



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BİPOLAR VE UNİPOLAR BOZUKLUKLARIN UYGUN
BİYOBELİRTEÇ KULLANARAK MAKİNE ÖĞRENME
YÖNTEMLERİ İLE SINIFLANDIRILMASI**

Güliz ALTINBAŞAK

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe BALLI ALTUĞLU

İSTANBUL-2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**“BİPOLAR VE UNİPOLAR BOZUKLUKLARIN UYGUN
BİYOBELİRTEÇ KULLANARAK MAKİNE ÖĞRENME
YÖNTEMLERİ İLE SINIFLANDIRILMASI”**

Güliz ALTINBAŞAK

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe BALLI ALTUĞLU

İSTANBUL-2019

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ


Anabilim Dalı : Nörobilim
Program : Nörobilim
Öğrenci No : 174202037
Öğrenci Adı Soyadı : Güliz Altınbaşak

Bipolar ve Unipolar Bozuklukların Uygun Biyobelirteç Kullanarak Makine Öğrenme Yöntemleri ile Sınıflandırılması isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 27.05.2019 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.


Jüri Başkanı : Doç. Dr. Türker Tekin Ergüzel
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza 

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Ballı Altuğlu
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza 

Üye : Doç. Dr. Korkut Ulucan
(Marmara Üniversitesi)

İmza 

ONAY

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 27.05.2019 tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL
Enstitü Müdür V. 

ÖZET

Yapay zeka teknolojisinin kullanımı medikal alanda tanı ve karar verme sürecininin daha doğru işleyebilmesi için potansiyel bir alan olarak görülmektedir. Makine öğrenme yaklaşımları yüksek sınıflandırma özelliği ve az özellik ihtiyacı nedeniyle üzerinde durulmaya değerdir. Yapay sinir ağları hedeflenen sonucu elde etmeyi sağlarken, özellik seçimi hastalıkların esas ayırt edici özelliklerini ön plana çıkararak, daha az ayırt edici özellikleri dışarıda bırakmaktadır. Psikiyatri alanında tanı koyma zorlukları olan hastalıklar için bu teknolojilerin kullanılması tıbbi bilişim alanında hatırı sayılır gelişmelere zemin hazırlayacaktır. Günümüzde, Bipolar ve Unipolar bozukluk tanısı en zor konulan ve genellikle yanlış veya geç tanı konulan hastalıklar arasındadır. Çoğunlukla, bipolar hastalarının unipolar bozukluk tanısı alması, doğru tanı sürecinin gecikmesinin yanı sıra yanlış tedavi yöntemlerinin uygulanmasına neden olmaktadır. Hastalığın teşhis ve tedavisinde erken tanının önemini vurgulayan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, etkili ve net bir tedavi planının oluşturulması için tanı yöntemlerinin geliştirilmesi önemli bir ihtiyaçtır. Kantitatif elektroensefalografi (EEG)'nin psikiyatri ve nöroloji alanında biyobelirteç olarak kullanılması, EEG'nin önemini oldukça arttırmıştır. Bu çalışma, iki aşamalı hibrid bir metodolojinin tanı sürecinde kullanılmasına ilişkin potansiyel bir model sunar. Genetik algoritma, yapay sinir ağları (YSA) ve çapraz doğrulama yaklaşımının dikkat çekici performansı beyin frekans dalgalarından seçilen özellikleri kullanarak, 31 bipolar ve 58 unipolar hastasını % 94.44 doğruluk oranıyla ayırt etmenin mümkün olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Yapay zeka, Yapay sinir ağı, Genetik algoritma, Çapraz doğrulama, Unipolar ve bipolar bozukluk

ABSTRACT

The use of artificial intelligence technology is seen as a potential area in the medical field for the more accurate functioning of the diagnosis and decision making process. Machine learning approaches are worth considering because of their high classification feature and little need for feature. While artificial neural networks provide a targeted result, the choice of features excludes less distinctive features by highlighting the main distinguishing features of the diseases. The use of these technologies for diseases with diagnostic difficulties in the field of psychiatry will provide a basis for significant developments in the field of medical informatics. Today, the diagnosis of bipolar and unipolar disorders is one of the most difficult and often diagnosed as wrong or late. Often, the diagnosis of unipolar disorder causes the delay of the correct diagnosis process and improper treatment. Considering the studies that emphasize the importance of early intervention in the diagnosis and treatment of the disease, the development of diagnostic methods for establishing an effective and clear treatment plan is an important need. The use of quantitative electroencephalography (EEG) in the field of psychiatry and neurology as a biomarker has increased the importance of EEG. This study presents a potential model for the use of a two-stage hybrid methodology in the diagnostic process. Significant performance of the genetic algorithm, artificial neural network (ANN) and cross-validation approach showed that it was possible to distinguish 31 bipolar and 58 unipolar patients with a accuracy of 94.44 % by using the features selected from the brain frequency wave.

Keywords: Artificial intelligence, Artificial neural network, Genetic algorithm, Cross validation, Bipolar and unipolar disorders.

ÖNSÖZ

Bipolar ve Unipolar Bozukluk klinik anlamda ayırt etmesi en zor olan hastalıklar arasındadır. Literatürde iki hastalığın nörolojik karşılaştırma çalışmaları olmasına rağmen, yapısı tamamen anlaşılammış olan bu hastalıkların yanlış veya geç teşhisi hastaların hayatında birçok olumsuzluğa yol açmaktadır. Bu problemin önüne geçebilmek ve yapay zeka teknolojisiyle adı geçen iki hastalığın teşhisi konusunda umut vaad eden bir araştırma ile literature katkı yapmaktan mutluluk duymaktayım. Umuyorum ki unipolar ve Bipolar hastalığın biyobelirteç kullanılarak teşhisi konusundaki bu çalışma, alanda çalışan meslektaşlarımın farklı ve yenilikçi medikal tanı alanlarını tanımaları açısından faydalı olacaktır.

Bu çalışmada, Bipolar ve Unipolar Bozukluk arasında ayırım yapabilmek için EEG kordans değerlerine dayalı olarak hibritleştirilmiş bir metodoloji ortaya konuşmuştur. Kullanılan metodolojinin dikkat çekici performansı, hastalığın sınıflandırılmasında biyobelirteç ve yapay zeka teknolojisinin potansiyel bir klinik araç olarak kullanılmasını desteklemektedir.

Projemin planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Tuğçe Ballı Altuğlu'ya ve yapay zeka teknolojisi ile tanışmamı sağlayarak, bana ilham veren Dr. Öğretim Üyesi Türker Tekin Ergüzel'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

Bu çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

12/06/2019

Güliz Altınbaşak

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bipolar Spektrum	6
2.2. Bipolar Bozukluk Semptomları	7
2.2.1. Depresif Evre Semptomları.....	7
2.2.2. Mani Evresi Semptomları	8
2.2.3. Karmaşık Evre Semptomları.....	9
2.3. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi	9
2.4. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi	9
2.4.1. Genetik Faktörler	10
2.4.2. Nörokimyasal Faktörler	11
2.4.3. Çevresel Faktörler.....	12
2.5. Bipolar Bozukluk Çeşitleri	12
2.5.1. Bipolar Bozukluk-I	12
2.5.2. Bipolar Bozukluk-II	13
2.5.3. Siklotimi (hızlı döngü bipolar bozukluk).....	13
2.5.4. Aksi Belirtilmemiş Bipolar Bozukluk (BP-NOS).....	13
2.6. Bipolar Bozukluğun Seyri.....	13
2.7. Bipolar Bozukluk Tanı Koyma Süreci.....	14
2.8. Unipolar Bozukluk.....	14
2.9. Unipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi	16
2.10. Unipolar Bozukluğun Mekanizmaları ve Patofizyolojisi	17

2.10.11. Genetik	17
2.10.12. Nörobiyoloji	18
2.10.13. Çevresel faktörler	19
2.11. Yaşam Kalitesi	19
2.12. Kognitif bozukluk	20
2.13. İntihar riski	20
2.14. Unipolar Bozukluk Tanı Kriterleri	21
2.15. Unipolar Bozukluk Tanı Belirteçleri	22
2.15.1. Kaygı Belirteci	22
2.15.2. Karmaşık Özellikler Belirteci	23
2.15.3. Melankolik Özellikler Belirteci	23
2.15.4. Atipik Özellikler Belirteci	23
2.15.5. Psikotik Özellikler Belirteci	23
2.15.6. Katatonik Özellikler Belirteci	24
2.16. Erken Tanı Koyma Problemleri	24
2.17. Yanlış Teşhisin Sonuçları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırma Katılımcıları	27
3.2. EEG Kayıtları ve Kordans Hesaplamaları	28
3.3. Özellik Seçimi	29
3.4. Yapay Sinir Ağları	30
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR DİZİNİ

AI	Yapay Zeka Teknolojisi
BB	Bipolar Bozukluk
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DEHB	Dikkat ve hiperaktivite bozukluğu
DMDA	Ulusal Depresif ve Manik-Depresif Birliği
DSM	Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
EEG	Elektroensefalografi
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HPA	Hipotalamik Pituitar Adrenal
UB	Unipolar Bozukluk
ML	Makina Öğrenme
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NN	Sinir Ağı
NOS	Aksi Belirtilmemiş
PET	Positron Emisyon Tomografisi
QEEG	Kantitatif EEG
SCID-I	Eksen I bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayar Tomografisi
UB	Unipolar Bozukluk
VLPFC	Ventrolateral Prefrontal Korteks
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YMRS	Young Mania Rating Scale
YSA	Yapay Sinir Ağları

1. GİRİŞ

Medikal tanı koyma süreci tüm alanlarda olduğu gibi ruh sağlığı alanında da çok önemli ancak problemleri konulardan biridir. Tanı koyma süreci, hastada gözlemlenen semptomların belirli hastalık kategorilerinin altına yerleştirilmesidir. Bu semptomlar, hastanın değerlendirme aşamasında toplanan bilgileri, hastalıklar ise gözlemlenmiş olan semptomlardaki anormallikleri tanımlayan medikal kavramlardır (Feinstein, 1973). Hastalık kavramı en basit söylemiyle kişinin kendisini iyi oluş halinde hissetmemesidir. Fakat, bilimsel tıbbın ilerlemesiyle birlikte, doktorlar hastalıkların farklı şikayetlerini belirterek, farklı hastalık kategorilerini tanımlamaya başlamışlardır. Hastalıklar, hastalıkların sebebsel zincirleri, Uluslararası Hastalık Sınıflandırmaları (International Disease Classification of Diseases) gibi taksonomiler içinde sınıflandırılmaya başlanmış, böylece tanı koyma bu kategorilerden bir yada bir kaçına yerleştirme sürecine evrilmiştir. Nedensel tanı koyma süreci genellikle hastaların semptomlarını incelemek ve problemin kaynağı tamamen çözülene kadar takip etmekle başlar (Boreham, 1995). Hekimler tarafından halk sağlığının etkili bir şekilde sağlanmasının merkezinde karmaşık medikal problem çözme becerileri vardır. Bu becerilerin doğruluğu hastaların sağlığı için büyük önem taşımaktadır. Öte yandan, bu becerilerin etkili uygulanması büyük ekonomik önem arz eder (Elmahdy, 2002).

“İnsan zihni limitsiz kapasitesi olan bir bilgi sistemi gibi çalışır. Giderek daha fazla bilgi sahibi oldukça, nerede ne hata yaptığımızı görmeye ve bariz olanın altında nelerin yattığını algılamaya başlarız. Tabiki, doktorlar için de durum farklı değildir; toplumun geri kalanı gibi onlarda birçok farklı ve yeni bilgi ile dolup taşarlar. Bu durum, zaman içinde şüphe uyandırmıştır ve bu şüphe yapılan patern eşleme çalışmalarında doğrulanmıştır. Neyin doğru ve önemli olduğu konusunda doktorların performanslarının (tanı koyma ve hastalığı yönetme aşamalarının ikisinde de) kısa sürede işlenmesi ve karar vermeleri bilgi yoğunluğu nedeniyle zarar görmektedir” (Brit, 1977).

Elbette ki, doktorlar her türlü medikal kararı vermekle yükümlüdür. Akıllı veya akıllı olmayan tüm bilgisayar uygulamaları sadece yardımcı araçlardır. Yirmi yıl önce, Yapay Zeka Teknolojisi (AI) yeni bir bilgisayar alanı olarak görülmeye başlanmıştır. Borrks bu

konuda “Çoğu insan yapay zeka teknolojisinin yazılım verimliliği ve kalitesi açısından çok önemli katkılar sağlayacak olan devrim niteliğinde bir dönüm noktası olmasını bekliyor. Ancak ben beklemiyorum” demiştir (Brooks, 1987). Brooks yapay zeka teknolojisine eleştirel yaklaşmıştır çünkü yapay zeka çalışmalarının çoğunun problem odaklı olduğunu ve başka alanlara yayılabilmesi için soyutlama ve yaratıcılık gerektirdiğini düşünmüştür. Brooks’un yapay zeka teknolojisi hakkındaki fikirleri ve diğer karşı ataklar bu harika alanın insanoğlunun mutluluğu ve yaşam kalitesini yükseltmesi adına kullanılabilmesi için onlarca çalıştay ve araştırmaya yol açmıştır. Yapılan çalışmalar sayesinde yapay zeka teknolojisi sağlık alanında kullanılmaya başlanmış ve günümüzde umut vaad eden bir noktaya gelmiştir.

Yapay zeka, bilgisayarları daha akıllı hale getirmeye çalışan bilgisayar biliminin bir parçasıdır. Herhangi bir akıllı hareket için gerekli olan temel özelliklerden biri öğrenmedir. Günümüzde birçok araştırmacı öğrenme olmadan zekadan bahsedilemeyeceğini kabul etmiş durumdadır. Bu nedenle, makine öğrenme yapay zeka teknolojisinin en önemli branşlarından biridir ve ayrıca yapay zeka araştırmalarının en hızlı gelişen alt dalıdır (Shavlik ve Dietterich, 1990; Michie ve ark., 1994; Mitchell, 1997; Michalski ve ark., 1998).

Makine öğrenme başından beri medikal veri setlerini analiz etmek için tasarlanmış ve kullanılmıştır. Günümüz makine öğrenme yöntemi, akıllı veri analizi için gerekli olan araçları ortaya çıkarmıştır. Özellikle, dijital ortamın verileri toplamak ve depolamak için ucuz ve erişilebilir bir ortam sağlaması medikal verilerin depolanabilmesi ve araştırmalarda kullanılabilmesi için fırsat sağlamıştır. Modern hastaneler hasta takibi ve diğer veri toplama cihazlarıyla donatılmıştır ve veriler geniş bilgi sistemlerinde toplanılıp paylaşılmaktadır. Günümüzde makine öğrenme teknolojisi medikal verileri analiz etmek ve özellikle özelleşmiş tanı problemlerini ortadan kaldırmak için uygun bir alandır.

Doğru tanı koymayı sağlayan veriler, genellikle özelleşmiş hastaneler ve bu hastanelerin departmanlarında medikal kayıtlar formunda erişilebilir durumdadır. Tüm yapılması gereken, öğrenme algoritmasını çalıştırmak için hasta kayıtlarını bilinen doğru tanımlarla birlikte bilgisayar programına girmektir. Bu tabiki de fazlaca basitleştirilmiş bir tanımlamadır ancak prensip olarak medikal tanı bilgisi geçmişte çözümlenmiş olan vaka tanımlamalarından otomatik olarak türetilir. Türetilmiş olan sınıflandırıcı hem

doktorlara yeni hastaya tanı koyarken tanı hızını, doğruluğunu ve/veya tutarlılığını geliştirmek için yardım edebilir hemde doktorlara veya öğrencilere özel problemlerde konulacak tanı konusunda bilgi verebilir.

Günümüzdeki modern yaşam şeklinin getirdiği stres seviyesi zamanla insan psikolojisine negatif etki ederek hem fiziksel hem de psikolojik semptomlar ortaya çıkaracak derecede artmıştır. Doğru tanı ve etkili tedavi yöntemleri, sebep gösterilen nokta her ne olursa olsun, sadece tanı konulan kişiler için değil, aile bireyleri, yakınları ve genel anlamda toplum için büyük önem taşımaktadır. Tedavi edilmemenin ve/veya yetersiz tedavi görmenin sosyal, ekonomik ve fiziksel sonuçları dramatik ve hatta hayati önem taşımaktadır. Bu düşünceyle birlikte, insan ömrünün uzaması ve bunun bir doğal sonucu olarak sağlık giderlerinin yükselmesiyle birlikte, hastaların sağlık durumlarını ekolojik anlamda geçerli bir ortamda gözleme ihtiyacı her zamankinden daha fazla önem kazanmıştır (Patel ve ark., 2012; Pantelopoulos ve ark., 2010)

Sağlık giderlerindeki büyük harcamaların başlıca nedeni, hastanın kronik, devamlı veya tekrar eden bir rahatsızlığa sahip olması ve tedavi süreciyle ilişkilidir. Bazı vakalarda, düzenli konsültasyonlar genel anlamda tavsiye edilmesine rağmen yüksek eğitilmiş profesyoneller ve bu profesyonellerin zamanları pahalı kaynaklardır. Düzenli konsültasyonların çoğu, eğer klinisyen/terapist hastanın durumunu, rutin takvimlerinde ve medikal kontrollerde gözlemleyebiliyorsa yüzyüze görüşme sağlanmadan yürütülmektedir (Chan ve ark., 2013). Kişisel algısal önyargı ve doğru olmayan raporlama nedeniyle hastanın kendi hatırladıklarının sıklıkla daha güvenilir hal alması (Patel ve ark., 2012), sağlık profesyonellerinin semptomları geç tespit etmesi nedeniyle ilişkinin kesilmesi ve potansiyel gecikmiş müdahaleler (Whelan ve ark., 2015), gibi başka kısıtlamalarda bulunmaktadır.

