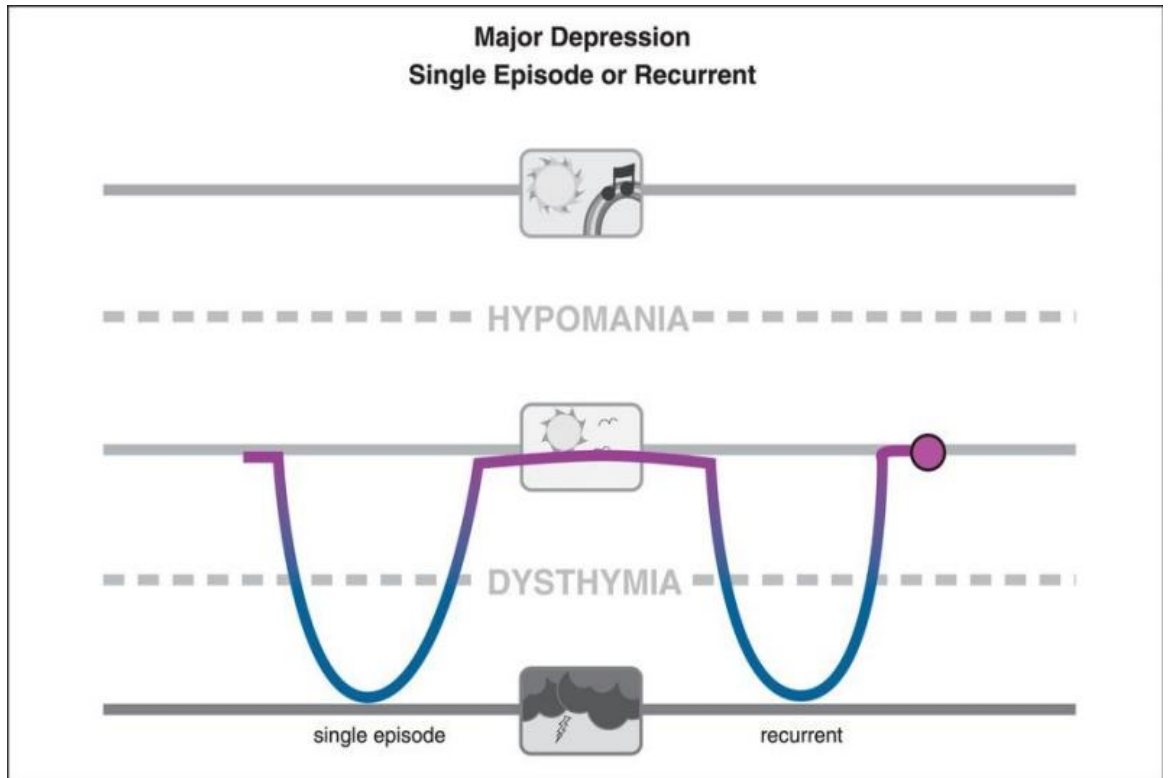
### **Major Depresif Bozukluk, Tek Dönem:**

İlk kez MDB tanısı alan hastalarda bu tanı konur, çünkü hastalığın seyrinin nasıl ilerleyeceği önceden kestirilememektedir.

### **Major Depresif Bozukluk, Yineleyen Dönem:**

İkinci bir depresif dönem yaşayan hastalarda bu tanı konur. DSM-5'e göre bu tanı için en az 2 ay süreyle belirtisiz geçen bir ara dönem ile ayrılan iki ayrı depresyon dönemi gerekmektedir.

**Resim 3:** Major Depresif Bozukluk Duygudurum Dönemleri



(Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013)

### 2.1.2.2. Epidemiyoloji ve Prognoz

MDB için 12 aylık yaygınlık oranı %6,6 yaşam boyu yaygınlığı ise %16,2 olarak bildirilmektedir (83). 60 ülkede yapılan Dünya Sağlık Taraması'na göre ise Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)-10 tanı ölçütlerine göre MDB için 12 aylık ortalama yaygınlık oranı fiziksel ek hastalığı olmayanlarda %3,2 iken, fiziksel ek hastalığı olanlarda ise %9,3 ile 23 arasında değişmektedir (84). Yaygınlık tahminleri arasındaki geniş varyasyonu azaltmak için WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Dünya Ruh Sağlığı Tarama Girişimi tarafından Birleşik Uluslararası Tanı Görüşmesi (CIDI) 3.0 kullanılarak 18 ülkeden yapılan bir araştırmada ise 12 aylık MDB tahmini yaygınlığı en düşük Japonya'da olmak üzere %2,2 ve en yüksek Brezilya'da olmak üzere % 10,4 aralığında bulunmuştur. Yüksek gelir düzeyine sahip 10 ülkede yaygınlık ortalama %5,5 iken düşük gelir düzeyine sahip diğer ülkelerde ise %5,9 bildirilmiştir (85). Dünya Ruh Sağlığı Tarama Girişimi araştırmasında yaşam boyu tahmini yaygınlık oranı ise yüksek gelir düzeyine sahip ülkelere %14,6 düşük gelir düzeyine sahip ülkelere %11,1 olarak saptanmıştır (86). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı bünyesinde yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırması sonuçlarına göre distimi, depresif nöbet, tekrarlayan kısa depresif bozukluk gibi birçok depresif bozukluğun birlikte 12 aylık ortalama yaygınlığı %7,2 olarak bulunmuştur. Bu araştırmaya göre depresif bozuklukların erkeklerde %3,9 kadınlarda ise %9,8 oranında görüldüğü bildirilmiştir (87).

Herhangi bir ruhsal bozukluk için medyan hastalık başlangıç yaşı adolesan yaşlar iken, MDB için medyan başlangıç yaşı biraz daha geçtir ve 20'li yaşların başıyla ortası arasında başlar (88). Kadınlarda en sık 35-45 yaşları arasında,

erkeklerde ise 55 yaşından sonra görülmekle birlikte giderek genç popülasyonda daha sık görülmeye başlamaktadır (89). Kadınlar erkeklere göre olasılık iki kat daha fazladır (90). Dünya Ruh Sağlığı Tarama Girişimi araştırmasına göre de 18 ülkenin 15'inde kadın cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı şekilde MDB için iki kat daha fazla risk oluşturmaktadır. Düşük ya da yüksek gelir düzeyine sahip ülkeler arasında bu ilişkinin değişmediği görülmüştür (91). Ayrılmış ya da boşanmış olanlarda evli bireylere göre depresyon gelişimi riski daha yüksek iken, yaşla birlikte yaygınlık azalma eğilimi göstermektedir (92, 93). Ancak düşük-orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşla birlikte artma eğilimi de görülebilmektedir (85, 94).

MDB çoğunlukla kronik ve yinelemelerle giden bir seyre sahiptir. Tek dönem depresyon geçiren hastaların %50-60'ı ikinci kez, iki dönem depresyon geçirenlerin ise %70'i üçüncü kez depresyon dönemi geçirir (95). Bir yıllık süreç içinde MDB tanısı olan hastaların 1/3 ü ila 1/2'si kadarında yineleme eğilimi görülmektedir (96). Uzun süreli izlemde yineleyen depresyonu olan hastaların izlem süresinin ancak %40'ında belirtisiz olduğu, eşik altı belirtilerin yineleme riskini artırdığı görülmüştür (97). Bunun yanında farklı çalışmalarda psikososyal işlevsellikte bozulma, ruhsal bozukluk ek tanısı varlığı, eşlik eden distimi tanısı olması, çoklu depresif dönem öyküsü gibi faktörler de yineleme ile ilişkili bulunmuştur (98-101). MDB'da tedaviyle ortalama 3 ay içinde iyileşme beklenirken, tedavi edilmediği takdirde 6-13 ay arası devam edebilmektedir. Genellikle hastalık ilerledikçe daha sık yinelemekte ve daha uzun süreli hastalık dönemleri ortaya çıkmaktadır (19). Psikotik özellikli depresyonda ise tedaviyle düzelme daha yavaş olmaktadır, belirtiler ortadan kalksa bile psikososyal

işlevsellikteki bozulmalar devam edebilmektedir (102). MDB tanısı olan hastalarda depresyon tablosuna bağlı olarak mevcut kronik medikal hastalıklar da olumsuz etkilenmektedir (84).

İntihar ruhsal hastalıklarla çok yakından ilişkilidir ve MDB tanısı olan hastalarda yaygındır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılı verilerine göre tüm dünyada kaba intihar hızı her 100.000 kişide 10,6 olup erkeklerde 13,5 kadınlarda ise 7,7 olduğu bildirilmiştir (103). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2018 yılı verilerine göre ise ülkemizde 2.463 birey intihar nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve bu bireylerin %75 ten fazlasını erkekler oluşturmaktadır (104). İntihar girişimi açısından en güçlü yordayıcı daha önce intihar girişiminde bulunmuş olmaktır (105). Tamamlanmış intihar en sık erkeklerde görülür, erkekler intihar için daha ölümcül yöntemler kullanırlar ve %50 si genellikle ilk intihar girişiminde ölür (106). 49 yıllık bir izlem çalışmasında MDB tanısıyla izlenen hastaların %3,4 ünde intihar girişimi görülmüştür (107). MDB tanısı olan hastalarda intihar için en önemli risk faktörleri erkek cinsiyet, ailede ruhsal bozukluk olması, alkol ve madde kullanım bozuklukları ile kişilik bozukluğu ek tanısı olmasıdır (108).

2000 yılı verilerine göre MDB tüm dünyada yeti yitimine yol açan hastalıklar içerisinde 4. sırada yer alır ve toplam DALY (Yetitimi ile Geçen Yaşam Yılı)'nin %4,4'ünü oluşturmaktadır (109). MDB birçok alanda işlevsellikte bozulmaya neden olur, bu yüzden iş kaybıyla da ilişkilidir (110). Dünya Ruh Sağlığı Taraması araştırmalarında son 30 gün içerisinde yaygın fiziksel ve ruhsal hastalıklar içerisinde %5,1 ile migren, kronik ağrı ve kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra dördüncü en sık iş günü kaybı nedeni olarak tespit edilmiştir (111). Çalışmalarda ABD'de MDB' a bağlı ortaya

ıkan iş günü kaybı, düşük iş performansı ve diğerk başka durumlar nedeniyle yıllık tahmini maaş eşdeğeri sermaye kaybının 30,1 milyar dolar ile 51,5 milyar dolar arasında değıştiğı gösterilmiştir (112, 113). Ormel ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise 10 kronik fiziksel hastalık ve 10 ruhsal hastalık son 1 yıl içerisinde ortaya çıkan işlevsellikte bozulma açısından karşılaştırılmış; MDB ve BB hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en sık işlevsellikte bozulma ile ilişkili ruhsal hastalıklar olarak saptanmıştır. Kanseri, diyabet ve kalp hastalıklarının da içinde bulunduğu fiziksel hastalıkların ise bu iki hastalık kadar işlevselliğı bozmadığı görülmüştür (114).

#### **2.1.2.3.Etiyoloji**

BB da olduğu gibi MDB etyopatogenezinde de biyolojik ve psikososyal faktörler birlikte rol oynamaktadır. Depresyon gelişiminde risk faktörlerinin yaklaşık olarak 1/3 n genetik nedenlerin, 2/3 n ise psikososyal faktörlerin oluşturduğu kabul edilmektedir (115).

**Genetik.** Yapılan ikiz çalışmalarında MDB için genetik geçiş oranı %31-42 aralığında tahmin edilmektedir. Yineleyen ve erken başlangıçlı depresyonlarda genetiğın belirleyici etkisinin daha fazla olduğu belirtilmektedir (116). Çalışmalarda glukokortikoid reseptör geni, MAO-A geni, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) geni gibi birçok aday gen ile ilgili polimorfizm gösterilmiştir. rnek olarak SERT geni promoter bölgesinde polimorfizm sonucu l allel taşıyanlarda selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) tedavisine daha iyi yanıt ve daha az yan etki gelişimi gösterilmiştir (117).

Depresyon gelişiminde genetik yatkınlık ile gelişimin kritik dönemlerindeki erken travmatik yaşam olayları arasında önemli bir ilişki vardır. Aynı travmatik olay karşısında bireylerin farklı tepkiler vermesi genetik faktörler ile ilişkilidir (118). SERT geni s alleli taşıyıcısı olanlar erken yaşam olaylarının depresyon gelişimine neden olan etkisine daha açıktır ve bu etki doz bağımlıdır. Yani s/s genotipi olanlar hastalığa en yatkın iken s/l genotipi olanlar ise orta derecede riske sahiptir. l/l genotipi ise hastalığa dirençli bir haplotip oluşturmaktadır (119). Karg ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (120). Erişkin dönemde görülen stresli yaşam olayları ile benzer ilişkinin araştırıldığı farklı çalışmalar da yapılmış, fakat anlamlı sonuca ulaşılamamıştır (121-123). CRHR1 geniyle ilgili yapılan bir çalışmada araştırmacılar çeşitli tek nükleotit polimorfizmleri ve bu polimorfizmlerin oluşturduğu TAT ve TCA haplotipleri tespit etmiştir. Bu polimorfizmlerin erken yaşam olayları ile depresyon riski arasındaki etkileşimde aracılık ettiği gösterilmiştir. TAT ve TCA haplotiplerinin depresyona karşı koruyucu etkisi olduğu hem beyaz hem de siyah ırkta gösterilmiştir (124). Başka bir çalışmada ise TAT haplotipinden 2 kopyaya sahip olanlarda korku hafızası konsolidasyonuna dair anormal aktivasyonun sonlanıyor olabileceği, böylece erken travmatik yaşam olaylar karşısında emosyonel hafıza sürecinin işlemlenemediği, bireylerin bu şekilde depresyona karşı dirençli kalıyor olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (125). Glukokortikoid reseptör duyarlılığını değiştirerek kortizol salınımını azaltan FK-506 bağlayıcı proteini 51'i kodlayan FKBP5 geni ile ilgili yapılan bir çalışmada T alleli homozigot olanlarda stres ilişkili kortizol cevabında anlamlı olarak daha yavaş düzelme ve bu esnada daha yüksek anksiyete düzeyi saptanmıştır (126).

FKBP5 geni ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda da TT genotipi olanlarda çocukluk çağında ciddi fiziksel ve cinsel istismar yaşayanlarda erişkinlik döneminde daha yüksek depresyon gelişimi riski ve farklı antidepresan tedavilere anlamlı olarak daha hızlı yanıt gelişimi gösterilmiştir (127, 128). SERT ve BDNF genleriyle ilgili yapılan bir çalışmada ise çocukluk çağında istismar öyküsü olanlar içinde SERT geni s/s genotipi ve BDNF geni Val66Met polimorfizminin birlikte bulunduğu bireylerin depresyon ölçeklerinden daha yüksek puanlar aldıkları görülmüştür (129). Epigenetik değişiklikler de depresyon etyopatogenezinde etkili olabilmektedir. Çocukluk çağında istismar öyküsü olan ve intihar nedeniyle ölen hastalarda yapılan postmortem beyin araştırmalarında çocukluk çağında istismar öyküsü olmayanlardan farklı olarak hipokampus glukokortikoid reseptör geni promoter bölgesinde DNA metilasyonu olduğu saptanmıştır (130).

**Biyojenik Aminler.** Postmortem beyin çalışmaları ve PET çalışmalarında MDB tanısı olan, henüz tedavi almayan hastalarda orta beyin ve amigdalada SERT bağlanma bölgelerinde azalma, yanısıra hem orta beyin hem de meiotemporal kortekste presinaptik ve postsinaptik 5-HT reseptörlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (65, 131). Bir çalışmada ise tedavi ile remisyonda olan hastalarda triptofan deplesyonu uygulanmış ve birçoğunda birkaç saat içerisinde belirtilerde geri dönüş olduğu izlenmiştir. Triptofan deplesyonu santral sinir sisteminde 5-HT kullanılabilirliğini azaltmakta ve böylece depresyona neden olmaktadır (132). MDB tanılı hastalarda BOS'ta artmış MAO-A aktivitesi ve 5-HIAA düzeylerinde azalma da gösterilmiştir (133). Depresyon nedeniyle tedavi alan hastalarda  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerde duyarsızlaşma ve down-regülasyon

görülmesi patofizyolojide noradrenerjik sisteminde de yer aldığını göstermektedir (19). Ayrıca MDB tanılı hastalarda BOS'ta ve idrarda NE metaboliti olan MHPG düzeylerinde azalma, postmortem beyin çalışmalarında  $\beta$ -adrenerjik reseptör dansitesinde artış olduğu da bilinmektedir (133). MDB tanılı hastalarda SSGİ ve serotonin norepinefrin gerilalım inhibitörü (SNGİ) tedavisine bazı hastalarda suboptimal yanıt alınması DA beyin devrelerinde işlev bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir (134). Postmortem beyin araştırmaları ve PET çalışmalarında depresyon hastalarında dopamin taşıyıcısı (DAT) bağlanma bölgelerinde azalma ve postsinaptik D2/D3 reseptör dansitesinde artış olduğu saptanmıştır (118, 135). Ayrıca MDB tanılı hastalarında BOS'ta DA metaboliti olan HVA düzeylerinde azalma olduğu da gösterilmiştir (133).

**Nörogörüntüleme.** Depresyon hastalarında yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında en sık hipokampus ve kaudat nükleus boyutlarında azalma ve pituiter hacimde artış bildirilmiştir. Ancak ortaya çıkan bu değişikliklerin artık daha çok erken yaşam olaylarına bağlı ortaya çıktığı, ardından bireylerde depresyon gelişimi olduğu kabul edilmektedir (136). PET çalışmalarında ise frontal kortikal bölgelerde azalmış aktivite ve amigdala ile diğer limbik bölgelerde hiperaktivite bulguları saptanmıştır. Yine subgenua singulat kortekste SSGİ, elektrokonvulsif tedavi (EKT) ya da diğer tedavilerin etkisiyle depresyona klinik yanıt alınmasıyla ortaya çıkan hipoaktivite izlenmiştir. Bu bölge derin beyin uyarımı tedavisi için de hedef bölgedir (137, 138).

**HPA Aksı.** Henüz tedavi almayan depresyon hastalarında Deksametazon Supresyon Testi (DST) sonucunda kortizol sekresyonunda baskılanma olmadığı bilinmektedir. Ancak bu durum depresyona özgü değildir; bipolar bozukluk,

Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalıkta görülebilmektedir. DST de baskılanma olmaması tanısal açıdan işe yaramamaktadır, daha çok depresyon şiddetiyle ilişkili olup alevlenme açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda MDB tanılı hastalarda CRH Uyarım Testi'nde küntleşmiş ACTH cevabı ve normal kortizol cevabı görülmektedir (118). Postmortem beyin araştırmalarında ise intihar nedeniyle ölen depresyon hastalarında kontrol grubundan farklı olarak frontal kortekste CRH reseptör yoğunluğunda azalma ve CRH1 reseptör mRNA ekspresyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (139). Depresyon açısından önemli bir risk faktörü olan erken yaşam olayları varlığında BOS'ta CRH konsantrasyonunda artış, hipokampal hacimde azalma, immün sistem aktivasyonu ve nöroendokrin stres cevabında duyarlılaşma olduğu gösterilmiştir (140).

**İnflamasyon.** Depresyon hastalarında proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  ve CRP düzeylerinde artış bildirilmiştir (141, 142). Ayrıca antiinflamatuvar özelliği olan ilaçlardan bazılarında antidepresan özellikler saptanması kronik inflamasyonun, depresyon patofizyolojisinde altta yatan mekanizmalardan birisi olabileceğini düşündürmektedir (143, 144). Erken travmatik yaşam öyküsü olan MDB tanılı erkeklerde yapılan bir çalışmada ise bazal hiperinflamatuvar süreç ve stres ile inflamatuvar yanıtta artış olduğu gösterilmiştir (145). Başka bir çalışmada ise çocukluk çağında istismara uğramış olmak 20 yıl sonra dahi CRP düzeylerinde yükseklik ile ilişkili bulunmuştur (146).

**Psikososyal Faktörler.** Birçok psikososyal olay duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında ya da kronik hale gelmesinde rol oynar.

Özellikle ilk hastalık dönemini bir yaşam olayı başlatır, ancak bu yaşam olaylarının çoğu özgül değildir. Erken dönemde anne yoksunluğu depresyona yatkınlık açısından önemli bir etkidir (26).

Çocukluk çağı travmatik yaşam olayları da depresyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. 2000 kadının yer aldığı toplum bazlı bir çalışmada çocukluk çağında fiziksel ve cinsel istismar öyküsü olanlarda depresyon ve anksiyete bozuklukları riskinin yüksek olduğu, bu kadınlarda madde kötüye kullanımının ve intihar girişiminin daha sık görüldüğü izlenmiştir (147). Çocukluk çağı travmatik yaşam olayı öyküsü olan depresyon hastalarında daha düşük remisyon ve iyileşme oranları, daha uzun depresyon dönemleri, daha kronik seyir ve depresif belirtilerin daha erken yaşta başlangıcı bildirilmiştir (148-150).

Psikanalitik görüşe göre Freud depresyonu yas tutan kişilerin yaşadığı belirtilere benzetmiş ve her iki durumu karşılaştırmalı olarak incelemiştir. Yas durumunda gerçek bir sevgi nesnesinin kaybı görülürken, depresyonda gerçek ya da imgesel bir kayıp söz konusudur. Bu kayıp kişide introjekte edilmiş sevgi nesnesine karşı var olan sevgi ve özlem ile birlikte bilinçdışı nefret gibi ambivalan duyguları uyarır. Bireyin katı süperegosu yüzünden ise nefret duygusu kendisine yöneltilir ve özsaygıda azalma görülür. Oysa yas tutan bir kişide genellikle özsaygıda azalma izlenmez (151). Oral dönemde fiksasyon ve bu dönemde ortaya çıkan primer sevgi nesnesi ile çocuk ilişkisinde var olan sorunlar ileri dönemlerde depresyon gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır (152). Bibring ise benliğin uyumlu, güçlü ve değerli olabilmesi için var olan narsisistik amaçları olduğunu, bu amaçları yerine getiremediği zaman benlik içinde bir çatışma doğduğunu ve

özsaygıda azalma olduğunu, böylece depresyonun ortaya çıktığını öne sürmüştür (153).

Beck ise geliştirdiği bilişsel teoride başlatıcı bir stresli yaşam olayı sonrası var olan işlevsel olmayan tutumların harekete geçerek bilişsel hatalara neden olduğunu, bu hatalara bağlı olarak depresif belirtilerin ortaya çıktığını öne sürmüştür. Özgül soyutlama, aşırı genelleme ve kişiselleştirme gibi bilişsel hatalar; kişinin kendisi, dünya ve gelecekle ilgili inanışlarından oluşan negatif bilişsel üçlüyü etkilemekte ve olumsuz otomatik düşüncelere neden olmaktadır. Olumsuz otomatik düşünceler de depresyonun emosyonel, bedensel ve motivasyonel belirtilerini tetiklemektedir (154).

Premorbid kişilik özellikleri içerisinde en sık nörotisizm vurgulanmıştır. Bu hastalarda HPA aksının fazla çalıştığı çalışmalarda gösterilmiştir (155, 156).

#### **2.1.2.4.Tedavi**

MDB tedavisinde farklı sınıflardan oluşan, farklı etki mekanizmaları olan antidepresan tedaviler kullanılmaktadır. Ancak mevcut antidepresan tedavilere direnç gelişmesi varlığında antipsikotikler ve duygudurum düzenleyiciler gibi farklı ilaç sınıfları ve EKT gibi farklı tedavi yaklaşımları uygulanabilmektedir. Aşağıda tedavide sık kullanılan bazı ilaçlara ait günlük kullanım dozları ve etki mekanizmaları belirtilmiştir (82, 157).

**Tablo 2:** Antidepresan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

| İlaç adı     | Günlük doz | Etki Mekanizması                                                                                                                     |
|--------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sertralin    | 50-200 mg  | SERT/DAT inhibisyonu, $\delta$ -reseptör ilişkili                                                                                    |
| Fluoksetin   | 20-80 mg   | SERT/NET inhibisyonu, 5-HT <sub>2c</sub> antagonisti                                                                                 |
| Paroksetin   | 20-50 mg   | SERT/NET inhibisyonu, M1 antagonisti, NOS inhibisyonu                                                                                |
| Fluvoksamin  | 100-300 mg | SERT inhibisyonu, $\delta$ -reseptörü ilişkili                                                                                       |
| Sitalopram   | 20-40 mg   | SERT inhibisyonu                                                                                                                     |
| Essitalopram | 10-20 mg   | SERT inhibisyonu                                                                                                                     |
| Venlafaksin  | 75-375 mg  | SERT/NET inhibisyonu                                                                                                                 |
| Duloksetin   | 40-120 mg  | SERT/NET inhibisyonu                                                                                                                 |
| Milnasipran  | 30-200 mg  | SERT/NET inhibisyonu                                                                                                                 |
| Amitriptilin | 50-300 mg  | SERT/NET inhibisyonu; $\alpha$ -1, H1, M1 antagonisti<br>VbNA kanalı inhibisyonu                                                     |
| Klomipramin  | 100-250 mg | SERT/NET inhibisyonu; $\alpha$ -1, H1, M1 antagonisti<br>VbNA kanalı inhibisyonu                                                     |
| İmipramin    | 50-300 mg  | SERT/NET inhibisyonu; -1, H1, M1 antagonisti<br>VbNA kanalı inhibisyonu                                                              |
| Mirtazapin   | 15-45 mg   | $\alpha$ -2 blokajı, H1 antagonisti; 5-HT <sub>3</sub> , 5-HT <sub>2c</sub> ve 5-HT <sub>2a</sub> antagonisti                        |
| Mianserin    | 30-90 mg   | $\alpha$ -2 blokajı ve $\alpha$ -1 blokajı, H1 antagonisti; 5-HT <sub>3</sub> , 5-HT <sub>2c</sub> ve 5-HT <sub>2a</sub> antagonisti |
| Trazodon     | 150-600 mg | $\alpha$ -1 blokajı, H1 antagonisti; 5-HT <sub>2c</sub> ve 5-HT <sub>2a</sub> antagonisti; SERT inhibisyonu                          |
| Vortioksetin | 5-20 mg    | SERT inhibisyonu; 5-HT <sub>3</sub> ve 5-HT <sub>7</sub> antagonisti; 5-HT <sub>1a</sub> ve 5-HT <sub>1d</sub> parsiyel agonisti     |
| Agomelatin   | 25-50 mg   | MT <sub>1/2</sub> agonisti; 5-HT <sub>2c</sub> ve 5-HT <sub>2b</sub> antagonisti                                                     |
| Reboksetin   | 4-10 mg    | NET inhibisyonu                                                                                                                      |
| Bupropion    | 150-450 mg | NET/DAT inhibisyonu                                                                                                                  |

SERT: Serotonin Geri Alımı; NET: Noradrenalin Geri Alımı; DAT: Dopamin Geri Alımı; NOS: Nitrik Oksit Sentetaz; M: Muskarinik; H: Histaminik; MT: Melatoninerjik; 5-HT: Serotonin; VbNA: Voltaj bağımlı Sodyum Kanalı

### 2.1.3. Bipolar Depresyon-Unipolar Depresyon Ayrımı

Tarihsel süreç içerisinde duygudurum bozuklukları sınıflaması birçok kez değişmiştir. Kraepelin tarafından Manik-Depresif Psikoz çatısı altında aynı hastalığın farklı yönleri olarak kavramsallaştırılan mani ve depresyon, DSM-III ile birlikte unipolar ve bipolar bozukluk gibi iki ayrı tanı kategorisi olarak psikiyatri literatüründe yer almaya başlamıştır. 1957 yılında Leonhard ile birlikte başlayan

polarite zemininde ayrım DSM-III'ü hazırlayan Washington Üniversitesi'nin konseptine ilham vermiş, günümüzde BB ve MDB olarak bilinen hastalıklar ortaya çıkmıştır (2, 158).

Kraepelin, manik depresif hastalığın şizofreniden farklı olarak döngüsel ve yineleyici bir doğası olduğunu söylemiş, bu nedenle günümüzdeki bipolar bozukluk ve yineleyen unipolar depresyonları aynı kategoride sınıflandırmıştır. DSM-III ise döngüsellik ve yineleyicilik yerine polariteyi temel almış ve günümüze kadar varan tanısal bazı sorunlara yol açmıştır (2). DSM-III ün hazırlanmasında etkili olan Washington Üniversitesi'nden araştırmacılar hastalık belirtileri, aile öyküsü, seyir, tedavi yanıtı ve biyolojik belirteçler gibi belirleyici özelliklerden oluşturdukları geçerlilik ölçütleriyle hastalıkların sınıflandırılması gerektiğini öne sürmüştür (159). Bu ölçütlere göre unipolar depresyonu olanların aile öyküsünde manik dönem görülmezken, bipolar bozukluk tanısı olanların ailelerinde depresyon öyküsü görülmesi, bipolar bozukluk için ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşlar iken, unipolar depresyon için 30'lu yaşlar olması, bipolar bozuklukta özellikle dopaminerjik sistemle ilgili işlev bozukluğu görülürken unipolar depresyonda noradrenalin ve olasılıkla serotonin işlev bozukluğu olması gibi kanıtların iki hastalığın ayrı tanılar olmasını gerektirdiğini savunmuşlardır (160-162). Daha önceden hafif-orta şiddetli, kronik gidişi olan, anksiyete belirtilerinin ön planda olduğu, döngüsellik özelliği olmayan depresyon formlarını kapsayan nörotik depresyon kavramının DSM-III ile kaldırılıp tüm depresif süreçlerin MDB tanısı altında toplanması ise var olan tanısal sorunları daha da artırmıştır (158, 163). Oysaki DSM-III'e öncülük eden klasik çalışmalar ancak 3

veya daha fazla yineleyen depresyon dönemi olan hastaları unipolar depresyon kategorisinde değerlendirmiştir (161).

DSM-III sonrası süreçte ABD’de Akiskal birçok hastanın bipolar ve unipolar kategorileri arasında kaldığını düşünerek bipolar kategorisini genişletmiş ve spektrum konseptini ortaya atmıştır. Bazı atipik depresif süreçleri ve mizaç özelliklerini bu kavram altında toplamıştır (164). Hipomanik ve tekrarlayan depresif dönemlerden oluşan Bipolar Tip 2, antidepresan tedavi ile indüklenen hipo/manik kaymanın görüldüğü Bipolar Tip 3 gibi sınıflamalara çalışmalarında yer vermiştir (3). Bir başka araştırmacı, Koukopoulos ise birçok hastada pür manik ya da depresif dönemlerin olmadığını, karma belirtilerin görüldüğü dönemlerin daha yaygın görüldüğünü gözlemlemiş ve irritabilite, ajitasyon, öfkellik, anksiyete, dürtüsel intihar eğilimi gibi belirtilerden oluşan karma depresyon kavramını öne sürmüştür. Melankolik özellikli depresyonların antidepresan tedaviye cevap verebildiğini, ancak karma özellikli depresyonu olan hastaların antidepresan tedaviyle belirtilerinde kötüleşme eğilimi olduğunu, bu hastaların antipsikotik tedavilerden yarar gördüğünü bildirmiştir (165).

DSM-5’te ilk kez majör depresif dönem ile başvuran tüm hastalar eğer geçmiş öykülerinde manik ya da hipomanik dönem yaşamamış ise MDB tanısı içerisinde sınıflandırılmaktadır (18). Bu hastalar depresif belirtileri nedeniyle antidepresan tedavi almakta ve bir kısmında antidepresan tedaviye bağlı manik kayma görülebilmektedir. Çalışmalarda manik kayma BB tanılı hastalarda %10-20 gibi belirtilirken MDB tanılı hastalarda %1 den az olarak değerlendirilmektedir (166, 167). BB tanılı hastalarda manik kayma riski yüksek olduğu için bazı araştırmacılar antidepresan kullanımını önermemektedir (168). BB hastalarının

yaklaşık %69 unun başlangıçta MDB tanısı aldığı ve neredeyse doğru tanı alana kadar dört farklı doktor tarafından görüldüğü de bildirilmektedir (169).

MDB tanısı alan hastaların bir kısmı süreç içerisinde manik veya hipomanik dönemler yaşadıkları için BB tanısı almaktadır. Çalışmalarda 21 yıl içerisinde %2 ile 3 yıl içerisinde %20 arasında değişen oranlarda hastada bu tanısal değişim bildirilmiştir (170, 171). Sağ kalım analizi kullanılarak değerlendirilen 11 çalışmanın olduğu bir meta-analizde ise tanısal değişim açısından kümülatif riskin ilk 10 yıl içerisinde %12,9'a kadar yükselme eğiliminde, ardından ise her yıl bu riskin azalmakta olduğu saptanmıştır (172). Farklı çalışmalarda psikotik özellikli depresyon, bipolar bozukluk aile öyküsü, tedaviye dirençli depresyon varlığı, depresif atak sayısı bu tanısal değişim ile ilişkili bulunmuştur (173-177).