Erken semptom tanımlaması tedavi için oldukça önemli bir yer taşımaktadır. Bipolar ve unipolar bozukluk gibi spesifik psikiyatrik hastalıklar, mümkün olduğu kadar önceden tespit edilmesi gereken, uygun önlemlerin alınmasına zaman bırakacak kadar bir süre zarfında teşhis edilmesi gereken, kritik nöks veya evre geçiş riski taşıyarak (Novák ve ark., 2014) yaşam boyu tedavi edilemez olarak kabul edilmektedir.

Hasta takibi sistemleri, hasta etkileşim seviyesini ve erişilebilirliğini geliştirmek için önerilmiştir fakat bu sistemlerin manuel kişisel raporlamaya bağlılığı hala dezavantaj

oluşturmaktadır. Bunun çaresi olarak, doğru, bağımsız, invazif olmayan izleme metodları potansiyel çözümleri oluşturmaktadır. Bu çalışmada uygulanan, AI teknolojisi ile üretilen hibritleştirilmiş metodoloji Bipolar ve Unipolar tanısının konulabilmesi için klinik araç olabile potansiyalini ortaya koymuştur.



2. GENEL BİLGİLER

Duygu durum bozuklukları uluslararası toplumsal bir sağlık problemidir (Moussavi ve ark., 2007). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya genelinde 107 yeti kaybı ve erken ölümün temel sebebini gösteren bir tablo oluşturmuştur. Unipolar depresyon, kalp hastalıkları ve felçten bir önce gelerek dördüncü sırayı almıştır (Murray & Lopez, 1997). Bipolar bozukluk ise diyabet, astım ve şizofreninin önüne geçerek 22. sırayı almıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar en az 6 kişiden 1'inin yaşamları boyunca bir noktada duygudurum bozukluğu geçirdiğini göstermektedir (Kessler ve ark., 1994, 2005). Günümüzdeki tedavi yöntemleri ise çoğu hasta için yetersiz kalmaktadır. WHO tedavi edilen depresyon hastalarının neredeyse yarısının bir sene tamamlanana kadar tekrar depresyona girdiğini belirtmiştir (Goldberg ve ark., 1998; Üstün & Kessler, 2002). Almanya'da yapılan bir çalışmaya göre, 6. aylarında ihraç edilen hastaların %17'si kronik depresyona girerken, geri kalan % 43'ü sonraki 3 yıl boyunca nüks yaşamamaktadır (Stegenga ve ark., 2010).

15 yaş itibariyle görülebilen duygudurum bozuklukları genellikle erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar (Jacobi ve ark., 2004) ve ekonomik etkiyle orantılı olarak tekrar eden veya kronik bir yapılanmaya meyillidir (Piccinelli ve ark., 1994; Kessler ve ark., 1997; Simpson ve ark., 1997; Spijker ve ark., 2002; Perlis ve ark., 2006b; Eaton ve ark., 2008; Kessing, 2008; Rhebergen ve ark., 2009). İngiltere'de güncel değerlendirmeler depresyonun senelik doğrudan maliyetinin £1.7 milyar, unipolar bozukluğun dolaylı maliyetinin £7.5 milyar ve bipolar bozukluğun £5.2 milyar olduğunu belirtmiştir (Thomas & Morris, 2003; McCrone ve ark., 2008).

Duygudurum bozukluklarının klinik yönetimindeki ana zorluğu kesin tanı koyma güçlüğüdür (NICE, 2010). Çoğu hastanın 'unipolar' olarak tanı almasından sonra mani evresine girmesi (Akiskal, 1983; Goldberg ve ark., 2001) eskiden beri süregelen tanı konseptlerinin geçerliliğinin zayıf olduğunu (Kendell, 1976; Farmer & McGuffin, 1989; Cole ve ark., 2008) ve tanı ölçütlerinin yeniden tanımlanma gerekliliğini kanıtlar.

2.1. Bipolar Spektrum

Bipolar bozukluk en yaygın ve ciddi psikiyatrik hastalıklardan biridir. Yaygınlık oranı 0.2% ile 2.0 % aralığında değişmektedir. Başlangıç yaşı kadın ve erkeklerde ortalama 21 yaş olarak gösterilmiş ve ilk epizodu yaşayan hastaların %80'inde tekrar eden epizodlar gözlemlenmiştir (Winokur ve ark., 1994). Vakaların çoğunda hastalık ilerleyicidir ve intihar riski %11-19 oranında yüksektir (Tondo ve ark. 1999; Ösby ve ark. 2001; Tondo ve ark. 2003). Bipolar bozukluğun erken semptomları ayrık olabilir ve tanı koyma süreci bu nedenle zorlaşabilir. Önceden yapılmış araştırmalara göre, vakaların %40-90'ı yanlış tanı almış veya hiç tanı almamıştır (Regier ve ark., 1988; Das ve ark., 2005). Ortalama olarak, başlangıç belirtileri ve hastalık nedeniyle ilk başvuru yapma zamanları arasındaki süre beş yıl olarak belirtilmiştir. Semptom başlangıcından duygudurum düzenleyici kullanımına kadar olan gecikme on veya daha fazla yıl sürebilmektedir (Bryant-Comstock ve ark., 2002). Bu denli bir gecikme erken tanı ve farmakolojik tedaviye teşvik etme ve cevap alma konusunda kaygılandırıcı olabilir.

Bipolar bozukluk, hastanın hayatı boyunca en az bir mani veya karmaşık mani geçirmesiyle karakterize edilir. Ayrıca, çoğu hasta, farklı zamanlarda, bir veya daha fazla depresyon epizodu geçirmektedir. Bu epizodlar arasındaki aralıklarda çoğu hasta normal iyilik hallerine geri döner. Bu nedenle bipolar bozukluk 'döngüsel' veya 'dönemsel' hastalık olarak bilinmektedir. Hastaların döngüsü mani veya karmaşık mani epizoduna yükselir, sonrasında hasta normale döner, hastanın iyileştiği yerden döngü depresyon epizoduna geçer. Bipolar bozukluk manik depresif olarak da bilinen, olağan dışı duygu durumu enerji ve aktivite seviyesine neden olan bir beyin hastalığıdır. Bipolar bozukluk kendisini duygu durumu, düşünce ve enerji seviyesindeki değişikliklerin düzensiz döngüsüyle belli eder. Bipolar bozukluk hastalarının ortalama olarak %25'i intihar girişiminde bulunmaktadır. Hastaların %11'i bu girişimi tamamladığı için hastalık yüksek ölüm riski taşımaktadır. Sıklıkla tanısı konulan ve ciddi bir duygudurum bozukluğu olan bipolar hala tam olarak tedavi edilememekle birlikte, bipolar semptomlarından şikayetçi olan hastaların %31.9'u yaklaşık 13 yıl boyunca yüksek duygudurum ve depresyon

döngüsünde yaşamaktadır. Genellikle yüksek ve düşük duygu durumlarının ikisi de tecrübe edilir. Zaman zaman yüksek ve düşük duygu durumları bir arada deneyimlenebilir veya gün içinde yer değiştirebilir.

2.2. Bipolar Bozukluk Semptomları

Bipolar bozukluk, manik depresif bozukluk olarak tanımlanmakla birlikte, depresif ve mani semptomlarının ikisinde içeren karmaşık epizod veya en az bir mani epizoduyla karakterize edilir. Çoğu kişi tekrar eden depresyon epizodları nedeniyle mağduriyet bildirmektedir. Epizodların süresi, şiddeti, belirtileri ve sonuçları değişkenlik gösterebilir.

En şiddetli evreleri kapsayan hastane yatışını gerekli kılan çeşitli epizod formlarından, tedavi gerektirmeyen ve nadir görülen formlarına kadar bir spektrum söz konusudur. Karmaşık evreler Bipolar tip 1 ve 2’de görülebilir.

2.2.1. Depresif Evre Semptomları

A. Aynı iki hafta içinde aşağıda belirtilen semptomlardan beşinin (veya daha fazlasının) görülmesi ve önceki işlevsellik halinde değişiklik gözlemlenmesi; (1) depresif duygu durum veya (2) ilgi ve hazda azalma semptomlarından en az birinin bulunması.

1. Depresif duygu durum
2. Fark edilebilir bir şekilde ilgi ve haz azalması
3. İştah veya kilo değişimi
4. Uykusuzluk/çok uyuma
5. Psikomotor ajitasyon/ retardasyon
6. Yorgunluk/düşük enerji
7. Değersizlik / suçluluk hissi
8. Düşünme/ konsantrasyon becerisinde azalma
9. Tekrar eden ölüm/ intihar düşünceleri

B. Belirtiler Karmaşık Evre kriterlerini karşılamaz.

C. Semptomlar, sosyal, mesleki veya diğer önemli işlev alanlarında klinik olarak önemli bir sıkıntı veya bozulmaya neden olur.

D. Semptomlar, bir maddenin (örneğin, bir kötüye kullanım ilacı, bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerinden veya genel bir tıbbi durumdan (örneğin, hipotiroidizm) kaynaklanmaz.

E. Semptomlar yas sürecinde, yani sevilen birinin kaybından sonra, iki aydan daha uzun süre devam eder veya belirgin fonksiyonel bozukluk, değersizlikle morbid yoğunlaşma, intihar düşüncesi, psikotik semptomlar veya psikomotor gerilik tanı kriteri olarak sayılmayabilir.

2.2.2. Mani Evresi Semptomları

A. En az 1 hafta süren (veya hastanede yatış gerekliyse herhangi bir süre) süren, anormal ve kalıcı olarak yükselmiş, genişleyen veya huzursuz bir ruh hali olan belirgin bir süre.

B. Duygudurum dengesizliği döneminde, aşağıdaki belirtilerden üçü (veya daha fazlası) devam etmelidir (ruh hali sadece irriable ise dördü) ve önemli derecede mevcuttur:

- 1.Şişirilmiş benlik saygısı / görkemlilik
- 2.Azalmış uyku ihtiyacı
- 3.Konuşkanlık
- 4.Fikirlerin uçuşu / öznel
- 5.Düşünceleri takip edememe
- 6.Distraksiyon, dikkati toplayamama
- 7.Artmış hedefe yönelik aktivite / psikomotor ajitasyon
- 8.Olumsuz sonuçlar için yüksek potansiyele sahip olan aktivitelere aşırı katılım

C. Belirtiler Karışık Bölüm kriterlerini karşılamaz.

D. Duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte / olağan sosyal faaliyetlerde / diğerleriyle ilişkilerinde belirgin bir bozulmaya / kendine ya da başkalarına zarar vermemek için hastaneye yatışının zorunlu kılınmasını gerektirecek kadar şiddetlidir.

E. Semptomlar, bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerinden dolayı değildir.

2.2.3. Karmaşık Evre Semptomları

A. Kriterler hem manik hem de depresif epizod için en az 1 haftalık bir sürede neredeyse her gün karşılanmaktadır. Depresyon sırasında en az 2 manik semptom veya mani sırasında iki depresif semptom vardır.

B. Duygudurum bozukluğu, mesleki işlevlerde veya olağan sosyal faaliyetlerde veya başkalarıyla ilişkilerde belirgin bir bozulmaya neden olmak veya kendi kendine veya başkalarına zarar vermemek için hastaneye yatmayı zorunlu kılmak veya psikotik özelliklere sahip olmak için yeterince şiddetlidir.

C. Belirtiler, bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerinden veya genel bir tıbbi durumdan kaynaklanmaz.

2.3. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Bipolar bozukluk dünya genelinde 15 ve 44 yaş arasındaki yaş grubunda yeti kaybına neden olan 6. sebeptir. US National Co-morbidity Anket sonucuna göre, yaşam boyu yaygınlık oranı bipolar tip 1 için % 1 iken, bipolar tip 2 için % 1.1 ve eşik altı semptomlar için % 2.4'tür. Oranlar kadın ve erkeklerde, farklı kültür ve etnik gruplarda benzerdir (Merikangas ve ark., 2007). Tıbbi kapsamın zayıf ve ilaçların daha az erişilebilir olduğu gelişmekte olan ülkelerde yeti kaybına uğranmış yıl oranlarının daha yüksek olduğu görülür. Geç ergenlik ve erken yetişkinlik bipolar bozukluk başlangıcının en yüksek olduğu yaşlardır.

2.4. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun etiyojisinin kompleks olduğu genel anlamda kabul edilir. Hastalığın arkasında belirgin bir şekilde çevresel etkenler olduğu kadar genetik etkenler de yer almaktadır. Çoğu araştırma genetik yatkınlıkla ilgili güçlü kanıtlar ileri sürmüştür ancak diğer önemli faktörler olarak olumsuz yaşam olaylarını, stresi (Frank 1994; Mazure 1995), kişilik özelliklerini (Bagby ve ark. 1996; Bagby ve ark., 1997; Hecht ve ark. 1998; Engström ve ark. 2003), ve ailesel faktörleri göstermişlerdir (Miklowitz ve ark. 1988).

2.4.1. Genetik Faktörler

Bipolar bozukluk aileden gelen genler nedeniyle ortaya çıkmasına aşına olunan bir hastalıktır. Bipolar bozukluğu olan kişilerin neredeyse yarısı depresyon gibi duygu durum bozukluğu olan bir aile üyesine sahiptir. Bipolar ebeveyne sahip kişilerin % 15 ila 25'i bipolar tanısı alabilmektedir. Her iki ebeveyninde bipolar olma durumunda çift yumurta ikizler % 25 ihtimalle bipolar olabilir. Tek yumurta ikizi olan bir birey, tek yumurta ikizi olmayan kişilere kıyasla sekiz kat daha fazla bipolar olma ihtimali taşımaktadır. Evlat edinilen ikizlerle yapılan bir araştırma (ebeveyni bipolar olan ancak evlat edildiği ailede bu hastalığın taşınmadığı) araştırmacılara yardımcı olmuştur. Araştırmacılar tek yumurta ikizlerinin yaşam boyu bipolar olma ihtimalinin % 40 ila % 70 arasında olduğunu ortaya koymuştur. Johns Hopkins Üniversitesi'ndeki diğer araştırmalarda, araştırmacılar bipolar tip 1 ve tip 2 bozukluğu olan hastaların birinci dereceden yakınlarıyla görüşme yapmış ve bipolar tip 2'nin tüm aile fertlerinde en yaygın hastalık olduğu sonucuna varmıştır. Araştırmacılar 47 bipolar tip 2 hastasının, birinci dereceden yakınlarının %40'ının da bipolar tip 2 olduğunu, 219 bipolar tip 1 hastasının birinci dereceden yakınlarının % 22'sinin bipolar tip 1 olduğunu ortaya koymuştur. Stanford Üniversitesi'ndeki çalışmalar bipolar tip 1 veya 2 hastalığını taşıyan bir ebeveyne sahip olan çocukların bipolar olma ihtimalini kanıtlayarak bipolar bozukluğun genetik bağlantısını göstermiştir. Bu araştırmada, araştırmacılar bipolar çocuklarının % 51'inin genellikle major depresyon, distimik bozukluk, bipolar bozukluk veya dikkat ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olmak üzere psikiyatrik bir hastalık taşıdığını göstermiştir. İlginç bir şekilde, çalışmada çocukluğunda DEHB olan bipolar hastaların çocuklarının DEHB değil bipolar olduğu gözlemlenmiştir.

Bipolar bozukluk genellikle % 80 oranında kalıtsal bir hastalıktır. Eğer bir ebeveyn bipolar bozukluk taşıyor ise, çocuklarının da bipolar olma ihtimali % 10'dur. Eğer ikiz ise çocuklarının bipolar olma ihtimali % 40'tır. Fakat, aile üyelerinden birinin bipolar olması diğer aile üyelerinde bipolar olacağı anlamı taşımamaktadır.