Bu nedenlerden dolayı BB ve MDB tanılarının depresif dönemlerde ayırımına dönük birçok araştırma yapılmıştır. Bipolar depresyon ve unipolar depresyon ayırımında Mitchell ve arkadaşları 2008 yılında olasılığa dayalı bir yaklaşım geliştirmiş, aşağıdaki özelliklerin en az beşinin varlığında bipolar depresyon olasılığının daha yüksek olacağını öne sürmüşlerdir (178);

- hipersomni ve/veya gündüz uyuklama,
  - hiperfaji ve/veya kilo alma,
  - atipik depresif özellikler (kurşun paralizi, kişilerarası aşırı duyarlılık, vs.
- ),
- psikomotor retardasyon,
  - psikotik özellikler ve /veya patolojik suçluluk,
  - duygudurumda labilite, manik belirtiler,
  - 25 yaş öncesi başlangıç,
  - 5 veya daha fazla çoklu depresif dönem,
  - ailede bipolar bozukluk öyküsü.

### **2.1.3.1.Klinik ve Sosyodemografik Değişkenler Açısından Farklar**

Her iki tanı kategorisini depresif dönemdeki belirtiler ve klinik tablo özellikleri açısından karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. 39 bipolar depresyon hastası ve onlarla benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren 39 melankolik özellikli unipolar depresyon hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada depresyon şiddeti açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken bipolar depresyon grubunda psikotik özellikli depresyon dönemlerinin anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada bipolar depresyon grubunda anlamlı olarak değersizlik, anhedoni, huzursuzluk, kurşun paralizi ve hipersomni gibi belirtiler daha sık görülürken; unipolar depresyon grubunda ise ağlama nöbetleri, anksiyete ve başkalarını suçlama eğilimi gibi belirtiler daha sık görülmüştür (6). Başka bir çalışmada ise 904 unipolar depresyon ve 83 bipolar depresyon hastası karşılaştırılmış ve bipolar depresyon grubunda anlamlı olarak melankolik özellikler daha sık izlenmiştir. Logistik regresyon analizi sonrasında ise bipolar depresyon grubunda psikomotor retardasyon ve patolojik suçluluk eğiliminin de fazla bulunduğu saptanmıştır (179). Yapılan bir çalışmada ise melankolik özellikler gösteren 20 bipolar depresyon ve 20 unipolar depresyon hastası karşılaştırılmış, bipolar depresyon grubunda anhedoni, süregelen depresif duygudurum ve hipersomni daha sık gözlemlenirken unipolar depresyon grubunda insomnia ve anksiyete belirtileri daha sık bildirilmiştir. Yine bipolar depresyon grubunda psikomotor retardasyon anlamlı olarak daha sık izlenmiş, psikomotor ajitasyon açısından unipolar depresyon grubundan farklılık ortaya çıkmamıştır. Bipolar depresyon hastalarının emosyonel tepkiselliğinde azalmanın da daha fazla olduğu bildirilmiştir (180).

Vahip ve arkadaşları tarafından 33 bipolar depresyon ve 47 unipolar depresyon hastası Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) total puanı ve maddeleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada iki grup arasında total HAM-D puanları arasında fark saptanmamış, bipolar depresyon hastalarında sabah erken uyanma daha sık saptanmıştır. Unipolar depresyon hastaları ise ajitasyon, somatik anksiyete, somatik gastrointestinal belirtiler, hipokondriyazis belirtilerini anlamlı olarak daha sık bildirmiştir (181). Perlis ve arkadaşlarının 477 bipolar depresyon ve 1074 unipolar depresyon hastasını Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) ve Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) ölçekleri maddeleri üzerinden karşılaştırdığı bir çalışmada ise bipolar depresyon hastaları unipolar hastalara göre daha fazla korku bildirmiştir (182).

Ciddi intihar riski olmayan, henüz tedavi almayan, sigara ve alkol dışında madde kullanımı olmayan genç erişkin popülasyonda DSM için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID) kullanılarak yapılan bir çalışmada ise 152 unipolar depresyon ve 89 bipolar depresyon hastası karşılaştırılmıştır. Unipolar depresyon grubunda anlamlı olarak daha fazla biyolojik ritimde düzensizlikler görülmüştür. Bipolar depresyon hastalarında ise anlamlı farklılık oluşturmamakla birlikte gece gündüz döngüsünde tersine dönme şeklinde biyolojik ritimde değişiklikler izlenmiştir. Belirti şiddeti açısından değerlendirildiğinde ise bipolar depresyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve özellikle HAM-D maddelerinden intihar eğilimi, hipokondriyazis, kilo kaybı gibi belirtiler daha sık gözlenmiştir. Unipolar depresyonu olan grupta ise sadece depresif duygudurum anlamlı farklılık oluşturmuştur (183).

100 tedaviye dirençli unipolar depresyon ve 94 bipolar depresyon hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise bipolar depresyon hastalarında psikotik ve atipik depresif özellikler daha fazla görülürken, tedaviye dirençli unipolar depresyon grubunda ise melankolik özellikler daha sık izlenmiştir. Önceki çalışmalardan farklı olarak bipolar depresyon grubunda daha yaygın kanabis kullanım öyküsü saptanmıştır. Unipolar depresyon hastalarında anksiyete bozuklukları ve C kümesi kişilik bozuklukları daha fazla ek tanılar olarak bildirilmiştir. Bipolar depresyon hastalarının kendi içinde ayrımı sonrasında ise BB-2 hastalarında intihar eğiliminin ve ailede duygudurum bozuklukları öyküsünün BB-1 ve unipolar depresyon hastalarına göre daha ilişkili olduğu bulunmuştur. İkili lojistik regresyon analizi sonucunda anksiyete bozuklukları ek tanısı, depresyon şiddeti, işlevsellikte bozulma ve yatış sayısının unipolar ve bipolar depresyon hastalarını anlamlı olarak ayıran parametreler olduğu ortaya çıkmıştır (184).

Ghaemi ve arkadaşları 2004 yılında spontan hipomani ya da mani öyküsü olmayan en az bir majör depresif dönem geçirmiş olan hastalarda bipolar depresyon için yüksek yordayıcılığı olan özellikler belirlemiştir. Buna göre bu hastalarda birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk öyküsü olması ya da antidepresan ile indüklenen hipo/manik kayma olması hastanın bipolar spektrumunda değerlendirilmesini düşündürmelidir. Yine bu iki kritere ek olarak hipertimik mizaç, 3'ten fazla yineleyen depresif dönemlerin varlığı, 3 aydan kısa süreli majör depresif dönemler görülmesi, hipersomni ya da hiperfaji gibi atipik depresif özelliklerin varlığı, psikotik özellikli depresyon öyküsü olması, 25 yaş öncesi hastalık başlangıç yaşı, postpartum depresyon görülmesi, antidepresan

tükenmesi (3'ten fazla antidepresan tedaviye yanıt alınamaması), antidepresan toleransı gibi özelliklerden en az altısı varlığında da bipolar depresyon olasılığının yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir (185). Bipolar depresyon hastalarında ayrıca duygudurum dönemleri arasında belirtilerde değişkenlikler, derealizasyon eğilimi, sosyal içe çekilme, düşük özgüven daha sık bildirilirken unipolar depresyon hastalarında ağrıya duyarlılık daha sık izlenmiştir. Reaktif özellikli depresyonlar unipolar depresyon hastalarında sık görülürken, mevsimsel özellikler ve daha kısa döngü süreleri bipolar depresyon hastalarında daha sık görülmektedir (1). Bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre intihar riski daha yüksektir (186).

Daha önceki çalışmalarda sık sık vurgulanan atipik depresif belirtilerin bipolarite özellikleri ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise Akiskal ve Benazzi, 348 BB-2 ve 254 MDB tanılı hastayı karşılaştırmıştır. BB-2 hastalarında daha fazla karma dönem, atipik depresif belirtiler, daha erken hastalık başlangıç yaşı ve daha sık yinleme eğilimi görülmüştür (187). Atipik depresif belirtiler Major Depresif Dönem DSM-IV-TR atipik özellikler belirleyici ölçütlerine göre değerlendirilmiştir. Bu kriterleri duygudurumda tepkisellik, hiperfaji veya kilo alımı, hipersomni, kurşun paralizi, kişilerarası olaylarda artmış duyarlılık oluşturmaktadır (188). Tanıdan bağımsız atipik depresyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha erken başlangıç yaşı, daha fazla bipolar bozukluk aile öyküsü, daha az psikotik belirtiler, daha fazla karma dönem saptanmıştır. Bipolar bozukluk aile öyküsü ile atipik depresyon arasında doz yanıt ilişkisi olduğu izlenmiştir. MDB tanılı hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde de atipik depresif özellikleri olanlarda yine bipolar bozukluk aile öyküsü daha yüksek

saptanmıştır. Bipolar bozukluk aile öyküsü ile en güçlü ilişkili atipik depresif belirtiler ise kurşun paralizisi ve hipersomni eğilimi olarak bildirilmiştir (187). Farklı çalışmalarda da anahtar atipik özellikler olan hipersomni ve hiperfaji bipolar depresyon hastalarında daha sık bulunmuştur (6, 171). Atipik depresyon özelliklerinin çalışmalarda tanısal açıdan stabil olduğu gösterilmiştir (189, 190).

### **2.1.3.2.Biyolojik Farklılıklar**

Bipolar depresyon hastalarında genetik geçiş daha yüksektir. Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk görülme oranı BB tanılı hastalar için normal popülasyonun yaklaşık 8-10 katı olarak bilinmektedir. Unipolar depresyon hastalarının yakınlarında ise bu oran normal popülasyondan birkaç kat yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı da BB hastalarında MDB tanılı hastalara göre yüksektir (2, 191).

Yapısal ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılarak her iki hastalığı depresif dönemde karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Voksel tabanlı morfometrik bir çalışmada yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş BB-1 ve MDB tanılı hastalar depresif dönemde karşılaştırılmış ve BB hastalarında daha sıklıkla hipokampus ve amigdalada gri madde hacminde azalma görülürken, MDB hastalarında ise daha sık olarak anterior singulat kortekste gri madde hacminde azalma izlenmiştir (192). Ancak benzer başka çalışmalarda bu bulgular tekrarlanamamıştır (193, 194). 4001 MDB ve 2407 BB tanılı hastanın yapısal MR görüntüleri üzerinden yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise MDB tanılı hastalarda BB tanılı hastalara göre anlamlı olarak dorsolateral prefrontal korteks, sol hipokampus ve parahipokampal gyrus, sağ inferior temporal gyrus gibi

bölgelerde daha fazla gri madde hacminde azalma gösterilmiştir. Ancak bu meta-analizde yer alan BB tanılı hastaların görüntülemenin yapıldığı dönemde sadece %28'inin depresif dönemde olduğu bildirilmiştir (195). Nöral ağları değerlendiren voksel tabanlı bir çalışmada 32 BB ve 43 MDB tanılı hasta majör depresif dönemde değerlendirilmiş ve hastalara tüm beyin analizi ve ilgili bölge analizi (ROI) uygulanmıştır. BB hastalarında MDB hastalarına göre sağ superior longitudinal fasikülde, korpus kallosumun ön kısmında ve posterior singulum demetlerinde fraksiyonel anizotropide azalma olduğu gösterilmiştir (196).

fMRI kullanılarak yapılan bir çalışmada BB ve MDB tanılı hastalara emosyonel yüz taskı uygulanmış ve negatif emosyonel uyarı esnasında MDB hastalarında daha yüksek amigdala aktivasyonu görülürken, BB hastalarında ise pozitif emosyonel uyarı sırasında benzer aktivasyon görülmüştür (197). Farklı bir çalışmada da MDB tanılı hastaların nötral yüz ifadelerine göre üzgün yüz ifadeleri gördükleri zaman daha yüksek amigdala aktivasyonu görülürken, benzer gözlem BB tanılı hastalarda mutlu yüz ifadelerinde ortaya çıkmıştır (198). Ancak Cardoso de Almeida ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada önceki çalışmalarla uyumsuz sonuçlara ulaşılmıştır. Üzgün yüz ifadeleri esnasında BB hastalarında MDB hastalarına göre daha yüksek sol amigdala yanıtı alınmıştır (199). Anterior singulat korteks (ACC) aktivitesine bakıldığında hem mutlu hem de korkulu yüz ifadeleri esnasında MDB hastalarında BB hastalarıyla karşılaştırıldığında ROI analizinde anlamlı olarak azalmış supragenual ACC aktivasyonu, tüm beyin analizinde ise ventral ACC aktivasyonunda azalma izlenmiştir (197). Ancak başka bir çalışmada benzer sonuçlara ulaşılamamıştır (200). Bilişsel testler kullanılarak yapılan karşılaştırma çalışmalarında da yine birbiriyle uyumsuz sonuçlar ortaya

çıkıştır (201, 202). Fonksiyonel bağlantısallık analizi yapılarak yapılan bir karşılaştırmada ise BB hastalarında fronto-parietal ağlarda artmış fonksiyonel bağlantısallık görülürken, MDB hastalarında ise singulo-operkuler ağlarda azalmış fonksiyonel bağlantısallık ve default-mode ağlarında artmış fonksiyonel bağlantısallık saptanmıştır (203).

### **2.1.3.3.Tedavi Açısından Farklılıklar**

Günümüzde MDB tanılı hastalarda antidepresan tedavilerin, BB tedavisinde ise duygudurum dengeleyici ajanların ve antipsikotik tedavilerin kullanıldığı şeklinde basitçe tedavi ayrımı ortadan kalkmıştır (158). Tedaviye dirençli unipolar depresyonda atipik antipsikotikler ve lityum gibi duygudurum dengeleyici ajanların kullanımı sık bir şekilde araştırmalarda yer almaktadır (204-206). Bazı atipik antipsikotikler depresyon tedavisinde güçlendirme yaklaşımı olarak resmi olarak FDA onayı almıştır. Bipolar depresyon tedavisinde ise FDA onaylı sadece ketiapin, lurasidon ve olanzapin-fluoksetin kombinasyonu tedavileri bulunmaktadır, antidepresan ilaçlara dair herhangi bir onay yoktur. Ancak buna rağmen antidepresan ilaçlar bipolar depresyonda halen sık bir şekilde kullanılmaktadır. ABD’de 7406 bipolar depresyon hastasının reçetelerinin incelendiği bir çalışmada antidepresan ilaçların reçetelenen en sık tedavi rejimi olduğu görülmüştür (207).

Antidepresan tedavilerin bipolar depresyon tedavisinde unipolar depresyonda olduğu kadar etkili olmadığı şeklinde yaygın bir kanı bulunmaktadır. Bu alanda yapılan randomize kontrollü çalışma azdır ve önemli kısıtlılıklara sahiptir. Çoğu çalışmada duygudurum dengeleyici ilaçlar ek olarak bulunmaktadır

ve herhangi bir antidepresan tedavinin diğ erinden üstün olduğ una dair tatmin edici sonuçları yoktur (208).

Paroksetin ve imipramin ile yapılan bir randomize, plasebo kontrollü bir çalış mada terapötik düzeyde lityum tedavisi alan bipolar depresyon hastalarında herhangi bir farklılık görülmezken, subterapötik düzeyde lityum alanlarda hem paroksetin hem de imipramin plaseboya göre üstün bulunmuştur (209). Retrospektif, hastane kayıtları üzerinden yapılan bir çalış mada 277 bipolar depresyon, 1755 unipolar depresyon hastasının kayıtları değ erlendirildiğ inde gruplar arasında antidepresan tedavilerin etkililiğ i bakımından depresyon ş iddeti, yaş ve antipsikotik tedaviler kontrol edildiğ inde dahi farklılık saptanmamıştır (210). 50 unipolar depresyon ve 50 bipolar depresyon hastasının karşılaştırıldığı doğal desenli bir çalış mada da benzer şekilde etkililik açısından fark bulunmamıştır (211). Bu çalış malarda hastalar farklı antidepresan sınıflarından ilaçlar kullanmış ve tedaviyi etkileyebilecek değ işkenler sıklıkla kontrol edilmemiştir. Dolayısıyla yeterli bir sonuca varmak mümkün değ ildir.

Bipolar depresyon tedavisinde antidepresan kullanımı ile ilgili manik kayma ve döngü hızlanması gibi önemli riskler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar bu nedenle bipolar depresyonda antidepresan kullanımını önermemektedir (168). Antidepresan tedaviye bağı lı manik kayma kavramı literatürde farklı yazarlarca çeşitli anlamlarda kullanılmış ve ortaya çıkan tartışma netlik kazanmamıştır. Bazı yazarlar depresif dönemin hemen ardından ortaya çıkan manik kaymayı esas alırken, bazıları ise antidepresan tedaviyi izleyen herhangi bir zamanda görülebileceğ i görüşünü savunmuştur (212-214). Bazı yazarlar ise farklı belirti örüntüsü ve farklı hastalık ş iddetini temel almayı öne sürmüştür (215).

Çalışmalarda BB tanılı hastalarda manik kayma oranı %10-20 arasında belirtilmektedir (166). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise geriye dönük hastane kayıtlarından bipolar depresyon tanılı hastalar değerlendirilmiş ve %26,8 oranında manik/ hipomanik kayma saptanmıştır. Bu çalışmada geçmiş manik kayma öyküsü, psikotik depresyon ve intihar riski manik/ hipomanik kayma ilişkili bulunmuştur (216). Gijssman ve arkadaşlarının yaptığı sistematik değerlendirme ve meta-analiz çalışmasında ise plaseboya göre antidepresan tedavilerin manik kayma açısından farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir. Ancak trisiklik ve çoklu nörotransmitter üzerinden etkili antidepresan tedavilerle riskin yüksek olduğu saptanmıştır (217). Manik kayma için en önemli risk faktörleri olarak geçmiş manik kayma öyküsü, şiddetli depresyon varlığı, hipotiroidizm, kadın cinsiyet, alkol-madde kullanımı, çoğul nörotransmitter etkili antidepresan kullanımı, depresyon-mani-iyileşme şeklinde hastalık gidişi olması, hipertimik ve siklotimik mizaç varlığı belirtilmiştir (208).

## **2.2.Duygudurum Bozukluklarında Biyobelirteç Araştırmaları**

Spesifik bir tedavi müdahalesine yanıt, normal biyolojik veya patolojik süreçlerle ilgili nesnel fizyolojik göstergeler biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (218). Biyobelirteçler sürekli, durumsal ve endofenotipik olmak üzere üç kategoriden oluşmaktadır. Sürekli biyobelirteçler hastalık öncesinde, hastalık esnasında ya da iyileşme sonrası süreçte devamlılık gösterir ve patolojinin varlığını belirtir. Durumsal biyobelirteçler ise hastalık ya da hastalığın belirli bir dönemine özgü olup, iyileşme sonrası gösterilmesi beklenmez. Endofenotipik biyobelirteçler sürekli biyobelirteçlerin bir alt tipi olup genetik ve var olan klinik

tablo arasında bağlantılarla ilişkilidir, normal popülasyondan daha çok etkilenmiş bireylerin yakınlarında gösterilir (219-222).

Psikiyatrik bozukluklarda tıbbın diğer alanlarından farklı olarak tanı hastanın öyküsünün değerlendirilmesi, ruhsal durum muayenesi ve bazen yardımcı psikometrik ölçüm araçlarının kullanılması sonucu elde edilen bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucu konmaktadır. Yapılan araştırmalarda psikiyatrik hastalıklarla ilişkili birçok biyobelirteç adayı gösterilmiştir (223). Ancak halihazırda bu biyobelirteç adaylarından herhangi biri herhangi bir psikiyatrik bozukluğa ait tanı kriterleri içerisinde yer almamaktadır. Psikiyatrik rahatsızlıkların heterojen doğası, yeterince uygun hayvan modellerinin olmayışı ve ek tanılarının fazla olması gibi sebepler nedeniyle geçerli biyobelirteçler bulunmamaktadır (224).

Yapılan çalışmalarda MDB tanılı hastalarda birçok biyobelirteç adayı araştırılmıştır. Büyüme faktörleri, inflamasyon ve oksidatif stres markerları, nöropeptitler, genetik, yapısal ve fonksiyonel görüntüleme bulguları biyobelirteç adayları olarak önerilmiştir. Büyüme faktörleri içerisinde en sık BDNF araştırılmıştır. BDNF nöral plastisite, migrasyon ve santral/periferik sinir sisteminin devamlılığı gibi fizyolojik süreçlerde düzenleyici etkide bulunur, kan-beyin bariyerini geçer; sinir sistemi dışında lökositler, plateletler ve endotel hücrelerinden de salgınır (225, 226). Hayvan çalışmalarında fiziksel ve psikolojik stresin hipokampal BDNF ekspresyonunda hızlı bir şekilde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (227). Depresif hastalarda yapılan çalışmalarda ise serum BDNF düzeylerinde azalma ve tedaviyle normal düzeylerine yükselme gösterilmiştir (228, 229). Bipolar ve unipolar depresif hastaları karşılaştıran bir çalışmada serum

BDNF düzeyleri bipolar hastalarda daha düşük bulunmuştur (230). Tedaviye cevap veren MDB hastalarında cevap vermeyenlere göre bazal BDNF düzeylerinin daha yüksek olduğu ve yine tedaviye dirençli hastalarda BDNF düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (225, 231). Ancak periferik BDNF ölçümleri santral aktiviteyi tam olarak yansıtmamaktadır ve BDNF düzeylerindeki değişiklikler depresyona özgü değildir (232, 233).

İnflamasyon belirteçleri depresyon etyopatogenezinde önemli olan hipokampal nörojenesis, monoaminergik ve glutamaterjik transmisyon gibi birçok mekanizmayı etkilemektedir (234). Depresif hastalarda serum IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde yükseklik gösterilmiştir, antidepresan tedavilerle ise bu pro-inflamatuar sitokin düzeylerinde düşme eğilimi gösterilmiştir (235-238). Atipik ve melankolik depresif hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek IL-6 ve CRP düzeyleri gösterilmiş, IL-6 ve CRP atipik depresif hastalarda depresyon şiddetiyle negatif ilişkili bulunmuştur (239). İnflamatuar belirteçler ile ilgili elde edilen sonuçlara rağmen depresyonun primer bir inflammatuar hastalık olduğu kabul edilmemektedir (234).

Oksidatif stres belirteçleri içerisinde malondi-aldehit genellikle depresif hastalarda yüksek saptanmaktadır ve antidepresan tedaviyle normal düzeylerine dönme eğilimi gösterilmiştir (240, 241). Süperoksit dismutaz ile ilgili ise çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (240, 242). HPA aksını değerlendiren çalışmalarda depresyon hastalarında DST’de non-supresyon gösterilmiştir, ancak bu durum depresyona özgü değildir ve durumsal özelliği olup antidepresan tedavi ile geri dönmektedir (118, 243). CRH stimülasyon testi ile DST kombine kullanıldığında HPA aksı ile ilgili bulguların duyarlılığında artış olmaktadır (244). Depresyon alt

tipleri içerisinde melankolik depresyonda plazma kortizol ve DST’de non-supresyon düzeyleri diğer alt tiplere göre daha yüksek saptanmıştır (245).

Genetik çalışmalarda birçok polimorfizm biyobelirteç adayı olarak araştırılmış, ancak tatmin edici bir sonuca ulaşamamıştır (246-248). Genetik polimorfizmlerin tedavi yanıtı ile ilişkisini inceleyen araştırmalar giderek artmaktadır. SERT geni promoter bölgesi uzun alleli taşıyıcılarında antidepresan tedaviye daha iyi yanıt gösterilmiştir (249). Yine antidepresan tedaviye yanıt ile ilişkili katekol-o-metil transferaz (COMT), BDNF gibi genlere ait bazı polimorfizmler de gösterilmiştir (250, 251).

Yapısal beyin görüntüleme bulguları içerisinde aktif depresif dönemde hastalarda daha düşük hipokampus hacmi genellikle bildirilmektedir. Ancak bunun durumsal bir özellik mi yoksa genetik bir yatkınlık mı olup olmadığı halen tartışılmaktadır (232, 252, 253). Fonksiyonel görüntüleme çalışma bulgularına dair bir meta-analizde ise frontal bölge aktivitesinde değişiklikler daha çok durumsal özellikler olarak, striatal değişiklikler sürekli karakteristik özellikler olarak yorumlanmıştır (254).

BB hastalarında yapılan çalışmalarda ise periferik biyobelirteçlerden hem serum hem de plazma BDNF düzeylerinde azalma olduğu yaygın olarak bildirilmiştir (255, 256). Farklı çalışmalarda hem depresif hem de manik dönemde bu sonuç tekrarlanmıştır (257, 258). Ancak 16 haftalık açık etiketli bir ilaç araştırmasında önceki çalışmalara zıt bulgular elde edilmiş, bipolar hastalardan depresif dönemde olanlarda BDNF düzeylerinde yükseklik görülürken, manik ve karma özellikli dönemde olanlarda ise düşüklük gösterilmiştir (259). Başka bir

çalışmada ise hastalığın daha ileri evresinde erken evresine göre daha düşük BDNF düzeyi gösterilmiş ve hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (260). Uygun farmakolojik tedavi ile manik hastalarda BDNF düzeylerinde tekrar yükselme eğilimi de gösterilmiştir (256). BDNF düzeylerinde düşüklük bipolar bozukluğa özgül değildir, bu nedenle daha çok hastalık progresyonunu değerlendirmede kullanılabileceği öne sürülmüştür (261).

İnflamatuvar belirteçlere bakıldığında bipolar hastalarda IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin periferik düzeylerinde yükseklik ve manik dönemde IL-6 ve TNF- $\alpha$  mRNA düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (262-264). Çalışmalarda CRP düzeyi manik hastalarda belirti şiddeti ile ilişkili bulunurken, lityum tedavisi alanlarda almayanlara göre daha yüksek apolipoprotein A1 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (265, 266). Ancak bipolar hastalarda komorbid medikal hastalıklar sık görülmektedir ve inflamatuvar markerlarda ortaya çıkan sonuçlar bu hastalıklar da ilişkili olabilir (267).

Oksidatif stres markerları içerisinde bipolar bozukluğun farklı dönemlerinde nitrik oksit düzeyinde yükseklik gösterilmiştir, ayrıca lipid peroksidasyonunda artış da saptanmıştır (268-271). Kapczinski tarafından önerilen sistemik toksisite indexine göre ise bipolar hastaların manik ve depresif dönemlerde ötimik döneme göre daha yüksek indeks, septik hastalara göre ise daha düşük indekse sahip olduğu saptanmıştır (272).

BDNF, 5-HT ve COMT gibi aday genler bipolar bozuklukta çalışılmışsa da sıklıkla örneklem büyüklüğünün küçük olması ve farklı gen varyantlarının etkileri nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara ulaşılmaktadır. Bu aday genler farklı

psikiyatrik hastalıklarda da saptanmıştır (261). Tüm genom ilişkilendirme çalışmalarında en sık CACNA1C ve ANK3 lokusları bipolar bozuklukla ilişkili saptanmıştır. Ancak CACNA1C lokusu şizofreniyle de ilişkilendirilmiştir (273).

Bipolar hastalarda en yaygın görülen yapısal beyin görüntüleme bulguları lateral ventrikül hacimlerinde artış ve daha yüksek beyaz cevher hiperintensite oranıdır (274, 275). Ancak bu bulgular başka patolojilerde görülebildiği gibi normal yaşlanma sonucu da görülebilmektedir (276). Lityum tedavisi ile prefrontal korteks, amigdala ve hipokampusta gri cevher hacminde artış olduğu saptanmış ve bu etkinin hastanın hangi duygudurum döneminde olduğundan bağımsız ortaya çıktığı gösterilmiştir (277, 278). Ancak bu bulguların genellenebilirliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

### **2.2.1. Oreksin ve İlişkili Çalışmalar**

Oreksin-A (ORX-A) 33 amino asitten, Oreksin-B (ORX-B) ise 28 amino asitten oluşan nöropeptitler olup lateral hipotalamusta sentezlenir. ORX-A kanda ve BOS'ta yüksek konsantrasyonda saptanabilirken, ORX-B sadece beyinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. ORX-A yüksek düzeyde lipofilik olup kan-beyin bariyerinden hızla geçebilmektedir. Oreksinler G proteini bağlı Oreksin-1 reseptör (OX1R) ve Oreksin-2 reseptör (OX2R) üzerinden etkilerini gösterir. OX1R, ORX-A'ya yüksek afinite gösterirken, OX2R ise non-selektif bir özellik göstermektedir (9, 279, 280). Oreksin reseptörleri hipotalamus, hipokampus, rafe çekirdeği, bazal ganglionlar ve lokus serelous gibi birçok bölgede yaygın bir şekilde bulunmaktadır (281-283). Vijilans ve uyanıklık ile ilgili işlevler özellikle OX1R ile ilişkilidir (284).

Oreksin sisteminin uyku-uyanıklık döngüsü, motor kontrol, yeme davranışları, stres yanıtı gibi birçok işlevde aracılık yaptığı gösterilmiştir (9, 10, 285, 286). Uyku-uyanıklık döngüsünün sağlanmasında oreksin, asetil kolin, histamin, NE, 5-HT ve DA nörotransmitterleri birlikte işlev görmektedir. Uykuya geçişte ventrolateral preoptik nükleustan ortaya çıkan GABAerjik sinyallerin histamin, NE ve oreksin nöronları üzerinde inhibisyon oluşturduğu gösterilmiştir (14). Genel anlamda oreksin nöronları uykuyu indükleyen nöronları inhibe ederken, uyanıklığı artırıcı nöronları aktive etmektedir. Lateral hipotalamusta oreksin nöronlarının optogenetik olarak uyarılması hızlı bir şekilde uyanıklığa geçişe neden olmaktadır (287). Oreksin düzeylerinin gün içinde yüksekliği işlevsel iken gece oreksin düzeylerinin yüksek olması depresyonda da sık görülen uykuya geçiş ve sürdürme ile ilgili sorunlara neden olmaktadır (284). Stresli durumlarda lateral hipotalamus aktivasyonu olur ve oreksin düzeylerinde artış görülür, böylece uyanıklık durumunun devam etmesi sağlanır. Oreksin, locus serelousu uyararak NE salınımını artırır (288). Kronik bir şekilde bu durumun devam etmesi ise uyku ile ilişkili sorunlara neden olur.

Klinik çalışmalarda oreksin işlevleri ile en sık narkolepsi arasında ilişki kurulmuştur. Narkolepsi hastalarında yapılan çalışmalarda BOS'ta ORX-A ve ORX-B düzeylerinde düşüklük olduğu gösterilmiştir (289, 290). Bu hastalarda düşük oreksin düzeyleri nedeniyle uyanıklığı aktive eden monoaminerjik etkinlik azalır, bu da gündüz aşırı uykululuğu ve REM (hızlı göz hareketleri) latansında azalmaya neden olur (291). Gündüz aşırı uykululuğu ve REM latansında azalma depresyon ve bipolar bozukluk hastalarında da sık bir şekilde görülmektedir.

Hayvan çalışmalarında intraserebral ORX-A enjeksiyonu ile depresyon benzeri davranışların görüldüğü bildirilmiştir (292). Sıçanlarda zorunlu yüzme testi ile oluşturulan depresyon modelinde ise kontrol grubuna göre hipokampusta ORX-A ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Depresyon benzeri davranışlarla amigdala oreksin reseptör ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (293). Yine farelerde egzersizle indüklenen antidepresan etkinliğe bazolateral amigdala oreksin sisteminin aracılık ettiği gösterilmiştir (294). Lutter ve arkadaşları ise kemirgenlerde kalori kısıtlaması oluşturarak antidepresan benzeri etki elde etmiş ve bu etkiye oreksin sisteminin aracılık ettiğini ne sürmüştür (295). Başka bir çalışmada ise REM deprivasyonu ve egzersiz ile antidepresan etkiler elde edilmiş ve oreksinerjik aktivitede azalma olduğu izlenilmiştir (296).

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların birçoğunda farklı biyokimyasal ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. 1998-2001 yılları arasında intihar girişimi ile başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada 66 hasta yaklaşık iki haftalık ilaçsız dönem sonrası değerlendirilmiş, hastalardan gece açlığı sonrası BOS rneği alınarak radioimmünassay ile ORX-A düzeyleri karşılaştırılmıştır. DSM-III-R ölçütlerine göre bu hastaların 32 sinde MDB, 23 nde uyum bozukluğu, 11 inde distimi tanısı konmuş ve MDB hastalarında diğer tanı gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük BOS ORX-A düzeyleri elde edilmiştir. şiddet içeren intihar yöntemlerine başvuran hastalarla diğer hastalar arasında anlamlı fark saptanmamış, tekrarlayan intihar girişimlerinde bulunma öyküsü de farklılık oluşturmamıştır (297). Aynı çalışmacıların yapmış olduğu başka bir çalışmada ise farklı tanı gruplarından

intihar girişimi öyküsü olan 101 hastada uyku, uyarılma, iştah, motor fonksiyonlar gibi belirtilerle BOS ORX-A düzeylerinin ilişkisi araştırılmış, sadece yorgunluk ve hareketlerde yavaşlama gibi belirtilerle ORX-A düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (11). Her iki çalışmada da kontrol grubunun bulunmaması sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Farklı bir çalışmada ise 17 MDB tanılı hasta ile 10 sağlıklı kontrol BOS ORX-A düzeyleri açısından karşılaştırılmış, ancak her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalara uygulanan HAM-D ölçek puanları ile de ilişki kurulamamıştır. MDB grubunda 15 hasta yineleyen dönem öyküsüne sahip olup depresif dönem sayısı ile ORX-A düzeyleri arasında da korelasyon saptanmamıştır (298). Bu çalışmada ilaçtan arındırma dönemi olmadığı için ilaç etkisinin sonuçlar üzerinde etkileri tam olarak kestirilememektedir.

Bipolar ve unipolar depresyon hastalarından oluşan hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada diurnal ORX-A düzeyleri ölçülmüş ve hastalara 5 haftalık sertralin ya da bupropion tedavisi verilmiştir. Hastalara kateterizasyon uygulanarak 30 dk'da bir BOS örneği alınmış ve 24 saatlik değişim izlenmiştir. Gruplar arasında bazal 24 saatlik, gündüz ya da gece ORX-A düzeyleri açısından herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sertralin alan grupta ılımlı ancak anlamlı düzeyde ORX düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür. Bupropion grubunda ise farklılık bulunmamıştır. Kontrol grubunda gündüz ve gece ORX-A düzeyleri arasında yüksek düzeyde farklılık görülürken depresif hastalarda diurnal ORX-A düzeylerinde farklılık izlenmemiştir (299).

BB ve MDB hastalarının yer aldığı başka bir çalışmada ise 5 manik dönemde BB hastası, 5 depresif dönemde MDB hastası ve 5 sağlıklı kontrol BOS

ORX-A düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark ortaya çıkmamış, HAM-D ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ölçek puanları ile ORX-A düzeyleri arasında da ilişki kurulamamıştır (300). Bu çalışmanın çok küçük bir örnekleme sahip olması önemli bir kısıtlılıktır ve ilaçtan arındırma dönemi de yoktur.

Plazma ORX-A düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise 80 şizofreni, 80 MDB ve 40 BB tanılı hasta 80 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Hastalardan öğle yemeği öncesinde kan numunesi alınarak ELİSA yöntemi ile ORX-A düzeyleri hesaplanmıştır. Sonuçta sadece BB grubunda kontrol grubuna göre ORX-A düzeyleri anlamlı farklılık oluşturmuştur. Plazma ORX-A düzeyleri BB hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Klinik değişkenler ile ORX-A düzeyleri arasında ise anlamlı ilişki kurulamamıştır. Çalışmada hasta grupları arasında karşılaştırmaya yer verilmemiş ve hastaların kronik dönemde oldukları bildirilmiştir. Genel anlamda hastaların ölçek puanlarından düşük skorlar aldığı, bu nedenle sonuçların tip 2 hataya yol açtığı ifade edilmiştir (301).

Literatürde bipolar depresyon ve unipolar depresyon hastalarını ORX-A düzeyleri açısından karşılaştıran bir çalışma ise bulunmamaktadır. Sirkadyen ritim uyku bozuklukları MDB hastalarına göre BB hastalarında daha sık görülmektedir (302). Bipolar depresyonda hipersomni eğilimi ve gecikmiş uyku fazı da daha sık izlenmiştir (303). ORX-A uyku ve uyanıklık fizyolojisi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenlerle ORX-A düzeyleri bipolar depresyon ve unipolar depresyon ayrımında yol gösterici olabilir.

### 2.2.2. Ghrelin ve İlişkili Çalışmalar

Ghrelin (GRL) 28 amino asitten oluşan bir peptit olup ilk olarak sıçanlarda mide mukozasında gösterilmiştir. Büyüme hormonu sekretuar reseptörü-1 üzerinden etki göstererek hipofizden büyüme hormonu salınmasını artırır (15, 304). GRL beyinde özellikle hipotalamusta sentezlenir, birçok beyin bölgesinde reseptörleri bulunmaktadır (305, 306). İnsanlarda ACTH ve kortizol gibi hormonların salınımını uyardığı; FSH ve LH salınımını ise inhibe ettiği gösterilmiştir (307-309). Yapılan çalışmalarda 5-HT salınımını inhibe ettiği de gösterilmiştir (310).

GRL beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi işlevler üzerinde de etkilidir (15). GRL iştahı uyaran bir peptit olup obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. Vücut yağ oranı ve leptin konsantrasyonu ile ters ilişkilidir (311). Besin alımının düzenlenmesine hipotalamusta arkuat nükleus üzerinden aracılık etmektedir (8). Reseptörleri ventral tegmental alanda dopaminerjik nöronlarda bulunur ve bundan dolayı ödül sistemi ile ilişkilidir (312, 313). Ventral tegmental alana direkt GRL uygulanması nükleus akumbenste dopamin konsantrasyonunu artırmakta ve besin alımında artışa neden olmaktadır (314, 315).

Biyolojik sıvılarda açile ve deaçile olmak üzere iki majör formda bulunur. Açile GRL, deaçile GRL'e göre vücut sıvılarında daha az bulunmaktadır ve dolaşımda HDL ve VLDL'ye bağlı olarak taşınır (316, 317).

Hayvan çalışmalarında santral ve periferik GRL uygulaması ile farelerde ve sıçanlarda anksiyete benzeri davranışlar izlenmiştir (318, 319). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada antisense oligonükleotidler aracılığıyla GRL'in inhibe

edilmesiyle depresyon ve anksiyete benzeri davranışlarda azalma olduğu görülmüştür (320). GRL'nin HPA aksı üzerinden etkili olarak anksiyete gelişimini artırdığı öne sürülmüştür (321). Bir çalışmada ise artan GRL düzeyleri ile anksiyolitik ve antidepresan etkinlik arasında ilişki kurulmuştur (322).

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır. MDB ve panik bozukluk hastalarının yer aldığı bir çalışmada hastalara 8 haftalık SSGİ tedavisi verilmiş ve aktif GRL düzeyleri açısından kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 68 MDB hastası, 80 panik bozukluk hastası ve 97 sağlıklı kontrol alınmış; MDB hastalarının 30'unda tedaviden yanıt alınamamıştır. Numune alımı 13:00-15:00 arasında yapılarak ELİSA yöntemiyle serum GRL düzeyleri saptanmış ve sonuçta tedaviye yanıtız grupta hem tedaviye yanıt alınan gruba göre hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek GRL düzeyleri elde edilmiştir. Tedaviye yanıt alınan grup ile sağlıklı kontroller arasında ise herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada hastaların bazal serum GRL düzeylerinin ölçülmemesi ve numune alımı öncesinde sadece 1 saat açlık istenmesi önemli kısıtlılıklar oluşturmaktadır (323). Başka bir çalışmada ise 20 MDB hastası ve 20 sağlıklı kontrol aralıklı GRL düzeyleri ölçümü yapılarak karşılaştırılmış fakat herhangi bir zaman diliminde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada HAM-D ölçeğinden en az 15 puan alan depresyon hastaları çalışmaya alınmış ve 20:00-07:00 arasında belirli aralıklarla katılımcılardan kan alınarak radioimmünassay yöntemiyle plazmada total GRL düzeylerine bakılmıştır. Her iki grupta da kadınlarda erkeklere göre daha yüksek GRL düzeyleri saptanmıştır (324).

Tedavi yanıtının incelendiği bir çalışmada ise Barim ve arkadaşları tarafından Mayıs 2006 ve Şubat 2007 tarihleri arasında hastalara 3 ay sitalopram tedavisi verilerek aktif ve total GRL düzeylerindeki değişim incelenmiştir. Çalışmaya 24 MDB hastası ve 22 sağlıklı kontrol alınmış ve gece açlığı sonrası numune alınarak plazmada total ve aktif GRL düzeylerine bakılmıştır. Sonuçta MDB hastalarında bazal aktif ve total GRL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Tedavi sonrası ise GRL düzeylerinde düşme eğilimi olduğu görülmüştür. Çalışmacılar depresyonda kompensatuar bir mekanizma olarak GRL düzeylerinde azalma olabileceğini, böylece 5-HT üzerindeki GRL'e bağlı inhibisyonun azalmasıyla organizmanın homeostazisi sağlamaya çalıştığını öne sürmüşlerdir (325).

Tedavi etkisinin incelendiği başka bir çalışmada en az 2 hafta ilaçsız dönem sonrası MDB hastalarına EKT ve/veya antidepresan ilaç tedavisi uygulanmış ve serum total GRL düzeylerine bakılmıştır. Çalışmaya katılan 28 MDB hastasından 8'ine 4-8 hafta arasında değişen şekilde EKT tedavisi yapılmıştır. Sonuçta bazal GRL düzeyleri açısından MDB hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek serum GRL düzeyleri elde edilmiş, tedavi sonrasında ise bu fark ortadan kalkmıştır. EKT ve ilaç tedavisinin ayrı ayrı değerlendirildiği durumda ise farklılık izlenmemiştir. GRL düzeyleri ile HAM-D ölçeği arasında ise korelasyon saptanmamıştır (326).

Pediyatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada ise BKİ 25 kg/m<sup>2</sup> ve altında olan 30 MDB hastası ve 30 sağlıklı kontrol serum açile GRL düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi gruplar arasında GRL düzeyleri açısından fark saptanmazken tedavi ile iyileşme sonrası hasta grubunda anlamlı olarak GRL

düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Hastalık değişkenleriyle ilgiliyse herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmada 28 hasta sertralin tedavisi almış olup sertralinin GRL düzeylerinde artışla ilgili olabileceği ya da hastaların tedavi süreci sonrasında kilo alımı olduğu için kilo alımının etkili olmuş olabileceği öne sürülmüştür (327).

Matsuo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MDB hastaları ve sağlıklı kontroller plazma GRL düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve sonuçların kranial görüntüleme bulguları ile ilişkisi araştırılmıştır. Katılımcılardan gece açlığı sonrası numune alımı yapılmış, ELİSA yöntemiyle açile GRL düzeyleri bakılmıştır. Sonuçta hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde remisyonda olan veya akut dönemde olan hastalar arasında da farklılık bulunmamıştır. Tüm beyin analizi sonucunda GRL düzeylerinin ventral tegmental alan gri cevher hacmi ile negatif, parahipokampus gri cevher hacmi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (328). Çalışmada farklı depresif dönemde olan hastalar olması ve ilaçsız dönemin bulunmaması önemli kısıtlılıklar olarak göze çarpmaktadır.

Yeme davranışlarına göre iki gruba ayrılan MDB hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise geçmişte ya da çalışma döneminde herhangi bir psikotrop tedavisi almayan 80 hasta ve 80 sağlıklı kontrol plazma total GRL düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. MDB hastaları %5 vücut ağırlığı değişimi olmak şartıyla iştah artışı olan ve iştah artışı olmayan/iştah değişimi olmayan şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Hastalara Hollanda Yeme Davranışları Anketi ve Yale Yeme Bağımlılığı Ölçeği uygulanmış, sorunlu yeme davranışları incelenmiştir. Sonuçta MDB hastaları ve kontrol grubu arasında GRL düzeyleri

açısından fark saptanmamıştır. İştah değişimine göre belirlenen iki alt grup arasında da farklılık elde edilmemiştir. GRL düzeyleri ile vücut ağırlığı, BKİ ve kısıtlı yeme alt ölçek puanı arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada numune alımı öncesi açlık gerekliliği olmaması önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir (329). DSM-4-TR'ye göre hipofajik ve hiperfajik şeklinde ikiye ayrılan MDB hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise postprandial açile GRL düzeyleri belirli aralıklarla bakılmış, eğri altında kalan alan büyüklükleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmıştır. Hipofajik depresif hastalarda daha büyük eğri altında kalan alan büyüklüğü elde edilmiştir. Her iki grup arasında sorunlu yeme davranışları açısından ise fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada gruplarda çok az sayıda katılımcı olması ve ilaçsız dönem olmaması önemli kısıtlılıklar olarak bildirilmiştir (330).

Acil servise intihar girişimiyle başvuran hastalarda da GRL düzeyleri araştırılmıştır. 128 hasta ve 59 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada hasta grubunda açile ve deaçile GRL düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. GRL düzeyleri ile Beck Depresyon Envanteri puanları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunu oluşturan katılımcıların sadece 19'unda MDB tanısı olduğu bildirilmiştir. Yazarlar GRL'nin HPA aksını uyurarak anksiyete artışına neden olduğunu, böylece indirekt olarak intihar davranışına etkide bulunduğunu öne sürmüştür (12). Bu çalışmada hem MDB hastalarının sayısal olarak az bulunuşu hem de tanılarının hastaların geçmiş öyküsü sorgulanarak elde edilmesi sonuçların duygudurum bozuklukları ile ilişkisinin kurulmasını zorlaştırmaktadır.

Literatürde BB hastalarının değerlendirildiği iki çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada 16 MDB, 12 manik dönemde BB hastasına EKT uygulanmış ve 25 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta hasta grubunda bazal serum aktif GRL düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuş, EKT sonrası ise bu fark ortadan kalkmıştır. BB ve MDB hastaları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de benzer durum devam etmiştir (331). Diğer çalışmada ise DSM-4'e göre BB-1 tanısı konan 30 hasta ile 30 sağlıklı kontrol plazma GRL düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda hem manik dönemde hem ötimik dönemde olmak üzere iki kez gece açlığı sonrası numune alınarak açile GRL düzeylerine bakılmıştır. Sonuçta GRL düzeyleri ötimik dönemde manik döneme göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Manik dönemde kontrol grubu ile fark saptanmazken ötimik dönemde kontrol grubuna göre daha yüksek değerler elde edilmiştir (332). Bu çalışmaya sadece BKİ 25 kg/m<sup>2</sup> ve altında olan hastalar alındığı için bulgular kilolu ve obez bireylere genellenememektedir. Ayrıca çalışmadaki hastalar mevcut ilaç tedavilerine devam etmiştir.

Literatürde BB ve MDB hastalarının GRL düzeyleri açısından birebir karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bipolar depresyon ve unipolar depresyon hastalarında yeme davranışlarında farklılıklar görülebildiği bilinmektedir. Bu açıdan GRL düzeylerinin karşılaştırılması bu iki depresyon formunun ayırımına katkıda bulunabilir.

### **2.2.3. Nöropeptit Y ve İlişkili Çalışmalar**

Nöropeptit Y (NPY) 36 amino asitten oluşan bir nöropeptit olup pankreatik polipeptit ailesinde yer alır ve ilk olarak domuz beyninden izole

edilmiştir (333). Bazal ganglionlar, nükleus akumbens, amigdala, hipotalamus, hipokampus, periaküaduktal gri cevher gibi birçok beyin bölgesinde ve perivasküler sinir lifleri ile adrenal medullada bulunur (334, 335). NPY stres yanıtı, sirkadyen ritimler, beslenme davranışı, cinsel davranışlar, hafıza ve kan basıncı kontrolü gibi birçok fizyolojik işlevde görevlidir (336, 337). NPY etkilerini G protein bağlı reseptörler olan Y1, Y2, Y4 ve Y5 reseptörleri üzerinden sağlar, Y1 ve Y2 reseptörleri daha çok frontal korteks, hipokampus ve amigdalada yer alır (338). Hipotalamusta arkuat nükleustan başlayıp paraventriküler nükleusa uzanan yolaklar iştah regülasyonunda önemlidir ve etkilerini Y1 ve Y5 reseptörleri üzerinden gösterir. Hipokampus ve amigdalada NPY çoğunlukla inhibitör ara nöronlarda lokalizedir (339). Plazmada saptanan NPY daha çok perivasküler sinir liflerinden köken almaktadır ve sempatik aktivasyon, uzamış egzersiz ve aşırı kardiyovasküler stres ile salınımı artmaktadır (340, 341).

Hayvan çalışmalarında düşük NPY düzeyleri ile depresyon, anksiyete benzeri belirtiler ve TSSB belirtileri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (342, 343). Diğer taraftan antidepresan tedavi ile NPY düzeylerinde değişiklik olduğu ve NPY uygulaması ile hayvan modellerinde antidepresan etkiler gözlemlendiği de bildirilmiştir. Santral NPY uygulaması ile zorunlu yüzme testinde doz bağımlı olarak mobilite ve yüzme zamanında artış olduğu izlenmiştir (344-346). Yine imipramin ile sıçanlarda NPY immünoreaktivitesinde artış olduğu ve EKT ile NPY reseptör mRNA ve bağlanma bölgelerinde artış saptandığı bildirilmiştir (347, 348). Hayvanlarda NPY uygulaması ile anksiyolitik etki de bildirilmiştir. Sıçanlarda periaküaduktal gri cevhere NPY enjeksiyonu ile hem analjezik hem de

anksiyolitik etki elde edilmiştir (349). Yine intranazal NPY uygulaması ile uzamış stres PTSB modelinde anksiyolitik ve antidepresan etki izlenmiştir (350).

Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda BOS'ta ve kanda NPY düzeylerine bakılmış, bazı çalışmalarda MDB hastalarında daha düşük NPY düzeyleri elde edilirken bazılarında ise herhangi bir farklılık saptanmamıştır (339, 351, 352). Bazı çalışmalarda ise MDB hastalarında kontrollere göre daha yüksek NPY düzeyleri elde edilmiştir (353).

24 MDB hastası ve 12 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada radioimmünassay yöntemiyle BOS NPY düzeylerine bakılmış ancak gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Newcastle Depresyon Derecelendirme Ölçeği'ne göre depresyon hastaları endojen (13 hasta) ve non-endojen (8 hasta) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve non-endojen grupta endojen gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük NPY düzeyleri bulunmuştur. 12 hasta çeşitli antidepresan tedaviler almış, ancak hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında NPY düzeyleri açısından fark izlenmemiştir. Yazarlar NPY düzeylerinin depresyon kliniğinin bazı belirtileri ile daha ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (351). Bir başka çalışmada ise 40 akut dönemde unipolar depresyon hastası ile 40 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve ELİSA yöntemiyle BOS NPY düzeylerine bakılmıştır. Gruplar arasında herhangi bir fark saptanmazken MDB grubunda yineleyen dönemde olan hastalarda tek dönem öyküsü olanlara göre daha yüksek NPY düzeyleri elde edilmiştir. HAM-D ölçek puanları ile herhangi bir korelasyon ise izlenmemiştir (352).

Tedaviye dirençli 51 unipolar depresyon hastasının yer aldığı bir çalışmada hastalarda en az 2 hafta ilaçsız dönem sonrasında kompetitif RİA ile

BOS NPY düzeylerine bakılmış ve MDB grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir. Gruplar yaş açısından eşleştirildiği zaman ise farkın anlamlılığı artmıştır (339). Bir başka çalışmada ise MDB hastalarında BOS NPY düzeyleri ile çocukluk çağı travması öyküsü ilişkisi araştırılmış, ancak herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Fakat hem cinsel hem fiziksel travma öyküsü olanlarda, sadece fiziksel travması olanlar ve travma öyküsü olmayanlara göre daha yüksek NPY düzeyleri bulunmuştur (354). Ancak bu çalışmada travma öyküsünün kalitatif bir şekilde değerlendirilmiş olması önemli bir kısıtlılıktır.

Plazma NPY düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise 14 MDB tanılı erkek hasta ile 16 erkek sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve MDB hastalarında daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir (355). Başka bir çalışmada ise 28 remisyonda ve ilaç tedavisi almayan MDB tanılı hasta ile 26 sağlıklı kontrol triptofan ve plasebo depresyon uygulaması sırasında karşılaştırılmıştır. Bazal değerlendirmede ister triptofan depresyonu grubunda ister plasebo depresyon grubunda olsun MDB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır. Hastalara triptofan ve plasebo depresyon uygulanırken 5., 7. ve 24. saatte kan numuneleri alınmış ve HAM-D ölçeği uygulanmıştır. Herhangi bir değerlendirme noktasında ne triptofan depresyonu grubunda ne de plasebo depresyon grubunda hasta ve kontrol grupları arasında farklılık izlenmemiştir. Triptofan depresyonu esnasında MDB hastalarında geçici olarak HAM-D puanlarında artış gözlenmiştir. Yazarlar hastaların remisyonda olması nedeniyle düşük plazma NPY düzeylerinin akut döneme özgü olduğunu, sürekli bir özellik olmadığını öne sürmüştür (356).

Bir çalışmada 43 postpartum depresyon hastası ve 43 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve hasta grubunda daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir. NPY

düzeyleri ile Edinburgh Postnatal Depresyon Ölçeği puanları arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur (357). Bu çalışmada postnatal sadece 2. haftada hasta ve sağlıklı grupların değerlendirilmesi önemli bir kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır.

Antidepresan tedavilerin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 8 MDB, 8 yaygın anksiyete bozukluğu ve 24 uyum bozukluğu tanılı hasta 6 aylık sürede belirli aralıklarla izlenmiştir. Hastaların sadece 32'si 8. haftayı tamamlarken, 6. ayı tamamlayan sadece 10 hasta kalmıştır. Ayrıca çalışmada 32 sağlıklı kontrol yer almış ve hasta grubuyla hem ilk değerlendirmede hem de 8. hafta değerlendirmesinde serum NPY düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta hasta grubunda hem ilk değerlendirmede hem de 8. haftadaki değerlendirmede kontrol grubuna göre daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir. BKİ'nin etkisi kontrol edildiği zaman ise sadece ilk değerlendirmede farklılık devam etmiştir. Hasta grubunda 8. haftada serum NPY düzeyleri başlangıca göre daha yüksek saptanmıştır. 8 haftalık tedavi sonucunda essitalopram ve venlafaksin alan hastalarda tedavi öncesine göre anlamlı olarak daha yüksek NPY düzeyleri izlenirken, sertralin ve fluoksetin alan gruplarda fark saptanmamıştır. Bu çalışmada heterojen hasta grubu olması ve örneklemin kadın cinsiyet ağırlıklı olması önemli kısıtlılıklar olarak bildirilmiştir (358).

İntihar girişimiyle başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada plazma NPY düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve hasta grubunda daha düşük değerler elde edilmiştir. Daha önce intihar girişimi öyküsü olanlarda ise ortaya çıkan fark daha fazla ön plana çıkmıştır. Bu çalışmada farklı tanı gruplarından hastalar yer almış olup gruplar arasında fark saptanmamıştır. Yazarlar intihar

girişiminde bulunan bireylerde bozulmuş NE aktivitesi nedeniyle NPY düzeylerinde düşüklük olabileceğini öne sürmüştür (17).

Literatürde BB hastalarında yapılan iki çalışma bulunmaktadır. El Khoury ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada en az 3 yıl boyunca lityum tedavisi alan ötimik dönemde 13 BB tanılı kadın hasta ile 12 kadın sağlıklı kontrol plazma NPY düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve herhangi bir fark saptanmamıştır. NPY düzeyleri ile plazma lityum düzeyleri arasında da herhangi bir korelasyon izlenmemiştir (359). Diğer çalışmada ise 120 BB hastası intihar girişimi öyküsü açısından değerlendirilmiş ve intihar girişimi öyküsü olan ve olmayan hastalar BOS NPY düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Geçmiş intihar öyküsü olanlarda NPY düzeyleri anlamlı olarak daha düşük elde edilmiştir. Ayrıca hastalar 1 yıl boyunca izlenmiş ve 8 hastada tekrar intihar girişimi olduğu saptanmıştır. Tekrar intihar girişiminde bulunan hastalarda anlamlı olarak daha düşük NPY düzeyleri bulunmuştur. NPY düzeyleri psişik anksiyete puanları ile negatif, yaş ile pozitif korelasyon göstermiştir. Tekrarlayan intihar girişimi ile en çok ilişkili klinik değişken karma dönem sayısı olarak tespit edilmiştir. Hastalar kullandıkları ilaç grupları açısından değerlendirildiğinde ise sadece lamotrijin kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek NPY düzeyleri olduğu görülmüştür. NPY düzeylerinin prospektif intihar riskinin belirlenmesinde önemli bir öngördürücü olduğu öne sürülmüştür (360).

Literatürde BB ve MDB hastalarını NPY düzeyleri açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bipolar ve unipolar depresyon hastalarında intihar girişimi siktir, bipolar depresyon hastalarında unipolar hastalara göre intihar riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. NPY düzeyleri literatürde sık bir

şekilde artmış intihar riski ile ilişkilendirilmiş olduğu için bu iki depresyon grubunun NPY açısından karşılaştırılması literatüre önemli katkılar sunacaktır.

Bu çalışmanın amacı majör depresif dönemde olan BB ve MDB hastalarının gündüz aşırı uykululuğu, aşırı yeme davranışları, intihar riski ve bu değişkenlerle ilişkili olabileceği düşünülen ORX-A, GRL ve NPY düzeyleri açısından karşılaştırılması ve belirtiler ile serum ORX-A, GRL ve NPY düzeyleri arasındaki ilişkinin tartışılmasıdır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Araştırmanın Yeri**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi

#### **3.2.Araştırmanın Tipi**

Olgu-Kontrol çalışması

#### **3.3.Katılımcılar**

##### **3.3.1. Araştırma Grubu**

##### **3.3.1.1.Araştırma Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri:**

Araştırma grubu, GÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine, depresyon belirtileriyle (mutsuzluk, isteksizlik, zevk alamama, intihar düşünceleri, vs.) başvuran 18-65 yaş aralığında DSM-5 tanı kriterlerine göre yapılan klinik görüşme sonrasında Bipolar Bozukluk, Major Depresif Dönem (Tip 1, Tip 2 ve Başka Türlü Adlandırılan/Adlandırılmayan Tip dâhil) ile Major Depresif Bozukluk, Yineleyici Dönem tanısı alan; HAM-D'den en az 16 puan alan okuryazar hastalardan oluşturulmuştur. Hastalar için planlanan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

##### **3.3.1.2.Araştırma Grubu İçin Dışlama Kriterleri:**

1. DSM-5 kriterlerine göre yapılan klinik görüşme sonucu Yaygın Anksiyete Bozukluğu ile Özgül Fobi dışında farklı ruhsal bozukluğu olan hastalar,

2. Major nörolojik hastalığı olanlar (narkolepsi, epilepsi, serebrovasküler hastalık v.b.),
3. Uyku ve iştah düzenini etkileyebileceği düşünülen diyabet, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, obstruktif uyku apnesi, aktif kanser tanısı, vs. gibi ciddi kronik hastalıkları olan hastalar,
4. Son 3 ay içerisinde bakılan rutin kan tetkikleri sonucunda ötiroid durumda olmayan hipotiroidizm ile takipli hastalar,
5. Cushing hastalığı, panhipopituitarizm, addison hastalığı, polikistik over sendromu, vs. gibi endokrin bozukluğu olan hastalar,
6. Steroid tedavisi, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler gibi ilaç kullanımı olan hastalar,
7. Morbid obezitesi olan hastalar,
8. Bilinç kaybı ile giden ciddi kafa travması öyküsü ya da nöroşirurjik cerrahi öyküsü olan hastalar,
9. Gastrointestinal cerrahi öyküsü olan hastalar,
10. Gebelik ve lohusalık döneminde olan hastalar.

### **3.3.2. Sağlıklı Kontrol Grubu**

#### **3.3.2.1. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri:**

Sağlıklı kontrol grubu ise 18-65 yaş arasında, araştırma gruplarıyla benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip olan, GÜTF Check-up Polikliniği'ne başvuran, SCID-1 ile yapılan değerlendirme sonrasında şimdiki haliyle özgül fobi dışında

herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olan gönüllülerden oluşturulmuştur. Gönüllüler için dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

### **3.3.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri:**

1. SCID-1 ile yapılan değerlendirme sonucu Özgül Fobi dışında farklı ruhsal bozukluğu olan hastalar,
2. Major nörolojik hastalığı olanlar (narkolepsi, epilepsi, serebrovasküler hastalık v.b.),
3. Uyku ve iştah düzenini etkileyebileceği düşünülen diyabet, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, obstruktif uyku apnesi, aktif kanser tanısı, vs. gibi ciddi kronik hastalıkları olan hastalar,
4. Son 3 ay içerisinde bakılan rutin kan tetkikleri sonucunda ötiroid durumda olmayan hipotiroidizm ile takipli hastalar,
5. Cushing hastalığı, panhipopituitarizm, addison hastalığı, polikistik over sendromu, vs. gibi endokrin bozukluğu olan hastalar,
6. Steroid tedavisi, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler gibi ilaç kullanımı olan hastalar,
7. Morbid obezitesi olan hastalar
8. Bilinç kaybı ile giden ciddi kafa travması öyküsü ya da nöroşirurjik cerrahi öyküsü olan hastalar,
9. Gastrointestinal cerrahi öyküsü olan hastalar,
10. Gebelik ve lohusalık döneminde olan hastalar.

### 3.3.3. Araştırma Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

Bu araştırmanın evrenini oluşturan hastalar; GÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine Ocak 2019- Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran Bipolar Bozukluk, Depresif Dönem (Tip 1, Tip 2 ve Başka Türlü Adlandırılmayan Tip dahil) ile Major Depresif Bozukluk, Yineleyici Tip tanısı alan ve dahil etme kriterlerini karşılayan hastalardır. Çalışma tarihinden önce polikliniğe haftada ortalama başvuru sayısı 100 olarak belirlenmiştir; çalışma süresince (12 ayda) toplam 4800 poliklinik başvurusu olacağı tahmin edilmiştir. Bipolar Bozukluk (BB)'un yaşam boyu prevalansı %1,5-2 iken Major Depresif Bozukluk (MDB)'un yaşam boyu prevalansı %10-15 olup MDB tanılı hastaların üçte biri yineleyen dönem yaşamaktadır ve bu nedenle ortalama sıklığı %3,3-5 olarak alınmıştır.  $4800 \times 0,015 = 72$  BB ve  $4800 \times 0,033 = 158$  MDB hastası çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Örneklem hesabı; çalışmanın yapılacağı 12 aylık süre içerisinde başvuran 4800 hasta içerisinde %95 güven aralığında %80 power ile en az 44 MDB hastası ve 23 BB hastası olarak hedeflenmiştir. Çalışmanın sağlıklı kontrol grubu ise dahil etme kriterlerine uyan 1/1 oranla yine en az 44 kişi olarak planlanmıştır. Ancak çalışmada 45 MDB ve 24 BB hastası ile 36 sağlıklı kontrole ulaşılmıştır.

### 3.4. Etik Kurul Onayı

T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.12.2018 tarihinde 24074710-604.01.01-48 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

### **3.5.Araştırma Bütçesi**

Araştırmanın bütçesi 12.573,41 TL olup Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda biyokimyasal analiz amacıyla kullanılmak üzere laboratuvar malzemeleri alınmıştır. Kaynak için Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne başvurulmuş ve oradan sağlanmıştır (Proje Kod No: 01/2019-18).

### **3.6.Veri Toplama Araçları**

#### **3.6.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Bu çalışma için hazırlanmış olup, hasta ve kontrol gruplarındaki erişkinlerin kendileri ve yakınları ile yapılan görüşmeden alınan bilgiler ile doldurulmuştur. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durumu, çalışma durumu, kimlerle yaşadığı, ek hastalık ve kullanılan ilaçlar, sigara, alkol ve madde kullanımı, ailede ruhsal hastalık ile ayrıca hasta olanlarda hastalık değişkenlerini sorgulamaya dönük kullanılan psikotrop ilaçlar, şikâyet süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık dönemleri ve uygulanan somatik tedavileri içeren bir form kullanılmıştır.

#### **3.6.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D):**

Depresyon hastalarında geniş bir kullanım alanı olan HAM-D, klinisyen tarafından değerlendirilen bir ölçek olup Hamilton tarafından 17 madde şeklinde modifiye edilerek günümüzde kullanılmaktadır (361). Daha sonra klinisyenlerin kullanımı için standardize bir görüşme rehberi oluşturulmuştur (362). Toplam puan 0-53 arasından değişmekte olup içgörü, kilo kaybı, cinsel istek, somatik

belirtiler, sabah erken uyanma, gece yarısı uyanma, uykuya dalma güçlüğü gibi maddeler 0-2 puan, diğer maddeler ise 0-4 puan olarak değerlendirilmektedir. Toplam puan 8-15 arası hafif şiddette depresyonu, 16-28 puan arası orta şiddette depresyonu, 29 ve üzeri puan ise ağır şiddette depresyonu gösterir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve değerlendiriciler arası uygunluk katsayısı 0,87-0,98 aralığında bulunmuştur (363).

### **3.6.3. Epworth Uykululuk Skalası (EUS):**

EUS önceki ay içerisinde olan gündüz aşırı uykululuğunu ölçmek amacıyla geliştirilmiş her maddesi 0-3 puan arasında değişen 4 lü likert tipi bir ölçektir. Öz bildirime dayalı olarak cevaplanan 8 farklı soruyu içerir. Test sonucunda toplam skor 0-24 arasındadır ve yüksek skorlar artmış uykululuk haline işaret eder. Total puan 10 üzeri anormal kabul edilmektedir (364). Ölçeğin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması İzci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve Cronbach's alfa katsayısı uyku apnesi olan hastalarda 0,87 ve sağlıklı kontrollerde 0,86 bulunmuştur (365).