2.4.2. Nörokimyasal Faktörler

Noradrenalin, (norepinephrine), serotonin, ve dopamine önemli beyin kimyasallarıdır. Norepinephrine ve beden işlevleri, uyku-uyanıklık, yemek yeme, cinsellik, öğrenme ve hafıza ile ilgili olan kimyasal 5 hidroksitriptamin (serotonin) depresyon ve bipolar bozukluk gibi duygu durum bozukluklarıyla mütemadiyen ilişkili olarak görülmüştür. Beyindeki biyokimyasal dengesizlik duygu epizodlarını deneyimlemede kişiyi kırılgan yapmaktadır. Bipolar bozukluğun seyrine dair yapılan bir araştırmada beyinde abnormal serotonin aktivitesi gözlemlenmiştir. Serotonin kişinin duygu durumunu etkileyen en önemli nörotransmitterlerden biridir. Duygu durumun dengeli olmamasının sebebinin, sinir hücreleri arasında mesajlaşma görevi gören belirli nörotransmitterler veya düzensiz hormon üretimi olduğu düşünülmüştür. Yeni araştırmalar stres hormonunun gen işlevini değiştirebileceğini gözlemlemiştir. Bipolar bozukluk gibi hastalıkların beyin görüntüleme ile incelenmesi (Andresscu ve ark., 2008) bilim insanlarına beyinde neyin yanlış gittiği ve bipolar veya diğer psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkış sebepleriyle ilgili bilgiler vermektedir (Soares ve ark., 1997). Yeni beyin görüntüleme teknikleri araştırmacıya çalışma esnasında beyinden görüntü almalarını sağlayarak ameliyat veya diğer prosedürlere gerek kalmadan yapıyı ve aktiviyeti inceleme fırsatı vermektedir. Bu teknikler manyetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) olarak sıralanır. Bipolar hastalarının beyin görüntüleri sağlıklı insanlardan farklıdır. Biyolojik bir hastalık olarak faal olmayabilir, kendi kendine aktive olabilir veya psikolojik stres ve sosyal koşullar gibi dış faktörlerden tetiklenebilir. Nöroanatomi ve nörogörüntüleme çalışmaları, frontal ve temporal loblardaki lezyonların çoğunun genellikle bipolar bozukluk ile ilgili olduğunu ortaya koyarak araştırmaları ileri taşımıştır. Farklılıklar beynin arka kısmında tersine çevrilebilirken (ör: sağ parietookspital lezyonun depresyonla ilişkisi), sol tarafta yer alan lezyonlar depresyonla, sağ tarafta olan lezyonlar mani ile bağlantılı olma eğilimindedir. Hastalıkla ilgili ventrikül genişlemesinden şüphelenilmekle birlikte bilgisayar tomografi (BT) çalışmalarında istikrarlı olarak bir farklılık gözlemlenmemiştir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları, bipolar bozukluk ve yaşla ilişkilendirilen beyaz madde yoğunluğunda yükselme tespit etmiştir. Genel olarak, manik hastalarla yapılan ilk

çalışmalar (tek foton emisyon bilgisayar tomografisi [SPECT], pozitron emisyon tomografisi [PET]) tutarsız bilgiler ortaya çıkarırken, bipolar bozuklukta prefrontal ve anterior paralimbik hipoaktivite görülmüştür (Goodwill, 1990).

2.4.3. Çevresel Faktörler

Yaşam olayları genetik eğilimle birleşerek bipolar bozukluk epizodunu tetikleyebilir. Hatta genetik faktörlerin haricinde, değiştirilmiş sağlık alışkanlıkları, alkol ve madde bağımlılığı veya hormonal problemler bu epizodları tetikleyebilir. Hastalık riski olan kişiler arasında bipolar bozukluk giderek daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır.

Bu belirgin artış, geçmişte bozukluğun teşhis edilememesi nedeniyle olabilir. Başlangıç çağındaki bu değişiklik henüz anlaşılmayan sosyal ve çevresel faktörlerin bir sonucu olabilir. Her ne kadar madde kötüye kullanımı bipolar bozukluğun bir nedeni olarak görülmesine de, iyileşmeyi engelleyerek hastalığı kötüleştirir. Alkol veya sakinleştirici kullanımı daha şiddetli bir depresif epizoda neden olabilir. Bipolar bozukluğun başlangıcı stresli bir yaşam olayıyla bağlantılı olsa da, stresin kendisinin bipolar bozukluğun bir nedeni olması muhtemel değildir. Buna rağmen, bipolar bozukluktan muzdarip hastalar sıklıkla yaşamlarında stresi yönetmeyi öğrenmenin ve stres seviyesini azaltmanın yararlı olduğunu belirtmiştir. Bipolar bozukluk başlangıçlarının ilkbahar aylarında yaygın olmasının nedenlerinden birinin, güneş ışığının saatlerce hızlı yükselişinin, epifiz bezini etkileyerek depresyon ve maniye tetiklediği düşünülmektedir.

2.5. Bipolar Bozukluk Çeşitleri

Bipolar bozukluğun bipolar I, bipolar II, siklotimi ve aksi belirtilmeyen bipolar bozukluk olarak dört tip vardır (BP-NOS).

2.5.1. Bipolar Bozukluk-I

Bipolar-I bozuklukta, kişinin mani atakları vardır ve neredeyse çoğu evrede depresyon yaşarlar. Bu durum, en az yedi gün süren veya kişinin acil hastane bakımına ihtiyacı olacak kadar şiddetli manik semptomlarla ortaya çıkar. Ayrıca, kişi tipik olarak en az iki hafta süren depresif ataklara da sahiptir. Bu kategoride hastalar bir veya daha fazla

mani atak geçirebilirler. Çoğu insan hem mani hem de depresyon epizodu geçirirken, çok az insan sadece mani atak geçirir.

2.5.2. Bipolar Bozukluk-II

Kişinin sadece hipomaniye (daha hafif bir mani şekli) sahip olmasıdır. Bu nedenle, kişinin heyecanlı, yüksek enerjili ve çok üretken olup olmadığını fark etmesi zor olabilir.

2.5.3. Siklotimi (hızlı döngü bipolar bozukluk)

Herhangi bir mani, hipomani veya depresyon kombinasyonunda yılda en az dört epizod vardır. Bu durum, bipolar bozukluğu olan kişilerin % 5 ila 15'inde görülür ve bu daha kronik kararsız ruh hali bozukluğu olarak kendini gösterir.

2.5.4. Aksi Belirtilmemiş Bipolar Bozukluk (BP-NOS)

Bipolar NOS (“aksi belirtilmemiştir”), kişinin yüksek ruh hali içinde olması, ancak bipolar bozukluğun tanımlanmış diğer üç alt türü için kriterleri tam karşılamamasıdır. Örneğin, bir kişi bazı hipomani semptomları ve bunu takiben bir depresyon dönemi geçirebilir. Fakat, hipomani semptomları çok uzun sürmediği için, kişi bipolar II tanısı almayacaktır. Çünkü tam anlamıyla bir hipomanik atak geçirmediği için bipolar NOS tanısı uygun görülecektir. Bu kategori, aynı zamanda “atipik bipolar” bozukluk olarak da isimlendirilmektedir (Altshuler ve ark., 1995).

2.6. Bipolar Bozukluğun Seyri

Tüm duygu durum bozukluklarında olduğu gibi, nüksetme riski her yıl ortalama epizod sayısının 0.4-1.1 olduğu bipolar bozuklukta hayat boyu söz konusudur. İlk manik epizodunda hastaneye kaldırılan hastaların çoğunun semptomlarında birkaç hafta içinde iyileşme gözlemlenmiştir. Fakat, çoğu kişide uzun süreli işlevsel bozukluk gözlemlenmiş ve çoğu hasta kısa bir süre içinde yeni duygu durum epizodlarına geçmiştir (Tohen ve ark. 2003). İlk mani veya karmaşık epizodlar nedeniyle başvuran hastaların yarısı beş yıl içinde ikinci bir başvuru için gelmektedir. Bipolar Tip 2 hastalığı Tip 1’e göre cinsiyet farkı gözetmeksizin çok daha fazla nüks riski taşımaktadır (Angst ve ark. 2003). Semptomların görülmediği dönemler zamanla daha da kısalmış ve epizodlar giderek uzayarak tedavi

edilmesi daha da zor bir hal alır (Marneros ve ark. 1991; Marneros 1999; Angst ve Sellaro 2000).

2.7. Bipolar Bozukluk Tanı Koyma Süreci

Teşhis, bir bireyin kendisinin bildirdiği deneyimlerin yanı sıra aile üyeleri, arkadaşlar veya iş arkadaşları tarafından bildirilen davranıştaki anormallikleri, ardından bir psikiyatrist, hemşire, sosyal hizmet uzmanı, klinik psikolog veya diğer klinisyenler tarafından gözlemlenen ikincil belirtilere dayanır. Tanı koyma kriterleri, belirli belirtiler, semptomların varlığı ve süresine bağlıdır. Değerlendirme genellikle ayaktan tedavi bazında yapılır. Hastanın yatış kararı, kişinin kendisine veya başkasına dair riskli bir davranışı olup olmadığına göre verilir.

Bipolar bozukluğun teşhisinde en yaygın kullanılan kriterler, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabından, 2013 yılında yayınlanan DSM-V-TR ve Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Hastalık ve İlgili Sağlık Sorunları Sınıflandırmasına görelerdir.

Bipolar bozukluğu doğrulayan biyolojik testler olmamakla birlikte, olası diğer hastalık tanımlarını ve beyin lezyonlarını dışarıda bırakmak için bir EEG ve BT taraması kullanılabilir. Belirli bir tıbbi endikasyon olmadıkça, araştırmalar genellikle nüks için tekrarlanmaz.

Bipolar bozukluğun taranması ve değerlendirilmesi için bipolar spektrum tanı ölçeği gibi çeşitli derecelendirme ölçekleri mevcuttur. Değerlendirme skalalarının kullanımı klinik görüşmenin yerini tam anlamıyla almasada, semptomların sistematik olarak toplanmasını sağlar. Diğer yandan, bipolar bozukluk taraması için kullanılan ölçütler düşük hassasiyete ve sınırlı tanısal geçerliliğe sahiptir.

2.8. Unipolar Bozukluk

Unipolar bozukluk (UB), en az 2 hafta süren ve ruh halinde belirgin değişiklikler içeren, anhedoni olarak tanımlanan ilgi ve zevk azalmasıyla kendini belli eden, en az bir ayrı depresif epizod ile karakterize bir hastalıktır. Majör depresif bir epizodu ve UB'yi karakterize eden semptom kümeleri, şizofreni ve bipolar bozuklukta depresif

semptomlarla örtüşmektedir. Dışlama kriterlerinin uygulanması, UB tanısının konulmasını mümkün kılmaktadır.

UB, kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülür (Seedat, 2009) ve her yıl dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık % 6'sını etkiler (Bromet, 2011). Tüm tıbbi koşullar arasında, UB, “yeti kaybı ile yaşanan yıllar” ile ölçülen kronik hastalıklar arasında ikincidir (Vos, 2015). UB, diyabet mellitus, kalp hastalığı ve inme gibi hastalık risklerini arttırmaktadır. Böylece, hastalık yükü daha da artmaktadır (Whooley, 2013). Ayrıca, UB intihar nedeniyle ölüme yol açabilir. Dünyada yılda 800.000 intiharın % 50'sinin depresif bir dönemde gerçekleştiği tahmin edilmektedir (WHO,2016) ve UB'li hastaların intihar nedeniyle ölme olasılığı genel popülasyona göre yaklaşık 20 kat daha fazladır (Chesney, 2014).

Genom çapında ilişkilendirme (GWAS) yapılan tek nükleotid polimorfizmi temelli aile ve ikiz bazlı çalışmalarına göre, UB'nin kalıtım derecesinin yaklaşık % 35 olduğu tahmin edilmektedir. Bu bulgu, nadir görülen mutasyonlar gibi diğer genetik değişkenlerin UB riskini arttırdığını göstermektedir (Flint ve ark., 2014). Ayrıca, çevresel faktörlerin genetik ve epigenetik faktörlerle nasıl etkileşime girdiği henüz anlaşılmamış olsa da, çocukluk çağlarındaki cinsel, fiziksel veya duygusal istismar gibi çevresel faktörler, UB geliştirme riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Li ve ark., 2016).

UB'nin nörolojisi konusundaki bilgilerimiz gün geçtikçe artsa da, hastalığın tüm mekanizması henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte UB, daha küçük hipokampal hacimlerle, bilişsel kontrol ağı ve duygusallık ağı (Etkin ve ark., 2015) gibi sinir ağlarının aktivasyonu veya bağlantısındaki değişikliklerle ilişkilidir. Ayrıca, strese cevap veren ana nörobiyolojik sistemlerdeki değişiklikler, hipotalamik - hipofiz - adrenal (HPA) eksen, otonom sinir sistemi ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere UB'de belirgindir (Kupfer ve ark., 2012).

UB tedavisinde hem psikoterapi hem de psikofarmakoloji etkilidir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık % 30'u, çeşitli tedavi denemelerinden sonra bile tam olarak iyileşmemektedir (Rush ve ark., 2006; Thase ve ark., 2007). Farmakolojik yaklaşımlarla ilgili olarak, ketamin gibi glutamaterjik antidepresanlar, iyileşme sürecinde etkili bulunmuştur ancak bilimsel olarak incelenmeye devam edilmektedir.

2.9. Unipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Dünya çapındaki Unipolar bozukluk prevalansının en iyi tahmini, her kıtadaki 18 ülkede yaklaşık 90.000 kişiyle hastalık için DSM-V kriterlerini değerlendiren Dünya Ruh Sağlığı (WMH) araştırmasından ortaya konulmuştur. Ortalama 12 aylık UB prevalansı, önceki büyük ölçekli uluslararası çalışmaların tahminlerine paralel olarak yaklaşık % 6'dır (Bromet ve ark., 2011). Ömür boyu UB prevalansı tipik olarak 12 aylık prevalanstan üç kat daha yüksektir ve bu durum her altı yetişkinden birinin UB'den etkilendiğini göstermektedir (Bromet ve ark., 2011). Yaşam boyu yaygınlık ölçütü, tüm insanların yaklaşık % 20'sinin hayatlarında bir noktada UB kriterlerini karşıladığını göstermektedir (Patten, 2009; Moffitt ve ark., 2010).

UB sadece “modern dünya” sağlık sorunu değildir. Ayrıca, UB'nin ortalama başlangıç yaşı, şiddeti, semptom profili, temel sosyodemografik ve çevresel bağlantıları (cinsiyet, eğitim ve yaşam olayları gibi), ülkeler ve kültürler arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Ülkeler arasında mevcut kaynaklar ve tedaviler açısından belirgin bir tutarsızlık söz konusudur. Yüksek gelirli ülkelerde, şiddetli UB olan tüm hastaların yaklaşık % 50-60'ı uygun tedavi alırken, düşük gelirli ülkelerde ise bu oran % 10 ve altındadır (Wang ve ark., 2007; Ten Have ve ark., 2013).

Kadınlar, ergenlikten sonra iki kat yüksek UB geliştirme riskine sahiptir. Bu durum, daha uzun epizod süresi, ayırıcı tedavi yanıtı veya kadınlarda erkeklerde görülme oranının yüksek olmasından ziyade, kadınlarda atakların daha sık meydana geldiğini yansıtmaktadır (Eaton ve ark., 1997; Penninx ve ark., 2011). Her iki cinsiyette de, ortalama UB başlangıcı yaşının yaklaşık 25 olduğu ve UB başlangıcı için en yüksek risk süresinin orta-geç ergenlik döneminden 40'lı yılların başlarına kadar değiştiğini bildirilmektedir (Bromet ve ark., 2011). Bu bulgular, özellikle yüksek gelirli ülkelerde UB prevalansının, erken yetişkinlik döneminden sonra yaşla birlikte mütevazı derecede azaldığı gözlemleriyle uyumludur (Kessler ve ark., 2013).

Hem erkek hem de kadınlarda UB'nin sürekli olarak bildirilen diğer çevresel belirleyicileri arasında bir eşin bulunmaması (örneğin boşanma veya dul olma nedeniyle) ve yakın akraba veya arkadaşlarının kaybı gibi yakın zamanlarda olumsuz yaşam olaylarının yaşanması, finansal veya sosyal sorunlar ve işsizlik yer almaktadır (Bromet ve ark., 2011; Risch ve ark., 2009). Ayrıca, bir dizi sosyal belirleyici (çocukluk çağı sıkıntıları,

sosyoekonomik durum ve düşük sosyal destek dahil) ve yüksek eğitime erişimsizlik, kadınlarda ve erkeklerde UB riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Lorant ve ark., 2003). Bununla birlikte, eğitim seviyesindeki düşüklük ve UB arasındaki sebep-sonuç ilişkisi net değildir ve son yıllarda 25.000 kişiyle yapılan büyük bir çalışma, bunun kısmen ortak genetikten kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir (Peyrot ve ark., 2015). Çocukluk çağı travma öyküsü olan kişilerde UB gelişme riskinin iki kattan fazla artma riski vardır (Heim ve ark., 2012). Ayrıca, UB'si olan ve çocukluk çağı travma öyküsü olan hastalar, çocukluk çağı travması olmayan UB'li hastalara göre daha yüksek semptom şiddeti ve tedaviye daha az yanıt gösterirler (Hovens, 2012).

2.10. Unipolar Bozukluğun Mekanizmaları ve Patofizyolojisi

UB'nin nörolojisi konusundaki çalışma ve bulgulardaki ilerlemelere rağmen, şu anda kurulu hiçbir mekanizma hastalığın tüm yönlerini açıklayamamaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalar birçok potansiyel faktörün keşfedilmesini sağlamıştır.

2.10.11. Genetik

UB'nin ailelerin içinde kümelendiği bir asırdan fazla bir süredir bilinmektedir. UB'li hastaların birinci derece akrabalarında üç kat artmış UB riski görülmekte ve bu hastalık için kalıtım oranı yaklaşık % 35 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, UB ile şizofreni ve bipolar bozukluk gibi diğer psikiyatrik bozukluklar arasında genetik örtüşme tanımlanmıştır (Lee ve ark., 2013). UB'deki ana genetik etkilerin araştırılması, 9.240 vaka ve 9.519 kontrol içeren çeşitli GWAS'ların büyük ölçekli bir analizi tutarlı bulgular ortaya çıkarmamıştır (Bosker, 2011). UB riski yüksek derecede poligeniktir ve UB fenotiplerinin heterojenliği ile birleştiğinde küçük etkilere sahip birçok gen içerir (Hyman ve ark., 2014). Daha homojen bir fenotipik yaklaşımın uygulandığı yakın zamanda yapılan genom çapında ilişki çalışması, tekrarlayan UB'si olan hastalarda, genom çapında iki önemli genetik lokasyonu doğrulayabilmiştir (CONVERGE Consortium, 2015). Ayrıca, Avrupa kökenli 75.607 hasta ve 231.747 kişilik kontrol grubuyla yapılan bir çalışma, genom çapında önemi olan 15 genetik lokusu UB riskiyle ilişkilendirilmiştir (Hyde ve ark., 2016). Ayrıca, > 100.000 denekle yapılan yeni çalışmalar, UB ile ilişkilendirilen bir fenotip olan

nörotisizm için genom çapında önemli lokuslar ortaya koymuştur (Smith ve ark., 2016; Okbay ve ark., 2016).

2.10.12. Nörobiyoloji

Kullanılan görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ve psikiyatrik araştırmaların artması sayesinde, affektif hastaların nöroanatomisindeki belirli bölgelerde yapısal değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir (Drevets, 2000; Genze ve ark., 2005). Depresyon hastalarının nöroanatomik bölgelerine dair fMRI sonuçları, hastaların limbik sistem, hipokampus ve amigdalalarında, prefrontal kortekslerinde olduğu gibi farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, nöron ve nörogliya değişimine yöneliktir (Fuchs ve ark., 2005). Volumetrik MRI çalışmaları, hipokampusun volumetrik sonuçları ve tedavi edilmeyen depresyonun süresi arasında negatif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bazı çalışmalar, erken tanı durumunda uygulanan başarılı terapilerin hipokampus volumunde normalizasyon sağladığını öne sürmüştür (Sheline ve ark., 2003).

Hastalığın nörokimyası ile ilgili olarak, 1960'lı yıllarda depresyonda imipramin ve monoaminerjik oksidaz inhibitörlerinin etkililiğine dayanan katekolamin eksikliği teorisi ortaya atılmıştır (Schildkraut, 1965). Bu hipotez monoaminerjik ve katekolaminik nörotransmitterlerin depresyonda işlevi olduğunu varsaymıştır. Ancak güncel veriler noroadrenalin, serotonin ve dopamin sisteminin rolünü öne çıkarmıştır. Örneğin, beynin noroadrenalin deposu olarak bilinen bölgesindeki nöroadrenerjik nöronların oranı antidepresan terapileri boyunca düşüş göstermektedir (West ve ark., 2009). Ancak, katekolamin eksikliği hipotezine göre, antidepresan tedavisi ve depresyonun iyileşmesi noroadrenalin seviyesini arttırmaktadır. Ayrıca, tianeptini arttıran serotonin (5-HT) geri alınımı serotonin inhibitörünün geri alınımıyla benzer bir etkiye sahiptir (Nickel, 2003). Komossa ve meslektaşları, depresyonlu hastaların farmakolojik tedavisinde katekolamin eksikliğine karşı antidopinerjik etkilerin monoterapi veya takviye stratejisi olarak yer edinebileceklerine dair kanıtlar göstermiştir (Komossa ve ark., 2010).

Yapılan nöroendokrinoloji araştırmalarda depresyon hastalarında HPA (Hipotalamik Pituitör Adrenal) aksisinde normalin üzerinde aktivite gözlemlenmiştir (Holsboer ve ark., 2010). Ancak, HPA yüksek aktivitesinin mania tedavisi sonrasında normalize olduğunu gözlemleyen araştırmalar önceki bulgulara karşı tez oluşturmuşlardır

(Schmider ve ark., 2017). Bu durum HPA'nın depresyona özel olmadığını ortaya koymuştur.

Nöroimmunoloji çalışmaları bazı protein flamatuar sitokinlerinin- TNF α gibi- depresyona etki ettiğini ortaya koymuştur. Birçok antidepresan sikotin artışıını düşürerek (Himmerich ve ark., 2009) düzenleyici T hücrelerini tedavi boyunca arttırmaktadır (Himmerich ve ark., 2010).

Bahsi geçen çeşitli bulgular depresyonun fizyopatolojik yanının tam olarak netleşmediğini ortaya koymuştur. Bu antitezlerin bir nedeni, depresyon semptomatolojisinin heterojen bir yapıdan kaynaklandığının düşünülmesidir. Gelecek araştırmaların, bahsedilen alanların yanısıra sosyal ve ekolojik çevreyi entegre eden bütünsel bir yaklaşımla yapılması katkı sağlayacaktır.

2.10.13. Çevresel faktörler

Erken epidemiyolojik çalışmalar, genellikle başlangıçtan önceki yıl UB ile geçici olarak ilişkili stresli olaylara odaklanmıştır. Yetişkinlerde belli başlı belgelenen olaylar (örneğin iş kaybı, maddi güvensizlik, kronik veya hayati tehlike taşıyan sağlık sorunları, şiddete maruz kalma, ayrılma ve yok olma) görülmektedir (Kessler, 1997). Bununla birlikte, son zamanlardaki kanıtlar, çocuklukta maruz kalınan olayların, yaşam boyu UB'nin öncülleri olduğunu göstermiştir. Fiziksel ya da cinsel istismar, psikolojik ihmal, aile içi şiddete maruz kalma ya da ölüm ya da ayrılma sonucunda ebeveynlerden erken ayrılma, olumsuz yaşam olaylarının sayısı ve UB'nin riski, şiddeti ve kronikliği arasında doğrudan bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (Li ve ark., 2016).

2.11. Yaşam Kalitesi

UB'nin hastalık yükü, kişinin işlevselliğini ne kadar etkilediği, çalışabilme kabiliyeti ve aile hayatı üzerindeki etkisi ile ilgilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük bir ankete göre, UB nedeniyle her işçi yılda 27,2 iş günü kaybetmektedir (Kessler, 2006). UB'de etkilenen bir başka yön ise biliştir. Son olarak, UB intihar düşüncesi ve intihar girişimleri, hastalar ve aileleri için yaşam kalitesini önemli derecede azaltabilen önemli bir risk faktörüdür.

2.12. Kognitif bozukluk

Literatüre göre, UB'li hastalarda objektif olarak ölçülen önemli bilişsel eksiklikler tanımlanmıştır. Bu eksiklikler, hem “sıcak” (duygusal yüklü) hem de “soğuk” (duygusal olmayan) biliş de dahil olmak üzere çok çeşitli bilişsel alanları etkilemektedir. Bir meta-analiz, baskın olarak etkilenen alanlar olarak yürütücü işlev, hafıza ve dikkati tanımlamıştır (Rock ve ark., 2014). UB'nin ilk epizodu sırasında psikomotor hızı, dikkat, görsel öğrenmede, hafızada ve yürütücü işlevdeki bozukluklar küçük-orta büyüklükteki etki boyutlarıyla tespit edilebilir (Lee ve ark., 2012).

Her ne kadar bilişsel eksiklikler remisyondan sonra az olsa da (yani UB'li ötimik hastalarda) yürütücü işlevlerde ve bellekte hafif bozukluklar kalabilir, bu da bilişsel eksikliklerin sadece düşük ruh hali dönemindeki düşük motivasyon epifenomeni olmadığına işaret eder (Rock ve ark., 2014; Bora ve ark., 2013). UB'de bilişsel bozukluk kısmen çalışılan hasta alt grubuna bağlıdır. Örneğin, UB şiddetinin bilişsel işlev bozukluğunun güçlü bir yordayıcısı olduğu gösterilmiştir (McDermott ve ark., 2009).

Ayrıca, psikotik depresyonu olan hastaların, sözel öğrenme, görsel öğrenme ve işlem hızı testlerinde psikotik olmayan UB'li hastalardan anlamlı olarak daha düşük performans gösterdiği gözlemlenmiştir (Zaninotto ve ark., 2015). UB'deki nörobilişsel bozukluk, psikososyal işlevsellik ile negatif ilişkili olduğu için hastaların yaşam kalitesi ile doğrudan ilgilidir. Genel olarak, antidepresan farmakoterapisi bilişsel işlevi iyileştirmede etkili görünmektedir (Evans ve ark., 2014; Rosenblat ve ark., 2015).

2.13. İntihar riski

UB ile ilgili en acil klinik endişe, hastalığın intihar amaçlı ve tamamlanmış intiharla güçlü ilişkisidir (Turecki ve ark., 2016). UB'li hastalar, toplam mortalite olarak 1.8 kat artmış ve UB'li erkeklerde tahmini yıl kaybı 10.6, kadınlarda ise 7.2 yıldır (Chesney ve ark., 2014). Bunun nedeni bu popülasyonda intihar riskinin kısmen artmasıdır. Bir analizde, UB'de intihar riskinin genel popülasyona göre yaklaşık 20 kat daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Chesney ve ark., 2014).

Özellikle intihar düşüncelerini doğrudan ele alan müdahaleler başta olmak üzere, intihar ve girişimi engelleyen davranışsal ve psikososyal müdahalelerin etkinliği yeni bir

meta-analiz ile desteklenmiştir (Meerwijk ve ark., 2016). Erişimi sınırlandırmak ve yardım aramayı teşvik etmek amacıyla intihar noktalarındaki (yani intiharlar için sıklıkla kullanılan halka açık alanlar) girişimleri azaltma stratejileri, yeni bir meta-analize göre etkili olabilir (Meerwijk ve ark., 2016).

Özellikle, randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri, antidepresanların UB'da intihar riskini azaltmada yararlı bir etkisini tespit etmemiştir (Sharma ve ark., 2016; Braun ve ark., 2016). Antidepresanların kullanımı ile intihar arasındaki ilişki kuvvetle yaşa bağlı görünmektedir (Stone ve ark., 2009; Friedman ve ark., 2007). Meta-analizler, antidepresanlarla ilişkili intihar düşüncesi veya davranışının, 25 yaş altı hastalarda anlamlı olarak artmadığını, 25-64 yaş arası hastalarda azaldığını ve > 64 yaş grubundaki hastalarda önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Her halükarda, klinisyenler genel olarak UB'li hastalarda ve antidepresan farmakoterapi sırasında intihar düşüncesi ve intiharın gerçekleştirilme ihtimaline özellikle dikkat etmelidir (Friedman ve ark., 2014).

2.14. Unipolar Bozukluk Tanı Kriterleri

A. Birey, hemen hemen her gün, 2 haftalık periyotta ve önceki işlevselliğe göre değişiklik temsil eden aşağıdaki semptomlardan en az beşini (veya daha fazlasını) göstermelidir:

1. Depresif ruh hali ve / veya belirgin ilgisizlik hali
2. Belirgin bir şekilde ilgi ya da zevk azalması
3. Diyet yapılmadan önemli derecede kilo kaybı, kilo alımı veya iştah azalması veya artması
4. Uykusuzluk veya aşırı uyku hali
5. Psikomotor ajitasyon veya geciktirme
6. Yorgunluk veya enerji kaybı
7. Değersizlik veya aşırı veya sanrısız olabilecek uygunsuz suçluluk; hasta olma konusunda kendini kınama ya da suçluluk
8. Düşünme ya da konsantre olma yeteneğinin azalması ya da kararsızlık

9. Tekrarlayan ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), belirli bir plan olmadan tekrarlayan intihar düşüncesi; bir intihar girişimi veya intihar etmek için özel bir plan yapılması.

B. Semptomlar, sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında klinik olarak sıkıntı veya bozulmaya neden olur.

C. Epizod bir maddenin fizyolojik etkileriyle veya başka bir tıbbi durumla ilişkilendirilemez.

D. Epizodun ortaya çıkışı, şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamamaktadır.

E. Birey hiçbir zaman manik veya hipomanik bir dönem geçirmemiş olmalıdır.

DSM-V'e göre UB, normal üzüntü veya kaygıdan ayırt edilir. Bununla birlikte, örneğin yas tutan ve yeterince şiddetli olan ve akut yas süresinin ötesine geçen semptomlar geliştiren hastalara UB tanısı konulabilir. UB'yi 2 hafta veya daha fazla süren tek bir depresif atakla teşhis etmek mümkün olsa da, vakaların çoğunda UBtekrarlayıcıdır (DSM-V, 2013).

UB teşhisi konduktan sonra, durum çeşitli modifiye ediciler veya belirteçler kullanılarak da tanımlanabilir (DSM-V, 2013). İlk belirleyici, ılımlı ila orta arasında derecelendirilen şiddettir. Şiddetli semptomların işlevsellik üzerinde önemli bir etkisi vardır.

2.15. Unipolar Bozukluk Tanı Belirteçleri

2.15.1. Kaygı Belirteci

Bu belirtecin tanımlanma sebebi, kaygı derecesi önemli derecede yüksek olan UB'li hastaların intihar düşüncelerini bildirme ve geleneksel antidepresanlara daha az duyarlı olmaları olasılığıdır. Bu belirteç, şunlardan en az ikisinin deneyimini gerektirir: “kilitlenmişlik” veya gerginlik hissi; sıradışı huzursuzluk; kaygı için ikincil sorun; korkunç şeylerin olacağından korkma; öz kontrolü kaybetme konusunda endişe durumu. Bu semptomların, hastanın UB atağı geçirdiği günlerin çoğunda bulunması gerekir.

2.15.2. Karmaşık Özellikler Belirteci

'Karmaşık özellikler' belirteci, UB'nin bipolar bozuklukla sürekliliğe uzandığı ve her iki tanıya sahip hastaların bir epizod sırasında diğerlerinin özelliklerini gösterebileceği fikrini yansıtmaktadır (DSM-V, 2013). Bu hipotez, bazı UB'li hastalarında, bipolar bozukluğun karakteristik özelliği olan hızlı düşünme ve uyku gereksiniminin azalması semptomlarının görülmesine dayanmaktadır. Kriterler, depresif dönem boyunca şu belirtilerden en az üçünü yaşamayı içerir: yükselmiş ve genişleyen ruh hali; artan özgüven ya da görkemli konuşma veya konuşma hızının artması; uçuşan düşünceler; artan enerji; olumsuz sonuçları olan davranışlarda aşırı aktivite; ve / veya uyku ihtiyacının azaltılması.

2.15.3. Melankolik Özellikler Belirteci

"Melankolik özellikler", genellikle endojen olarak adlandırılanın özelliklerin varlığını ifade eder. Kriterler arasında anhedonia (ilgi ve keyif azalması, isteksizlik), pozitif uyarılara duyulan zevk ve reaktivite kaybı, depresif ruh hali (umutsuzluk gibi), sabahları daha kötü olan depresyon, sabah erkenden uyanma, psikomotor rahatsızlık, kilo kaybı ve aşırı suçluluk düşünceleri vardır.

2.15.4. Atipik Özellikler Belirteci

"Atipik özellikler" belirteci, UB'de yaygın olan bir dizi belirtiyi işaret eder. Atipik depresyonda duygudurum reaktivitesi kriteri, ruh halinin "melankolik özelliklere sahip" belirticinin aksine gerçek veya potansiyel pozitif olaylara yanıt olarak duygudurum parlamasını gerektirir. Atipik özelliklere sahip denilebilmesi için şu kriterlerden en az ikisini içermesi gerekmektedir: kilo veya iştahta özellikte önemli artış; artan uyku; uyku felci; ve kişilerarası duyarlılık.

2.15.5. Psikotik Özellikler Belirteci

Daha önce, DSM-IV'te "psikotik özellikler" belirteci, psikotik özelliklerle hafif ila şiddetli derecesinin bir parçası olarak dahil edilmişti. DSM-V'te, psikotik özellikler şiddet belirleyiciden ayrılmıştır, çünkü ikisi her zaman yüksek düzeyde korelasyon göstermemiştir (yani hafif UB'de, psikotik özellikler de bulunabilir) (Keller ve ark., 2007).

UB'deki psikotik özellikler çoğunlukla ruh haliyle uyumludur. Yani sanrılar veya halüsinasyonların içeriği kişisel yetersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm, nihilizm veya hak edilmiş cezaların tipik depresif temalarıyla tutarlıdır. Bununla birlikte, bu tipik temaları içermeyen uyumlu ruhsal psikotik özellikler de ortaya çıkabilir.