### **3.6.4. Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (TFEQ-R21):**

Stunkard ve Messic tarafından yemenin davranışsal ve bilişsel faktörlerini ölçmek amacıyla geliştirilen 51 maddeden oluşan TFEQ, daha sonra başka bir çalışmada revize edilerek 21 maddelik TFEQ-R21 oluşturulmuştur (366, 367). Karakuş ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği çalışması yapılan bu ölçeğin 9 maddeden oluşan kontrolsüz yeme, 6 maddeden oluşan bilişsel kısıtlama ve 6 maddeden oluşan duygusal yeme alt ölçekleri

bulunmaktadır, Herhangi bir alt ölçekten alınan puanın yüksek olması o faktörün yeme davranışının yüksek olduğunu göstermektedir (368).

### **3.6.5. İntihar Olasılığı Ölçeği (İOO):**

Cull ve Gill tarafından geliştirilen, intiharı farklı boyutları ile değerlendiren 36 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Umutsuzluk, intihar düşüncesi, hostilite ve olumsuz kendilik değerlendirmesi olmak üzere 4 alt ölçekten oluşur. Toplam puan 36-144 arasında değişmektedir. Bazı maddeler için ters puanlama yapılmaktadır. (369). Ülkemizde farklı araştırmacılar tarafından farklı zamanlarda geçerlilik ve güvenirlikle ilgili psikometrik özellikleri değerlendirilmiştir. Kesme noktası 110 puan kabul edildiğinde ölçeğin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin %80 üzerinde olduğu bildirilmiştir. Test-tekrar-test güvenirlik katsayısı 0,95, iç tutarlılık katsayısı 0,89 olarak bulunmuştur (370, 371).

### **3.7. Biyokimyasal Analiz:**

Çalışmada hasta grupları ve sağlıklı kontrollerden alınan kan numunelerinden elde edilen serumda Total Ghrelin, Oreksin A ve Nöropeptit Y düzeyleri ölçülmüştür. Hastalardan 8 saat gece açlığı sonrası sabah saat 08:30-09:30 arasında periferik venöz kandan numune alınmıştır. Kan numuneleri antikoagülan içermeyen, pıhtı aktivatörü ve separatör jel içeren, 13 x 100 mm, 5 ml'lik 2 tüpe alınmıştır ve sonrasında;

1. Oreksin A ve Ghrelin ölçümleri için, bir adet tüp santifüj öncesi 120 dk bekletildikten sonra 2500 rpm'de 15 dk santrifüj edilmiş,

2. Nöropeptit Y ölçümü için, bir adet tüp santrifüj öncesi 30 dk bekletildikten sonra 3500 rpm’de 15 dk santrifüj edilmiştir.

Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri her parametre için ayrı bir eppendorf tüpüne aktarılarak -80 derecede analizin yapılacağı güne kadar saklanmıştır. Çalışmada total Ghrelin, Oreksin A ve Nöropeptit Y ölçümleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri Biotek Marka yıkama cihazı (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile, absorbans okuma işlemi ise Biotek Marka okuyucu (ELx 800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc. ) ile yapılmıştır.

### **3.7.1. Serum Ghrelin Düzeylerinin Ölçümü**

Serum Ghrelin düzeylerinin ölçümü YLbiont marka Human Ghrelin (GHRL) ELISA kiti (Cat. No: YLA1024HU) kullanılarak ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0,01 ng/mL; ölçüm aralığı ise 0,05 ng/mL→10 ng/mL; kite ait çalışma içi CV değeri < %8 ve çalışmalar arası CV değeri ise < %10 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 40 µL kullanılarak kit prospektüsündeki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki Ghrelin konsantrasyonları ng/mL olarak hesaplanmıştır.

### 3.7.2. Serum Oreksin A Düzeylerinin Ölçümü

Serum Orexin A düzeylerinin ölçümü YLbiont marka Human Orexin A (OREXIN A) ELISA kiti (Cat. No: YLA1769HU ) kullanılarak ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 2,53 pg/mL; ölçüm aralığı ise 5 pg/mL→2000 pg/mL; kite ait çalışma içi CV değeri < %8 ve çalışmalar arası CV değeri ise < %10 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 40 µL kullanılarak kit prospektüsündeki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki Orexin A konsantrasyonları pg/mL olarak hesaplanmıştır.

### 3.7.3. Serum Nöropeptid Y Düzeylerinin Ölçümü

Serum Nöropeptid Y düzeylerinin ölçümü YLbiont marka Human Nöropeptid Y (NP-Y) ELISA kiti (Cat. No: YLA1286HU) kullanılarak ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 2,36 ng/L; ölçüm aralığı ise 5 ng/L→2000 ng/L; kite ait çalışma içi CV değeri < %8 ve çalışmalar arası CV değeri ise < %10 olarak verilmiştir. Çalışma serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, numunelerden 40 µL kullanılarak kit prospektüsündeki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki Nöropeptid Y konsantrasyonları ng/L olarak hesaplanmıştır.

### **3.8.İstatistiksel Analiz**

İstatistik değerlendirmeler SPSS 21.0 IBM paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm değerlendirmelerde, rneklemi oluşturan kişiler bazı bağımlı değişkenler (kan düzeyleri gibi) normal dağılım göstermediğinden ve rneklemi oluşturan gruplarda yer alan kişi sayısı 30'un altında olduğundan verilerin analizinde non-parametrik testler kullanılmıştır. Sosyodemografik verilerin değerlendirilmesinde betimsel analiz yöntemleri; gruplar arası karşılaştırma yaparken Mann Whitney U, Kruskall Wallis ve Ki-Kare; bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için de Spearman Korelasyon analiz yöntemleri kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Bu bölümde unipolar depresyonu (Major Depresif Bozukluk, Yineleyici Tip) olan 45 hasta, bipolar depresyonu (Bipolar Bozukluk, Major Depresif Dönem) olan 24 hasta ve 36 sağlıklı kontrolün depresyon, intihar olasılığı, yeme davranışları ve gündüz aşırı uykululuğu ve bunların serum NPY, ORX-A ve GRL düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirilmesine ilişkin sonuçlar verilecektir. Katılımcılara ait sosyodemografik veriler Tablo 3’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ( $X^2=2.487$ ,  $p=.288$ ) ve cinsiyet ( $X^2=3.815$ ,  $p=.148$ ) açısından anlamlı bir fark yoktur.

**Tablo 3:** Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

| Değişkenler           | Bipolar Depresyon (N=24) |      | Unipolar Depresyon (N=45) |      | Sağlıklı Kontrol (N=36) |      |
|-----------------------|--------------------------|------|---------------------------|------|-------------------------|------|
|                       | N                        | %    | N                         | %    | N                       | %    |
| <b>Cinsiyet</b>       |                          |      |                           |      |                         |      |
| Kadın                 | 15                       | 62.5 | 37                        | 82.2 | 29                      | 80.6 |
| Erkek                 | 9                        | 37.5 | 8                         | 17.8 | 7                       | 19.4 |
| <b>Medeni Durum</b>   |                          |      |                           |      |                         |      |
| Evli                  | 11                       | 45.8 | 33                        | 73.3 | 26                      | 72.2 |
| Bekar                 | 9                        | 37.5 | 5                         | 11.1 | 7                       | 19.4 |
| Boşanmış/Ayrı         | 4                        | 16.7 | 5                         | 11.1 | 2                       | 5.6  |
| Dul                   | 0                        | 0    | 2                         | 4.5  | 1                       | 2.8  |
| <b>Eğitim Durumu</b>  |                          |      |                           |      |                         |      |
| Okur yazar            | 0                        | 0    | 1                         | 2.2  | 0                       | 0    |
| İlkokul               | 4                        | 16.7 | 17                        | 37.8 | 0                       | 0    |
| Ortaokul              | 2                        | 8.3  | 9                         | 20   | 1                       | 2.8  |
| Lise                  | 5                        | 20.8 | 8                         | 17.8 | 5                       | 13.9 |
| Üniversite            | 13                       | 54.2 | 10                        | 22.2 | 30                      | 83.3 |
| <b>Çalışma Durumu</b> |                          |      |                           |      |                         |      |
| Çalışmıyor            | 10                       | 41.7 | 30                        | 66.7 | 1                       | 2.8  |
| Çalışıyor             | 10                       | 41.7 | 10                        | 22.2 | 30                      | 83.3 |
| Emekli                | 2                        | 8.3  | 3                         | 6.7  | 3                       | 8.3  |
| Öğrenci               | 2                        | 8.3  | 2                         | 4.4  | 2                       | 5.6  |
| <b>Kimle Yaşadığı</b> |                          |      |                           |      |                         |      |
| Yalnız                | 2                        | 8.3  | 4                         | 8.9  | 6                       | 16.7 |
| Ailesiyle             | 22                       | 91.7 | 40                        | 88.9 | 29                      | 80.5 |
| Yurtta                | 0                        | 0    | 1                         | 2.2  | 1                       | 2.8  |
| <b>Yaşadığı Yer</b>   |                          |      |                           |      |                         |      |
| Ankara                | 17                       | 70.8 | 35                        | 77.8 | 35                      | 97.2 |
| Ankara dışı           | 7                        | 29.2 | 10                        | 22.2 | 1                       | 2.8  |

|                        |             |             |             |             |             |             |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Ek Hastalıkları</b> |             |             |             |             |             |             |
| Var                    | 8           | 33.3        | 18          | 40          | 10          | 27.8        |
| Yok                    | 16          | 66.7        | 27          | 60          | 26          | 72.2        |
| <b>Sigara</b>          |             |             |             |             |             |             |
| Kullanan               | 11          | 45.8        | 19          | 42.2        | 10          | 27.8        |
| Kullanmayan            | 13          | 54.2        | 26          | 57.8        | 26          | 72.2        |
| <b>Alkol</b>           |             |             |             |             |             |             |
| Kullanan               | 6           | 25          | 5           | 11.1        | 7           | 19.4        |
| Kullanmayan            | 18          | 75          | 40          | 88.9        | 29          | 80.6        |
| <b>Madde</b>           |             |             |             |             |             |             |
| Kullanan               | 3           | 12.5        | 1           | 2.2         | 0           | 0           |
| Kullanmayan            | 21          | 87.5        | 44          | 97.8        | 36          | 100         |
|                        | <b>Ort.</b> | <b>s.d.</b> | <b>Ort.</b> | <b>s.d.</b> | <b>Ort.</b> | <b>s.d.</b> |
| <b>Yaş</b>             | 41.08       | 12.92       | 44.22       | 10.44       | 40.83       | 10.21       |

Örneklem gruplarına ait hastalık tablosu ile ilişkili veriler ise Tablo 4’de gösterilmiştir. Bipolar depresyon hastalarının 8’inde, unipolar depresyon hastalarının 18’inde ve sağlıklı kontrollerin 10’unda ek hastalıklar olduğu görülmüştür. Bu ek hastalıklar arasında hipertansiyon, hipotiroidizm (ötiroid), aterosklerotik kalp hastalıkları, romatolojik hastalıklar ve migren yer almaktadır. Hasta grupları arasında ailede ruhsal hastalık öyküsü, postpartum psikiyatrik hastalık ve psikotik depresyon öyküsüyle ilgili dağılımları açısından fark olup olmadığı incelenmiştir. Hasta gruplarının ailede ruhsal hastalık öyküsü olup olmaması açısından dağılımı anlamlı değildir ( $X^2=0.328$ ,  $p=.567$ ). Postpartum psikiyatrik hastalık ve psikotik depresyon öyküsüyle ilgili dağılım analizleri ise geçersiz bulunmuştur.

**Tablo 4:** Örneklemi Oluşturan Grupların Hastalık Tablosu ile İlişkili Özellikleri

| Değişkenler                            | Bipolar Depresyon<br>(N=24) |      | Unipolar Depresyon<br>(N=45) |      | Sağlıklı Kontrol<br>(N=36) |      |
|----------------------------------------|-----------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------|------|
|                                        | N                           | %    | N                            | %    | N                          | %    |
| <b>Tanı Alt Tipi</b>                   |                             |      |                              |      |                            |      |
| BB Tip 1                               | 15                          | 62.5 | -                            | -    | -                          | -    |
| BB Tip 2                               | 8                           | 33.3 | -                            | -    | -                          | -    |
| BB, Tanımlanmamış                      | 1                           | 4.2  | -                            | -    | -                          | -    |
| <b>İntihar Girişimi<br/>Öyküsü</b>     |                             |      |                              |      |                            |      |
| Olan                                   | 12                          | 50   | 19                           | 42.2 | 0                          | 0    |
| Olmayan                                | 12                          | 50   | 26                           | 57.8 | 36                         | 100  |
| <b>Aile Ruhsal<br/>Bozukluk Öyküsü</b> |                             |      |                              |      |                            |      |
| Olan                                   | 14                          | 58.3 | 23                           | 51.1 | 11                         | 30.6 |
| Olmayan                                | 10                          | 41.7 | 22                           | 18.9 | 25                         | 69.4 |
| <b>Aile Öyküsü Türü</b>                |                             |      |                              |      |                            |      |
| Psikotik Bozukluklar                   | 2                           | 8.3  | 3                            | 6.7  | 1                          | 2.8  |
| Bipolar Bozukluk                       | 5                           | 20.8 | 3                            | 6.7  | 0                          | 0    |
| Major Depresif<br>Bozukluk             | 3                           | 12.5 | 9                            | 20.1 | 4                          | 11.1 |
| Anksiyete<br>Bozuklukları              | 1                           | 4.2  | 2                            | 4.4  | 3                          | 8.3  |
| Obsesif Kompulsif<br>Bozukluk          | 0                           | 0    | 0                            | 0    | 1                          | 2.8  |
| Diğer                                  | 0                           | 0    | 2                            | 4.4  | 1                          | 2.8  |
| Birden Fazla Ruhsal<br>Bozukluk        | 3                           | 12.5 | 4                            | 8.8  | 1                          | 2.8  |
| Aile öyküsü olmayan                    | 10                          | 41.7 | 22                           | 48.9 | 25                         | 69.4 |
| <b>Postpartum Hastalık<br/>Dönemi</b>  |                             |      |                              |      |                            |      |
| Olan                                   | 4                           | 26.7 | 2                            | 5.4  | -                          | -    |
| Olmayan                                | 11                          | 73.3 | 35                           | 94.6 | -                          | -    |
| <b>Psikotik Depresyon<br/>Dönemi</b>   |                             |      |                              |      |                            |      |
| Olan                                   | 7                           | 29.2 | 4                            | 8.9  | -                          | -    |
| Olmayan                                | 17                          | 70.8 | 41                           | 91.1 | -                          | -    |
|                                        |                             |      |                              |      |                            |      |
| <b>Psikotik Mani<br/>Dönemi</b>        |                             |      |                              |      |                            |      |
| Olan                                   | 8                           | 33.3 | -                            | -    | -                          | -    |
| Olmayan                                | 16                          | 66.7 | -                            | -    | -                          | -    |
| <b>EKT Tedavisi</b>                    |                             |      |                              |      |                            |      |
| Alan                                   | 8                           | 33.3 | 3                            | 6.7  | -                          | -    |
| Almayan                                | 16                          | 66.7 | 42                           | 93.3 | -                          | -    |
| <b>Mevcut Tedavisi</b>                 |                             |      |                              |      |                            |      |
| Antidepresan İlaçlar                   | 1                           | 4.2  | 16                           | 35.6 | -                          | -    |
| Antipsikotik İlaçlar                   | 7                           | 29.2 | 2                            | 4.4  | -                          | -    |
| Duygudurum                             | 2                           | 8.3  | 0                            | 0    | -                          | -    |

|                                                                   |             |             |             |             |             |             |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Düzenleyiciler                                                    |             |             |             |             |             |             |
| Benzodiazepinler                                                  | 1           | 4.2         | 1           | 2.2         | -           | -           |
| Antidepresan ve Antipsikotik Kombinasyonu                         | 5           | 17.4        | 9           | 20          | -           | -           |
| Antidepresan ve Duygudurum Düzenleyici Kombinasyonu               | 1           | 4.2         | 2           | 4.4         | -           | -           |
| Antipsikotik ve Duygudurum Düzenleyici Kombinasyonu               | 6           | 28.3        | 1           | 2.2         | -           | -           |
| Antidepresan, Antipsikotik ve Duygudurum Düzenleyici Kombinasyonu | 1           | 4.2         | 3           | 6.7         | -           | -           |
| Tedavi Almayan                                                    | 0           | 0           | 11          | 24.4        |             |             |
|                                                                   | <b>Ort.</b> | <b>s.d.</b> | <b>Ort.</b> | <b>s.d.</b> | <b>Ort.</b> | <b>s.d.</b> |
| <b>İntihar Girişimi Sayısı</b>                                    | 0.96        | 1.20        | 0.73        | 1.27        | -           | -           |
| <b>Hastalık Başlangıç Yaşı</b>                                    | 28.42       | 10.10       | 29.69       | 11.44       | -           | -           |
| <b>Yatış Sayısı</b>                                               | 2.08        | 2.41        | 1.33        | 1.52        | -           | -           |
| <b>Şikâyet Süresi (gün)</b>                                       | 87.92       | 71.05       | 164.56      | 148.13      | -           | -           |

Örnekleme oluşturan gruplar arasında uygulanan ölçek puanları açısından anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmış ve sonuçlar Tablo 5’te gösterilmiştir. Gruplar arasında, EUS total puanı ( $X^2=7.298$ ,  $p<.05$ ), TFEQR-21 Emosyonel Yeme alt ölçek puanı ( $X^2=8.270$ ,  $p<.05$ ), İÖÖ Umutsuzluk alt ölçek puanı ( $X^2=33.342$ ,  $p<.001$ ), İÖÖ Hostilite alt ölçek puanı ( $X^2=40.462$ ,  $p<.001$ ), İÖÖ İntihar Düşüncesi alt ölçek puanı ( $X^2=45.596$ ,  $p<.001$ ), İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi alt ölçek puanı ( $X^2=11.019$ ,  $p<.01$ ) ve İÖÖ toplam puanları ( $X^2=43.981$ ,  $p<.001$ ) açısından anlamlı bir fark olduğu, TFEQR-21 Kontrolsüz Yeme alt ölçek puanı açısından ise anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $X^2=3.915$ ,  $p=.141$ ). Ortaya çıkan bu farkların kaynağını belirlemek için Mann Whitney U analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 7, 9 ve 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Grupların Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

| Ölçekler                                             | Gruplar            | N  | Sıra Ort. | sd | x <sup>2</sup> | p    |
|------------------------------------------------------|--------------------|----|-----------|----|----------------|------|
| EUS Total Puanı                                      | Bipolar Depresyon  | 24 | 65.31     | 2  | 7.298*         | .026 |
|                                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 53.81     |    |                |      |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 43.78     |    |                |      |
| TFEQR-21 Emosyonel Yeme Alt Ölçek Puanı              | Bipolar Depresyon  | 24 | 63.63     | 2  | 8.270*         | .016 |
|                                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 43.74     |    |                |      |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 57.49     |    |                |      |
| TFEQR-21 Kontrolsüz Yeme Alt Ölçek Puanı             | Bipolar Depresyon  | 24 | 30.42     | 2  | 3.915          | .141 |
|                                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 44.87     |    |                |      |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 76.28     |    |                |      |
| İÖÖ Umutsuzluk Alt Ölçek Puanı                       | Bipolar Depresyon  | 24 | 68.96     | 2  | 33.342**<br>*  | .000 |
|                                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 63.31     |    |                |      |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 29.47     |    |                |      |
| İÖÖ Hostilite Alt Ölçek Puanı                        | Bipolar Depresyon  | 24 | 64.06     | 2  | 40.462**<br>*  | .000 |
|                                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 67.88     |    |                |      |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 27.03     |    |                |      |
| İÖÖ İntihar Düşüncesi Alt Ölçek Puanı                | Bipolar Depresyon  | 24 | 70.42     | 2  | 42.596**<br>*  | .000 |
|                                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 64.82     |    |                |      |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 26.61     |    |                |      |
| İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi Alt Ölçek Puanı | Bipolar Depresyon  | 24 | 61.54     | 2  | 11.019**       | .004 |
|                                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 59.31     |    |                |      |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 39.42     |    |                |      |
| İÖÖ Total Puanı                                      | Bipolar Depresyon  | 24 | 69.81     | 2  | 43.981**<br>*  | .000 |
|                                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 65.79     |    |                |      |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 25.81     |    |                |      |

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$

Gruplar, serum biyobelirteç düzeyleri açısından da karşılaştırılmıştır (Tablo 4). Buna göre gruplar arasında, serum NPY ( $X^2=24.139$ ,  $p<.001$ ), serum GRL ( $X^2=34.258$ ,  $p<.001$ ) ve serum ORX-A ( $X^2=16.398$ ,  $p<.001$ ) düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Ortaya çıkan bu farkın kaynağını belirlemek için yapılan Mann Whitney U analiz sonuçları Tablo 8, 10 ve 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Grupların Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

| Serum Düzeyleri     | Gruplar            | N  | Sıra Ort. | Sd | X <sup>2</sup> | P    |
|---------------------|--------------------|----|-----------|----|----------------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | Bipolar Depresyon  | 24 | 30.42     | 2  | 24.139*        | .000 |
|                     | Unipolar Depresyon | 45 | 51.67     |    |                |      |
|                     | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 69.72     |    |                |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | Bipolar Depresyon  | 24 | 33.33     | 2  | 34.258*        | .000 |
|                     | Unipolar Depresyon | 45 | 44.87     |    |                |      |
|                     | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 76.28     |    |                |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | Bipolar Depresyon  | 24 | 36.85     | 2  | 16.398*        | .000 |
|                     | Unipolar Depresyon | 45 | 49.41     |    |                |      |
|                     | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 68.25     |    |                |      |

\* $p < .001$ 

Hasta grupları arasında uygulanan ölçek puanları açısından fark olup olmadığına bakılmış ve sonuçlar Tablo 7’te gösterilmiştir. Bipolar depresyon grubunda hastaların HAM-D total puanı ortalama  $21,12 \pm 4,55$  iken, unipolar depresyon grubunda ise  $21,16 \pm 3,34$  olarak bulunmuştur. Gruplar arasında, iş ve aktivitelerle ilişkili olan HAM-D Madde 7 ( $U=393,5$ ;  $p < .05$ ) ve retardasyon ile ilişkili olan HAM-D Madde 8 ( $U=396$ ,  $p < .05$ ) puanları ile TFEQR-21 Emosyonel Yeme ( $U=335,5$ ,  $p < .01$ ) alt ölçek puanları açısından anlamlı bir fark olduğu, diğer ölçek puanları açısından ise anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Buna göre, bipolar depresyonu olan hastalar (Ort.=41.10), unipolar depresyonu olan hastalardan (Ort.=31.74) anlamlı olarak daha fazla iş ve aktivitelerinde bozulma belirtmişlerdir. Benzer şekilde, yapılan klinik görüşmede bipolar depresyonu olan hastalarda (Ort.=41), unipolar depresyonu olan hastalara (Ort.=31.80) anlamlı olarak daha fazla retardasyon eğilimi gözlemlenmiştir. Bipolar depresyonu olan hastalar (Ort.=43.52), unipolar depresyonu olan hastalara göre (Ort.=30.46) TFEQR-21 Emosyonel Yeme alt ölçeğinden anlamlı olarak daha yüksek puan

almıştır. EUS ölçeği kesme puanına göre gruplara bakıldığında bipolar depresyon grubunda 9 hastada, unipolar depresyon grubunda ise 6 hastada anormal düzeyde gündüz aşırı uykululuğu olduğu görülmüştür.

**Tablo 7:** Hasta Gruplarının Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

| Ölçekler                                                                | Hasta Grubu               | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U       | p    |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----|----------|------------------|---------|------|
| <b>HAM-D Madde 3<br/>İntihar</b>                                        | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 34.23    | 821.5            | 521.5   | .809 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 35.41    | 1593.5           |         |      |
| <b>HAM-D Madde 7<br/>İş ve Aktiviteler</b>                              | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 41.10    | 986.5            | 393.5*  | .047 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 31.74    | 1428.5           |         |      |
| <b>HAM-D Madde 8<br/>Retardasyon</b>                                    | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 41       | 984              | 396*    | .018 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 31.80    | 1431             |         |      |
| <b>HAM-D Total Puanı</b>                                                | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 33.54    | 805              | 505     | .658 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 35.78    | 1610             |         |      |
| <b>EUS Total Puanı</b>                                                  | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 40.06    | 961.5            | 418.5   | .125 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 32.30    | 1453.5           |         |      |
| <b>TFEQR-21<br/>Emosyonel Yeme Alt<br/>Ölçek Puanı</b>                  | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 43.52    | 1044.5           | 335.5** | .008 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 30.46    | 1370.5           |         |      |
| <b>TFEQR-21<br/>KontROLSÜZ YEME ALT<br/>ÖLÇEK PUANI</b>                 | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 41.44    | 994.5            | 358.5   | .051 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 31.57    | 1420.5           |         |      |
| <b>İÖÖ Umutsuzluk<br/>Alt Ölçek Puanı</b>                               | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 37.71    | 905              | 475     | .412 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 33.56    | 1510             |         |      |
| <b>İÖÖ Hostilite Alt<br/>Ölçek Puanı</b>                                | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 31.79    | 763              | 463     | .330 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 36.71    | 1652             |         |      |
| <b>İÖÖ İntihar<br/>Düşüncesi Alt Ölçek<br/>Puanı</b>                    | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 36.94    | 886.5            | 493.5   | .557 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 33.97    | 1528.5           |         |      |
| <b>İÖÖ Olumsuz<br/>Kendilik<br/>Değerlendirmesi Alt<br/>Ölçek Puanı</b> | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 35.90    | 861.5            | 518.5   | .786 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 34.52    | 1553.5           |         |      |
| <b>İÖÖ Total Puanı</b>                                                  | <b>Bipolar Depresyon</b>  | 24 | 36.77    | 882.5            | 497.5   | .592 |
|                                                                         | <b>Unipolar Depresyon</b> | 45 | 34.06    | 1532.5           |         |      |

\*p<.05, \*\*p<.01

Hasta grupları serum biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 8). Sonuçta gruplar arasında sadece serum NPY düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu ( $U=291$ ,  $p<.01$ ), diğer biyobelirteç düzeyleri açısından ise anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bipolar depresyon hastalarında (Ort.=24.63), unipolar depresyon hastalarına göre (Ort.=40.53) anlamlı olarak daha düşük serum NPY düzeyleri saptanmıştır.

**Tablo 8:** Hasta Gruplarının Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

| Kan Düzeyleri       | Hasta Grubu        | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U     | p    |
|---------------------|--------------------|----|----------|------------------|-------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | Bipolar Depresyon  | 24 | 24.63    | 591              | 291*  | .002 |
|                     | Unipolar Depresyon | 45 | 40.53    | 1824             |       |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | Bipolar Depresyon  | 24 | 29.25    | 702              | 402   | .082 |
|                     | Unipolar Depresyon | 45 | 38.07    | 1713             |       |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | Bipolar Depresyon  | 24 | 29.40    | 705.5            | 405.5 | .090 |
|                     | Unipolar Depresyon | 45 | 37.99    | 1709.5           |       |      |

\* $p<.01$

Bipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller uygulanan ölçek puanları açısından karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 9’de gösterilmiştir. Buna göre, gruplar arasında EUS total ( $U=258$ ,  $p<.01$ ), İÖÖ Umutsuzluk ( $U=114$ ,  $p<.001$ ), İÖÖ Hostilite ( $U=89.5$ ,  $p<.001$ ), İÖÖ İntihar Düşüncesi ( $U=60.5$ ,  $p<.001$ ), İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi ( $U=248.5$   $p<.01$ ) alt ölçek puanları ve İÖÖ total puanları ( $U=71$ ,  $p<.001$ ) açısından anlamlı bir fark olduğu, diğer ölçek puanları açısından ise anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Buna göre, bipolar depresyon hastaları (Ort.=37.75) sağlıklı kontrollere göre (Ort.=25.67) EUS ölçeğinde anlamlı olarak daha yüksek puan almıştır. Benzer şekilde, bipolar depresyon hastaları (Ort.=43.75) İÖÖ Umutsuzluk alt ölçeğinden sağlıklı kişilerden (Ort.=21.67) anlamlı olarak daha yüksek puan almışlardır. Yine, bipolar

depresyon hastalarının (Ort.=44.77) sağlıklı kişilere göre (Ort.=20.99) İÖÖ Hostilite alt ölçek puanı anlamlı olarak daha yüksektir. Aynı şekilde, bipolar depresyon hastaları (Ort.=45.98) sağlıklı kişilerden (Ort.=20.18) anlamlı olarak daha yüksek İÖÖ İntihar Düşüncesi alt ölçek puanına sahiptir. Bipolar depresyon hastaları (Ort.=38.15) İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi alt ölçeğinden sağlıklı kişilere göre (Ort.=25.40) anlamlı olarak daha yüksek puanı almıştır. Bipolar depresyon hastaları (Ort.=45.54) sağlıklı kişilerden (Ort.=20.47) anlamlı olarak daha yüksek İÖÖ total puanına sahiptir.

**Tablo 9:** Bipolar Depresyon Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

| Ölçekler                                             | Gruplar           | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U      | P    |
|------------------------------------------------------|-------------------|----|----------|------------------|--------|------|
| EUS Total Puanı                                      | Bipolar Depresyon | 24 | 37.75    | 906              | 258*   | .008 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 25.67    | 924              |        |      |
| TFEQR-21 Emosyonel Yeme Alt Ölçek Puanı              | Bipolar Depresyon | 24 | 32.60    | 782.5            | 381.5  | .441 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 29.10    | 1047.5           |        |      |
| TFEQR-21 Kontrolsüz Yeme Alt Ölçek Puanı             | Bipolar Depresyon | 24 | 33.90    | 813.5            | 350.5  | .218 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 28.24    | 1016.5           |        |      |
| İÖÖ Umutsuzluk Alt Ölçek Puanı                       | Bipolar Depresyon | 24 | 43.75    | 1050             | 114**  | .000 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 21.67    | 780              |        |      |
| İÖÖ Hostilite Alt Ölçek Puanı                        | Bipolar Depresyon | 24 | 44.77    | 1074.5           | 89.5** | .000 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 20.99    | 755.5            |        |      |
| İÖÖ İntihar Düşüncesi Alt Ölçek Puanı                | Bipolar Depresyon | 24 | 45.98    | 1103.5           | 60.5** | .000 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 20.18    | 726.5            |        |      |
| İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi Alt Ölçek Puanı | Bipolar Depresyon | 24 | 38.15    | 915.5            | 248.5* | .006 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 25.40    | 914.5            |        |      |
| İÖÖ Total Puanı                                      | Bipolar Depresyon | 24 | 45.54    | 1093             | 71**   | .000 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 20.47    | 737              |        |      |

\* $p < .01$ , \*\* $p < .001$

Bipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller serum biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 10). Buna göre, gruplar arasında serum NPY (U=114, p<.001), serum GRL (U=89.5, p<.001) ve serum ORX-A (U=60.5, p<.001) düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Buna göre, bipolar depresyon hastalarında (Ort.=18.29) sağlıklı kontrollere göre (Ort.=38.64) anlamlı olarak daha düşük serum NPY düzeyleri saptanmıştır. Benzer şekilde, bipolar depresyon hastaları (Ort.=16.58) sağlıklı kontrollerden (Ort.=39.78) anlamlı olarak daha düşük serum GRL düzeyine sahiptirler. Yine, bipolar depresyon hastalarında (Ort.=19.96) sağlıklı kontrollere göre (Ort.=37.53) anlamlı olarak daha düşük serum ORX-A düzeyleri saptanmıştır.

**Tablo 10:** Bipolar Depresyon Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

| Kan Düzeyleri       | Gruplar           | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U     | p    |
|---------------------|-------------------|----|----------|------------------|-------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | Bipolar Depresyon | 24 | 18.29    | 439              | 114*  | .000 |
|                     | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 38.64    | 1391             |       |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | Bipolar Depresyon | 24 | 16.58    | 398              | 89.5* | .000 |
|                     | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 39.78    | 1432             |       |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | Bipolar Depresyon | 24 | 19.96    | 479              | 60.5* | .000 |
|                     | Sağlıklı Kontrol  | 36 | 37.53    | 1351             |       |      |

\*p<.001

Unipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller uygulanan ölçek puanları açısından karşılaştırılmış ve Tablo 11’da gösterilmiştir. Buna göre, gruplar arasında TFEQR-21 Emosyonel Yeme (U=598, p<.05), İÖÖ Umutsuzluk (U=281, p<.001), İÖÖ Hostilite (U=217.5, p<.001), İÖÖ İntihar Düşüncesi (U=231.5, p<.001), İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi (U=504.5 p<.01) alt ölçek puanları ile İÖÖ toplam puanı (U=192, p<.001) açısından anlamlı bir fark olduğu, diğer ölçek puanları açısından ise anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Buna göre, unipolar depresyon hastaları (Ort.=36.29) sağlıklı kişilere göre (Ort.=46.89) TFEQ Emosyonel Yeme alt ölçeğinden anlamlı olarak daha düşük puan almıştır. Tersine, unipolar depresyon hastaları (Ort.=52.76) sağlıklı kontrollerden (Ort.=26.31) anlamlı olarak daha yüksek İÖÖ Umutsuzluk alt ölçek puanına sahiptir. Benzer şekilde, unipolar depresyon hastaları (Ort.=54.17) sağlıklı kontrollerden (Ort.=24.54) anlamlı olarak daha yüksek İÖÖ Hostilite alt ölçek puanı almıştır. Aynı şekilde, unipolar depresyon hastaları (Ort.=53.86) sağlıklı kontrollerden (Ort.=24.93) anlamlı olarak daha yüksek İÖÖ İntihar Düşüncesi alt ölçek puanına sahiptir. Yine, unipolar depresyon hastaları (Ort.=47.79) sağlıklı kontrollerden (Ort.=32.51) anlamlı olarak daha yüksek İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi alt ölçek puanı almıştır. Unipolar depresyon hastaları (Ort.=54.73) sağlıklı kişilerden (Ort.=23.83) anlamlı olarak daha yüksek İÖÖ total puanına sahiptir.