2.15.6. Katatonik Özellikler Belirteci

'Katatonik özellikler' belirteci, motor aktivitenin azalması, görüşme veya fizik muayene sırasında azalan katılım veya aşırı ve özel motor aktivite içerebilen belirgin psikomotor rahatsızlığı ifade eder. Bu hastalar genellikle psikotiktir.

2.16. Erken Tanı Koyma Problemleri

Bipolar bozukluk sıklıkla yanlış teşhis edilmektedir (Hirschfeld ve ark., 2000). Biri 1994 yılında diğeri 2000 yılında yapılan iki anket çalışması, yanlış tanı koyma oranında yıllar içinde çok az bir değişiklik olduğunu ortaya koymuştur (Hirschfeld ve ark., 2000; Lish ve ark., 1994)

Ulusal Depresif ve Manik-Depresif Birliği (DMDA) tarafından yapılan ankete göre, bipolar bozukluğu olan hastaların yüzde 69'una başlangıçta yanlış tanı konmuş ve üçte birinden fazlası 10 yıl veya daha uzun süre boyunca yanlış tanı almaya devam etmiştir (Lish ve ark., 1994). Benzer şekilde, Avrupa'da yapılan bir araştırma bipolar bozukluğu olan 1000 kişide ilk yanlış tanıdan doğru tanıya kadar ortalama 5.7 yıl geçtiğini ortaya koymuş (Morselli, 2003), başka bir çalışmada ise hastaların ortalama 7.5 yıl boyunca yanlış tanı almaya devam ettiği bildirilmiştir (Ghaemi ve ark., 1994).

Bipolar hastalığı olan hastaların teşhisi, bu hastaların çoğunun sadece depresif semptomlar için tedavi istemesi (Bowden, 2005; Hirschfeld ve ark., 2004) ve hastalığın ilk evresinin çoğunlukla mani yerine depresyon olmasından dolayı zordur (Perugi, 2000). 1999 ve 2000'de yapılan iki çalışma bipolar bozukluk hastalarının neredeyse yüzde 40'ına başlangıçta unipolar depresyon tanısı konulduğunu ortaya koymuştur (Bowden, 2005; Ghaemi ve ark., 1994). DSM-V kriterlerine göre, hastaların bipolar bozukluk tip 1 tanısı alabilmek için hipomani veya manik epizod ve depresyon epizodu geçirmiş olması gerekir.

Ayrıca, Bipolar tip 2'de, hastalardan geçmiş bir hipomanik atak öyküsü almak zordur (Bowden, 2005). Hipomani, maniden daha ılımlı bir sunum sergileyebilir, hastanın işte ya da sosyal yaşamında işlevselliğinde bozulma olmadan ortaya çıkabilir. Bu nedenle hipomanik ataklar hastalar ve yakınları tarafından bildirilmeyebilir. Başka bir deyişle, hipomanik ataklarda sıklıkla karşılaşılan artan enerji ve artmış aktivite oranı, hastalar ve yakınları tarafından olumsuz olaylar olarak kabul edilmez (Bowden, 2005). Bipolar bozukluğun diğer psikiyatrik ve tıbbi tanımlarla yüksek komorbiditesi tanı koymayı zorlaştırır (Regier ve ark., 1990, McElroy ve ark., 2004). Bipolar bozukluğu olan hastaları inceleyen bir araştırma, hastaların yüzde 46'sının alkol, yüzde 41'inin uyuşturucu bağımlılığından muzdarip olduğunu göstermiştir (Regier ve ark., 1990). Bazı araştırmalar yüzde 69'a varan alkol bağımlılığı oranlarını ve yüzde 60'a varan madde bağımlılığı oranlarını bildirmişlerdir (Cassidy ve ark., 2001). Araştırmalar aynı zamanda panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, sosyal fobi, yeme bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve eksen II kişilik bozukluğu ile bipolar bozukluğun yüksek komorbiditesini de desteklemektedir (Chen ve ark., 1995; McElroy ve ark. 2001; McElroy ve ark., 2004). Bipolar bozukluk hastalığının tiroid hastalığı ve multipl skleroz gibi tıbbi durumlarla birlikteliği de teşhisi zorlaştırabilir (Krishnan, 2005).

Yetişkinlerden farklı olarak, pediatrik bipolar bozukluğun, epizodik olmayan, kronik ve çoğunlukla karışık manik haller olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Geller, 1997). Çocuklarda ve ergenlerde bipolar bozukluğun benzersiz sunumu ve sıklıkla DEHB, anksiyete bozuklukları ve davranış bozukluğu ile komorbiditesi doğru tanı koymadaki güçlükler arasındadır (Biederman ve ark., 1995; Biederman ve ark., 1998).

2.17. Yanlış Teşhisin Sonuçları

Bipolar bozukluk, tedavi yönetimi komplike bir hastalıktır ve yanlış teşhisi daha ileri tedavi komplikasyonlarına neden olabilir. İlk yanlış tanı, uygun tedavinin gecikmesine neden olur, bu da epizodların tekrarlama ve kronikleşme riskini artırır (Bowden, 2015). Bipolar hastalar için en sık görülen yanlış tanı unipolar depresyondur (Bowden, 2015; Hirschfeld ve ark., 2014). Unipolar depresyonun yanlış teşhisi, manik ataklarla sonuçlanabilen ve hızlı epizod döngülerini tetikleyebilecek antidepresan tedavilerinin uygulanma riskini taşır (Ghaemi ve ark., 2000; Ghaemi ve ark., 2001; Altshuler ve ark.,

1995). Tek kutuplu depresyon tanısı konan bipolar hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, yanlış tanı alanların % 55'inin mani ve % 23'ünün hızlı döngü geliştirdiğini bildirmiştir (Ghaemi ve ark., 2000). Wehr ve ark., hızlı döngü bipolar bozukluğu olan 51 hasta üzerinde bir çalışma yapmıştır. Bu çalışma sonucunda, vakalarda antidepresan kullanımının hızlı döngünün devamıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuş ve hızlı döngü geliştirenlerin % 73'ünde hızlı döngü başlangıcının ve antidepresan kullanımının paralel zamanda olduğunu tespit etmiştir (Wehr ve ark., 1988). Aynı çalışmada araştırmacılar, hızlı döngüde olan bipolar hastaların, başlangıçta sadece depresif semptomlar gösterdiğini ve bu durumun monoterapi antidepresanlarıyla tedavi edilme ihtimalini belirtmiştir.

Ekonomik olarak, bipolar bozukluğun yanlış teşhisinin tedavi maliyetini arttırmasının yanı sıra, çalışma verimliliğinde ciddi kayıp ve işe gitmeme ile sonuçlanan olumsuz etkileri bildirilmiştir (Begley ve ark., 2001; Matza ve ark., 2004). Yanlış teşhis edilen hastalar, rahatsız edici yaşam olaylarını bipolar bozukluğun başlaması ile paralel göstermişlerdir. Hastalık başlangıcının ergenlik çağında yaygın olması, bunun kişilerarası becerilerin gelişimi ve eğitim üzerinde olumsuz bir etkilerinin olacağını göstermektedir.

Yukarıda bahsedilen sebepler nedeniyle bipolar ve unipolar bozukluğun doğru teşhisi için klinik görüşmeler yetersiz kalabilmektedir. Öte yandan, hastalığın erken evrelerinde bile, biliş ve ruh halini düzenleyen önemli beyin bölgelerinde hastalıkla ilişkili nöroanatomik ve nörokimyasal anormalliklerin varlığını gösteren kanıtlar artmaktadır (Farrow ve ark., 2005; Frazier ve ark., 2005). Bu sebeple, hastalığın teşhisinde biyobelirteç ve yeni teknolojilerin kullanımı hem hastalık seyri hem de tedavi sonucu için büyük önem arz etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Katılımcıları

Bu araştırma, Ocak 2010 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Üsküdar Üniversitesi Nöropsikiyatri Hastanesi Ayakta Tedavi Kliniği'nde Bipolar Bozukluk ve Unipolar Bozukluk olarak kabul edilen 1200 kişilik geniş hasta popülasyonundan 89 hastanın seçilerek oluşturulduğu grup çalışmasını içeren retrospektif çalışma yürütülmüştür. Farklı yaş ve cinsiyet gruplarından 31 bipolar bozukluk depresif evre hastası ve 58 unipolar depresif evre hastaları eşleştirilmiştir. Seçilen katılımcılar bipolar ve unipolar bozuklukla ilişkili depresif evrede olan ve ayakta tedavi gören hastalardır. Tüm katılımcılar spesifik olarak Eksen I bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ve DSM-IV kriterlerine göre birincil tanı almış kişilerdir. Araştırmaya, 17 maddelik Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)'den en az 8 puan alan Unipolar bozukluk tanısı almış kişiler veya Young Mania Rating Scale (YMRS)'ten 13 puandan yüksek alan bipolar bozukluk tanısı almış kişiler dahil edilmiştir (Young ve ark., 1978). İlk defa depresif evre geçiren, psikotik özellikler gösteren, hızlı döngü geçmişi olan (C4 yıl boyunca döngüleri), karmaşık epizod geçmişi olan, eksen I'le güncel psikiyatrik eş tanısı olan, ciddi düzensiz medikal hastalığı olan veya nörolojik bozukluğu olan (ör; epilepsi, bilinç kaybıyla beyin travması), çalışmanın 6 ay öncesi kadar bir zamanda madde veya alkol kötüye kullanımı olan ve araştırmaya katılmadan 3 ay öncesine kadar elektrokonvülf terapi tedavisi görmüş olan kişiler araştırmaya dahil edilmemiştir. Tüm katılımcılar çalışmadan en az 48 saat öncesine kadar ilaç kullanmamış kişilerdir. Laboratuvar çalışmalarına (tam kan sayımı, kimya, tiroid uyarıcı hormon) katılacak olan katılımcıların, idrar toksikoloji ve elektrokardiyogram yapılarak medikal anlamda tutarlı olduklarına emin olunmuştur.

3.2. EEG Kayıtları ve Kordans Hesaplamaları

Tüm hastaların EEG'leri, ilaçsız durumda 12 saat boyunca kaydedilmiştir. Kordans etkililiğini gözlemlemek ve ortaya çıkarmak için, gözleri kapalı bir uzanmış sandalyede, ses yalıtımlı, elektrikle korunan bir odada uyanık dinlenme durumunda oturan 89 kişiden QEEG verileri toplanmıştır. Teknisyenler kayıt sırasında QEEG verilerini izlemiş ve rahavetten kaçınmak için her dakika yeniden uyarıda bulunmuştur. Uluslararası 10-20 sistem düzenlemesine göre baş bölgesine 19 kayıt elektrotu yerleştirilmiştir. Göz kapalı bir şekilde üç dakikalık dinlenme sırasında EEG kayıtları, Scan LT EEG amplifikatörü ve elektrot başlığı (Compumedics / Neuroscan, ABD) kullanılarak 250 Hz örnekleme hızı ile elde edilmiştir. Sinterlenmiş Ag / AgCl elektrotları, binaural referanslı, 10-20 uluslararası sisteme göre konumlandırılmıştır. Her birey için, kordans hesaplamaları kayıt elektrotlarından ve on bölgeden (prefrontal, fronto-merkezi, merkezi, sol temporal, sağ temporal, sol parietal, oksipital, orta hat, sol ön ve sağ frontal) delta, teta ve alfa frekans bantları toplanan EEG verileri kullanılarak hesaplanmıştır.

Kordans, bağımsız ölçümlere kıyasla bölgesel serebral perfüzyon ile daha güçlü bir korelasyona sahip değerler üretmek için EEG spektrumunun mutlak ve göreceli gücünden gelen tamamlayıcı bilgileri birleştirir (Leuchter ve ark., 1999). Önceki çalışmalarda, mutlak güç, tutarlılık ve kordansın serebral lokal perfüzyon indeksi olduğu gösterilmiştir (Hughes ve ark., 1999; Niedermeyer ve ark., 2004). Elektroensefalogramda artmış yavaş dalga ve azalmış hızlı dalga aktivitesi, beyin fonksiyonlarında sık görülür ve kısmi kortikal bozulma nedeniyle oluşabilir. Kordans, değerler sürekliliği boyunca ölçülür: pozitif değerler, normal olarak işleyen beyin dokusuyla ilişkili bir gösterge olan uyumluluk, negatif değerler ise uyumsuzluğu, altta kesilen lezyonlarla ilişkili gösterge, düşük perfüzyon ve düşük metabolizma anlamına gelir (Leuchter ve ark.,1994).

Ham EEG sinyalleri, yapay olgu eliminasyonundan önce bant geçiren bir filtreden (0.15-30 Hz) geçirilmiştir. Yapay olgu algılaması, EEG segmentlerinden belirgin göz, kafa ve kas hareketleri veya uyanıklıkta azalmayı çıkarmak için uygulanmıştır. Kordans hesaplamaları için, elle seçilen (en az 2 dakika) minimum 0,95'lik bölünmüş yarı güvenilirlik oranına ve 0,90 test-tekrar test güvenilirlik oranına sahip, yapay olgusuz EEG verileri kullanılmıştır. EEG uygulayıcısı, deneğin tedavi durumu ve klinik durumu hakkında bilgi sahibi değildir. NeuroGuide Deluxe 2.5.1 yazılımı kullanarak (Uygulamalı

Nöroloji; St. Petersburg, FL, ABD), üst üste binmeyen dört frekans bandının (Luwer ve ark., 1999), delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz) ve beta (12-20 Hz) her birinde mutlak ve göreceli gücü hesaplamak için hızlı fourier dönüşümü (FFT) uygulanmıştır. Kordans değerleri, mevcut MATLAB® 7.10.0.499'da özel algoritma kullanılarak hesaplanmıştır. Bu algoritma, ardışık üç adımda hem elektrot bölgeleri hem de frekans bantları arasındaki gücü normalleştirir: ilk olarak, mutlak güç değerleri, elektrotu paylaşan tüm bipolar elektrot çiftlerinin gücünün ortalaması alınarak her bir ayrı elektroda yeniden verilir. Bu elektrot referanslama yöntemi, komşu elektrot çiftlerinden gelen gücün ortalamasının alınması haricinde Hjorth dönüşümüne benzerdir. Böylece, yüzey ölçülen EEG ile altta yatan beyin dokusunun perfüzyonu arasında geleneksel Hjorth dönüşümünden daha güçlü bir korelasyon sağlanmıştır (Hjorth ve ark., 1975; Cook ve ark., 1998). Takip eden aşamada, göreceli güç değerleri, her elektrot bölgesi ve frekans bandı için mutlak güç değerlerinin toplam güç değerlerine bölünmesiyle hesaplanmıştır. İkinci aşamada, her frekans bandındaki (f) maksimum mutlak ve bağıl güç değerleri ($AMAX_f$, $RMAX_f$) normalleştirilmiş mutlak ($ANORM_{(s,f)}$) ve normalleştirilmiş bağıl ($RNORM_{(s,f)}$) güç elde etmek için belirlenir [her bir elektrot bölgelerindeki mutlak ve göreceli güç değerleri ve her bir frekans bandı (f) (sırasıyla $AMAX_f$, $RMAX_f$) ile bölünür]. Son olarak, her bir frekans bandı (f) için her bir elektrot alanındaki kordans değerleri, yarı-maksimum değerler (normalize edilmiş ölçekte 0.5) çıkarıldıktan sonra, $ANORM$ and $RNORM$ değerleri toplanarak hesaplanır: $CORDANCE_{(s,f)} = ANORM_{(s-f)} - 0.5) + (RNORM_{(s-f)} - 0.5)$ (Bares ve ark., 2012).

3.3. Özellik Seçimi

Özellik seçimi (feature selection), elde edilen araştırma veri setini en iyi şekilde temsil eden alt kümenin belirlenmesi olarak tanımlanır. Özellik seçimi öznelik seçimi veya değişken seçimi olarak da adlandırılır. Seçilen algoritmaya göre özelliklerin ölçümlenmesi ve veri setindeki x adet özellikten en iyi y adet özelliğin seçilmesidir (Forman ve ark., 2003). En iyi özellikler genellikle özellik tamamlayıcılığa sahiptir ve özellikler arası iki veya daha fazla yönlü etkileşim söz konusu olabilir (Guyon ve ark., 2003; Gheyas ve ark., 2010). Böylece, zayıf ilişkili bir özellik diğerleriyle

karşılaştırıldığında önemli hale gelebilir, ancak bazı özelliklerin elenmesi karmaşıklığı azaltabilir. Bu nedenle, özellik seçimi söz konusu problemi çözmek adına en önemli ve fayda sağlayan özellikleri ayırarak, özellik sayısının bir küme ile sınırlı tutulmasını amaçlamaktadır. Sonuç olarak özellik seçimi, veri kümesini daraltarak verilerin kalitesini yükseltir, ilgili olmayan verileri azaltarak hedeflenen modelin başarı oranını yükseltir ve kaynak tasarrufu sağlar (Ladha ve ark., 2011).

Genetik algoritma, özellik seçiminin sağlıklı yapılabilmesi için uygulanan akıllı yöntemlerden biridir. Genetik Algoritma, Darwin'in evrim teorisini taklit eden bir Sezgisel Algoritma olup, doğal seleksiyon ve geçit sürecinde en iyi çözümü bulan Evrimsel bir Algoritmadır (Holland, 1989). Genetik Algoritmalar, ilk popülasyonu oluşturmak için rastgele başlangıç bireyleri oluşturur. Her birey, verilen soruna bir çözümü temsil eden ve kodlanan bir Gen değişkeninden, kromozomdan oluşur. Özel optimizasyon problemlerine bağlı olarak, farklı kodlama yöntemleri uygulanır. Özellik seçiminin, Genetik Algoritmaların başarılı bir şekilde uygulanmasında önemli bir etkisi vardır.

3.4. Yapay Sinir Ağları

Sınıflandırma, en sık kullanılan karar verme görevlerinden biridir ve bir veya daha fazla bağımsız değişkene dayanarak bağımlı olanın sınıfını belirlemek için kullanılmaktadır. Bir sınıflandırma gereksinimi, bir nesnenin, o nesne ile ilgili bir takım gözlenen niteliklere dayanarak önceden tanımlanmış bir gruba veya sınıfa atanması gerektiğinde ortaya çıkar.

Bir sınıflandırma yöntemi olan çapraz doğrulama, veriyi ikiye ayırarak öğrenme algoritmalarını değerlendirmek ve karşılaştırmak için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Bu doğrulama yöntemi bir modeli öğrenmek veya diğer modeli doğrulamak için kullanılır. Makine öğrenmede en yaygın kullanım modeli k- fold çapraz doğrulamadır. Diğer çapraz doğrulama biçimleri, k-kat çapraz doğrulamanın özel durumlarıdır veya tekrarlanan k-kat çapraz doğrulamaları içerir. K-fold çapraz doğrulamada, veri ilk önce k (eşit ya da neredeyse eşit) boyutlu bölümlere ya da katlara bölünür. Daha sonra, eğitim ve doğrulama k kez tekrarlanır. Bu çalışmada, temel çapraz doğrulama şekli k-fold (k=10) çapraz doğrulama kullanılmıştır.

Sınıflandırma için önemli bir araç olarak doğan yöntemlerden biri de yapay sinir ağları (YSA)'dır. Yapay sinir ağları (YSA), biyolojik sinir ağlarının yapısal ve işlevsel özelliklerinden esinlenilerek oluşturulmuş, hesaplamalı bir yapay zeka yöntemidir. YSA'nın en önemli özelliklerinden biri, potansiyel olarak yordayıcı değişkenler arasında yüksek dereceli etkileşimleri içeren karmaşık ve doğrusal olmayan ilişkileri modelleme becerisidir. YSA yöntemi verileri adapte etme, öğrenme, genelleme, organize etme ve sınıflandırma yetenekleri nedeniyle psikiyatri, robotik ve biyoloji gibi sınıflandırma veya tahmin süreçleri gerektiren araştırma alanlarında tercih edilmektedir (Marren ve ark., 1990; Principe ve ark., 2000). YSA yönteminin diğer veri madenciliği yöntemlerine üstünlüğü, bir dizi tıbbi araştırma alanında da ortaya konmuştur (Ottensbacher ve ark., 2001; Delen ve ark., 2005). Yapay bir sinir ağı yöntemi, sinüs ritmini (SR) supraventriküler ekstrasistol (SVE'ler) ve / veya ventriküler ekstrasistol (AT) ile atriyal fibrilasyondan (AF) belirli bir noktada ayırmak için yapılan bir çalışmada kullanılmış ve sonuçlar %92,3 oranında güvenilir bulunmuştur (Yang ve ark., 1994). Acil servise akut anterior göğüs ağrısı ile başvuran hastalara, akut miyokard infarktüsü (koroner oklüzyon) tanısı koyabilmek için yapılan bir yapay sinir ağı çalışmasında, akut miyokard enfarktüslü hastaların % 92'sini ve enfarktüssüz hastaların % 96'sını doğru şekilde tanımlanmıştır (Baxt, 1990).

YSA modeli, girişlerden ya da önceki nöronlardan alınan bilgilerin çıkışa iletilmesi için nöronlar arasında sinyalleri ileten katmanlar ve ağırlıklı bağlantılar halinde nöronlardan oluşur (Kunhimangalama ve ark., 2013). Bu nedenle, üretilen model, tıpkı gerçek sinir ağlarının yaptığı gibi, birbiriyle bağlantılı işlemlerin oluşturduğu dağıtılmış bir uyarlamalı sistemi temsil eder.

İleri beslemeli sinir ağlarında (FNN), nöronlar birkaç katman halinde dağılmıştır. Ara katmanlar gizli katmanlar olarak adlandırılırken, ilk kat girdi, son kat çıktı katman olarak bilinir. Genel olarak, her bir nöron, önceki katmandaki nöronlar tarafından işlenen ve iletilen sinyalleri alır ve bir sonraki katmana iletir. Katman sayısı ve nöronların bağlanma şekli ağı yapısını oluşturur. Modelleme işlemine başlamadan önce, her bağlantıda ölçeklendirilen tüm katmanlardaki sinyaller, ağırlık adı verilen nöronlar arasındaki her bağlantıya uyum sağlayabilen bir parametre ile ölçeklendirilir. Gizli katmandaki her nöron, önceki katman veya katmanlardan gelen sinyalleri toplar ve sonrasında, bu sinyalleri çıktı üretmek üzere aktivasyon işlevi kullanarak bir sonraki

katmana ekler. Sistemin yapısına bağılı olarak, nöronların birleşme noktalarında doğrusal veya doğrusal olmayan transfer fonksiyonu tercih edilir. Her katmanın çıktısı aşğıdaki katmana iletilir ve son olarak çıkış katmanı, hata değerini hesaplamak için referans ile karşılaştırılacak olan çıktıyı üretir. Daha sonra, nöron bağlantılarının ağırlıkları hatayı asgariye indirmek için seçilen eğitim algoritmasına göre değiştirilir. Bu işlem önceden belirlenmiş bir kritere ulaşınca kadar devam ettirilir (Rumelhart ve ark., 1986).

Hata değerini en aza indirmenin yollarından biri, bağlantı ağırlıklarında sonsuz küçük değişiklikler gerektiren ve bir gradyan-iniş prosedürü olan geri yayılma (BP) algoritmasının kullanılmasıdır. BP'de, verilen girişler için ağı hata değeri hesaplanır ve son gizli katmandaki nöronlar ile çıkış katmanı arasındaki bağlantıların ağırlıkları, bu bağlantıların mevcut hatayı oluşturmak için ne kadar katkıda bulduklarına göre değiştirilir (Asensio ve ark., 2010).

Model ağırlıkları her güncellendiğinde tahmini hataya cevap olarak modelin ne kadar değiştirileceğini kontrol eden hiperparametreye "öğrenme oranı" denir. Öğrenme oranı, sinir ağına uyumlu iyi bir performans elde etmek için en önemli hiperparametredir. Öğrenme hızına momentumun eklenmesi, bir yöne geçmiş güncellemelerin gelecekte bu yönde devam etmesini sağlar. Momentum, optimizasyon işlemi tarafından yönlendirilen yüksek boyutlu "ağırlık alanı"nın algoritmasını, yanlış yönlendirebilecek yapılara dair problemlerde öğrenmeyi hızlandırır.

Bu çalışmada bipolar ve unipolar hastalık teşhisinde, tedavi planlamasında ve izlenmesinde yapay zeka yöntemlerinin değerini ortaya koymak için özellik seçimi ve makine öğrenme yaklaşımı olan YSA'nın kombinasyonu Rapid Miner uygulaması kullanılarak oluşturulmuştur. İlk olarak, YSA modelinin sınıflandırma performansı doğruluk açısından belirlenmiş, ardından modelin sonucunu iyileştirmek için bir özellik seçim süreci içeren bir hibrid modele dönüştürülmüştür. 20 nöronlu gizli katmanla geri sayım öğrenme algoritması kullanılmış, girdi verileri delta, alfa, ve teta frekansları toplanmıştır. Yapay sinir ağlarına öğrenme oranı ve momentum değerlerinin eklenmesi için seçilen parametrelerin alt süreçlerindeki operatörlerin optimum değerlerini bulan Optimize Parameters bloğu kullanılmıştır. Sınıflandırma için 10-kat çapraz doğrulama uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Özellik seçimi ve sınıflandırma işlemiyle yapılan modellemenin sonucunda, D-T3, D-C3, D-O1, T-T5, T-F3, T-O1, T-Fp2, T-C4, T-P4, T-P4, T-T6, A-F7, A-T5, A-F3, A-C3, A-F4, A-C4, A-F8, A-T4 elektrodları belirgin özellikler olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde sadece alfa bandından sol frontal (F7), sağ frontal (F8) ve sağ temporal (T4) bölgeler olmak üzere üç frekans; teta bandından sağ parietal (P4), sağ temporal (T6), sağ frontal polar (Fp2) olmak üzere üç frekans; delta bandından sol temporal (T3); teta & alfa bandından sol frontal (F3), sağ frontal (F4) ve sol temporal (T5) olmak üzere iki frekans; delta & teta bandından sol oksipital (O1), delta & sol santral (C3) ve sağ frontal (F4) alfa ayırıcı parametreler olarak saptanmıştır.

Seçilen elektrod alanlarının işlevi incelendiğinde, dürtü kontrol ve yargı mekanizması (Fp2), motor planlama bölgeleri (F4, F3), duygu dışavurumu (F8), duyu motor entegrasyon (C3, C4), sözselleme (F7), hafıza ile ilişkili bölgeler (T4, T3), eleştirel okuma (T5), duyguyu anlama (T6), bilişsel işleme (P4), görsel işleme (O1) bölgeleri ayırt edici özellikler olarak bulunmuştur.

Seçilen özelliklerin doğruluk oranı %94,44 olarak saptanmıştır. Bu bağlamda, alfa, teta ve delta frekans bantlarından seçilen özellikleri kullanarak 31 bipolar ve 58 unipolar hastayı % 94,44 genel sınıflandırma doğruluğuyla ayırt etmenin mümkün olduğunu göstermiştir.

5. TARTIŞMA

Bu yazıda, unipolar ve bipolar bozuklukları ayırt etmek için özellik seçimi, yapay sinir ağları ve sınıflandırmayı birleştiren bir karma yapay zeka yaklaşımı oluşturulmuştur. Kombine modelin sonuçları klinisyenler için umut vericidir ve tanı süreci için yararlı bir araç olarak değerlendirilebilir.

Sonuçların klinik yorumu aşağıdaki disiplinler arası çalışmalar için dikkat çekicidir. Unipolar ve Bipolar farklılaşmasını doğrulamak amacıyla birçok sayıda klinik ve nörogörüntüleme çalışması yapılmıştır. Birkaç nörogörüntüleme çalışması bipolar ve unipolar depresif hastaların beyin fonksiyonlarını karşılaştırmıştır (Anand ve ark., 2009; Taylor ve ark., 2008).

Önceki nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçları, prefrontal ve subkortikal bölgelerde anormal aktivasyonun, BB ve UB'de sıkça bildirilen bilişsel kontrol ve dürtüsellikte bozulma olduğunu göstermektedir (Kaladjian ve ark., 2009; Langenecker ve ark., 2007). Bipolar ve Unipolar depresyonu arasında farklılık gösterebilecek patofizyolojik süreçleri belirleme potansiyeline sahip umut vaat eden bir araştırma, duyu, ödül işleme ve duyu düzenlemeyi destekleyen yapısal ve fonksiyonel duygusal devrelerin, duyu durum bozukluklarında anormal olduğunu gösteren nörolojik görüntüleme incelemesidir. Bu sinir devreleri, duyu ve ödül işlemede yer alan subkortikal sistemleri içerir (örneğin, amygdala, ventral striatum); duyguların işlenmesinde ve duyguların otomatik ya da örtük olarak düzenlenmesinde rol oynayan medial prefrontal ve anterior singulat kortikal bölgeleri; ve bilişsel kontrol ile gönüllülük veya çaba sarfiyatının düzenlenmesi ile ilgili lateral prefrontal kortikal sistemleri [(örneğin, ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK) ve dorsolateral prefrontal korteks] içerir (Phillips ve ark., 2008; Kupfer ve ark., 2012). Çeşitli araştırmalar, duygudurum bozukluğu olan bireylerde yukarıdaki süreçlerin altında yatan temel sinir yapılarını ve devrelerini incelemek için nörogörüntüleme teknikleri kullanmış, bipolar ve unipolar depresyonlu bireylerde duyu işleme paradigmaları sırasında anormal şekilde yükselmiş subkortikal ve azalmış prefrontal kortikal aktivite gösteren bulgular edinmişlerdir (Phillips ve ark., 2008; Drevets ve ark., 2001; Caetano ve ark., 2001).

Unipolar depresyonun varsayılan duygudurum ağının, bilişsel kontrol ağı ve dorsal medial prefrontal korteksteki duygusal ağların işlevsel bağlantısındaki yükseliş ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (Sheline ve ark., 2010). Başka bir çalışmada, 21 ve 45 yaşları arasında, bipolar II depresyonu olan 14 birey ve nüks eden unipolar depresyonlu 26 hastaya motor aktivasyon görevinin iki kez tekrarını gerçekleştirirken fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve fonksiyonel bağlantı analizleri uygulanmıştır. İki grup, görev performanslarında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte, bipolar hastalar unipolar hastalarla karşılaştırıldığında, arka parsiyel / insular bölgedeki posterior singulat korteks ile bir küme arasında, anlamlı şekilde daha güçlü fonksiyonel bağlantıya sahiptir. Bu küme, sağ alt parietal lobül, precentral gyrus, insula ve çevresindeki bölgelerin bölümlerini içermektedir (Marchand ve ark., 2013).

Başka bir çalışmada, duygu işleme ve düzenleme devrelerini, 12 bipolar depresif (tip tanımlanmayan), 13 Unipolar depresif ve 15 sağlıklı bireyin, pekiştirici değişimi sırasındaki davranışı değiştirme yetenekleri (yani pozitif veya negatif geri besleme) tersine çevrilmiş bir öğrenme paradigması kullanılarak karşılaştırılmıştır. Önemli bir bulgu, depresyondaki bipolar'ın değil, unipolar'ın, yanıtıcı negatif geri beslemenin ardından cevabı tersine çevirme ihtimalinin daha yüksek olduğu ve bunun, ventrolateral ve dorsomedial prefrontal kortikal aktivitenin azlığı ile ilişkili olduğudur. Buna karşılık, bipolar depresif bireylerin görev sırasında normal bir nöral aktivite paterni vardır. Üstelik, unipolar depresyonlu bireylerde VLPFK aktivitesinde daha büyük bir düşüklük gözlemlenmiş, bu durum düşük amigdala aktivitesi ile pozitif geri bildirimle bağlantılıdır. Bu bulgular, BB depresyonunda olmayan, ancak UB'de negatif geri bildirim sırasındaki amigdalayı düzenleyen, prefrontal korteksin kapasite azlığı olarak yorumlanmıştır (Taylor ve ark., 2008).

Bipolar ve unipolar depresyonunu doğrudan karşılaştıran fonksiyonel beyin görüntüleme çalışması, bipolar ve unipolar'da depresyonun altında yatan farklı nöral mekanizmalara işaret etmektedir. Bipolar depresif bireyler, hafif üzgün ve nötr yüz ifadelerine anormal derecede yüksek amigdala aktivitesi (Almeida ve ark., 2010); ve mutlu yüzlere anormal derecede düşük bilateral amygdala-vmPFK etkin bağlantı (Almeida ve ark., 2009) göstermiştir. İlki, içsel sıkıntı göstergelerine anormal derecede yüksek bir dikkati; ikincisi, pozitif duygu işleme sırasında, hipo / maniye yatkınlığı temsil edebilecek

pozitif duygu işleme sırasında ventromedial prefrontal korteks tarafından amigdalanın düşük regülasyonunu yansıtabilir. Tersine, unipolar depresyonlu bireyler, mutlu yüzlere ters sol taraflı yukarıdan ventromedial prefrontal korteks-amigdala etkili bir bağlantı göstermişlerdir (Almeida ve ark., 2009); nötr yüz ifadeleri ile zorlu 2 - geri durumu sırasında anormal şekilde yüksek dorsal anterior orta dereceli kortikal aktivite; anormal VLPFK ve amigdala aktivitesi ise negatif geri beslemeye bağlanmıştır (Taylor ve ark., 2008). İlk bulgular, bu uyarılara karşı amigdala üzerinde ventromedial prefrontal korteks tarafından "aşırı regülasyon" ve unipolar 'da sıklıkla gözlenen artan negatif ve azalmış pozitif duygusal dikkat yanlılığı için potansiyel bir sinirsel temeli temsil edebilir. İkinci bulgu, dikkatin belirsiz, tarafsız yüz rahatsızlıklarından uzağa başarıyla yönlendirilmesi için dikkat ve kontrol devresinin daha fazla dahil edilmesi ihtiyacını yansıtabilir. Üçüncü bulgu, unipolar depresyonundaki duygusal bağlamlara cevap olarak prefrontal kortikal dikkat kontrol devresinin anormal şekilde toplandığını göstermektedir.