**Tablo 11:** Unipolar Depresyon Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

| Ölçekler                                             | Gruplar            | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U        | p    |
|------------------------------------------------------|--------------------|----|----------|------------------|----------|------|
| EUS Total Puanı                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 44.51    | 2003             | 652      | .132 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 36.61    | 1318             |          |      |
| TFEQR-21 Emosyonel Yeme Alt Ölçek Puanı              | Unipolar Depresyon | 45 | 36.29    | 1633             | 598*     | .037 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 46.89    | 1688             |          |      |
| TFEQR-21 Kontrolsüz Yeme Alt Ölçek Puanı             | Unipolar Depresyon | 45 | 39.07    | 1758             | 723      | .407 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 43.42    | 1563             |          |      |
| İÖÖ Umutsuzluk Alt Ölçek Puanı                       | Unipolar Depresyon | 45 | 52.76    | 2374             | 281***   | .000 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 26.31    | 947              |          |      |
| İÖÖ Hostilite Alt Ölçek Puanı                        | Unipolar Depresyon | 45 | 54.17    | 2437.5           | 217.5*** | .000 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 24.54    | 883.5            |          |      |
| İÖÖ İntihar Düşüncesi Alt Ölçek Puanı                | Unipolar Depresyon | 45 | 53.86    | 2423.5           | 231.5*** | .000 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 24.93    | 897.5            |          |      |
| İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi Alt Ölçek Puanı | Unipolar Depresyon | 45 | 47.79    | 2150.5           | 504.5**  | .004 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 32.51    | 1170.5           |          |      |
| İÖÖ Total Puanı                                      | Unipolar Depresyon | 45 | 54.73    | 2463             | 192***   | .000 |
|                                                      | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 23.83    | 858              |          |      |

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$

Unipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kişiler serum biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 12). Buna göre, gruplar arasında serum NPY (U=501,  $p < .01$ ), serum GRL (U=306,  $p < .001$ ) ve serum ORX-A (U=514,  $p < .01$ ) düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Buna göre, unipolar depresyon hastalarında (Ort.=34.13) sağlıklı kontrollere göre (Ort.=49.58) anlamlı olarak daha düşük serum NPY düzeyleri saptanmıştır. Benzer şekilde, unipolar depresyon hastalarında (Ort.=29.80) sağlıklı kontrollere göre (Ort.=55) anlamlı olarak daha düşük serum GRL düzeyleri bulunmuştur. Yine, unipolar depresyon hastaları (Ort.=34.42) sağlıklı kontrollere göre

(Ort.=49.22) anlamlı olarak daha düşük serum ORX-A düzeyine sahiptir. Unipolar depresyon grubunda 11 hasta, numune alımı esnasında herhangi bir ilaç tedavisi almamış olup bu hastalar da sağlıklı kontrol grubu ile serum NPY, GRL ve ORX-A düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta, gruplar arasında serum NPY (U=77,  $p<.01$ ), serum GRL (U=56,  $p<.001$ ) ve serum ORX-A (U=98,  $p<.05$ ) düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Buna göre, tedavi almayan unipolar depresyon hastalarında (Ort.=11.09) sağlıklı kontrol grubuna göre (Ort.=27.94) anlamlı olarak daha düşük serum GRL düzeyleri elde edilmiştir. Benzer şekilde, tedavi almayan unipolar depresyon hastaları (Ort.=13) sağlıklı kontrollerden (Ort.=27.36) anlamlı olarak daha düşük serum NPY düzeylerine sahiptir. Yine, tedavi almayan unipolar depresyon hastalarında (Ort.=14.91) sağlıklı kontrollere göre (Ort.=26.78) anlamlı olarak daha düşük serum ORX-A düzeyleri saptanmıştır.

**Tablo 12:** Unipolar Depresyon Hastaları ile Sağlıklı Kontrollerin Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

| Kan Düzeyleri       | Gruplar            | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U     | P    |
|---------------------|--------------------|----|----------|------------------|-------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | Unipolar Depresyon | 45 | 34.13    | 1536             | 501*  | .003 |
|                     | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 49.58    | 1785             |       |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | Unipolar Depresyon | 45 | 29.80    | 1341             | 306** | .000 |
|                     | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 55       | 1980             |       |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | Unipolar Depresyon | 45 | 34.42    | 1549             | 514*  | .005 |
|                     | Sağlıklı Kontrol   | 36 | 49.22    | 1772             |       |      |

\* $p<.01$ , \*\* $p<.001$

Bipolar depresyon hastalarında serum biyobelirteç düzeyleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve uygulanan ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakılmış ve sonuçlar Tablo 13’de gösterilmiştir. Sonuçta, serum NPY düzeyleri ile TFEQR-21 Emosyonel Yeme alt ölçek puanları arasında negatif

yönde anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ( $r=-.429$ ,  $p<.05$ ). Serum ORX-A düzeyleri ile HAM-D toplam puanları arasında pozitif yönde ( $r=.451$ ,  $p<.05$ ) ve TFEQR-21 Emosyonel Yeme alt ölçek puanları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=-.530$ ,  $p<.01$ ). Diğer serum biyobelirteç düzeyleri ile diğer değişkenler ve ölçek puanları arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**Tablo 13:**Bipolar Depresyon Hastalarında Serum Biyobelirteç Düzeyleri İle Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi ve Uygulanan Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

| Değişkenler                                          | Serum NPY (ng/L) | Serum GRL (ng/mL) | Serum ORX-A (pg/mL) |
|------------------------------------------------------|------------------|-------------------|---------------------|
| Yaş                                                  | .191             | .234              | .300                |
| Hastalık Başlangıç Yaşı                              | .293             | .281              | .328                |
| Şikayet süresi                                       | -.128            | -.040             | -.119               |
| HAMD Total Puanı                                     | .280             | .345              | .451*               |
| EUS Total Puanı                                      | -.068            | -.145             | -.097               |
| TFEQR-21 Emosyonel Yeme Alt Ölçek Puanı              | -.429*           | -.321             | -.530**             |
| TFEQR-21 Kontrolsüz Yeme Alt Ölçek Puanı             | -.361            | -.272             | -.264               |
| İÖÖ Umutsuzluk Alt Ölçek Puanı                       | .311             | .227              | .157                |
| İÖÖ Hostilite Alt Ölçek Puanı                        | .235             | .242              | .192                |
| İÖÖ İntihar Düşüncesi Alt Ölçek Puanı                | .004             | -.106             | -.134               |
| İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi Alt Ölçek Puanı | -.258            | -.157             | -.307               |
| İÖÖ Total Puanı                                      | .088             | .009              | -.067               |

\* $p<.05$ , \*\* $p<.01$

Unipolar depresyon hastalarında da serum biyobelirteç düzeyleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve uygulanan ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakılmıştır (Tablo 14). Sonuçta, serum NPY düzeyleri ile İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi alt ölçek puanları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $r=-.296$ ,  $p<.05$ ). Serum ORX-A düzeyleri ile İÖÖ Umutsuzluk alt ölçek puanları ( $r=-.326$ ,  $p<.05$ ) ve İÖÖ total puanı ( $r=-.336$ ,  $p<.01$ ) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Diğer serum

biyobelirteç düzeyleri ile diğer değişkenler ve ölçek puanları arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**Tablo 14:** Unipolar Depresyon Hastalarında Serum Biyobelirteç Düzeyleri İle Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi ve Uygulanan Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

| Değişkenler                                          | Serum NPY (ng/L) | Serum GRL (ng/mL) | Serum ORX-A (pg/mL) |
|------------------------------------------------------|------------------|-------------------|---------------------|
| Yaş                                                  | .056             | .038              | .054                |
| Hastalık Başlangıç Yaşı                              | .144             | .119              | .112                |
| Şikayet süresi                                       | -.107            | -.047             | -.027               |
| HAMD Total Puanı                                     | .206             | .161              | .222                |
| EUS Total Puanı                                      | -.056            | -.036             | .063                |
| TFEQR-21 Emosyonel Yeme Alt Ölçek Puanı              | .077             | -.002             | .109                |
| TFEQR-21 Kontrolsüz Yeme Alt Ölçek Puanı             | -.027            | -.016             | .008                |
| İÖÖ Umutsuzluk Alt Ölçek Puanı                       | -.206            | -.131             | -.326*              |
| İÖÖ Hostilite Alt Ölçek Puanı                        | -.139            | -.072             | -.251               |
| İÖÖ İntihar Düşüncesi Alt Ölçek Puanı                | -.231            | -.104             | -.196               |
| İÖÖ Olumsuz Kendilik Değerlendirmesi Alt Ölçek Puanı | -.296*           | -.076             | -.245               |
| İÖÖ Total Puanı                                      | -.288            | -.143             | -.336*              |

\* $p < .05$

Her iki hasta grubunda intihar girişimi öyküsü olan hastalar bulunmakta olup bu hastalar ile şimdiye kadar intihar girişimi olmayan hastalar serum biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve Tablo 15'te gösterilmiştir. Gruplar arasında serum biyobelirteç düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

**Tablo 15:** İntihar Öyküsü Olan ile Olmayan Hasta Gruplarının Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

| Kan Düzeyleri       | Gruplar                         | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U     | P    |
|---------------------|---------------------------------|----|----------|------------------|-------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | İntihar Girişimi Öyküsü Olan    | 31 | 35.10    | 1088             | 586   | .971 |
|                     | İntihar Girişimi Öyküsü Olmayan | 38 | 34.92    | 1327             |       |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | İntihar Girişimi Öyküsü Olan    | 31 | 35.02    | 1085.5           | 588.5 | .995 |
|                     | İntihar Girişimi Öyküsü Olmayan | 38 | 34.99    | 1329.5           |       |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | İntihar Girişimi Öyküsü Olan    | 31 | 34.95    | 1083.5           | 587.5 | .986 |
|                     | İntihar Girişimi Öyküsü Olmayan | 38 | 35.04    | 1331.5           |       |      |

Her iki hasta grubunda cinsiyete göre serum biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 16). Sonuçta gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

**Tablo 16:** Tüm Hastalarda Cinsiyete Göre Serum Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

| Kan Düzeyleri       | Gruplar | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U     | P    |
|---------------------|---------|----|----------|------------------|-------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | Kadın   | 52 | 36.03    | 1873.5           | 388.5 | .456 |
|                     | Erkek   | 17 | 31.85    | 541.5            |       |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | Kadın   | 52 | 34.92    | 1816.5           | 438   | .956 |
|                     | Erkek   | 17 | 35.24    | 599              |       |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | Kadın   | 52 | 35.66    | 1854.5           | 407.5 | .631 |
|                     | Erkek   | 17 | 32.97    | 560.5            |       |      |

Her iki hasta grubunda psikotik depresyon öyküsü olan ve olmayan hastaların serum biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 17). Sonuçta gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

**Tablo 17:** Psikotik Depresyon Öyküsü Olan ile Olmayan Hastaların Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

| Kan Düzeyleri       | Gruplar                           | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U     | P    |
|---------------------|-----------------------------------|----|----------|------------------|-------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | Psikotik Depresyon Öyküsü Olan    | 11 | 37.23    | 409.5            | 294.5 | .688 |
|                     | Psikotik Depresyon Öyküsü Olmayan | 58 | 34.58    | 2005.5           |       |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | Psikotik Depresyon Öyküsü Olan    | 11 | 38.41    | 422.5            | 281.5 | .539 |
|                     | Psikotik Depresyon Öyküsü Olmayan | 58 | 34.35    | 1992.5           |       |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | Psikotik Depresyon Öyküsü Olan    | 11 | 38.59    | 424.5            | 279.5 | .517 |
|                     | Psikotik Depresyon Öyküsü Olmayan | 58 | 34.32    | 1990.5           |       |      |

Her iki hasta grubunda postpartum ruhsal hastalık öyküsü olan kadın hastalar ile olmayan kadın hastaların serum ORX-A, GRL ve NPY düzeyleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 18’de gösterilmiştir. Sonuçta gruplar arasında serum biyobelirteç düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

**Tablo 18:** Postpartum Ruhsal Hastalık Öyküsü Olan ile Olmayan Hastaların Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

| Kan Düzeyleri       | Gruplar                                   | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U     | p    |
|---------------------|-------------------------------------------|----|----------|------------------|-------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | Postpartum Ruhsal Hastalık Öyküsü Olan    | 6  | 23.67    | 142              | 121   | .645 |
|                     | Postpartum Ruhsal Hastalık Öyküsü Olmayan | 46 | 26.87    | 1236             |       |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | Postpartum Ruhsal Hastalık Öyküsü Olan    | 6  | 28.75    | 172.5            | 124.5 | .706 |
|                     | Postpartum Ruhsal Hastalık Öyküsü Olmayan | 46 | 26.21    | 1205.5           |       |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | Postpartum Ruhsal Hastalık Öyküsü Olan    | 6  | 25.33    | 152              | 131   | .856 |
|                     | Postpartum Ruhsal Hastalık Öyküsü Olmayan | 46 | 26.65    | 1226             |       |      |

Bipolar depresyonu olan hastalar DSM-5 kriterlerine göre BB tip 1 ile BB tip 2 olarak iki gruba ayrılmış ve serum biyobelirteç düzeyleri açısından

karşılaştırılmıştır (Tablo 19). Sonuçta, gruplar arasında sadece serum ORX-A düzeyleri açısından anlamlı bir fark varken ( $U=28.5$ ,  $p<.05$ ), diğer serum biyobelirteç düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna göre, BB tip 1 tanısına sahip hastalarda (Ort.=9.90) BB tip 2 tanısına sahip hastalara göre (Ort.=15.94) anlamlı olarak daha düşük serum ORX-A düzeyleri elde edilmiştir.

**Tablo 19:** BB Tip 1 ile BB Tip 2 Tanısına Sahip Hastaların Serum Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

| Kan Düzeyleri       | Gruplar  | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U     | p    |
|---------------------|----------|----|----------|------------------|-------|------|
| Serum NPY (ng/L)    | BB Tip 1 | 15 | 11.23    | 168.5            | 48.5  | .466 |
|                     | BB Tip 2 | 8  | 13.44    | 107.5            |       |      |
| Serum GRL (ng/mL)   | BB Tip 1 | 15 | 10.40    | 156              | 36    | .131 |
|                     | BB Tip 2 | 8  | 15       | 120              |       |      |
| Serum ORX-A (pg/mL) | BB Tip 1 | 15 | 9.90     | 148.5            | 28.5* | .040 |
|                     | BB Tip 2 | 8  | 15.94    | 127.5            |       |      |

\* $p<.05$

Son olarak, BB tip 1 ve BB tip 2 tanılı hastalar ölçek puanları açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 20). Sonuçta hiçbir ölçek puanı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 20:** BB Tip 1 ile BB Tip 2 Alt Tanısına Sahip Hastaların Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

| Ölçekler           | Hasta Grubu | N  | Ortalama | Ortalama Toplamı | U    | p    |
|--------------------|-------------|----|----------|------------------|------|------|
| HAM- D Madde 3     | BB Tip 1    | 15 | 11.33    | 170              | 50   | .548 |
|                    | BB Tip 2    | 8  | 13.25    | 106              |      |      |
| HAM- D Madde 7     | BB Tip 1    | 15 | 10.97    | 164.5            | 44.5 | .325 |
|                    | BB Tip 2    | 8  | 13.94    | 111.5            |      |      |
| HAM- D Madde 8     | BB Tip 1    | 15 | 11.87    | 178              | 58   | .925 |
|                    | BB Tip 2    | 8  | 12.25    | 98               |      |      |
| HAM- D Total Puanı | BB Tip 1    | 15 | 10.17    | 152.5            | 32.5 | .076 |
|                    | BB Tip 2    | 8  | 15.44    | 123.5            |      |      |
| EUS Total Puanı    | BB Tip 1    | 15 | 13.10    | 208.5            | 43.5 | .294 |
|                    | BB Tip 2    | 8  | 8.44     | 67.50            |      |      |
| TFEQR-21 Emosyonel | BB Tip 1    | 15 | 13.07    | 196              | 31.5 | .065 |
|                    | BB Tip 2    | 8  | 10       | 80               |      |      |

|                                                                         |                 |    |       |       |      |      |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-------|-------|------|------|
| <b>Yeme Alt Ölçek Puanı</b>                                             |                 |    |       |       |      |      |
| <b>TFEQR-21<br/>Kontrolsüz<br/>Yeme Alt Ölçek Puanı</b>                 | <b>BB Tip 1</b> | 15 | 11.33 | 170   | 44   | .325 |
|                                                                         | <b>BB Tip 2</b> | 8  | 13.25 | 106   |      |      |
| <b>İÖÖ<br/>Umutsuzluk Alt<br/>Ölçek Puanı</b>                           | <b>BB Tip 1</b> | 15 | 11.43 | 171.5 | 50   | .548 |
|                                                                         | <b>BB Tip 2</b> | 8  | 13.06 | 104.5 |      |      |
| <b>İÖÖ Hostilite<br/>Alt Ölçek Puanı</b>                                | <b>BB Tip 1</b> | 15 | 12.73 | 191   | 51.5 | .591 |
|                                                                         | <b>BB Tip 2</b> | 8  | 10.63 | 85    |      |      |
| <b>İÖÖ İntihar<br/>Düşüncesi Alt<br/>Ölçek Puanı</b>                    | <b>BB Tip 1</b> | 15 | 12.73 | 191   | 49   | .506 |
|                                                                         | <b>BB Tip 2</b> | 8  | 10.63 | 85    |      |      |
| <b>İÖÖ Olumsuz<br/>Kendilik<br/>Değerlendirmesi<br/>Alt Ölçek Puanı</b> | <b>BB Tip 1</b> | 15 | 12.17 | 182.5 | 57.5 | .875 |
|                                                                         | <b>BB Tip 2</b> | 8  | 11.69 | 93.5  |      |      |
| <b>İÖÖ Total Puanı</b>                                                  | <b>BB Tip 1</b> | 15 | 12.37 | 185.5 | 54.5 | .728 |
|                                                                         | <b>BB Tip 2</b> | 8  | 11.31 | 90.5  |      |      |

## 5. TARTIŞMA

### 5.1.Sosyodemografik Veriler ve Hastalık Özellikleri

Bu çalışmada bipolar depresyon ve unipolar depresyon ayırımında literatürde sık bir şekilde işlenen atipik vejetatif belirtiler ve intihar riskinde artma ile ilişkisi olabileceği düşünülen serum ORX-A, GRL ve NPY düzeylerinin karşılaştırılması ve belirtilerle korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 24 bipolar depresyon hastası, 45 unipolar depresyon hastası ve 36 sağlıklı kontrol alınmıştır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tüm gruplarda kadın cinsiyet ağırlığı görülmektedir ve literatürde de genel olarak kadınlarda erkeklere göre depresyon riskinde iki kat artma olduğu bilinmektedir (90). Sağlıklı kontrol grubunda üniversite mezunu ve aktif çalışan kişi sayısının fazlalığı göze çarpmakta olup kontrol grubuna hastanenin check-up polikliniğine başvuran kişiler alındığı için olasılıkla hastane personelleri ve yakınları çalışmaya alınmış olabilir.

Postpartum ruhsal hastalık öyküsü ve depresif dönemde psikotik özellikler gözlenmesi literatürde daha çok bipolar depresyonu yordayan özellikler olarak belirtilmektedir (178, 185). Çalışmamızda ise bipolar depresyon grubunda 4 kadın hastada, unipolar depresyon grubunda ise 2 kadın hastada postpartum dönemde ruhsal hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da postpartum ruhsal hastalık öyküsü olanlar çok az sayıda olduğu için istatistiksel karşılaştırma geçersiz çıkmıştır. Aynı durum psikotik depresyon öyküsü açısından değerlendirildiğinde ise bipolar depresyon grubunda 7 hastada, unipolar depresyon grubunda 4 hastada psikotik depresyon öyküsü olduğu öğrenilmiş,

ancak gruplar karşılaştırıldığında yeterli sayıda hasta olmadığı için geçersiz sonuç elde edilmiştir.

Gruplar ailede ruhsal hastalık öyküsü bulunup bulunmaması açısından karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde açık mani ve hipomani öyküsü olmadan depresyon yaşayan hastalarda ailede bipolar bozukluk öyküsü olması durumunda tanının bipolar depresyon yönünde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır(178). Bizim çalışmamızda 5 hastaya ailede bipolar bozukluk öyküsü olmasına rağmen DSM-5 tanı kriterlerine göre unipolar depresyon tanısı konmuştur. Bipolar depresyon grubunda da sadece 5 hastanın yakınlarında bipolar bozukluk öyküsü olduğu öğrenilmiştir.

## **5.2.Psikometrik Değerlendirmeler**

EUS total puanları açısından gruplar değerlendirildiğinde sadece bipolar depresyon ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir. Bipolar depresyon grubunda sağlıklı kontrollere göre hastaların daha yüksek EUS total puanı aldığı görülmüştür. EUS puanlarında artış gündüz aşırı uykululuğu yani hipersomni eğilimi ile ilişkili olup depresyon hastalarının %6-29 unda hipersomni eğilimi görülmektedir (372). Hipersomni eğilimi unipolar ve bipolar depresyon ayrımında literatürde daha çok bipolar depresyon için yordayıcı bir özellik olarak değerlendirilmektedir (6, 180), ancak çalışmamızda bu iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda TFEQR-21 emosyonel yeme alt ölçeği puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır. Hem bipolar depresyon grubunda hem de sağlıklı gönüllülerde emosyonel yeme eğilimi unipolar depresyon

hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır. Kontrolsüz yeme alt boyutu açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Emosyonel yeme ve kontrolsüz yeme sorunlu yeme davranışları olup iştah artışına ve kilo alımına neden olmaktadır. Sorunlu yeme davranışlarının HPA aksından kaynaklanan psikolojik stresle başa çıkmayı artırıyor olabileceği düşünülmektedir ve depresyon şiddetiyle de yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (373, 374). Hem unipolar depresyonda hem de bipolar depresyonda HPA aksında hiperaktivite olabildiği için hastalarda sorunlu yeme davranışları görülebilir (2). Epidemiyolojik çalışmalarda da depresyon hastalarında giderek kilo kaybında azalma ve iştahsızlıkla giden melankolik özellikler yerine atipik özelliklerin ağırlıklı olarak görülmeye başladığı gösterilmiştir (375, 376). Ancak çalışmamızda unipolar depresyon grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük emosyonel yeme eğilimi görülmüştür. Bu durum çalışmamızda unipolar depresyon hastalarının daha çok melankolik özellikler gösteriyor olması ile ilişkili olabilir. Çalışmada depresyon alt tipleri açısından herhangi bir değerlendirme yapılmadığı için bu konuda net bir kesinlik sağlanamamıştır.

Diğer taraftan bipolar depresyon hastalarında emosyonel yeme eğilimi unipolar depresyon hastalarına göre daha fazla bulunmuştur. Emosyonel yeme, hiperfaji ve kilo alımı ile ilişkili olduğu için ortaya çıkan bu fark literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Literatürde bipolar ve unipolar depresyonu ayırmak için önerilen belirtiler içerisinde hiperfaji ve kilo alımı daha sık bir şekilde bipolar depresyonla ilişkilendirilmiştir (178, 185). Her iki depresyon formu arasında görülen bu fark bipolar depresyon hastalarında sorunlu yeme

davranışlarının sık olması veya dürtüsellik eğiliminin daha yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Gruplar İÖÖ total ve alt ölçek puanları açısından karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmıştır. Hem unipolar depresyon grubunda hem de bipolar depresyon grubunda umutsuzluk, hostilite, olumsuz kendilik değerlendirmesi ve intihar düşünceleri sağlıklı kontrollere göre daha sık tespit edilmiştir. Her iki depresyon formu arasında ise herhangi bir fark bulunmamıştır. İntihar eğiliminin hem unipolar hem de bipolar depresyon tablosuna çok sık bir şekilde eşlik ettiği bilinmektedir. Bazı çalışmalarda bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre intihar riskinde artma bildirilmişse de literatürde bu konuda yaygın bir görüş bulunmamaktadır (40, 184).

Hasta grupları HAM-D ölçeği total puanı ve intihar, iş ve aktiviteler, retardasyon maddeleri açısından karşılaştırıldığında ise sadece retardasyon ile iş ve aktiviteler maddeleri açısından anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre daha fazla retardasyon eğilimi ile iş ve aktivitelerle ilgili işlevsellikte daha çok bozulma olduğu görülmüştür. Literatür incelendiğinde de yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (179, 180), Mitchell ve arkadaşları ise psikomotor retardasyonu, bipolar depresyon tanısı için bir operasyonel kriter olarak önermiştir (178).

### **5.3. Serum Biyobelirteçleri**

Gruplar serum biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Hem bipolar depresyon grubunda hem de unipolar depresyon grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum ORX-

A, GRL ve NPY düzeyleri elde edilmiştir. Depresyon grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise sadece serum NPY düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre daha düşük serum NPY düzeyleri elde edilmiştir.

### **5.3.1. Oreksin-A**

Çalışmamızda hem unipolar depresyon hastalarında hem de bipolar depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum ORX-A düzeyleri elde edilmiştir. Literatür incelendiğinde sağlıklı kontrollerle unipolar depresyon hastalarını ORX-A düzeyleri açısından karşılaştıran çalışmalarda benzer sonuca ulaşılamamıştır. Schmidt ve arkadaşları büyük çoğunluğu yineleyen depresyon dönemleri olan 17 MDB hastasını 10 sağlıklı kontrolle BOS ORX-A düzeyleri açısından karşılaştırmış, ancak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (298). Fakat bu çalışmada bizim çalışmamıza göre daha düşük hastalık şiddetine sahip hastalar bulunmaktadır ve HAM-D total puanları ortalama 13,9 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise HAM-D total puanı unipolar depresyon hastalarında ortalama 21,16, bipolar depresyon grubunda ise ortalama 21,12 olup en az orta şiddette depresyonu olan hastalar bulunmaktadır. Çalışmamızda farklı olarak periferik ORX-A düzeylerine bakılmıştır, ancak santral ve periferik ORX-A düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ve ORX-A'nın yüksek düzeyde lipofilik olduğu için hızlı bir şekilde kan-beyin bariyerini geçebildiği bilinmektedir (280, 377). Diğer bir çalışmada ise 80 MDB hastası 80 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış yine anlamlı bir fark saptanmamıştır. MDB hastalarında daha düşük plazma ORX-A düzeyleri

görülse de Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlılık olmadığı görülmüştür. Yine hasta grubunda HAM-D ortalama puanları 11,4 olarak bildirilmiştir (301). Çalışmamızdan farklı olarak hastalardan kan numuneleri öğle yemeğinden önce alınmıştır, bu nedenle plazma ORX-A düzeylerinin etkilenmiş olabileceği düşünülebilir. Sağlıklı bireylerde ORX-A düzeylerinin diurnal varyasyon gösterdiği bilinmektedir (299). Brundin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise MDB hastalarında BOS ORX-A düzeylerinde azalma bildirilmiştir, ancak bu çalışmada sağlıklı bir kontrol grubu yerine farklı tanıları olan hastalardan oluşan bir kontrol grubu bulunmaktadır (297). BB tanılı hastaları ise sağlıklı kontrollerle karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada da sonuçlarımıza benzer şekilde ORX-A düzeyleri BB hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinin manik dönemde olmadığı, HAM-D total puanlarının ise ortalama 10,9 olduğu bildirilmiştir. Çalışmacılar HAM-D total puanlarının düşük olması nedeniyle sonuçların tip 2 hataya yol açabileceğini öne sürmüştür (301). Çalışmamızda ise en az orta düzeyde depresyon şiddeti olan hastalarda sağlıklı kontrollere oranla ORX-A düzeylerinin düşük saptanması daha güçlü bir ilişki kurulmasını sağlamıştır. ORX-A uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde görevli önemli bir nöropeptittir ve depresif hastalarda sık bir şekilde bu döngüde bozulmaların görüldüğü bilinmektedir (14, 378). Bu nedenle her iki depresyon grubunda da serum ORX-A düzeylerinin düşük olması uyku-uyanıklık döngüsünde var olan bozulmaları gösteriyor olabilir.

Narkolepsi hastalarında hipersomni eğilimi ile ORX-A düzeylerinde azalma arasında ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (291). Atipik özelliklerle

seyreden depresyon hastalarında da hipersomni eğilimi görülebilmektedir (188). Unipolar ve bipolar depresyon ayırımında hipersomni eğilimi daha çok bipolar depresyonu yordayıcı bir özellik olarak bilinmektedir (6, 171). Bu nedenle unipolar ve bipolar depresyon hastaları arasında ORX-A düzeyleri açısından fark olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda bu iki depresyon formu arasında serum ORX-A düzeyleri açısından herhangi bir fark ortaya çıkmamıştır. EUS ölçeğinde yüksek puanlar alınması gündüz aşırı uykululuğu yani hipersomni eğilimi ile ilişkilidir ve 10 puan üzeri anormal olarak kabul edilmektedir (364). Hasta gruplarına bakıldığında bipolar depresyon grubunda sadece 9 hastada, unipolar depresyon grubunda ise sadece 6 hastada anormal düzeyde gündüz aşırı uykuluğu olduğu saptanmıştır. Bu nedenle mevcut hasta gruplarında atipik özellikli depresyon hastaları yerine melankolik özellikli depresyon hastalarının ağırlıklı olarak bulunduğu ve ORX-A düzeyleri açısından bu nedenle herhangi bir fark görülmediği düşünülebilir. Fakat çalışmamızda depresyon alt tipleri açısından herhangi bir değerlendirme yapılmadığı için kesin bir yorumda bulunmak güçtür. Serum ORX-A düzeyleri ile EUS ölçeği total puanı arasında herhangi bir korelasyon da elde edilememiştir.

### **5.3.2. Ghrelin**

Serum GRL düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında da çalışmamızda hem unipolar hem de bipolar depresyon gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük GRL düzeyleri elde edilmiştir. Barim ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da benzer şekilde MDB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük plazma GRL düzeyleri

bulunmuştur. Yazarlar GRL düzeylerinde düşüklüğün depresyon tablosuna kompensatuar bir yanıt olarak ortaya çıktığını, bu şekilde GRL'nin 5-HT üzerindeki inhibisyonunda bir azalma olmuş olabileceğini öne sürmüştür (325). Diğer çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özsoy ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada en az 2 hafta boyunca ilaç tedavisi almayan MDB tanılı hastalarda serum GRL düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. EKT ve/veya antidepresan ilaç tedavisi sonrası ise ortaya çıkan farkın kaybolduğu, antidepresan tedavilerin GRL düzeylerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (326). GRL düzeyi üzerinde antidepresan tedavilerin etkileri ile ilgili literatürdeki bilgiler çelişkilidir (331, 379, 380). Antidepresan ilaç tedavilerinin GRL düzeyleri üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda genellikle hasta gruplarında tedaviyle birlikte BKİ'nde de artma olduğu bildirilmiştir (325-327). Bu nedenle GRL düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin tedavinin bir etkisi mi yoksa kilo alımına bağlı bir durum mu olduğu net olarak ayırt edilememektedir.

Çalışmamızda orta-ağır düzeyde şiddetli depresyonu olan hastalar bulunduğu için özel bir ilaçtan arındırma dönemi planlanmamıştır, hastalar mevcut ilaç tedavilerine devam etmiştir. Hastalar çoğunlukla antidepresan monoterapisi almıştır, 9 hastanın ise antidepresan tedaviye ek olarak antipsikotik tedavi aldığı öğrenilmiştir. Hem antidepresan hem de antipsikotik tedaviler GRL düzeyleri üzerinde etkili olmuş olabilir. Ancak çalışmamızda unipolar depresyon grubunda çalışma döneminde herhangi bir tedavi almayan 11 hasta olup bu hastaların analizleri ayrıca değerlendirildiğinde de benzer şekilde daha düşük serum GRL düzeyleri saptanmıştır. Bu nedenle ilaç tedavilerinin sonuçlar üzerindeki etkileri

net olarak bilinmese de ortaya çıkan farkta öncelikle hastalık tablosunun etkili olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Diğer bazı çalışmalarda ise unipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir (324, 327, 328). Bu çalışmaların bir kısmında açile GRL düzeylerine bakılırken, bazılarında ise total GRL düzeylerine bakılmıştır. Açile GRL biyolojik olarak aktif form olup vücut sıvılarında daha az bulunmaktadır (316). Bizim çalışmamızda gruplar total GRL düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Ortaya çıkan sonuçlar üzerinde farklı GRL formlarının ölçümü etkili olmuş olabilir. Ancak açile ve total GRL düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (381).

Diğer taraftan Tunçel ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda unipolar depresyon hastalarında yapmış oldukları çalışmada sadece  $BKİ \leq 25 \text{ kg/m}^2$  düşük olan katılımcılar hasta ve kontrol gruplarına alınarak BKİ’nde artışın GRL düzeyleri üzerindeki etkisi dışlanmaya çalışılmıştır (327). BKİ ile GRL düzeyleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (311). Bizim çalışmamızda ise morbid obezite haricinde böyle bir dışlama yapılmamıştır. GRL düzeyleriyle ilgili çalışmalarda ortaya çıkan farklılıklarda obez ve aşırı kilolu olmak etkili olmuş olabilir. Ancak bazı çalışmalarda GRL ve BKİ arasındaki ters ilişkinin daha çok  $BKİ > 45$  olan hastalarda görüldüğü, normal fizyolojik sınırlarda BKİ olan hastalarda bu ilişkinin çok zayıf olduğu gösterilmiştir (382, 383).

Bipolar depresyon grubunda da sağlıklı kontrollere göre daha düşük GRL düzeyleri elde edilmiştir. Literatürde bipolar depresyon hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran başka bir çalışma yoktur. Tunçel ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada BB tanılı hastalar hem manik hem de ötimik

dönemde sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Ötimik dönemde serum GRL düzeyleri sağlıklı kontrollerle göre daha yüksek saptanmıştır. Hastaların mevcut ilaç tedavilerine devam ettiği ve sonuçların BKİ'nden etkilenmediği bildirilmiştir (332). Çalışmada hastaların ağırlıklı olarak lityum ve valproat gibi duygudurum dengeleyici ilaçlarla birlikte atipik antipsikotikler kullandığı görülmektedir. Atipik antipsikotiklerin GRL düzeyleri üzerinde etkileri ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır (384, 385). Valproat kullanımına bağlı ise GRL düzeylerinde azalma eğilimi olduğu bildirilmiştir (386). Bizim çalışmamızda da hastalar mevcut ilaç tedavilerine devam etmiştir. Bipolar depresyon hastaları çoğunlukla antipsikotik monoterapisi veya duygudurum dengeleyici/antidepresan ile antipsikotik kombinasyon tedavisi almıştır. Ortaya çıkan sonuçlar üzerinde ilaç tedavileri etkili olmuş olabilir.

Bipolar ve unipolar depresyon grupları arasında ise serum GRL düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır. Bipolar depresyon hastalarında ağırlıklı olarak hiperfaji ve kilo alımı eğilimi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hastalar TFEQR-21 ölçeği ile yeme davranışları açısından karşılaştırılmış ve sonuçta bipolar depresyon hastalarında emosyonel yeme eğilimi yüksek bulunmuştur. Ancak kontrolsüz yeme boyutu açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Emosyonel yeme ve kontrolsüz yeme sorunlu yeme davranışları olarak sınıflandırılmaktadır. GRL besin alımı ile ilişkili bir peptit olup hem hipotalamusla hem de ödül sistemiyle ilişkilidir ve ventral tegmental alana GRL uygulaması ile hayvanlarda besin alımında artış olduğu gösterilmiştir (313, 315). Bu nedenle çalışmamızda atipik yeme davranışlarının ağırlıklı olarak görülmesi beklenen bipolar depresyon hastaları ile unipolar depresyon hastaları arasında

serum GRL düzeyleri açısından farklılık olabileceği düşünülmüştür. Ancak herhangi bir farklılık saptanmamıştır. GRL düzeyleri ile sorunlu yeme davranışları arasında da korelasyon elde edilememiştir.

Yeme davranışları açısından unipolar depresyon hastalarını hipofajik ve hiperfajik şeklinde ikiye ayırarak karşılaştıran bir çalışmada plazma GRL düzeylerine bakılmış, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine GRL düzeyleri ile emosyonel ve kontrolsüz yeme ile de ilişki kurulamamıştır (329). Başka bir çalışmada ise hiperfajik yeme davranışları ile giden unipolar depresyon hastalarında hipofajik belirtilerle giden depresyon grubuna göre daha düşük açile GRL ölçümleri saptanmıştır (330). Dolayısıyla atipik yeme davranışları ile GRL düzeyleri arasında nasıl bir ilişki olduğu halen net değildir, literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Sorunlu yeme davranışlarının depresyon hastalarında görülen hiperfaji belirtisiyle ilişkisi de belirsizdir. Emosyonel yeme ve kontrolsüz yeme dışında farklı yeme davranışları da hiperfajiye neden olabilir. Cerit ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hiperfaji ile GRL düzeyleri arasında ilişki gösterilmiş (330) olsa bile hangi sorunlu yeme davranışlarının bu ilişkiyi sağladığı bilinmemektedir. Nitekim çalışmamızda emosyonel yeme açısından gruplar arasında fark görülürken, kontrolsüz yeme açısından fark saptanmamıştır. Dolayısıyla GRL düzeyleri ile TFEQR-21 ölçeği puanları arasında bu nedenle beklenen korelasyon ortaya çıkmamış olabilir.

### 5.3.3. Nöropeptit Y

Gruplar serum NPY düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da benzer şekilde hem unipolar hem de bipolar depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük değerler elde edilmiştir. Bunun yanında bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre daha düşük serum NPY düzeyleri saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında unipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Hashimoto ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada unipolar depresyon hastalarında daha düşük plazma NPY düzeyleri saptanmıştır (355). Diğer iki çalışmada ise periferik NPY düzeyleri unipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Nishi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada motorlu taşıt kazası geçirmiş olan bireylerde hem TSSB hem de depresyon açısından izlem yapılmış ve sadece 26 hastada majör depresyon gelişmiştir. Trafik kazalarının doğası gereği hastalarda daha çok travma ilişkili ruhsal bozuklukların daha sık gelişmesi beklenir, depresyonun bu tabloya ikincil gelişmiş olması daha olasıdır. Ancak toplamda 25 hastada travma sonrası stres bozukluğu belirtileri görülmüştür. Yazarlar ortaya çıkan sonuçları çalışmayı yüksek bırakma oranlarına bağlamıştır (16). Diğer çalışmada ise remisyonda olan hastalar çalışmaya alınmıştır, yazarlar NPY düzeylerindeki değişimin akut döneme özgü durumsal bir özellik olduğunu, sürekli bir özellik olmadığını belirtmiştir (356).

Diğer bazı çalışmalarda ise santral NPY düzeylerine bakılmıştır. Bazı çalışmalarda unipolar depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük NPY düzeyleri saptanırken bazılarında ise daha yüksek NPY düzeyleri elde

edilmiştir (339, 354, 387, 388). Diğer iki çalışmada ise gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmemiştir (351, 352). Bu çalışmaların tamamında ilaçtan bir arındırma dönemi sonrasında numune alımı yapılmıştır. Literatürde antidepresan ilaçlar ve EKT tedavisine bağlı NPY düzeylerinde yükseklik bulunduğu bildirilmiştir (389, 390). Bizim çalışmamızda hastalar mevcut tedavisine devam etmiş, sadece 11 unipolar depresyon hastası çalışma döneminde tedavi almamıştır. Dolayısıyla çalışmamızda unipolar depresyon hastalarında NPY düzeylerinde düşüklük görülmesi daha çok hastalık tablosuyla ilişkilendirilmiştir. Tedavi almayan hasta grubu ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında da benzer şekilde hasta grubunda daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir.

Periferik NPY perivasküler sinir liflerinden köken alır ve sempatik aktivasyon ile salınımında artış olmaktadır (340, 341). Çalışmamızda da serumda NPY düzeyleri çalışılmıştır, dolayısıyla diğer çalışmalarla ortaya çıkan farkta bu durum etkili olmuş olabilir. Önceki çalışmalarda BOS NPY düzeylerinin plazma düzeylerine göre 2-3 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (391, 392). Ancak TSSB ve MDB tanılı hastalarda NPY düzeylerinin değerlendirildiği bir meta-analizde NPY bakılan numune kaynağının BOS ya da plazma olmasının etki büyüklüklerini değiştirmedeği gösterilmiştir. BOS ve plazma NPY düzeyleri arasında orantılı bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (393).

Stres yanıtı esnasında hızlı bir CRH aktivasyonu olurken bir taraftan da yavaş bir NPY salınımı olmaktadır. NPY'nin bu aktivasyonu ile aşırı veya uygunsuz CRH yanıtını kompanse etmeye çalıştığı, CRH ile NPY arasındaki dengenin organizmanın fizyolojik ve psikolojik düzeninin sağlanmasında gerekli

olabileceği öne sürülmüştür (394). Antidepresan tedavilere bağlı NPY düzeylerinde artış ve CRH düzeylerinde azalma olması da bu dengenin varlığını desteklemektedir (395). Kronik ve tekrarlayan stres durumunda NPY düzeylerinde azalma olduğu düşünülmektedir (17). Kronik stres durumunda HPA aksında hiperaktivite ve depresyon gelişimi de görülebilmektedir (2). Bu nedenle depresif hastalarda NPY düzeylerinde azalma olması beklenmektedir. Çalışmamızda da her iki depresyon grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir. Nitekim eksojen streoid tedavisiyle de NPY düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (396).

Çalışmamızda bipolar depresyon grubunda da sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum NPY düzeyleri elde edilmiştir. Literatürde bipolar depresyon hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. BB tanılı hastalarda NPY düzeylerinin bakıldığı yalnızca iki çalışma olup hastalar ötimik dönemdedir ve bu çalışmalardan birinde kontrol grubu yoktur (359, 360). El Khoury ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sadece lityum tedavisi alan kadın hastalar yer almıştır, ancak lityum tedavisi ile NPY arasında da ilişki bulunmamıştır (359). Hayvan çalışmalarında lityum kullanımı ile NPY düzeylerinde ve preproNPY mRNA düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (397, 398). Antidepresanların da NPY düzeylerinde artışa neden olduğu bilinmektedir (389). Bizim çalışmamızda hastalardan yalnızca 2'si duygudurum dengeleyici monoterapisi almaktaydı. Çoğunlukla hastaların ek antipsikotik ya da antidepresan tedaviler aldığı saptanmıştır. Dolayısıyla ilaç tedavilerinin ortaya çıkan düşük NPY düzeyleri üzerinde etkili olduğu düşünülmemiştir.

Hasta grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise bipolar depresyon grubunda unipolar depresyon grubuna göre daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir. Literatürde bipolar depresyon ve unipolar depresyon hastalarını NPY düzeyleri açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak postmortem beyin çalışmasında sağlıklı kontrollere göre BB tanılı hastalarda prefrontal korteks NPY mRNA ekspresyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada MDB tanılı hastalarla kontrol grubu arasında ise fark bulunmamıştır (399).

Her iki depresyon formunda da NPY ile intihar riskinde artma arasında ilişki kuran çalışmalar bulunmaktadır. Sandberg ve arkadaşlarının BB tanılı hastalarda yapmış oldukları çalışmada hem geçmiş intihar öyküsü olanlarda hem de izlem sürecinde tekrar intihar edenlerde NPY düzeyleri düşük bulunmuştur (360). Westrin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise intihar girişimi ile acil servise başvuran MDB, distimi, uyum bozukluğu tanılarını almış hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir. Geçmişte de intihar öyküsü olanlarda ise fark daha çok ön plana çıkmıştır. İntihar girişiminde bulunan hastalarda bozulmuş noradrenerjik aktivite nedeniyle düşük NPY düzeyleri ortaya çıktığı öne sürülmüştür (17). Bazı çalışmalarda bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre artmış intihar riski bildirilmiştir (40, 184), ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında İÖÖ puanları açısından fark görülmediği gibi sadece unipolar depresyon hastalarında NPY düzeyleri ile İÖÖ olumsuz kendilik değerlendirmesi alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Her iki depresyon formunda da HPA aksında hiperaktivite olduğu bilinmektedir. HPA aksında bozulma olması herhangi psikiyatrik bir hastalığa özgü değildir, ancak depresyon şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada 422 unipolar depresyon ve 65 bipolar depresyon hastası 1 mg DST yapılarak karşılaştırılmış ve bipolar depresyon grubunda %43, unipolar depresyon grubunda ise %25 oranında DST’de non-supresyon olduğu gösterilmiştir (400). Dolayısıyla çalışmamızda bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre daha düşük NPY düzeyleri saptanması HPA aksında bipolar depresyon hastalarında daha fazla bozulma olmasıyla ilişkili olabilir.

Çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları ile NPY genotip etkileşiminin depresif belirtiler ve sürekli anksiyete ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (401). Bipolar depresyon ve unipolar depresyon grupları arasında NPY düzeyleri açısından ortaya çıkan fark erken dönem olumsuz yaşam olayları ile ilişkili olabilir, ancak çalışmamızda bu konuda bir değerlendirme yapılmamıştır. Bipolar depresyon hastalarında eşik altı karma belirtiler olabilir ve ortaya çıkan NPY düzeylerindeki fark bu belirtilerden kaynaklanıyor olabilir. Ancak çalışmamızda bu yönde de bir değerlendirme yapılmamıştır.

#### **5.4.Serum Biyobelirteçleri ile Ölçekler Arasındaki İlişkiler**

Bipolar depresyon hastalarında serum NPY düzeyleri ile TFEQR-21 emosyonel yeme puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Emosyonel yeme sorunlu bir yeme davranışı olup HPA aksından kaynaklanan psikolojik stresle bireylerin başa çıkmasını artırıyor olabileceği düşünülmektedir ve

depresyon şiddetiyle de yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (373, 374). NPY ile CRH arasında bir denge olduğu, organizmanın fizyolojik ve psikolojik düzeninin bu denge ile korunduğu öne sürülmüştür (394). Bu nedenle bipolar depresyon hastalarında bu dengenin CRH lehine değiştiğini ve bundan dolayı ortaya çıkan psikolojik stresle başa çıkmak için hastalarda emosyonel yeme eğilimin daha yüksek görüldüğü söylenebilir. Yine bipolar depresyon hastalarında serum ORX-A düzeyleri ile HAM-D total puanları arasında pozitif korelasyon, TFEQR-21 emosyonel yeme puanları arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Depresyon gibi kronik stres yaratan durumlarda lateral hipotalamusun sürekli aktivasyonu sonucu oreksin düzeylerinde artış görülür, bu da uyku ile ilişkili sorunlara neden olmaktadır (288). Depresyon hastaları tarafından uykuya dalma, uykuyu sürdürme ya da erken uyanma gibi sorunlar sık bir şekilde bildirilmektedir. Uyku fizyolojisinin bozulması hastalarda gün içinde hem mesleki hem de kişilerarası işlevsellikte bozulmaya dolayısıyla depresyon şiddetinde artışa neden olmaktadır (402). Çalışmamızda da ORX-A düzeyleri ile HAM-D total puanları arasında pozitif yönde korelasyon saptanması bu durumu desteklemektedir. Alkol bağımlılığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada da plazma ORX-A düzeyleri ile depresif belirtiler arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Detoksifikasyon döneminde ORX-A düzeylerinin depresyon şiddeti açısından öngördürücü bir gösterge olduğu öne sürülmüştür (403).

Emosyonel yeme HPA aksından kaynaklanan stresle başa çıkmada ortaya çıkan sorunlu bir yeme davranışıdır (373, 374). Yeme davranışlarının regülasyonunda birçok nöropeptit ve nörotransmitter birlikte görev almaktadır. ORX-A iştahı uyarıcı bir nöropeptittir, dolayısıyla yeme davranışlarında artma

olması beklenmektedir (9). Ancak çalışmamızda ORX-A ile emosyonel yeme puanları arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur. Ortaya çıkan bu sonuçta yeme davranışlarını regüle eden diğer nörobiyolojik süreçlerin dolaylı katkısı etkili olmuş olabilir. Diğer taraftan emosyonel yeme sorunlu bir yeme davranışıdır, dolayısıyla bireylerde iştahta artış olmadan da yeme eğilimine neden olabilmektedir. Bu nedenle ORX-A ile emosyonel yemenin doğrudan ilişkili olmayabileceği de düşünülmüştür.

Unipolar depresyon hastalarında ise serum NPY düzeyleri ile İÖÖ olumsuz kendilik değerlendirmesi alt ölçeği puanları arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. Hem depresyon hastalarının hem de intihar girişiminde bulunan bireylerin kendilerini değersiz gördükleri, kendilik algılarının olumsuz olduğu bilinmektedir (404, 405). İntihar girişimi ile acil servise başvuran hastalarda ve MDB tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük NPY düzeyleri saptanmıştır (13, 17). Dolayısıyla NPY düzeyleri ile olumsuz kendilik algısı arasında negatif yönde ilişki kurulması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Yine ORX-A düzeyleri ile İOO umutsuzluk alt ölçeği ve total puanları arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. İntihar girişimi ile başvuran hastaların 1 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada da benzer şekilde ORX-A düzeyleri ile İntihar Değerlendirme Ölçeği total puanları arasında negatif korelasyon bulunmuştur (406).

### **5.5.Geçmiş İntihar Öyküsü ve Serum Biyobelirteçleri**

Bipolar depresyon grubunda hastaların %50'sinin, unipolar depresyon grubunda ise hastaların %42,2'sinin geçmişte intihar girişiminde bulunduğu

öğrenilmiştir. Geçmişte intihar girişiminde bulunan hastalar ile intihar öyküsü olmayan hastalar birbiriyle karşılaştırıldığında serum biyobelirteç düzeyleri açısından herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde hem unipolar depresyon hastalarında hem de bipolar depresyon hastalarında intihar girişimi öyküsü ile NPY, ORX-A ve GRL düzeyleri arasında ilişki saptanan birçok çalışma bulunmaktadır. Ateşçelik ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada intihar girişimi ile acil servise başvuran hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum GRL düzeyleri elde edilmiştir. Ancak bu çalışmada hastaların sadece 19'unda önceden MDB, 9'unda BB tanısı olduğu öğrenilmiş, hasta grubunun büyük çoğunluğunda ise yapılandırılmış bir tanı görüşmesi yapılmamıştır (12). Brundin ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise intihar girişimi ile başvuran MDB tanılı hastalarda distimi ve uyum bozukluğu tanılı hastalara göre daha düşük ORX-A düzeyleri elde edilmiştir, bu çalışmada sağlıklı bir kontrol grubu yer almamıştır (297). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada ise geçmişte intihar öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir (360). Sadece Westrin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada MDB, distimi ve uyum bozukluğu gibi heterojen bir hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük NPY düzeyleri elde edilmiştir (17). Dolayısıyla literatürde intihar girişimi öyküsü ile NPY, GRL ve ORX-A ilişkisine dair tatmin edici sonuca varılamamıştır. Çalışmamızda da intihar girişimi öyküsü ile serum biyobelirteç düzeyleri arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır.

### **5.6.Cinsiyet ve Serum Biyobelirteçleri İlişkisi**

Tüm hastalarda cinsiyetler arasında serum biyobelirteç düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde ORX-A ve GRL ile ilgili yapılan çalışmalarda kadın ve erkek cinsiyet arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (297, 301, 326, 329). NPY düzeylerinin cinsiyetler açısından değerlendirildiği çalışmalarda da benzer sonuç elde edilmiştir, ancak yapılan bir meta-analizde kadın cinsiyet ağırlığı olan çalışmalarda NPY düzeylerinin daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (17, 360, 393).

### **5.7.Psikotik Depresyon, Postpartum Ruhsal Hastalık ve Serum**

#### **Biyobelirteçleri**

Psikotik depresyon ve postpartum ruhsal hastalık öyküsü olan hastalar ile olmayan hastalar serum biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılığa ulaşılammıştır. Toplamda 11 hastada psikotik depresyon ve 6 hastada postpartum dönemde ruhsal hastalık öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Literatüre bakıldığında postpartum depresyon tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre daha düşük plazma NPY düzeyleri saptanmıştır. NPY düzeyleriyle Edinburgh Postnatal Depresyon Ölçeği puanları arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur (357). Çalışmamızda ise çok az sayıda hastada psikotik depresyon ve postpartum ruhsal hastalık öyküsü olduğu için yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir sonuca ulaşılammıştır.

### 5.8.Bipolar Bozukluk Alt Tipleri ve Serum Biyobelirteçleri

Bipolar depresyon grubunda 15 hastaya BB Tip 1, 8 hastaya BB Tip 2 tanısı konmuştur. Bu iki grup kendi arasında ölçek puanları ve serum biyobelirteç düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve sadece ORX-A düzeyleri açısından anlamlı farklılık elde edilmiştir. BB Tip 1 tanılı hastalarda BB Tip 2 tanılı hastalara göre daha düşük serum ORX-A düzeyleri saptanmıştır. Literatürde bipolar bozukluk alt tiplerini serum ORX-A düzeyleri açısından karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Her iki alt tanı grubu HAM-D ölçeğiyle değerlendirildiğinde depresyon şiddeti açısından herhangi bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ortaya çıkan ORX-A düzeyleri ile ilgili farkı etkileyebilecek değişkenler incelendiğinde BB Tip 2 grubunda hastaların antidepresan ve antipsikotik grubu ilaç tedavileri aldığı, hiçbir hastanın duygudurum dengeleyici ilaç tedavisi kullanmadığı saptanmıştır. BB Tip 1 grubunda ise toplamda 9 hastanın duygudurum dengeleyici ilaçların içinde bulunduğu tedavi rejimlerini kullandığı, yanısıra antidepresan veya antipsikotik grubu ilaçlar da aldığı tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde antidepresan ve antipsikotik ilaçların ORX-A düzeyleri ilişkisine dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve ortaya çıkan bulgular çelişkilidir. Salomon ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sertralin kullanımı ile ORX-A düzeylerinde ılımlı düzeyde azalma bildirilirken bir başka çalışmada ise essitalopram tedavisi ile herhangi bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (299, 407). Antipsikotiklerle ilgili çalışmalarda ise hem BOS hem de plazma ORX-A düzeylerinde azalma bildirilmiştir (408, 409). Her iki bipolar alt tip gruplarında da hastalar benzer şekilde antidepresan ve antipsikotik ilaçlar almıştır.

Duygudurum dengeleyici ilaçlar ve ORX-A ilişkisine dair bir çalışma bulunmamakla birlikte duygudurum dengeleyici özellikleri de olduğu düşünülen antiepileptik bir ilaç olan topiramata bağlı sıçanlarda hipotalamusta ORX-A ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir (410). Epileptik hastalarda plazma ORX-A düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada ise daha yüksek ORX-A düzeyleri bildirilmiştir (411). Dolayısıyla antiepileptik ilaçlar farklı bir mekanizma olarak ORX-A düzeylerinde azalmaya neden oluyor olabilir. Çalışmamızda da BB Tip 1 grubunda duygudurum dengeleyici ilaçlar kullanan hastaların ek olarak bazılarında lityum kullanımı da olmakla birlikte tamamının valproat tedavisi aldığı öğrenilmiştir. Bu nedenle ORX-A düzeyleri açısından gruplar arasında ortaya çıkan farkta valproat tedavisinin etkili olmuş olabileceği düşünülmüştür. Ancak epileptik hastalarda düşük ORX-A düzeyleri bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (412) ve çalışmamızda çok az sayıda hasta valproat tedavisi almaktadır. Dolayısıyla bu önerme için antiepileptik ilaçlar ve ORX-A ilişkisinin incelendiği daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **5.9.Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hastalar çalışma dönemlerinde mevcut ilaç tedavilerine devam ettiği için ortaya çıkan sonuçlarda ilaç etkisi tam olarak dışlanamamıştır. Ancak çalışmamıza katılan hastalar çoğunlukla orta-ağır şiddette depresyon tablosuna ve intihar düşüncesine sahip olan hastalar olup bir kısmı yatarak tedavi almıştır. Dolayısıyla böyle bir hasta grubunda etik açıdan bir ilaçtan arındırma dönemi planlanması uygun bulunmamıştır. İkincil olarak hastalardan periferik kan örnekleri alınmıştır. NPY

ve ORX-A kan düzeylerinin ne kadar santral aktiviteyi yansıttığı tam olarak bilinmemektedir. Fakat yapılan çalışmalarda santral ve periferik NPY ve ORX-A düzeyleri arasından korelasyon olduğu gösterilmiştir (377, 393). Ciddi depresif bir hasta grubunda BOS numunesi alınması zordur, kaldı ki hastanın tedavi ihtiyacı varken böylesine bir girişimsel işleme başvurmak önemli bir etik sorundur. Bir diğer kısıtlılık ise hasta ve kontrol gruplarında serumda total GRL düzeylerine bakılmasıdır. Biyolojik olarak aktif GRL formunun açile GRL olduğu bilinmektedir, ancak total ve açile GRL düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (381). Yine katılımcılardan sadece gece açlığı sonrası sabah kan numunesi alınmıştır. Fakat bakılan bazı biyobelirteçlerin diurnal bir salınımı olduğu bilinmektedir (299). Çalışma küçük bir örneklem grubunda yapılmıştır, fakat birçok dışlama faktörü olması ve en az orta-ağır şiddette depresyon tablosuna sahip hastaların alınmak istenmesi nedeniyle istenen sayıda hastaya ulaşılamamıştır. Çalışmanın kesitsel vasıfta olması da biyobelirteçlerin hastalık dönemi, şiddeti ve tedavi süreci açısından değişimini ortaya koyma açısından sınırlılık oluşturmaktadır. Bu alanda hastaların tedavi öncesi ve sonrası izlenerek, belirti şiddeti ile ilişkisini göstermeye yönelik uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

#### **5.10. Sonuç ve Öneriler**

Sonuç olarak bu çalışmada serum NPY düzeylerinin bipolar ve unipolar depresyon hastaları arasında majör depresif dönemde anlamlı farklılık oluşturduğu saptanmıştır. Bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre daha düşük serum NPY düzeyleri bulunmuştur. Serum biyobelirteç düzeyleri ile

atipik vejetatif belirtiler ve intihar riski arasında bazı boyutlarda ve sınırlı sayıda ilişki kurulmuştur. Bipolar depresyon hastalarında serum NPY düzeyleri ile emosyonel yeme arasında negatif korelasyon saptanırken, unipolar depresyon hastalarında serum NPY düzeyleri ile olumsuz kendilik değerlendirmesi arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Serum ORX-A düzeyleri bipolar depresyon hastalarında emosyonel yeme ile, unipolar depresyon hastalarında umutsuzluk ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu biyobelirteçler hem bipolar depresyon hastalarında hem de unipolar depresyon hastalarında kontrol grubuna oranla düşük bulunmuştur. Bipolar depresyon hastalarında unipolar depresyon hastalarından farklı olarak emosyonel yeme davranışlarının daha sık izlendiği görülmüştür. Bipolar bozukluk alt tipleri arasında ORX-A düzeyleri açısından farklılık saptanmış olup literatürde ilk kez yer alacaktır, bu nedenle önemli bulunmuştur. Çalışmada sonuç olarak her iki depresyon formunun atipik vejetatif belirtiler, intihar riskinde artış ve serum nöropeptit düzeyleri açısından önemli düzeyde farklılık oluşturmaması, Kraepelin'in her iki klinik tablonun aynı hastalık formunun varyantları olduğu öngörüsünü güçlendirmektedir. Bu nedenle duygudurum bozukluklarında kutupluluk temelli yaklaşım yerine dönemsellik temelli yaklaşımın daha doğru olabileceği düşünülmüştür.

Elde edilen sonuçların genellenebilirliği için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecek çalışmalarda ilaçtan arındırma dönemi planlanarak hem MDB hem de BB hastalarında farklı depresyon alt tiplerinde serum biyobelirteç düzeylerinin incelenmesi ve bipolar depresyon hastalarında antiepileptik ilaçların serum ORX-A düzeyleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Vahip S. Bipolar Depresyonun Unipolar Depresyondan Farklılıkları. In: Vahip S, editor. Tanıdan Sağaltıma Bipolar Depresyon. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2012. p. 15-24.
2. Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Oxford (Oxford University Press) 2007.
3. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Journal of Psychiatric Clinics of North America*. 1999;22(3):517-34.
4. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1996;16(2):4S-14S.
5. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biological Psychiatry*. 2000;48(6):458-66.
6. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin M-P, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001; 62(3), 212–216.
7. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Tully L. Distinguishing bipolar and unipolar disorders: an isomer model. *Journal of affective disorders*. 2006;96(1-2):67-73.
8. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194-8.
9. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-85.
10. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-63.
11. Brundin L, Petersén Å, Björkqvist M, Träskman-Bendz L. Orexin and psychiatric symptoms in suicide attempters. *Journal of affective disorders*. 2007;100(1-3):259-63.
12. Atescelik M, Yilmaz M, Korkmaz S, Goktekin MC, Gurger M, Ilhan N. The relationship between ghrelin and copeptin levels, and anxiety and depression levels in suicide attempts. *Clinical psychopharmacology and neuroscience*. 2017;15(3):256.
13. Westrin Å, Engstöm G, Ekman R, Träskman-Bendz L. Correlations between plasma-neuropeptides and temperament dimensions differ between suicidal patients and healthy controls. *Journal of affective disorders*. 1998;49(1):45-54.
14. Eban-Rothschild A, Giardino WJ, de Lecea L. To sleep or not to sleep: neuronal and ecological insights. *Current opinion in neurobiology*. 2017;44:132-8.
15. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiological reviews*. 2005; 85(2): 495-522.
16. Nishi D, Hashimoto K, Noguchi H, Matsuoka Y. Serum neuropeptide Y in accident survivors with depression or posttraumatic stress disorder. *Neuroscience research*. 2014;83:8-12.
17. Westrin Å, Ekman R, Träskman-Bendz L. Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9(3):205-11.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.

19. Sadock BJ, Sadock VA and Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioural Sciences/ Clinical Psychiatry. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins/ Wolters Kluwer; 2015.
20. Rihmer Z and Angst J. Mood Disorders: Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA and Ruiz P , editor. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins/Wolters Kluwer; 2009. p. 1645-53.
21. Kennedy N, Everitt B, Boydell J, Van Os J, Jones P, Murray RM. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychological Medicine*. 2005;35(6):855-63.
22. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
23. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
24. Reiser R, Thompson LW. *Advances in Psychotherapy, Evidence-based Practice: Bipolar Disorder*. 2005.
25. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones PB, van Os J, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(2):257-62.
26. Öztürk MO, Uluşahin A. *Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2014.
27. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(6):530-7.
28. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(3):261-9.
29. Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Sugar CA, McElroy SL, et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(6):708-15.
30. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):217-24.
31. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck Jr PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(3):420-6.
32. Magalhães P, Kapczinski F, Nierenberg A, Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(4):303-8.
33. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry*. 2004;55(9):875-81.
34. Di Florio A, Craddock N, Van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *European Psychiatry*. 2014;29(3):117-24.

35. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatric Services*. 2006;57(8):1140-4.
36. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS spectrums*. 2006;11(6):465-71.
37. Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2014;169:S3-S11.
38. Valtonen HM, Suominen K, Haukka J, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, et al. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar disorders*. 2008;10(5):588-96.
39. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez G, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(4):293-302.
40. Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere O, Melartin TK, et al. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disorders*. 2014;16(6):652-61.
41. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update: World Health Organization; 2008.
42. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *Journal of affective disorders*. 2011;129(1-3):79-83.
43. McMorris BJ, Downs KE, Panish JM, Dirani RJ. Workplace productivity, employment issues, and resource utilization in patients with bipolar I disorder. *Journal of medical economics*. 2010;13(1):23-32.
44. Gilbert E, Marwaha S. Predictors of employment in bipolar disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2013;145(2):156-64.
45. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value in health*. 2010;13(8):984-8.
46. Smoller JW, Finn CT, editors. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2003: Wiley Online Library.
47. Winokur G, Clayton PJ, Reich T. Manic depressive illness: CV Mosby; 1969.
48. Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Coryell W, Grove WM, Reich T. Familial rates of affective disorder: a report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(5):461-9.
49. Kendler KS, Pedersen N, Johnson L, Neale MC, Mathé AA. A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital-and population-ascertained subsamples. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50(9):699-706.
50. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013;381(9878):1654-62.
51. Mondimore FM. Unipolar depression/bipolar depression: connections and controversies. *International review of psychiatry*. 2005;17(1):39-47.
52. Dick DM, Foroud T, Flury L, Bowman ES, Miller MJ, Rau NL, et al. Genomewide linkage analyses of bipolar disorder: a new sample of 250 pedigrees from the National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;73(1):107-14.