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, bipolar'ın ruh hali düzenlemesinde, anterior limbik ağ içindeki subkortikal ve medial temporal yapıların bozulmuş prefrontal modülasyonundan kaynaklandığını göstermektedir. BD'de anterior singulatin çift yönlü metabolik değişikliklerinin yanı sıra hipokampus, orbital frontal ve ventral prefrontal kortekste aktivite yükselmesi ve hacim kaybı; dorsal prefrontal kortekste hipometabolizma gözlemlenmiştir (Bares ve ark., 2012; Hosokawa ve ark., 2009). Diğer araştırmacıların sonuçları aynı zamanda unipolar depresyonda beyin bağlantısında da benzer işlevler olduğunu öne sürmüştür (Drevets ve ark., 2008; Savitz ve ark., 2009). Tedavi yanıtını önceden belirlemek için güvenilir bir biyobelirteç geliştirmeye çalışmak, "uyum" çalışmalarına yol açmıştır (Leuchter ve ark., 1994). Unipolar depresyonda, bir antid-baskılayıcıya yanıtı öngören en iyi belgelenmiş beyin fonksiyonel biyobelirteçlerinden biri, teta frekans bandındaki kantitatif EEG (QEEG) pre- korron korfanındaki azalmadır (Leuchter ve ark., 2010; Bares ve ark., 2008). Ayrıca, başka bir çalışmada da, kordans değerindeki düşüşün maniye geçişle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Kopecek ve ark., 2008).

Çok sayıda eski EEG çalışması, diğer klinik ve klinik olmayan popülasyonlara kıyasla, bipolar ve unipolar'ın belirgin özelliklerini değerlendirmeye çalışmıştır. Unipolar hastalarda, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, sol frontal alfa gücünün artması nedeniyle hemisferik bir frontal alfa asimetrisinin bulunduğu ortaya koymuştur (Noonan

ve ark., 2009). Bipolar hastalarında en sık görülen bulgular, düşük alfa ve fronto-orta bölgelerdeki teta gücünün yüksekliğidir (Clementz ve ark., 1994; Degabriele ve ark., 2009). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Bipolar'da eksik yarım küre alfa gücünün ve Unipolar'da düşük interhemisferik teta uyumunun bu iki grubu ayırt edebileceğini bildirmiştir. Bu çalışma aynı zamanda Bipolar hastalarının Unipolar'a kıyasla daha fazla santral - temporal teta ve parietal - temporal alfa ve teta tutarlılığı gösterdiğinin altını çizmiştir (Tas ve ark., 2015).



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Son olarak, sonuçlar EEG kordans değerleri Unipolar ve Bipolar arasında ayırım yapma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, makale hibritleştirilmiş metodoloji kullanarak bir çalışma ortaya koymaktadır ve yaklaşımının dikkat çekici performansı, alfa, teta ve delta frekans bantlarından seçilen özellikleri kullanarak 31 bipolar ve 58 unipolar hastayı % 94,44 genel sınıflandırma doğruluğuyla ayırt etmenin mümkün olduğunu göstermiştir. Bulgularımız, UB ve BB konularının sınıflandırılmasında klinik bir araç olarak kullanılacak önerilen metodolojinin potansiyel kullanımını desteklemektedir.

Klinik açıdan metodolojinin geliştirilebilmesi için analizin tekrarlanması farklı doğruluk oranlarının elde edilmesini sağlayabilir. Örneklem grubunun genişletilmesi ve daha fazla sayıda katılımcı ile araştırmanın tekrar edilmesi yeni araştırmalar için daha tutatlı bilgiler edinmeyi mümkün kılacaktır. Seçilen örneklemin doğru tanıyı almış kişilerden oluşturulması büyük önem arz etmektedir. Tanı koyma sürecini daha doğru bir şekilde yürütebilmek için öne sürülen bir çalışmada örneklemin doğru ve birincil tanı almış kişilerden seçilmesi önerilmektedir. Toplanan verilerin farklı makine öğrenme yöntemleriyle yeniden analizi, bu araştırmada bulunan ayırt edici özellikleri destekleyebilir veya genişletebilir.

KAYNAKLAR

- AKISKAL, H.S. (1980) External validating criteria for psychiatric diagnosis: their application in affective disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 41, 6– 15.
- AKISKAL, H.S. & Pinto, O. (1999) The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *The Psychiatric Clinics of North America*, 22, 517– 534, vii.
- AKISKAL, H.S., Hirschfeld, R.M. & Yerevanian, B.I. (1983a) The relationship of personality to affective disorders (a critical review). *Archives of General Psychiatry*, 40, 801–10.
- ALMEIDA JR, Phillips ML. Distinguishing between unipolar depression and bipolar depression: current and future clinical and neuroimaging perspectives. *Biol Psychiatry*. 2013; 73:111–18. [PubMed: 22784485]
- 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. *Biol Psychiatry*. 2010; 67:414–421. [PubMed: 19931855]
- ALMEIDA JR, Versace A, Mechelli A, Hassel S, Quevedo K, Kupfer DJ, ve ark., Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry*. 2009; 66:451– 459. [PubMed: 19450794]
- ALTSHULER LL, Curran JG, Huaser P, Mint Z. Hypersensitive in bipolar disorder; magnetic resonance imaging comparison and literature metaanalysis. *American J Psychiatry*, 1995; 152: 1139-44. PMID:7625460
- ALTSHULER LL, Post RM, Leverich GS, ve ark. Antidepressant- induced mania and cycle acceleration: A controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995;152:1130–8.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5* (American Psychiatric Association, 2013).
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- ANAND A, Li Y, Wang Y (2009) Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res* 171(3):189–198
- ANDRESCU C, Complementary and alternative medicine in the treatment of bipolar disorder. A review of the evidence. *Journal of Affective Disorders* 2008; 110-16.
- ANGST J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H (2003). Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life- long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253(5): 236-240.
- ANGST J, Sellaro R (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 48: 445-457.
- ASENSIO-CUESTA S, Diego-Mas JA, Alcaide-Marzal J (2010) Applying generalised feed forward neural networks to classifying industrial jobs in terms of risk of low back disorders. *Int J Ind Ergon* 40:629–635

- BAGBY R, Bindseil K, Schuller D, Rector NA, Young TS, Cooke R, ve ark.(1997). Relationship between the five- factor model of personality and unipolar, bipolar and schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 70(2): 83- 94.
- BAGBY R, Young TS, Shuller D, Bindseil K, Cooke R, Dickens S, ve ark.(1996). Bipolar disorder, unipolar depression, and the Five-Factor Model of Personality. *Journal of Affective Disorders* 41: 25-32.
- BARES M, Brunovsky M, Kopecek M et al (2008) Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder. *Eur Psychiatry* 23:350–355
- BARES M, Novak T, Brunovsky M (2012) The change of QEEG prefrontal cordance as a response predictor to antidepressive intervention in bipolar depression. A pilot study. *J Psychiatr Res* 46(2):219–225
- BARES M, Novak T, Brunovsky M et al (2012) The change of QEEG prefrontal cordance as a response predictor to antidepressive intervention in bipolar depression. A pilot study. *J Psychiatr Res* 46:219–225
- BAXT W. G., “Use of an artificial neural network for data analysis in clinical decision-making: The diagnosis of acute coronary occlusion,” *Neural Comput.*, vol. 2, pp. 480–489, 1990.
- BEGLEY CE, Annegers JF, Swann AC, ve ark.The lifetime cost of bipolar disorder in the US: An estimate for 63. new cases in 1998. *Pharmacoeconomics* 2001;19:483– 95.
- BIEDERMAN J, Mick E, Bostic JQ, ve ark.The naturalistic course of pharmacological treatment of children with manic-like symptoms: A systematic chart review. *J Clin Psychiatry* 1998;59:628–37.
- BIEDERMAN J, Wozniak J, Kiely K, ve ark.CBCL clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:464–71.
- BORA, E., Harrison, B. J., Yucel, M. & Pantelis, C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta- analysis. *Psychol. Med.* **43**, 2017– 2026 (2013).
- BOREHAM Nicholas, “ Error Analysis and Expert-Novice Differences in Medical Diagnosis” , *Expertise and Technology*, Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, New Jersey, 1995, pp. 93-105.
- BOWDEN CL. A different depression:. Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2005;84:117–25.
- BRAUN, C., Bschor, T., Franklin, J. & Baethge, C. Suicides and suicide attempts during long-term treatment with antidepressants: a meta-analysis of 29 placebo- controlled studies including 6,934 patients with major depressive disorder. *Psychother. Psychosom.* 85, 171–179 (2016).
- British Medical Journal, “Reducing doctors’ errors (editorial)”, *British Medical Journal*, 1, May 1977, pp. 1178-1179.
- BROMET, E. ve ark.Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 9, 90 (2011).

- BRYANT-COMSTOCK L, Stender M, Devercelli G (2002). Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 4: 398-405.
- CAETANO SC, Sassi R, Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, et al. MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals. *Psychiatry Res.* 2001; 108:161– 168. [PubMed: 11756014]
- CASSIDY F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:181–8.
- CHAN, S. M. (2014). How innovation in mobile health is reshaping mental health. Retrieved May 26, 2017, from <http://www.imedicalapps.com/2014/01/mobile-mental-health-behavioral-sensor-frameworks-schizophrenia/>
- CHEN YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 1995;59:57–64.
- CHESNEY, E., Goodwin, G. M. & Fazel, S. Risks of all cause and suicide mortality in mental disorders: a meta- review. *World Psychiatry* **13**, 153–160 (2014).
- CHESNEY, E., Goodwin, G. M. & Fazel, S. Risks of all cause and suicide mortality in mental disorders: a meta- review. *World Psychiatry* **13**, 153–160 (2014).
- CLEMENTZ BA, Sponheim SR, Iacono WG, Beiser M (1994) Resting EEG in first episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives. *Psychophysiology* 31:486–494
- COLE, J., McGuffin, P. & Farmer, A.E. (2008) The classification of depression: are we still confused? *The British Journal of Psychiatry*, 192, 83 –85.
- CONVERGE Consortium. Sparse whole- genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* **523**, 588–591 (2015).
- COOK IA, O’Hara R, Uijtdehaage S et al (1998) Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:404–414
- CRADDOCK N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013; 381:1654– 62. [PubMed: 23663951]
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome- wide analysis. *Lancet* **381**, 1371–1379 (2013).
- DAS AK, Olfson M, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Blanco C, Feder A, et al. (2005). Screening for bipolar disorder in a primary care practice. *JAMA* 293(8): 956-963.
- DEGABRIELE R, Lagopoulos J (2009) A review of EEG and ERP studies in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr* 21:58–66
- DELEN D, Walker G, Kadam A (2005) Predicting breast cancer survivability: a comparison of three data mining methods. *Artif Intell Med* 34(2):113–127
- DREVETS WC, Price JL, Furey ML (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 213:93– 118
- DREVETS WC: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiatry* 48, 813–829 (2000).

- DREVETS WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11:240– 249. [PubMed: 11301246]
- EATON, W. W. *ve ark.* Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM- IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch. Gen. Psychiatry* **54**, 993–999 (1997).
- EATON, W.W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, B.H., Bienvenu, O.J. & Zandi, P. (2008) Population-Based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65, 513–520.
- ELMAHDY Hesham N., “Machine Learning in Medical Diagnosis,” *ICICIS 2002, Workshop on Artificial Intelligence in Medicine*, Cairo, Egypt, pp 45-55, June 23rd, 2002.
- ENGSTRÖM C, Brandström S, Sigvardsson S, Cloninger R, Nylander P-O (2003). Bipolar disorder. II: Personality and age of onset. *Bipolar Disorders* 5(5): 340-348.
- ETKIN, A., Büchel, C. & Gross, J. J. The neural bases of emotion regulation. *Nat. Rev. Neurosci.* **16**, 693–700 (2015).
- EVANS, V. C., Iverson, G. L., Yatham, L. N. & Lam, R. W. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. *J. Clin. Psychiatry* **75**, 1359–1370 (2014).
- FARMER, A. & McGuffin, P. (1989) The classification of the depressions. *Contemporary confusion revisited*. *The British Journal of Psychiatry*, 155, 437 –443.
- FARROW TFD, Whitford TJ, Williams LM, *ve ark.* Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 713-723.
- FEINSTEIN, A. R., “An analysis of diagnostics reasoning” , I. The domains and disorderders of clinical microbiology, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 46, pp. 212-232, 1973.
- FLINT, J. & Kendler, K. S. The genetics of major depression. *Neuron* **81**, 484– 503 (2014).
- FORMAN, G. 2003. An Extensive Empirical Study of Feature Selection Metrics for Text Classification, *Journal of Machine Learning Research*, 3, 1289–1305.
- FRAZIER JA, Breeze JL, Makris N, *ve ark.* Cortical gray matter differences identified by structural magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 555-569.
- FRIEDMAN, R. A. & Leon, A. C. Expanding the black box — depression, antidepressants, and the risk of suicide. *N. Engl. J. Med.* **356**, 2343–2346 (2007).
- FRIEDMAN, R. A. Antidepressants’ black-box warning —10 years later. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1666–1668 (2014).
- FUCHS E, Flügge G: Depressionen: eine störung der neuroplastizität? *Psychoneuro* 31, 197–203 (2005).
- GELLER B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:68–76.

- GENZE E, Vermetten E, Brenner JD: MR-based *in vivo* hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol. Psychiatry* 10, 160–184 (2005).
- GHAEMI SN, Boiman EE, Goodwin. FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:804–8.
- GHAEMI SN, Lenox MS, Baldessarini RJ. Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:565–9.
- GHAEMI SN, Sachs GS, Chiou AM, et al. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999;52:135–44.
- GHEYAS IA, Smith LS (2010) Feature subset selection in large dimensionality domains. *Pattern Recogn* 43:5–13
- GOLDBERG, D., Privett, M., Ustun, B., Simon, G. & Linden, M. (1998) The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: a naturalistic study in 15 cities. *The British Journal of General Practice*, 48, 1840–1844.
- GOLDBERG, J.F., Harrow, M. & Whiteside, J.E. (2001a) Risk for Bipolar Illness in Patients Initially Hospitalized for Unipolar Depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1265–1270.
- GOODWILL FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York, NY oxford university press; 1990.
- GUYON I, Elisseeff A (2003) An introduction to variable and feature selection. *J Mach Learn Res* 3:1157–1182
- HECHT H, Calkers Dv, Berger M, Zerksen Dv (1998). Personality in patients with affective disorders and their relatives. *Journal of Affect Disorders* 51: 33-43.
- HEIM, C. & Binder, E. B. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp. Neurol.* **233**, 102–111 (2012).
- HIMMERICH H, Berthold- Losleben M, Pollmächer T: Die Bedeutung des TNF-a- Systems für Erkrankungen des Gehirns. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 77, 334–345 (2009).
- HIMMERICH H, Fulda S, Sheldrick AJ, Plümäkers B, Rink L: IFN-g reduction by tricyclic antidepressants. *Int. J. Psychiatry Med.* 40, 413–424 (2010).
- HIRSCHFELD R, Vornik LA. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65[suppl15]: 5–9.
- HIRSCHFELD RM, 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. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161–74.
- HJORTH B (1975) An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39:526–530
- HOLLAND J. H., 1989, “Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning,” Addison-Wesley, Reading, MA
- HOLSBOER F, Ising M: Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu. Rev. Psychol.* 61, 81–109 (2010).

- HOSOKAWA T, Momose T, Kasai K (2009) Brain glucose metabolism difference between bipolar and unipolar mood disorders in depressed and euthymic states. *Prog Neuropsychopharmacol* 33: 243–250
- HOVENS, J. G. F. M. *et al.* Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* **126**, 198–207 (2012).
- HUGHES JR, John ER (1999) Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:190–208
- HYDE, C. L. *et al.* Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat. Genet.* **48**, 1031–1036 (2016).
- HYMAN, S. Mental health: depression needs large human-genetics studies. *Nature* **515**, 189–191 (2014).
- JACOBI, F., Wittchen, H.-U., Höltling, C., Höfler, M., Pfister, H., Müller, N. & Lieb, R. (2004) Prevalence, Co-Morbidity and Correlates of Mental Disorders in the General Population: Results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*, 34, 597–611.
- KALADJIAN A, Jeanningros R, Azorin JM *et al* (2009) Reduced brain activation in euthymic bipolar patients during response inhibition: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res* 173(1): 45–51
- KELLER, J., Schatzberg, A. F. & Maj, M. Current issues in the classification of psychotic major depression. *Schizophrenia Bull.* 33, 877–885 (2007).
- KENDELL, R.E. (1975) *The role of diagnosis in psychiatry.* Blackwell Scientific Publications.
- KENDELL, R.E. (1976) The classification of depressions: a review of contemporary confusion. *The British Journal of Psychiatry*, 129, 15–28.
- KESSING, L.V. (2008) Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 192, 290–293.
- KESSLER, R. C. & Bromet, E. J. The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health* **34**, 119–138 (2013).
- KESSLER, R. C. *et al.* Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U. S. workers. *Am. J. Psychiatry* 163, 1561–1568 (2006).
- KESSLER, R. C. The effects of stressful life events on depression. *Annu. Rev. Psychol.* **48**, 191–214 (1997).
- KESSLER, R.C., Chiu, W.T., Demler, O., Merikangas, K.R. & Walters, E.E. (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62, 617–27.
- KESSLER, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U. & Kendler, K.S. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 51, 8–19.
- KESSLER, R.C., Zhao, S., Blazer, D.G. & Swartz, M. (1997) Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the national comorbidity survey. *Journal of Affective Disorders*, 45, 19–30.