53. Nurnberger Jr JJ, Foroud T, Flury L, Su J, Meyer ET, Hu K, et al. Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(5):718-24.
54. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *American journal of medical genetics*. 1999;88(4):398-406.
55. Craddock N, Daniels J, Roberts E, Rees M, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms. *American journal of medical genetics*. 1995;60(4):322-4.
56. Ohara K, Nagai M, Tsukamoto T, Tani K, Suzuki Y, Ohara K. Functional polymorphism in the serotonin transporter promoter at the SLC6A4 locus and mood disorders. *Biological Psychiatry*. 1998;44(7):550-4.
57. Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, et al. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(1):33-7.
58. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. No association of the tryptophan hydroxylase gene with bipolar affective disorder, unipolar affective disorder, or suicidal behaviour in major affective disorder. *American journal of medical genetics*. 1998;81(3):245-7.
59. Souery D, Lipp O, Mahieu B, Mendelbaum K, De Martelaer V, Broeckhoven CV, et al. Association study of bipolar disorder with candidate genes involved in catecholamine neurotransmission: DRD2, DRD3, DAT1, and TH genes. *American journal of medical genetics*. 1996;67(6):551-5.
60. Kupfer D, Bloom F. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. 1995.
61. Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, Shannak K, Hornykeiwicz O. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biological psychiatry*. 1994;35(2):121-7.
62. Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):486-504.
63. Young LT, Joffe RT. *Bipolar disorder: biological models and their clinical application*: Informa Health Care; 1997.
64. Shiah IS, Yatham LN. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disorders*. 2000;2(2):77-92.
65. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological psychiatry*. 1999;46(10):1375-87.
66. Hughes J, Dunne F, Young AJ. Effects of acute tryptophan depletion on mood and suicidal ideation in bipolar patients symptomatically stable on lithium. *The British Journal of Psychiatry*. 2000;177(5):447-51.
67. Quintin P, Benkelfat C, Launay JM, Arnulf I, Pointereau-Bellenger A, Barbault S, et al. Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected relatives of patients with bipolar affective disorder. *Biological Psychiatry*. 2001;50(3):184-90.
68. Zubieta J-K, Huguelet P, Ohl LE, Koeppe RA, Kilbourn MR, Carr JM, et al. High vesicular monoamine transporter binding in asymptomatic bipolar I disorder: sex differences and cognitive correlates. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(10):1619-28.
69. Yatham LN, Liddle PF, Shiah I-S, Lam RW, Ngan E, Scarrow G, et al. PET study of [18F] 6-fluoro-L-dopa uptake in neuroleptic-and mood-stabilizer-naive first-episode nonpsychotic

- mania: effects of treatment with divalproex sodium. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(5):768-74.
70. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(10):925-35.
  71. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2003;2(3):136.
  72. Young LT, Li PP, Kish SJ, Siu KP, Kamble A, Hornykiewicz O, et al. Cerebral Cortex Gsα Protein Levels and Forskolin-Stimulated Cyclic AMP Formation Are Increased in Bipolar Affective Disorder. *Journal of neurochemistry*. 1993;61(3):890-8.
  73. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Molecular psychiatry*. 1999;4(2):117-28.
  74. Manji HK, Lenox RH. The nature of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000; 61(Suppl13), 42–57.
  75. Friedman E, Levinson D, Connell TA, Singh H. Altered platelet protein kinase C activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biological psychiatry*. 1993;33(7):520-5.
  76. Wang H-Y, Friedman E. Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains. *Biological psychiatry*. 1996;40(7):568-75.
  77. Manji HK, Lenox RH. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biological Psychiatry*. 1999;46(10):1328-51.
  78. Manji HK, Lenox RH. Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):518-30.
  79. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology*. 2001;11(2):240-9.
  80. Savitz JB, Ramesar RS. Personality: is it a viable endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder? *Bipolar disorders*. 2006;8(4):322-37.
  81. Akiskal HS, Akiskal KK. TEMPS: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85(1-2).
  82. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
  83. Akiskal HS. Mood Disorders: Clinical Features. In: Sadock BJ SVaRP, editor. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins/Wolters Kluwer; 2009. p. 1693-733.
  84. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*. 2007;370(9590):851-8.
  85. Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depression and anxiety* . 2010;27(4):351-64.
  86. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*. 2013;34:119-38.

87. Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z, N Erol. Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. 1998:77-93
88. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustun TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current opinion in psychiatry*. 2007;20(4):359.
89. Tsuang MT, Tohen M and Zahner GEP. *Textbook in Psychiatric Epidemiology*. Chichester: John Wiley and Sons; 1995.
90. Van de Velde S, Bracke P, Levecque K. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Social science and medicine*. 2010;71(2):305-13.
91. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*. 2011;9(1):90.
92. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, Graaf RD, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research*. 2003;12(1):3-21.
93. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu H-G, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293-9.
94. Bromet EJ, Gluzman SF, Paniotto VI, Webb CP, Tintle NL, Zakhosha V, et al. Epidemiology of psychiatric and alcohol disorders in Ukraine. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2005;40(9):681-90.
95. Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression: report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *Journal of affective disorders*. 2003;77(2):97-108.
96. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen W, Beekman ATF. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010;122(3):184-91.
97. Judd L, Akiskal HS. Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(01):3-7.
98. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Mueller TI, Coryell W, Shea MT, et al. Psychosocial impairment and recurrence of major depression. *Comprehensive Psychiatry*. 2004;45(6):423-30.
99. Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW, Wolfe N. Relapse in major depressive disorder: analysis with the life table. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39(8):911-5.
100. Keller MB, Lavori PW, Lewis CE, Klerman GL. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA*. 1983;250(24):3299-304.
101. Merikangas KR, Wicki W, Angst J. Heterogeneity of depression: classification of depressive subtypes by longitudinal course. *The British Journal of Psychiatry*. 1994;164(3):342-8.
102. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of depression with psychotic features. *Biological psychiatry*. 2003;53(8):680-90.
103. World Health Organization. Suicide crude rates: data visualizations dashboard, World Health Statistics 2019 2016 [updated 04.05.2018. Available from: [https://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/estimates/en/](https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/estimates/en/).
104. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedenlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı 2018 [Available from: [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1083](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083).

105. Beghi M, Rosenbaum JF, Cerri C, Cornaggia CM, treatment. Risk factors for fatal and nonfatal repetition of suicide attempts: a literature review. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:1725.
106. Isometsä E. Suicidal behaviour in mood disorders—who, when, and why? *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014;59(3):120-30.
107. Thomson W. Long term follow up of suicide in a clinically depressed community sample. *Journal of Affective Disorders*. 2012;139(1):52-5.
108. Hawton K, i Comabella CC, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2013;147(1-3):17-28.
109. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry*. 2004;184(5):386-92.
110. Dooley D, Fielding J, Levi LJ. Health and unemployment. *Annual review of public health*. 1996;17(1):449-65.
111. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Molecular psychiatry*. 2011;16(12):1234-46.
112. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA*. 2003;289(23):3135-44.
113. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(12):1465-75.
114. Ormel J, Petukhova M, Chatterji S, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, et al. Disability and treatment of specific mental and physical disorders across the world. *The British Journal of Psychiatry*. 2008;192(5):368-75.
115. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
116. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *The Lancet*. 2006;367(9505):153-67.
117. Kupfer DJF, Ellen; Philips, Mary L. Major Depressive Disorder: New Clinical, Neurobiological, and Treatment Perspectives. *The Lancet*. 2012;379:1045-55.
118. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics*. 2012;35(1):51-71.
119. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
120. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(5):444-54.
121. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American journal of Psychiatry*. 2010;167(5):509-27.
122. Fisher HL, Cohen-Woods S, Hosang GM, Uher R, Powell-Smith G, Keers R, et al. Stressful life events and the serotonin transporter gene (5-HTT) in recurrent clinical depression. *Journal of affective disorders*. 2012;136(1-2):189-93.

123. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Molecular psychiatry*. 2010;15(1):18-22.
124. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(2):190-200.
125. Polanczyk G, Caspi A, Williams B, Price TS, Danese A, Sugden K, et al. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(9):978-85.
126. Ising M, Depping AM, Siebertz A, Lucae S, Unschuld PG, Kloiber S, et al. Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal of Neuroscience*. 2008;28(2):389-98.
127. Appel K, Schwahn C, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, et al. Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(10):1982-91.
128. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature genetics*. 2004;36(12):1319-25.
129. Kaufman J, Yang B-Z, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biological psychiatry*. 2006;59(8):673-80.
130. McGowan PO, Sasaki A, D'alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*. 2009;12(3):342.
131. Mann JJ, Malone KM, Sweeney JA, Brown RP, Linnoila M, Stanley B, et al. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(6):576-86.
132. Charney DS. Monamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998; 59(Suppl 14), 11–14.
133. Nemeroff CB. Recent findings in the pathophysiology of depression. *Focus*. 2008;6(1):3-14.
134. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(3):327-37.
135. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, et al. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*. 2001;12(18):4121-5.
136. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(12):2072-80.
137. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American journal of psychiatry*. 1999;156(5):675-82.
138. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;877(1):614-37.
139. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABAA receptor subunits in frontal cortical brain region. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(6):1478-85.

140. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental psychobiology*. 2010;52(7):671-90.
141. Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(8):963-72.
142. Schiepers O, Wichers M, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005;29(2):201-17.
143. Müller N, Schwarz M, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular psychiatry*. 2006;11(7):680-4.
144. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *The Lancet*. 2006;367(9504):29-35.
145. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(9):1630-3.
146. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(4):1319-24.
147. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, DeChant HK, et al. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA*. 1997;277(17):1362-8.
148. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):693-710.
149. Kaplan MJ, Klinetob NA. Childhood emotional trauma and chronic posttraumatic stress disorder in adult outpatients with treatment-resistant depression. *The Journal of nervous mental disease*. 2000;188(9):596-601.
150. Lara ME, Klein DN, Kasch K. Psychosocial predictors of the short-term course and outcome of major depression: A longitudinal study of a nonclinical sample with recent-onset episodes. *Journal of Abnormal Psychology*. 2000;109(4):644.
151. Freud S. Mourning and melancholia, *Standard Edition*, vol. 14. London: Hogarth. 1917.
152. Abraham K. A short study of the development of the libido in the light of mental disorders. *Selected Papers*. 1949.
153. Bibring E. The Mechanism of Depression. In: Greenacre P, editor. *Affective Disorders; Psychoanalytic Contributions to Their Study*. Oxford: International Universities Press; 1953. p. 13-48.
154. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*: Penguin; 1979.
155. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(10):1113-20.
156. Zobel A, Barkow K, Schulze-Rauschenbach S, Von Widdern O, Metten M, Pfeiffer U, et al. High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical system in healthy volunteers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;109(5):392-9.

157. Stahl SM, Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2013.
158. Ghaemi SN, Dalley S. The bipolar spectrum: conceptions and misconceptions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014;48(4):314-24.
159. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *American journal of psychiatry*. 1970;126(7):983-7.
160. Angst J. The aetiology and nosology of endogenous depressive psychoses: a genetic, sociological and clinical study. Springer, Berlin Heidelberg New York; 1966.
161. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. II. Childhood environment and precipitating factors. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. 1966;194:45.
162. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*. 1965;122(5):509-22.
163. Roth S, Kerr T. The concept of neurotic depression: a plea for reinstatement. *The Clinical Approach in Psychiatry*. 1994:339-68.
164. Akiskal HS. The bipolar spectrum: New concepts in Classification and Diagnosis: *Psychiatry*. The American Psychiatric Association. Annual Review. 1983.
165. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos A, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007;115:50-7.
166. Goldberg JF, Truman C. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar disorders*. 2003;5(6):407-20.
167. Ghaemi SN. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR\* D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disorders*. 2008;10(8):957-68.
168. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar disorders*. 2003;5(6):421-33.
169. Hirschfeld R, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003; 64(2), 161–174.
170. Mattisson C, Bogren M, Horstmann V, Munk-Jørgensen P, Nettelbladt P. The long-term course of depressive disorders in the Lundby Study. *Psychological Medicine*. 2007;37(6):883-91.
171. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *Journal of affective disorders*. 1983;5(2):115-28.
172. Kessing LV, Willer I, Andersen PK, Bukh JD. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar disorders*. 2017;19(5):324-35.
173. Bukh J, Andersen P, Kessing LV. Rates and predictors of remission, recurrence and conversion to bipolar disorder after the first lifetime episode of depression—a prospective 5-year follow-up study. *Psychological medicine*. 2016;46(6):1151-61.
174. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *The American journal of psychiatry*. 1995; 152(3), 385–390.

175. Holma KM, Melartin TK, Holma I, Isometsä ET. Predictors for switch from unipolar major depressive disorder to bipolar disorder type I or II: a 5-year prospective study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(8):1267-75.
176. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *Journal of Affective Disorders*. 2005;84(2-3):149-57.
177. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(1):40-8.
178. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar disorders*. 2008;10(1p2):144-52.
179. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D. The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *Journal of affective disorders*. 2000;59(3):217-24.
180. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Eysers K. *Melancholia: a disorder of movement and mood: a phenomenological and neurobiological review*: Cambridge University Press; 1996.
181. Vahip S, Kesebir S, Gönül A, Akdeniz F. The difference in the symptom profile of the bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disorders*. 2002;4:36.
182. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):225-31.
183. Patella AM, Jansen K, de Azevedo Cardoso T, de Mattos Souza LD, da Silva RA, da Cunha Coelho et al. Clinical features of differential diagnosis between unipolar and bipolar depression in a drug-free sample of young adults. *Journal of affective disorders*. 2019;243:103-7.
184. Nuñez NA, Comai S, Dumitrescu E, Ghabrash MF, Tabaka J, Saint-Laurent M, et al. Psychopathological and sociodemographic features in treatment-resistant unipolar depression versus bipolar depression: a comparative study. *BMC psychiatry*. 2018;18(1):68.
185. Ghaemi SN, Hsu DJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Goodwin FK. Bipolar spectrum disorder: a pilot study. *Psychopathology*. 2004;37(5):222-6.
186. Tondo L, Visioli C, Preti A, Baldessarini RJ. Bipolar disorders following initial depression: modeling predictive clinical factors. *Journal of affective disorders*. 2014;167:44-9.
187. Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of affective disorders*. 2005;84(2-3):209-17.
188. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition, text revision*. Arlington:2000.
189. Kendler KS, Eaves LJ, Walters EE, Neale MC, Heath AC, Kessler RC. The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(5):391-9.
190. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *Journal of affective disorders*. 2002;72(2):125-38.
191. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(5):497-502.

192. Redlich R, Almeida JR, Grotegerd D, Opel N, Kugel H, Heindel W, et al. Brain morphometric biomarkers distinguishing unipolar and bipolar depression: a voxel-based morphometry–pattern classification approach. *JAMA psychiatry*. 2014;71(11):1222-30.
193. Matsubara T, Matsuo K, Harada K, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, et al. Distinct and shared endophenotypes of neural substrates in bipolar and major depressive disorders. *PloS one*. 2016;11(12).
194. Cai Y, Liu J, Zhang L, Liao M, Zhang Y, Wang L, et al. Grey matter volume abnormalities in patients with bipolar I depressive disorder and unipolar depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Neuroscience bulletin*. 2015;31(1):4-12.
195. Wise T, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams T, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Molecular psychiatry*. 2017;22(10):1455-63.
196. Repple J, Meinert S, Grotegerd D, Kugel H, Redlich R, Dohm K, et al. A voxel-based diffusion tensor imaging study in unipolar and bipolar depression. *Bipolar disorders*. 2017;19(1):23-31.
197. Bürger C, Redlich R, Grotegerd D, Meinert S, Dohm K, Schneider I, et al. Differential abnormal pattern of anterior cingulate gyrus activation in unipolar and bipolar depression: an fMRI and pattern classification approach. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(7):1399-408.
198. Grotegerd D, Stuhrmann A, Kugel H, Schmidt S, Redlich R, Zwanzger P, et al. Amygdala excitability to subliminally presented emotional faces distinguishes unipolar and bipolar depression: an fMRI and pattern classification study. *Human brain mapping*. 2014;35(7):2995-3007.
199. Almeida JR, Versace A, Hassel S, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):414-21.
200. Bertocci M, Bebko G, Mullin B, Langenecker S, Ladouceur C, Almeida J, et al. Abnormal anterior cingulate cortical activity during emotional n-back task performance distinguishes bipolar from unipolar depressed females. *Psychological medicine*. 2012;42(7):1417-28.
201. Diler RS, Pan LA, Segreti A, Ladouceur CD, Forbes E, Cela SR, et al. Differential anterior cingulate activity during response inhibition in depressed adolescents with bipolar and unipolar major depressive disorder. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;23(1):10.
202. Rive MM, Koeter MW, Veltman DJ, Schene AH, Ruhé HG. Visuospatial planning in unmedicated major depressive disorder and bipolar disorder: distinct and common neural correlates. *Psychological medicine*. 2016;46(11):2313-28.
203. Goya-Maldonado R, Brodmann K, Keil M, Trost S, Dechent P, Gruber O. Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks. *Human brain mapping*. 2016;37(2):808-18.
204. Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D, Witte J, Pencina M, Flynn M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). *Psychotherapy and psychosomatics*. 2012;81(2):87-97.
205. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T 3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\* D report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(9):1519-30.
206. Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Current opinion in psychiatry*. 2011;24(1):10-7.

207. Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatric Services*. 2008;59(10):1175-83.
208. Vahip S. Bipolar Depresyonda Antidepresan Kullanımı: İki Ucu Keskin Bıçak mı? In: Vahip S, editor. *Tanıdan Sağaltıma Bipolar Depresyon*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2012. p. 49-60.
209. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(6):906-12.
210. Möller H-J, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *Journal of affective disorders*. 2001;67(1-3):141-6.
211. Bottlender R, Rudolf D, Jäger M, Strauss A, Möller H-J. Are bipolar I depressive patients less responsive to treatment with antidepressants than unipolar depressive patients? Results from a case control study. *European psychiatry*. 2002;17(4):200-5.
212. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB, et al. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(10):1472.
213. Serretti A, Artioli P, Zanardi R, Rossini D. Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(5):751-7.
214. Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(6):539-44.
215. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *The American journal of psychiatry*. 1995.
216. Vahip S, Isman D, Aldemir E, Ozden M, Daglitz G, Akdeniz F, et al. Manic switch in hospitalized bipolar depressive patients: 5 year data. *Bipolar Disorders*. 2006;8:41.
217. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(9):1537-47.
218. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
219. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;64:101-33.
220. Fox N, Growdon JH. Biomarkers and surrogates. *NeuroRx*. 2004;1(2):181.
221. Beauchaine T. The role of biomarkers and endophenotypes in prevention and treatment of psychopathological disorders. *Biomarkers in Medicine* 3, 1–3. 2009.
222. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(10):1765-81.
223. Lakhan SE, Vieira K, Hamlat E. Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse. *International archives of medicine*. 2010;3(1):1.

224. Hacimusalar Y, Eşel E. Suggested biomarkers for major depressive disorder. *Archives of Neuropsychiatry*. 2018;55(3):280.
225. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2015;174:432-40.
226. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):88-109.
227. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(2):133-42.
228. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(2):261-5.
229. Gervasoni N, Aubry J-M, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology*. 2005;51(4):234-8.
230. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *Journal of psychiatric research*. 2009;43(15):1200-4.
231. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *European Neuropsychopharmacology*. 2009;19(5):349-55.
232. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Current opinion in psychiatry*. 2013;26(1):47-53.
233. Breitenstein B, Scheuer S, Holsboer F. Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? *Drug discovery today*. 2014;19(5):539-61.
234. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):495-502.
235. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
236. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibel L, Kordon A, et al. Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*. 2006;59(7):667-71.
237. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452-9.
238. Hestad KA, Tønseth S, Støen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *The journal of ECT*. 2003;19(4):183-8.
239. Karlović D, Serretti A, Vrkić N, Martinac M, Marčinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry research*. 2012;198(1):74-80.
240. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(5):1284-90.

241. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of affective disorders*. 2001;64(1):43-51.
242. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of medical research*. 2007;38(2):247-52.
243. Brett Lloyd R, B Nemeroff C. The role of corticotropin-releasing hormone in the pathophysiology of depression: therapeutic implications. *Current topics in medicinal chemistry*. 2011;11(6):609-17.
244. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of psychiatric research*. 1994;28(4):341-56.
245. Kunugi H, Hori H, Ogawa S. Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2015;69(10):597-608.
246. Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current psychiatry reports*. 2010;12(6):539-46.
247. Redei EE, Mehta NS. The promise of biomarkers in diagnosing major depression in primary care: the present and future. *Current psychiatry reports*. 2015;17(8):64.
248. Young JJ, Silber T, Bruno D, Galatzer-Levy IR, Pomara N, Marmar CR. Is there progress? An overview of selecting biomarker candidates for major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry*. 2016;7:72.
249. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(4):239-58.
250. Licinio J, Dong C, Wong M-L. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(5):488-96.
251. Perlis RH, Fijal B, Adams DH, Sutton VK, Trivedi MH, Houston JP. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):785-91.
252. Dunlop BW, Mayberg HS. Neuroimaging-based biomarkers for treatment selection in major depressive disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2014;16(4):479.
253. Arnone D, McKie S, Elliott R, Juhász G, Thomas E, Downey D, et al. State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular psychiatry*. 2013;18(12):1265-72.
254. Graham J, Salimi-Khorshidi G, Hagan C, Walsh N, Goodyer I, Lennox B, et al. Meta-analytic evidence for neuroimaging models of depression: state or trait? *Journal of affective disorders*. 2013;151(2):423-31.
255. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry investigation*. 2010;7(4):243.
256. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(8):995-1004.
257. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience letters*. 2006;398(3):215-9.

258. de Oliveira GS, Ceresér KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*. 2009;43(14):1171-4.
259. Grande I, Kapczinski F, Stertz L, Colpo GD, Kunz M, Cereser KM, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor changes along treatment with extended release quetiapine during acute mood episodes: an open-label trial in drug-free patients with bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(11):1511-4.
260. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early-vs. late-stage bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(4):447-58.
261. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013;47(4):321-32.
262. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, Kim H, Park S-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007;104(1-3):91-5.
263. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *Journal of affective disorders*. 2006;90(2-3):263-7.
264. Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(4):395-407.
265. Goldstein BI, Collinger KA, Lotrich F, Marsland AL, Gill M-K, Axelson DA, et al. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2011;21(5):479-84.
266. Sussulini A, Dihazi H, Banzato CEM, Arruda MAZ, Stühmer W, Ehrenreich H, et al. Apolipoprotein A-I as a candidate serum marker for the response to lithium treatment in bipolar disorder. *Proteomics*. 2011;11(2):261-9.
267. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *Journal of affective disorders*. 2012;141(1):1-10.
268. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of affective disorders*. 2008;107(1-3):89-94.
269. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2006;7(1):51-5.
270. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(3):697-702.
271. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Cunha AB, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(6):523-9.
272. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(2):156-61.

273. Sklar P, Ripke S, Scott L, Andreassen O, Cichon S, Craddock N. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet.* 2011;43:977-83.
274. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biological psychiatry.* 2011;69(4):326-35.
275. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry.* 2008;65(9):1017-32.
276. Gootjes L, Teipel S, Zebuhr Y, Schwarz R, Leinsinger G, Scheltens P, et al. Regional distribution of white matter hyperintensities in vascular dementia, Alzheimer's disease and healthy aging. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2004;18(2):180-8.
277. Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Lee AD, Leow AD, Townsend J, et al. Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport.* 2008;19(2):221.
278. Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, Zajac-Benitez C, Quiroz JA, Uhde TW, et al. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry.* 2009;70(5):699-705.
279. Scammell TE, Winrow CJ. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annual review of pharmacology and toxicology.* 2011;51:243-66.
280. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1999;289(1):219-23.
281. Nishino S. The hypocretin/orexin receptor: therapeutic prospective in sleep disorders. *Expert opinion on investigational drugs.* 2007;16(11):1785-97.
282. Blanco M, López M, García-Caballero Ts, Gallego Ra, Vázquez-Boquete An, Morel G, et al. Cellular localization of orexin receptors in human pituitary. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001;86(7):3444-7.
283. Mazzocchi G, Malendowicz L, Gottardo L, Aragona F, Nussdorfer G. Orexin A stimulates cortisol secretion from human adrenocortical cells through activation of the adenylate cyclase-dependent signaling cascade. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001;86(2):778-82.
284. Shariq AS, Rosenblat JD, Alageel A, Mansur RB, Rong C, Ho RC, et al. Evaluating the role of orexins in the pathophysiology and treatment of depression: A comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2019;92:1-7.
285. Yamuy J, Fung SJ, Xi M, Chase MH. Hypocretinergic control of spinal cord motoneurons. *Journal of Neuroscience.* 2004;24(23):5336-45.
286. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Frontiers in behavioral neuroscience.* 2013;7:28.
287. Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, De Lecea L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature.* 2007;450(7168):420-4.
288. Berridge CW, España RA. Hypocretins: waking, arousal, or action? *Neuron.* 2005;46(5):696-8.

289. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Archives of neurology*. 2002;59(10):1553-62.
290. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2001;50(3):381-8.
291. Mignot E. A commentary on the neurobiology of the hypocretin/orexin system. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(1):S5-S13.
292. Ito N, Yabe T, Gamo Y, Nagai T, Oikawa T, Yamada H, et al. Icv administration of orexin-A induces an antidepressive-like effect through hippocampal cell proliferation. *Neuroscience*. 2008;157(4):720-32.
293. Arendt DH, Ronan PJ, Oliver KD, Callahan LB, Summers TR, Summers CH. Depressive behavior and activation of the orexin/hypocretin system. *Behavioral neuroscience*. 2013;127(1):86.
294. Kim T-K, Kim J-E, Park J-Y, Lee J-E, Choi J, Kim H, et al. Antidepressant effects of exercise are produced via suppression of hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone in the basolateral amygdala. *Neurobiology of disease*. 2015;79:59-69.
295. Lutter M, Krishnan V, Russo SJ, Jung S, McClung CA, Nestler EJ. Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(12):3071-5.
296. Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Manaye K. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression. *Neuropeptides*. 2007;41(5):329-37.
297. Brundin L, Björkqvist M, Petersén Å, Träskman-Bendz L. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2007;17(9):573-9.
298. Schmidt FM, Arendt E, Steinmetzer A, Bruegel M, Kratzsch J, Strauß M, et al. CSF-hypocretin-1 levels in patients with major depressive disorder compared to healthy controls. *Psychiatry research*. 2011;190(2-3):240-3.
299. Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM, et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biological psychiatry*. 2003;54(2):96-104.
300. Schmidt FM, Brügel M, Kratzsch J, Strauß M, Sander C, Baum P, et al. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) levels in mania compared to unipolar depression and healthy controls. *Neuroscience letters*. 2010;483(1):20-2.
301. Tsuchimine S, Hattori K, Ota M, Hidese S, Teraishi T, Sasayama D, et al. Reduced plasma orexin-A levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2019;15:2221.
302. Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, et al. Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *Journal of affective disorders*. 2017;220:57-61.
303. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TK, Hermens DF, Scott EM, et al. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *Journal of affective disorders*. 2013;145(2):260-3.
304. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-60.

305. Menyhért J, Wittmann G, Hrabovszky E, Szilávik N, Keller É, Tschöp M, et al. Distribution of ghrelin-immunoreactive neuronal networks in the human hypothalamus. *Brain research*. 2006;1125(1):31-6.
306. Guan X-M, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Molecular brain research*. 1997;48(1):23-9.
307. Kluge M, Schüssler P, Zuber V, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin administered in the early morning increases secretion of cortisol and growth hormone without affecting sleep. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(3):287-92.
308. Kluge M, Schussler P, Uhr M, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(8):3202-5.
309. Kluge M, Uhr M, Bleninger P, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin suppresses secretion of FSH in males. *Clinical endocrinology*. 2009;70(6):920-3.
310. Brunetti L, Recinella L, Orlando G, Michelotto B, Di Nisio C, Vacca M. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *European journal of pharmacology*. 2002;454(2-3):189-92.
311. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707-9.
312. Kern A, Albarran-Zeckler R, Walsh HE, Smith RG. Apo-ghrelin receptor forms heteromers with DRD2 in hypothalamic neurons and is essential for anorexigenic effects of DRD2 agonism. *Neuron*. 2012;73(2):317-32.
313. Jiang H, Betancourt L, Smith RG. Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor/dopamine receptor subtype 1 heterodimers. *Molecular endocrinology*. 2006;20(8):1772-85.
314. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. Preclinical study: ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addiction biology*. 2007;12(1):6-16.
315. Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, Levine AS. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*. 2005;26(11):2274-9.
316. Aydin S. Discovery of ghrelin hormone: research and clinical applications. *Turk J Biochem*. 2007;32:76-89.
317. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology*. 2007;148(5):2355-62.
318. Carlini VP, Monzón MaE, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;299(5):739-43.
319. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Fujimiya M, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology*. 2001;74(3):143-7.
320. Kanehisa M, Akiyoshi J, Kitaichi T, Matsushita H, Tanaka E, Kodama K, et al. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(8):1403-7.

321. Atmaca M, Tezcan E, Parmaksiz S, Saribas M, Ozler S, Ustundag B. Serum ghrelin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology*. 2006;54(1):59-63.
322. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature neuroscience*. 2008;11(7):752-3.
323. Ishitobi Y, Kohno K, Kanehisa M, Inoue A, Imanaga J, Maruyama Y, et al. Serum ghrelin levels and the effects of antidepressants in major depressive disorder and panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2012;66(3):185-92.
324. Kluge M, Schüssler P, Schmid D, Uhr M, Kleyer S, Yassouridis A, et al. Ghrelin plasma levels are not altered in major depression. *Neuropsychobiology*. 2009;59(4):199-204.
325. Barim AO, Aydin S, Colak R, Dag E, Deniz O, Sahin İ. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clinical biochemistry*. 2009;42(10-11):1076-81.
326. Ozsoy S, Besirli A, Abdulrezzak U, Basturk M. Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry investigation*. 2014;11(2):167.
327. Tunçel ÖK, Akbaş S, Bilgici B. Increased ghrelin levels and unchanged adipocytokine levels in major depressive disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2016;26(8):733-9.
328. Matsuo K, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, Egashira K, Matsubara T, et al. Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder. *Brain research*. 2012;1473:185-92.
329. Mills JG, Larkin TA, Deng C, Thomas SJ. Weight gain in Major Depressive Disorder: Linking appetite and disordered eating to leptin and ghrelin. *Psychiatry research*. 2019;279:244-51.
330. Cerit H, Christensen K, Moondra P, Klibanski A, Goldstein JM, Holsen LM. Divergent associations between ghrelin and neural responsivity to palatable food in hyperphagic and hypophagic depression. *Journal of affective disorders*. 2019;242:29-38.
331. Kurt E, Guler O, Serteser M, Cansel N, Ozbulut O, Altınbaş K, et al. The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders. *Neuroscience letters*. 2007;426(1):49-53.
332. Tunçel ÖK, Sarısoy G, Bilgici B, Pazvantoğlu O, Çetin E, Tunçel EK. Adipocytokines and ghrelin level of bipolar patients from manic episode to euthymic episode. *Nordic journal of psychiatry*. 2018;72(2):150-6.
333. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*. 1982;296(5858):659-60.
334. Sundler F, Håkanson R, Ekblad E, Uddman R, Wahlestedt C. Neuropeptide Y in the peripheral adrenergic and enteric nervous systems. *International review of cytology*. 102: Elsevier; 1986. p. 243-69.
335. Allen J, Adrian T, Polak J, Bloom S. Neuropeptide Y (NPY) in the adrenal gland. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 1983;9(2):559-63.
336. Heilig M, Widerlöv E. Neuropeptide Y: an overview of central distribution, functional aspects, and possible involvement in neuropsychiatric illnesses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1990;82(2):95-114.
337. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *European journal of pharmacology*. 2003;463(1-3):235-72.

338. Dumont Y, Jacques D, Bouchard P, Quirion R. Species differences in the expression and distribution of the neuropeptide Y Y1, Y2, Y4, and Y5 receptors in rodents, guinea pig, and primates brains. *Journal of Comparative Neurology*. 1998;402(3):372-84.
339. Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A, Ehnvall A, Mottagui-Tabar S, Sjögren M, et al. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *Journal of psychiatric research*. 2004;38(2):113-21.
340. Zukowska-Grojec Z, Wahlestedt C. Origin and actions of neuropeptide Y in the cardiovascular system. *The biology of neuropeptide Y and related peptides*: Springer; 1993. p. 315-88.
341. Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;771(1):1-18.
342. Cohen H, Liu T, Kozlovsky N, Kaplan Z, Zohar J, Mathé AA. The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):350-63.
343. Miragaia AS, de Oliveira Wertheimer GS, Consoli AC, Cabbia R, Longo BM, Girardi CE, et al. Maternal deprivation increases anxiety-and depressive-like behaviors in an age-dependent fashion and reduces neuropeptide Y expression in the amygdala and hippocampus of male and female young adult rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018;12:159.
344. Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, Quirion R. The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(5):615-24.
345. Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, Baker GB, Quirion R. Role of serotonin (5-HT) in the antidepressant-like properties of neuropeptide Y (NPY) in the mouse forced swim test. *Peptides*. 2005;26(8):1394-400.
346. Stogner KA, Holmes PV. Neuropeptide-Y exerts antidepressant-like effects in the forced swim test in rats. *European journal of pharmacology*. 2000;387(2):R9-R10.
347. Madsen T, Greisen M, Nielsen S, Bolwig T, Mikkelsen J. Electroconvulsive stimuli enhance both neuropeptide Y receptor Y1 and Y2 messenger RNA expression and levels of binding in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2000;98(1):33-9.
348. Heilig M, Wahlestedt C, Ekman R, Widerlöv E. Antidepressant drugs increase the concentration of neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in the rat brain. *European journal of pharmacology*. 1988;147(3):465-7.
349. Vázquez-León P, Mendoza-Ruiz LG, Ramírez-San Juan E, Chamorro-Cevallos GA, Miranda-Páez A. Analgesic and anxiolytic effects of [Leu31, Pro34]-neuropeptide Y microinjected into the periaqueductal gray in rats. *Neuropeptides*. 2017;66:81-9.
350. Serova L, Laukova M, Alaluf L, Pucillo L, Sabban E. Intranasal neuropeptide Y reverses anxiety and depressive-like behavior impaired by single prolonged stress PTSD model. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(1):142-7.
351. Gjerris A, Widerlöv E, Werdelin L, Ekman R. Cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y in depressed patients and in controls. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1992;17(1):23.
352. Hou C, Jia F, Liu Y, Li L. CSF serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid and neuropeptide Y levels in severe major depressive disorder. *Brain research*. 2006;1095(1):154-8.
353. Irwin M, Brown M, Patterson T, Hauger R, Mascovich A, Grant I. Neuropeptide Y and natural killer cell activity: findings in depression and Alzheimer caregiver stress. *The FASEB journal*. 1991;5(15):3100-7.

354. Soleimani L, Oquendo MA, Sullivan GM, Mathé AA, Mann JJ. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y levels in major depression and reported childhood trauma. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(1):pyu023.
355. Hashimoto H, Onishi H, Koide S, Toshihiro K, Yamagami S. Plasma neuropeptide Y in patients with major depressive disorder. *Neuroscience letters*. 1996;216(1):57-60.
356. Czermak C, Hauger R, Drevets WC, Luckenbaugh DA, Geraci M, Charney DS, et al. Plasma NPY concentrations during tryptophan and sham depletion in medication-free patients with remitted depression. *Journal of affective disorders*. 2008;110(3):277-81.
357. Xie R, Xie H, Krewski D, He G. Plasma concentrations of neurotransmitters and postpartum depression. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;43(3):274-81.
358. Ozsoy S, Eker OO, Abdulrezzak U. The effects of antidepressants on neuropeptide Y in patients with depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(01):26-31.
359. El Khoury A, Mathé AA. Neuropeptide y in euthymic lithium-treated women with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 2004;50(3):239-43.
360. Sandberg JV, Jakobsson J, Pålsson E, Landén M, Mathé AA. Low neuropeptide Y in cerebrospinal fluid in bipolar patients is associated with previous and prospective suicide attempts. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(12):1907-15.
361. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23(1):56.
362. Williams JBW. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(8):742-7.
363. Akdemir A, Türkçapar M, Örsel S, Demirergi N, Dag I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*. 2001;42(2):161-5.
364. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
365. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan IJS, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breathing*. 2008;12(2):161-8.
366. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Journal of psychosomatic research*. 1985;29(1):71-83.
367. Tholin S, Rasmussen F, Tynelius P, Karlsson J. Genetic and environmental influences on eating behavior: the Swedish Young Male Twins Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(3):564-9.
368. Karakus S, Yildirim H, Buyukozturk S. Adaptation of three factor eating questionnaire (TFEQ-R21) into Turkish culture: a validity and reliability study. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2016;15(3):229.
369. Cull JG, Gill WS. Suicide probability scale (SPS). Los Angeles: Western Psychological Services. 1989.
370. Eskin M. Adolescents' attitudes toward suicide, and a suicidal peer: A comparison between Swedish and Turkish high school students. *Scandinavian journal of psychology*. 1995;36(2):201-7.
371. Atlı Z, Eskin M, Dereboy Ç. İntihar Olasılığı Ölçeğinin (İÖÖ) klinik örnekleme geçerlik ve güvenilirliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2009;12(3):111-24.

372. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008;23(7):571-85.
373. van Strien T, Konttinen H, Homberg JR, Engels RC, Winkens LH. Emotional eating as a mediator between depression and weight gain. *Appetite*. 2016;100:216-24.
374. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, et al. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(20):11696-701.
375. Blanco C, Vesga-López O, Stewart JW, Liu S-M, Grant BF, Hasin DS. Prevalence, correlates, comorbidity and treatment-seeking among individuals with a lifetime major depressive episode with and without atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(2):224.
376. Privitera GJ, Misenheimer ML, Doraiswamy PM. From weight loss to weight gain: appetite changes in major depressive disorder as a mirror into brain-environment interactions. *Frontiers in psychology*. 2013;4:873.
377. Strawn JR, Pyne-Geithman GJ, Ekhtor NN, Horn PS, Uhde TW, Shutter LA, et al. Low cerebrospinal fluid and plasma orexin-A (hypocretin-1) concentrations in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(7):1001-7.
378. Hori H, Koga N, Hidese S, Nagashima A, Kim Y, Higuchi T, et al. 24-h activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *Journal of psychiatric research*. 2016;77:27-34.
379. Pinar M, Gulsun M, Tasci I, Erdil A, Bolu E, Acikel C, et al. Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(1):135-9.
380. Schmid DA, Wichniak A, Uhr M, Ising M, Brunner H, Held K, et al. Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(4):832-44.
381. Liu J, Prudom CE, Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Johnson ML, et al. Novel ghrelin assays provide evidence for independent regulation of ghrelin acylation and secretion in healthy young men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1980-7.
382. Espelund U, Hansen TK, Højlund K, Beck-Nielsen H, Clausen JT, Hansen BS, et al. Fasting unmasks a strong inverse association between ghrelin and cortisol in serum: studies in obese and normal-weight subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(2):741-6.
383. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(12):5747-52.
384. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):106-10.
385. Stip E, Lungu O, Anselmo K, Letourneau G, Mendrek A, Stip B, et al. Neural changes associated with appetite information processing in schizophrenic patients after 16 weeks of olanzapine treatment. *Translational psychiatry*. 2012;2(6):e128-e.
386. Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology*. 2005;65(11):1808-9.

387. Widerlöv E, Lindström L, Wahlestedt C, Ekman R. Neuropeptide Y and peptide YY as possible cerebrospinal fluid markers for major depression and schizophrenia, respectively. *Journal of psychiatric research*. 1988;22(1):69-79.
388. Martinez JM, Garakani A, Yehuda R, Gorman JM. Proinflammatory and “resiliency” proteins in the CSF of patients with major depression. *Depression and anxiety*. 2012;29(1):32-8.
389. Nikisch G, Ågren H, Eap CB, Czernik A, Baumann P, Mathé AA. Neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in CSF mark response to antidepressive treatment with citalopram. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005;8(3):403-10.
390. Nikisch G, Mathé AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *European Psychiatry*. 2008;23(5):356-9.
391. Baker DG, Bertram TM, Patel PM, Barkauskas DA, Clopton P, Patel S, et al. Characterization of cerebrospinal fluid (CSF) and plasma NPY levels in normal volunteers over a 24-h timeframe. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(10):2378-82.
392. Dötsch J, Adelmann M, Englaro P, Dötsch A, Hänze J, Blum W, et al. Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *Journal of the neurological sciences*. 1997;151(2):185-8.
393. Tural U, Iosifescu DV. Neuropeptide Y in PTSD, MDD, and chronic stress: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroscience Research*. 2020;98(5):950-63.
394. Valdez GR, Koob GF. Allostasis and dysregulation of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y systems: implications for the development of alcoholism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004;79(4):671-89.
395. Britton KT, Akwa Y, Spina MG, Koob GF. Neuropeptide Y blocks anxiogenic-like behavioral action of corticotropin-releasing factor in an operant conflict test and elevated plus maze. *Peptides*. 2000;21(1):37-44.
396. Whitworth JA, Williamson PM, Brown MA, Morris MJ. Neuropeptide Y in cortisol-induced hypertension in male volunteers. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 1994;21(5):435-8.
397. Mathé A, Jousisto-Hanson J, Stenfors C, Theodorsson E. Effect of lithium on tachykinins, calcitonin gene-related peptide, and neuropeptide Y in rat brain. *Journal of neuroscience research*. 1990;26(2):233-7.
398. Zachrisson O, Mathé AA, Stenfors C, Lindefors N. Region-specific effects of chronic lithium administration on neuropeptide Y and somatostatin mRNA expression in the rat brain. *Neuroscience letters*. 1995;194(1-2):89-92.
399. Caberlotto L, Hurd YL. Reduced neuropeptide Y mRNA expression in the prefrontal cortex of subjects with bipolar disorder. *Neuroreport*. 1999;10(8):1747-50.
400. Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, Orsulak PJ, Parker Jr CR, Weissenburger JE, et al. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 1996;57(10):470.
401. Sommer WH, Lidström J, Sun H, Passer D, Eskay R, Parker SC, et al. Human NPY promoter variation rs16147: T> C as a moderator of prefrontal NPY gene expression and negative affect. *Human mutation*. 2010;31(8):E1594-E608.
402. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(4):473.
403. von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Grosshans M, Fink T, et al. Involvement of orexin in the regulation of stress, depression and reward in alcohol dependence. *Hormones and behavior*. 2011;60(5):644-50.

404. McKenzie DP, Clarke DM, Forbes AB, Sim MR. Pessimism, worthlessness, anhedonia, and thoughts of death identify DSM–IV major depression in hospitalized, medically ill patients. *Psychosomatics*. 2010;51(4):302-11.
405. Wakefield JC, Schmitz M. Feelings of worthlessness during a single complicated major depressive episode predict postremission suicide attempt. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016;133(4):257-65.
406. Brundin L, Björkqvist M, Träskman-Bendz L, Petersén Å. Increased orexin levels in the cerebrospinal fluid the first year after a suicide attempt. *Journal of affective disorders*. 2009;113(1-2):179-82.
407. Pålhagen S, Qi H, Mårtensson B, Wålinder J, Granérus A-K, Svenningsson P. Monoamines, BDNF, IL-6 and corticosterone in CSF in patients with Parkinson's disease and major depression. *Journal of neurology*. 2010;257(4):524-32.
408. Dalal M, Schuld A, Pollmächer T. Lower CSF orexin A (hypocretin-1) levels in patients with schizophrenia treated with haloperidol compared to unmedicated subjects. *Molecular psychiatry*. 2003;8(10):836-7.
409. Basoglu C, Oner O, Gunes C, Semiz UB, Ates AM, Algul A, et al. Plasma orexin A, ghrelin, cholecystokinin, visfatin, leptin and agouti-related protein levels during 6-week olanzapine treatment in first-episode male patients with psychosis. *International clinical psychopharmacology*. 2010;25(3):165-71.
410. Wang H-Y, Long J, Chi Y-J, Wang Y, Nie L. Effects of Topamax on Changes of Weight and Levels of Serum Gastrin and Expression of Orexin in Hypothalamus of Pentetruzole Induced Epileptic Rats. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*. 2009;2009(24):16.
411. Çikrikler HI, Kotan D, Yücel M, Ceylan M, Çiftçi GG, Bayraktutan ÖF, et al. The Role of Orexin-A Levels in Epileptic Seizure. *Neuroscience Letters*. 2020:135097.
412. Rejdak K, Papuć E, Grieb P, Stelmasiak Z. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) in patients after repetitive generalized tonic–clonic seizures. *Epilepsia*. 2009;50(6):1641-4.

## 7. ÖZET

Günümüzde halen unipolar ve bipolar depresyonu olan hastalar net bir biçimde ayrıştırılamamaktadır. Açık mani ya da hipomani dönemi olmayan hastalara unipolar depresyon tanısı konmakta, sonuçta hastalar hem antidepresan tedavilerden yeterli yarar görmemekte hem de manik kayma ve döngü hızlanması gibi sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bipolar ve unipolar depresyonun karşılaştırıldığı birçok çalışmada bipolar depresyon hastalarında hipersomni, hiperfaji gibi atipik vejetatif özelliklerin ve intihar riskinde artışın daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu vejetatif işlevlerin regülasyonunda ORX-A, GRL ve NPY gibi nöropeptitler görev almaktadır. Ayrıca bu peptitler intihar riskinde artış ile de ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada her iki hasta grubu major depresif dönemde nöropeptit düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya 45 yineleyen unipolar depresyon, 24 bipolar depresyon ve 36 sağlıklı kontrol alınmıştır. Gruplar hem serum ORX-A, GRL ve NPY düzeyleri açısından hem de atipik vejetatif işlevler ve artmış intihar riskiyle ilgili Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Epworth Uykululuk Skalası, Üç Faktörlü Yeme Ölçeği ve İntihar Olasılığı Ölçeği puanları açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışma sonucunda hem unipolar depresyon hastalarında hem de bipolar depresyon hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük serum ORX-A, GRL ve NPY düzeyleri elde edilmiştir. Depresyon grupları arasında ise sadece serum NPY düzeyleri açısından farklılık ortaya çıkmıştır. Ölçekler açısından değerlendirildiğinde ise bipolar depresyon grubunda unipolar depresyon

hastalarına göre emosyonel yeme, retardasyon ve iş ile aktivitelerde bozulma puanları daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak bipolar depresyon grubunda unipolar depresyon hastalarına göre daha düşük serum NPY düzeyleri elde edilmiştir. Bunun bipolar depresyon grubunda hipotalamo- pituiter-adrenal aks fizyolojisinde daha fazla bozulmayla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak her iki depresyon formunun sonuçta hem atipik vejetatif işlevler, intihar riski hem de serum biyobelirteç düzeyleri açısından önemli düzeyde farklılık oluşturmaması nedeniyle Kraepelin'in öngördüğü gibi bu iki klinik durumun aynı hastalık formunun varyantları olabileceği düşünülmüştür. Sonuçların genellenebilmesi için daha geniş örneklemede her iki hasta grubunda farklı depresyon alt tiplerinde serum nöropeptit düzeylerinin ve atipik vejetatif işlevlerin incelenmesi gerektiği düşünülmüştür.

## 8. SUMMARY

Currently, patients with unipolar and bipolar depression cannot be clearly differentiated. Patients who do not have an obvious mania or hypomania period are misdiagnosed unipolar depression, as a result, patients do not benefit from antidepressant treatments as well as occurs manic shifts and cycle acceleration. It is known in many studies comparing bipolar and unipolar depression, atypical vegetative features such as hypersomnia, hyperphagia, and increased risk of suicide are more common in patients with bipolar depression. Neuropeptides such as ORX-A, GRL, and NPY are involved in the regulation of these vegetative functions. In addition, these peptides have been associated with an increased risk of suicide. In this study, both patient groups were compared in terms of neuropeptide levels in the major depressive episode.

45 patients with recurrent unipolar depression, 24 patients with bipolar depression, and 36 healthy controls were included in the study. The groups were compared in terms of serum ORX-A, GRL, and NPY levels, as well as the Hamilton Depression Rating Scale, Epworth Sleepiness Scale, Three-Factor Eating Questionnaire, and Suicide Probability Scale scores related to atypical vegetative functions and increased suicide risk.

As a result of the study, lower serum ORX-A, GRL, and NPY levels were obtained in both unipolar depression patients and bipolar depression patients compared to the control group. There was a difference between depression groups only in terms of serum NPY levels. When evaluated in terms of scales; emotional eating, retardation, and impaired functionality associated work and activity scores were higher in the bipolar depression group than unipolar depression patients.

As a result, lower serum NPY levels were obtained in the bipolar depression group compared to unipolar depression patients. This was thought to be related to more impairment in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis physiology in the bipolar depression group. However, since both forms of depression did not significantly differ in terms of both atypical vegetative functions, suicide risk, and serum biomarker levels, these two clinical states were thought to be variants of the same disease form as predicted by Kraepelin. To be able to generalize the results, it is thought that serum neuropeptide levels and atypical vegetative functions should be examined in different subtypes of depression in a larger sample.

## 9. EKLER

### 9.1.Sosyodemografik Veri Formu

|                                           |  |                                                      |  |
|-------------------------------------------|--|------------------------------------------------------|--|
| Adı- Soyadı                               |  | Yaş                                                  |  |
| Medeni Durumu                             |  | Cinsiyet                                             |  |
| Çalışma Durumu                            |  | Eğitim Düzeyi                                        |  |
| Kimlerle Yaşıyor                          |  | Yaşadığı Yer                                         |  |
| Ek Tıbbi rahatsızlıkları                  |  |                                                      |  |
| Aldığı İlaçlar                            |  |                                                      |  |
| Psikiyatrik Tanı                          |  |                                                      |  |
| Aldığı Psikotrop Tedaviler                |  |                                                      |  |
| Sigara                                    |  | Alkol                                                |  |
| Madde                                     |  | İntihar Eğilimi                                      |  |
| Hastalık başlangıç yaşı                   |  | Yatış öyküsü                                         |  |
| Belirtiler ne kadar süredir var?          |  | Ailede ruhsal hastalık öyküsü                        |  |
| BAB hastaları için                        |  |                                                      |  |
| Bipolar Tipi                              |  | Psikotik Mani öyküsü (varsa kaç kez)                 |  |
| Psikotik Depresyon öyküsü (varsa kaç kez) |  | Postpartum hastalık öyküsü (sadece kadın hastalarda) |  |
| Somatik Sağaltım Öyküsü                   |  |                                                      |  |
| YDB hastaları için                        |  |                                                      |  |
| Psikotik Depresyon öyküsü (varsa kaç kez) |  | Postpartum hastalık öyküsü (sadece kadın hastalarda) |  |
| Somatik Sağaltım Öyküsü                   |  |                                                      |  |

## 9.2.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Tarih: .....

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

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

### 2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

### 3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

### 4) Uykuya dalamamak

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

### 5) Geceyarısı uyanmak

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

### 6) Sabah erken uyanmak

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

**7) Çalışma ve aktiviteler**

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

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

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

**9) Ajitasyon**

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

**10) Psikik anksiyete**

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

**11) Somatik anksiyete**

- 0- Yok
  - 1- Hafif
  - 2- Ilımlı
  - 3- Şiddetli
  - 4- Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

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

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

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

**12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal**

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

**13) Somatik semptomlar- Genel**

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

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

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

**15) Hipokondriaklık**

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

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

- A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
  - 0- Kilo kaybı yok.
  - 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
  - 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
- B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
  - 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
  - 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

**17) Durumu hakkında görüşü**

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklim, kötü yiyecekler, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahat ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

**Toplam HAM-D skoru:**

### 9.3.Üç Faktörlü Yeme Ölçeği

**Açıklama:** Bu bölüm yeme alışkanlıkları ve açlık hisleri ile ilgili ifadeler ve sorular içermektedir. Her ifadeyi dikkatlice okuyup size en uygun olan seçeneği işaretleyiniz.

|    |                                                                                                                                                     | Kesinlikle yanlış | Çoğunlukla yanlış | Çoğunlukla doğru | Kesinlikle doğru |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 1  | Kilomu kontrol etmek için bilerek küçük porsiyonlarda yemek yemeği tercih ederim.                                                                   | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 2  | Endişeli hissettiğimde yemek yemeğe başlarım.                                                                                                       | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 3  | Bazen yemeğe başladığımda, kendimi durduramayacak gibi olurum.                                                                                      | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 4  | Kendimi üzgün hissettiğimde çoğu zaman gereğinden fazla yerim.                                                                                      | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 5  | Bazı yiyecekleri beni şişmanlattığı için yemiyorum.                                                                                                 | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 6  | Yemek yiyen birisi ile birlikteyken genelde benim de yeme isteğim uyanır.                                                                           | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 7  | Stresli veya gergin olduğumda, çoğu zaman yeme ihtiyacı hissederim.                                                                                 | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 8  | Çoğu zaman öylesine acıkırım ki midemi dipsiz bir kuyu gibi hissederim.                                                                             | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 9  | Her zaman öyle aç olurum ki tabağımdaki yemeği bitirmeden durmak benim için zor olur.                                                               | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 10 | Kendimi yalnız hissettiğimde, kendimi yemek yiyerek teselli ediyorum.                                                                               | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 11 | Kilo almaktan kaçınmak için öğünlerde yediğim yemek miktarını bilinçli olarak kısıtlıyorum.                                                         | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 12 | İştah açıcı bir yiyecek kokusu aldığımda veya lezzetli bir yemek gördüğümde, yemeğimi henüz bitirmiş olsam bile kendimi yememek için zor tutuyorum. | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 13 | Sürekli her an yemek yiyebilecek kadar aç olurum.                                                                                                   | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 14 | Eğer kendimi gergin hissedersen yemek yiyerek sakinleşmeye çalışırım.                                                                               | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 15 | Çok lezzetli olduğunu düşündüğüm bir yiyecek gördüğümde, çoğu zaman o kadar acıkırım ki hemen o an yemek zorunda kalırım.                           | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 16 | Moralim bozuk olduğunda yemek isterim.                                                                                                              | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 17 | Her zaman çekici yemekleri/besinleri fazla satın alarak evde bulundurmaktan kaçınırım.                                                              | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 18 | İstedğimden daha azını yemek için caba sarf etmeye yatkınım.                                                                                        | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 19 | Aç olmamama rağmen yemek yemeğe devam ederim.                                                                                                       | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 20 | Akşam geç saatlerde veya gece çok acıkınca kendimi tutamayıp yemek yerim.                                                                           | 1                 | 2                 | 3                | 4                |
| 21 | Yemek yerken kendimi her zaman kısıtlarım.                                                                                                          | 1                 | 2                 | 3                | 4                |

#### 9.4.İntihar Olasılığı Ölçeği

**YÖNERGE:** Aşağıda bazı insanların duygu ve davranışlarını anlatmada kullanabilecekleri bir dizi ifade verilmiştir. Lütfen her bir ifadeyi okuyarak, her birinin sizin için ne sıklıkta geçerli olduğuna karar veriniz. Bunun için aşağıdaki seçeneklerden bir tanesini seçiniz.

Örneğin, kendinizi bazen kaygılı hissediyorsanız, bunu aşağıdaki şekilde ikinci kutunun içine, şu şekilde bir (x) çarpı işareti koyarak gösteriniz. Şimdi aşağıdaki soruların her birini okuyarak, bu şekilde cevaplandırınız.

|                                                                                        | Hiçbir zaman veya nadiren | Bazen | Sık sık | Çoğu zaman veya her zaman |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|---------|---------------------------|
| 1.Tepem atınca (kızınca) bir şeyler fırlatırım.                                        | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 2.Benimle candan ilgili pek çok kişi olduğuna inanıyorum.                              | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 3.Düşüncesizce hareket etmeye eğilimli olduğumu sanıyorum.                             | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 4.Başkalarına anlatılmayacak kadar kötü şeyler düşünüyorum.                            | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 5.Çok fazla sorumluluğumun olduğunu düşünüyorum.                                       | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 6.Yapabileceğim faydalı pek çok şey olduğuna inanıyorum.                               | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 7.Başkalarını cezalandırmak için intiharı düşünüyorum.                                 | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 8.Başkalarına karşı düşmanca duygular duyuyorum.                                       | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 9.Kendimi insanlardan soyutlanmış hissediyorum.                                        | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 10. İnsanların bana olduğum gibi değer verdiklerini hissediyorum.                      | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 11. Ölürssem pek çok kişinin üzüleceğine inanıyorum.                                   | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 12. Kendimi dayanılmazacak kadar yalnız hissediyorum.                                  | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 13. İnsanların bana karşı düşmanca duygular içinde olduğunu hissediyorum.              | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 14. Yeni baştan başlayabilsem, hayatımda pek çok değişiklikler yapardım.               | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 15. Pek çok şeyi iyi yapamadığımı sanıyorum.                                           | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 16. Sevdiğim bir işi bulmakta ve sürdürmekte güçlük çekiyorum.                         | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 17. Ölürssem hiç kimsenin beni özlemeyeceğini sanıyorum.                               | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 18. İşlerim yolunda gidiyora benziyor.                                                 | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 19. İnsanların benden yapabileceğimden daha çok şey beklediklerini hissediyorum.       | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 20.Yaptığım veya düşündüğüm şeyler için kendimi cezalandırmam gerektiğini düşünüyorum. | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 21. Dünyanın yaşamaya değer bir yer olmadığını düşünüyorum.                            | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 22. Geleceğim hakkında çok dikkatli bir şekilde plan yaparım.                          | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 23. Güvenebileceğim pek fazla arkadaşım olmadığını hissediyorum.                       | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 24. Ölse insanların daha iyi olacağını hissediyorum.                                   | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 25. Böyle yaşamaktansa ölmenin daha az acı verici bir şey olduğunu düşünüyorum.        | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 26. Kendimi anneme yakın hissediyorum/hissediordum.                                    | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 27. Kendimi arkadaşlarıma yakın hissediyorum.                                          | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 28. Bir şeylerin iyi olacağı konusunda umutsuzum.                                      | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 29. İnsanların beni ve yaptıklarımı onaylamadıklarını hissediyorum.                    | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 30. Kendimi nasıl öldüreceğimi düşünüyorum.                                            | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 31. Para konusu beni endişelendiriyor.                                                 | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 32. İntihar etmeyi düşünüyorum.                                                        | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 33. Kendimi yorgun ve kayıtsız hissediyorum.                                           | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 34. Tepem atınca (kızınca) bir şeyler kırarım.                                         | 1                         | 2     | 3       | 4                         |
| 35. Kendimi babama yakın hissediyorum/hissediordum.                                    | 4                         | 3     | 2       | 1                         |
| 36. Nerede olursam olayım mutlu olamayacağımı sanıyorum.                               | 1                         | 2     | 3       | 4                         |

## 9.5. Epworth Uykululuk Skalası

### Tarih:

Son zamanlarda günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uyuklarsınız ( buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır.)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

|   |                                                                                                   | Hiçbir zaman uyuklamam | Nadiren uyuklarım | Zaman zaman uyuklarım | Büyük olasılıkla uyuklarım |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------------|
| 1 | Oturmuş bir şeyler okurken                                                                        | 0                      | 1                 | 2                     | 3                          |
| 2 | Televizyon seyrederken                                                                            | 0                      | 1                 | 2                     | 3                          |
| 3 | Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde) | 0                      | 1                 | 2                     | 3                          |
| 4 | Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken                  | 0                      | 1                 | 2                     | 3                          |
| 5 | Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken                                 | 0                      | 1                 | 2                     | 3                          |
| 6 | Birisiyle oturmuş konuşurken                                                                      | 0                      | 1                 | 2                     | 3                          |
| 7 | Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken                                      | 0                      | 1                 | 2                     | 3                          |
| 8 | İçinde olduğum araba, trafikte birkaç dakika için durduğunda                                      | 0                      | 1                 | 2                     | 3                          |

## 9.6.Etik Kurul Formu



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

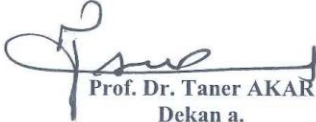


Sayı : 24074710-604.01.01- 68  
Konu : Toplantı Kararları

12-12-2018

Sayın *Prof. Dr. Nevzat Yüksel*  
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10 Aralık 2018 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.  
Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof. Dr. Taner AKAR  
Dekan a.  
Dekan Yardımcısı

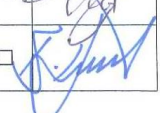
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

|                             |                           |                                                                       |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b> | <b>ETİK KURULUNUN ADI</b> | Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                     |
|                             | <b>AÇIK ADRES</b>         | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara |
|                             | <b>TELEFON</b>            | 0312 202 69 58                                                        |
|                             | <b>FAKS</b>               | 0312 202 46 73                                                        |
|                             | <b>E-POSTA</b>            | tipetikkurul@gazi.edu.tr                                              |

|                                      |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                                      |                                                 |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>             | <b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>                                             | Bipolar Depresyon ve Yineleyen Depresyon Tanılı Hastaların Oreksin, Ghrelin ve Nöropeptit Y Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması ve Semptom Profiliyle İlişkisi                                                                                                |                                                 |                                                      |                                                 |
|                                      | <b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI</b>                 | Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL                                                                                                                                                                                                                                         |                                                 |                                                      |                                                 |
|                                      | <b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ</b> | Psikiyatri AD. / G.Ü.T.F.                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                                      |                                                 |
|                                      | <b>DESTEKLEYİCİ (Varsa)</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                                      |                                                 |
|                                      | <b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>                                                 | Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi |                                                 |                                                      |                                                 |
| <b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b> |                                                                          | <b>TEK MERKEZ</b><br><input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                        | <b>ÇOK MERKEZLİ</b><br><input type="checkbox"/> | <b>ULUSAL</b><br><input checked="" type="checkbox"/> | <b>ULUSLARARASI</b><br><input type="checkbox"/> |

|                                       |                                   |                                     |               |                                                                                                              |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>       | <b>Belge Adı</b>                  | <b>Tarihi</b>                       | <b>Ver.No</b> | <b>Dili</b>                                                                                                  |
|                                       | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ               | 30.11.2018                          | 1             | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                       | AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU          | 30.11.2018                          | 1             | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| <b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b> | <b>Belge Adı</b>                  |                                     |               | <b>Açıklama</b>                                                                                              |
|                                       | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                 | <input checked="" type="checkbox"/> |               |                                                                                                              |
|                                       | BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/>            |               |                                                                                                              |
|                                       | DİĞER                             | <input type="checkbox"/>            |               |                                                                                                              |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                    |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b> | <b>Karar No:</b> 318                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Toplantı tarihi:</b> 10.12.2018 |
|                        | <p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve “bütçesi dışında” uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.</p> |                                    |

|                                         |                          |               |                                                                  |                                                                                                        |                                       |                                       |                            |                                                                                       |  |
|-----------------------------------------|--------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>  |                          |               |                                                                  |                                                                                                        |                                       |                                       |                            |                                                                                       |  |
| <b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>       |                          |               |                                                                  | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                                       |                                       |                            |                                                                                       |  |
| <b>BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:</b>  |                          |               |                                                                  | Prof. Dr. Canan ULUOĞLU                                                                                |                                       |                                       |                            |                                                                                       |  |
| <b>Unvanı/Adı/Soyadı</b>                | <b>Uzmanlık Alanı</b>    | <b>Kurumu</b> | <b>Cinsiyet</b>                                                  | <b>Araştırma ile ilişki</b>                                                                            |                                       | <b>Katılım *</b>                      |                            | <b>İmza</b>                                                                           |  |
| Prof. Dr.Canan ULUOĞLU<br>BAŞKAN        | Tıbbi Farmakoloji<br>A.D | G.Ü.T.F       | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>                                                                             | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |  |
| Prof. Dr. Birol DEMİREL<br>BAŞKAN YARD. | Adli Tıp AD.             | G.Ü.T.F       | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>                                                                             | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |  |  |

|                                        |                                           |                                        |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                            |                       |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Prof. Dr. Gonca AKBULUT<br>RAPORTÖR    | Fizyoloji AD.                             | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |
| Prof. Dr. Bülent BOYACI<br>ÜYE         | Kardiyoloji AD.                           | G.Ü.T.F.                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |
| Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA<br>ÜYE     | Radyoloji AD.                             | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |
| Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU<br>ÜYE       | Tıbbi Biyokimya<br>A.D                    | G.Ü.T.F.                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Oylamaya<br>katılmadı |
| Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU<br>ÜYE      | Tıp Tarihi ve Etik<br>AD.                 | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |
| Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU<br>ÜYE         | Psikiyatri AD.                            | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |
| Doç. Dr. Hakan KAYIR<br>ÜYE            | Tıbbi Farmakoloji                         | COMMAT Ldt.                            | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Katılmadı             |
| Doç. Dr. Mutlu DOĞAN<br>ÜYE            | İç Hast. AD. Tıbbi<br>Onkoloji BD.        | Ank. Numune<br>Egt. ve<br>Araşt. Hast. | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |
| Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN<br>ÜYE        | Genel Cerrahi AD.                         | A.Ü.T.F.                               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Katılmadı             |
| Doç. Dr. Anıl TAPISIZ<br>ÜYE           | Çocuk Sağlığı ve<br>Hast. AD. Ç. Nör. BD. | G.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |
| Prof. Dr. Pınar ÖZDEMİR<br>ÜYE         | Biyoistatistik AD.                        | H.Ü.T.F.                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Katılmadı             |
| Doktor Öğr. Üyesi Mustafa GÖKSU<br>ÜYE | Hukukçu                                   | A.H.B.V.Ü<br>Hukuk<br>Fakültesi        | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |
| Aysel ÖZER<br>ÜYE                      | Sivil Temsilci                            | Emekli<br>Öğr. Üyesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |                       |

\* :Araştırma ile İlişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

## **10.ÖZGEÇMİŞ**

**Adı:** Mehmet

**Soyadı:** Ünler

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Gaziantep / 12.10.1990

**Eğitimi:**

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı (Tıpta Uzmanlık) – Halen devam ediyor
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi – Lisans 2015

**Yabancı Dili:** İngilizce

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

- Türkiye Psikiyatri Derneği