- KLERMAN, G.L. (1981) The spectrum of mania. *Comprehensive Psychiatry*, 22, 11–20.
- KOMOSSA K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S: Second- generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD008121 (2010).
- KOPECEK M, Tislerova B, Sos P et al (2008) QEEG changes during switch from depression to hypomania: a case report. *Neuroendocrinol Lett* 29:295–302
- KRISHNAN KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1–8.
- KUNHIMANGALAMA R, Ovallath S, Joseph PK (2013) Computer aided diagnostic problem solving: identification of peripheral nerve disorders. *IRBM* 34:244–251
- KUPFER DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012; 379:1045–55. [PubMed: 22189047]
- KUPFER DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*. 2012; 379:1045–1055.
- KUPFER, D. J., Frank, E. & Phillips, M. L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* **379**, 1045–1055 (2012).
- LADHA, L., Deepa, T. 2011. Feature Selection Methods And Algorithms, *International Journal on Computer Science and Engineering*, 3(5), 1787-1797.
- LANGENECKER SA, Kennedy SE, Guidotti LM et al (2007) Frontal and limbic activation during inhibitory control predicts treatment response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 62(11): 1272–1280
- LEE, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A. & Redoblado- Hodge, M. A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* **140**, 113– 124 (2012).
- LEE, S. H. *ve ark*. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat. Genet.* **45**, 984–994 (2013).
- LEUCHTER AF, Cook IA, Hamilton SP et al (2010) Biomarkers to predict antidepressant response. *Curr Psychiatry Rep* 12:553–562
- LEUCHTER AF, Cook IA, Lufkin RB et al (1994) Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage* 1:208–219
- LEUCHTER AF, Cook IA, Lufkin RB et al (1994) Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography. *Neuroimage* 1:208–219
- LEUCHTER AF, Uijtdehaage SH, Cook IA et al (1999) Relationship between brain electrical activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res* 90(2):125–140
- LI, M., D’Arcy, C. & Meng, X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol. Med.* **46**, 717–730 (2016).
- LISH JD, Dime- Meenan S, Whybrow PC, *ve ark*. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31:281–94.

- LORANT, V. *ve ark.* Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* **157**, 98–112 (2003).
- MARCHAND WR, Lee JN, Johnson S (2013) Differences in functional connectivity in major depression versus bipolar II depression. *J Affect Disord* 150(2):527–532
- MARNEROS A (1999). *Handbuch der Unipolaren und Bipolaren Erkrankungen*. Stuttgart, Thieme.
- MARNEROS A, Diester A, Rohde A (1991). *Affective, schizoaffektive und schizophrene psychosen. Eine vergleichende langzeitstudie*. Berlin, Springer.
- MARREN A, Harston C, Pap R (1990) *Handbook of neural computing applications*. Academic Press Inc., San Diego
- MATZA LS, De Lissovoy G, Sasane R, *ve ark.* The impact of bipolar disorder on work loss. *Drug Benefit Trends* 62. 2004;16:476–81.
- MCCRONE, P.R., Dhanasiri, S., Patel, A., Knapp, M. & Lawton-Smith, S. (2008) Paying the price: the cost of mental health care in England to 2026. Available at: <http://www.kingsfund.org.uk/> [Accessed December 11, 2011].
- MCDERMOTT, L. M. & Ebmeier, K. P. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J. Affect. Disord.* **119**, 1–8 (2009).
- MCELROY SL, Altshuler LL, Suppes T, *ve ark.* Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical 41. illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:420–6.
- MCELROY SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 15):35–44.
- MCELROY SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 15):35–44.
- MEERWIJK, E. L. *ve ark.* Direct versus indirect psychosocial and behavioural interventions to prevent suicide and suicide attempts: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* **3**, 544–554 (2016).
- MERIKANGAS KR, Akiskal HS, Angst J, et al, Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543-552. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543> PMID: 17485606 PMCID: 1931566
- MIKLOWITZ DJ, Goldstein MJ, Neuterline KH, Snyder KS, Minz J (1988). Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry* 45: 225-231.
- MOFFITT, T. E. *ve ark.* How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol. Med.* **40**, 899–909 (2010).
- MORSELLI PL, Elgie R, GAMIAN Europe. GAMIAN Europe/ BEAM survey I— global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:265–78.

- MOUSSAVI, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V. & Ustun, B. (2007) Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370, 851–858.
- MURRAY, C.J. & Lopez, A.D. (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 349, 1436–1442.
- NICE (2010) Depression in adults (update). Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG90> [Accessed December 11, 2011].
- NICKEL T, Sonntag A, Schill J *et al.*: Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23, 155–168 (2003).
- NIEDERMEYER E, Silva L (2004) Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields, 5th edn. Lip-pincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- NOONAN SK, Haist F, Muller RA (2009) Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Res* 1262:48–63
- NOVÁK, D., Albert, F., & Španiel, F. (2014). Analysis of actigraph parameters for relapse prediction in bipolar disorder: a feasibility study. In Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference (Vol. 2014, pp. 4972–4975). IEEE. doi:10.1109/EMBC.2014.6944740
- NUWER MR, Lehmann D, da Silva FL *et al* (1999) IFCN guide- lines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. *Electroencephalog r Clin Neurophysiol* 52:15–20
- OKBAY, A. *ve ark.* Genetic variants associated with subjective well- being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat. Genet.* **48**, 624– 633 (2016).
- ÖSBY U, Brandt L, Correia N (2001). Excess mortality in bipolar and unipolar disorders in Sweden. *Archives of General Psychiatry* 58: 844-850.
- OTTENBACHER KJ, Smith PM, Illig SB *et al* (2001) Comparison of logistic regression and neural networks to predict rehospitaliza- tion in patients with stroke. *J Clin Epidemiol* 54(11):1159–1165
- PATEL, S., Park, H., Bonato, P., Chan, L., & Rodgers, M. (2012). A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 9(1), 21. doi:10.1186/1743-0003-9-21
- PATTEN, S. B. Accumulation of major depressive episodes over time in a prospective study indicates that retrospectively assessed lifetime prevalence estimates are too low. *BMC Psychiatry* **9**, 19 (2009).
- PECKHAM, A. D., McHugh, R. K. & Otto, M. W. A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depress. Anxiety* **27**, 1135–1142 (2010).
- PENNINX, B. W. J. H. *ve ark.* Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J. Affect. Disord.* **133**, 76–85 (2011).
- PERLIS, R.H., Ostacher, M.J., Patel, J.K., Marangell, L.B., Zhang, H., Wisniewski, S.R., Ketter, T.A., Miklowitz, D.J., Otto, M.W., Gyulai, L., Reilly- Harrington, N.A., Nierenberg, A.A., Sachs, G.S. & Thase, M.E. (2006b) Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 163, 217–224.

- PERUGI G, Micheli C, Akiskal HS, ve ark. Polarity of first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systemic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *2000*;41:13–18.
- PEYROT, W. J. ve ark. The association between lower educational attainment and depression owing to shared genetic effects? Results in ~25,000 subjects. *Mol. Psychiatry* **20**, 735–743 (2015).
- PHILLIPS ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008; 13:833–57.
- PHILLIPS ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008; 13:833–857.
- PHILLIPS ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull.* 2007; 33:893– 904. [PubMed: 17562698]
- PICCINELLI, M. & Wilkinson, G. (1994) Outcome of depression in psychiatric settings. *The British Journal of Psychiatry*, 164, 297 –304.
- PRINCIPE JC, Euliano NR, Lefebvre WC (2000) *Neural and adaptive systems: fundamentals through simulations*. Wiley, New York
- REGIER DA, Boyd JH, Burke JD, Jr., Rae DS, Myers JK, Kramer M, ve ark. (1988). One- month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* 45(11): 977-986.
- REGIER DA, Farmer ME, Rae DS, ve ark. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990;264:2511–8.
- RHEBERGEN, D., Beekman, A.T., Graaf, R. de, Nolen, W.A., Spijker, J., Hoogendijk, W.J. & Penninx, B.W. (2009) The three- year naturalistic course of major depressive disorder, dysthymic disorder and double depression. *Journal of Affective Disorders*, 115, 450–459.
- RISCH, N. ve ark. Interaction between the serotonin transporter gene (*5-HTTLPR*), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* **301**, 2462– 2471 (2009).
- ROCK, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J. & Blackwell, A. D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta- analysis. *Psychol. Med.* 44, 2029–2040 (2014).
- ROSENBLAT, J. D., Kakar, R. & McIntyre, R. S. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 19, pyv082 (2015).
- RUMELHART DE, McClelland JL (eds) *Parallel distributed processing: explorations in the microstructure of cognition*, vol 1. The MIT Press, Cambridge, pp 318–362
- RUSH, A. J. ve ark. Acute and longer- term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* **163**, 1905–1917 (2006).
- SAVITZ J, Drevets WC (2009) Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental- degenerative divide. *Neurosci Biobehav R* 33:699–771

- SCHILDKRAUT JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122, 509–522 (1965).
- SCHMIDER J, Lammers C- H, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser JJ: Combined dexamethasone/ corticotropin - releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. *Biol. Psychiatry* 38, 797–802 (1995).
- SEEDAT, S. ve ark. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 785–795 (2009).
- SHARMA, T., Guski, L. S., Freund, N. & Gotzsche, P. C. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 352, i65 (2016).
- SHELINE YI, Gado MH, Kraemer HC: Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry* 160, 1516–1518 (2003).
- SHELINE YI, Price JL, Yan Z (2010) Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci* 107(24): 11020–11025
- SIMPSON, H.B., Nee, J.C. & Endicott, J. (1997) First-Episode Major Depression: Few Sex Differences in Course. *Archives of General Psychiatry*, 54, 633–639.
- SMITH, D. J. ve ark. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Mol. Psychiatry* 21, 749–757 (2016).
- SOARES J C Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorder, *Journal of Psychiatric research*, 1997; 31(4): 393- 432. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956\(97\)00016-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956(97)00016-2)
- SOARES J C, Mann JJ. The anatomy of mood disorder review of structural neuroimaging studies *Biological Psychiatry*, 1997; 41(1): 86- 106. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00006-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00006-6)
- SPIJKER, J., De GRAAF, R., Bijl, R.V., Beekman, A.T.F., Ormel, J. & Nolen, W.A. (2002) Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *The British Journal of Psychiatry*, 181, 208 –213.
- STEGENGA, B.T., Kamphuis, M.H., King, M., Nazareth, I. & Geerlings, M.I. (2010) The natural course and outcome of major depressive disorder in primary care: the PREDICT-NL study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47, 87–95.
- STONE, M. ve ark. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 339, b2880 (2009).
- TAS C, Cebi M, Tan O, Hizli Sayar G, Tarhan N, Brown EC (2015) EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord* 172:185–190
- TAYLOR JV, Clark L, Furey ML et al (2008) Neural basis of abnormal response to negative feedback in unmedicated mood disorders. *Neuroimage* 42:1118–1126
- TEN Have, M., Nuyen, J., Beekman, A. & de Graaf, R. Common mental disorder severity and its association with treatment contact and treatment intensity for mental health problems. *Psychol. Med.* 43, 2203–2213 (2013).
- THASE, M. E. ve ark. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 164, 739–752 (2007).

- THOMAS, C.M. & Morris, S. (2003) Cost of depression among adults in England in 2000. *The British Journal of Psychiatry*, 183, 514–519.
- TOHEN M, Zarate CA, Jr., Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre- Medhin P, ve ark.(2003). The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 160(12): 2099- 2107.
- TONDO L, Baldessarini RJ, Hennen J (1999). Suicidal attempts in major affective patients with comorbid substance use disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(2): 63-69.
- TONDO L, Isacson G, Baldessarini RJ (2003). Suicidal behaviour in bipolar disorder - risk and prevention. *CNS Drugs* 17(7): 491-511.
- TURECKI, G. & Brent, D. A. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet* **387**, 1227–1239 (2016).
- ÜSTÜN, T.B. & Kessler, R.C. (2002) Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *The British Journal of Psychiatry*, 181, 181–183.
- VOS, T. ve ark.Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990– 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386, 743–800 (2015).
- WANG, P. S. ve ark.Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet* **370**, 841–850 (2007).
- WEHR TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: Contributing factors and treatment response in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:179–84.
- WELNER, A., Liss, J.L. & Robins, E. (1973) Undiagnosed Psychiatric Patients. *The British Journal of Psychiatry*, 123, 91–98.
- WEST CH, Ritchie JC, Boss- Williams KA, Weiss JM: Antidepressant drugs with differing pharmacological actions decrease activity of locus coeruleus neurons. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 627–641 (2009).
- WHELAN, P., Machin, M., Lewis, S., Buchan, I., Sanders, C., Applegate, E., ... Ainsworth, J. (2015). Mobile early detection and connected intervention to coproduce better care in severe mental illness. *Studies in Health Technology and Informatics*, 216, 123–126. doi:10.3233/978-1-61499-564-7-123
- WHOOLEY, M. A. & Wong, J. M. Depression and cardiovascular disorders. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 9, 327– 354 (2013).
- WINOKUR G, Coryell W, Akiskal HS, Endicott J, Keller M, Mueller T (1994). Manic- Depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten- year follow- up of 131 patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89: 102-110.
- World Health Organization. Suicide. *WHO* [http:// www.who.int/ topics/suicide/en/](http://www.who.int/topics/suicide/en/) (2016).
- YANG, T.F., Devine, B. & Macfarlane, P.W. *Med. Biol. Eng. Comput.* (1994) 32: 615. <https://doi.org/10.1007/BF02524235>
- YOUNG RC, Biggs JT, Ziegler E et al (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133: 429–435

ZANINOTTO, L. *et al.* Cognitive markers of psychotic unipolar depression: a meta-analytic study. *J. Affect. Disord.* **174**, 580–588 (2015).



ÖZGEÇMİŞ

GÜLİZ ALTINBAŞAK

Ayazmadere cad. Şener Apt. No:9 D:30 Beşiktaş/İstanbul
+09 0553 431 9404
gulizaltinbasak@gmail.com

Eğitim

Üsküdar Üniversitesi İstanbul, Türkiye
Klinik Psikoloji Yüksek Lisans 02/18-06/19

Üsküdar Üniversitesi İstanbul, Türkiye
Nörobilim Yüksek Lisans 09/17-06/19

Bahçeşehir Üniversitesi İstanbul, Türkiye
Psikoloji Lisans 09/09- 05/14
%100 Burslu, İngilizce Program

Deneyim

Zi&On Psikiyatri Akademisi İstanbul, Türkiye
Türkiye Yetişkin ve Çift Terapisti 01/18-devam

Funzi Türkiye İstanbul, Türkiye
Suriyeli Mülteciler için Destek Programı 02/16- 06/2018

- Türkiye'deki mültecilerin ihtiyaç analizi
- Funzi Finlandiya ile işbirliği yapılarak Funzi Türkiye'nin kurulması
- Mültecilerin var olan becerilerinin geliştirilmesi, Türkiye adaptasyonu, mesleki eğitim, ruh ve zihin sağlığı taraması ve eğitimi ile ilgili İç İşleri Bakanlığı ile iş birlikli projelerin yazılması ve yönetilmesi
- Lokal bölgelerdeki 1000 Suriyelinin eğitmen olarak eğitilmesi.

Diyalektik Davranışçı Terapi (DBT) Türkiye İstanbul, Türkiye
Program Yöneticisi 08/15-06/2018

- Amerika'daki Linehan Enstitüsü ile işbirliği sağlanarak DBT terapisinin Türkiye'ye getirilmesi
- DBT Türkiye bünyesinde dört departmanın kuruluşu ve yönetimi: klinik vaka çalışmaları, beceri eğitimleri, kurumsal danışmanlık, ruh ve zihin sağlığı çalışanlarının eğitimi
- Türkiye'deki 100 psikoloğun DBT eğitim sürecinin yönetimi ve koordinasyonu
- DBT yaklaşımı ile Kumar bağımlılığı, kişilik bozukluğu, yeme bozukluğu, dikkat bozukluğu araştırmalarının takibi
- Mindfulness, Duygu Regülasyonu, Strese Tolerans ve Kişilerarası Etkili İletişim beceri eğitimlerinin verilmesi

The LifeCo Well Being Center Istanbul, Türkiye
Ruh ve Zihin Sağlığı Program Koordinatörü 05/16-06/18

- Departman kurulumu ve koordinasyonu
- DBT beceri eğitimlerinin verilmesi
- DBT beceri eğitimleri ve mindfulness yaklaşımına dayalı olarak kanser hastalarının psikolojik süreç takibi

The LifeCo Well Being Center Phuket,
Tayland 03/16-06/17
Mindfulness Eğitmeni

- Vipassana ve meditasyon kamplarının düzenlenmesi ve eğitmenliğinin üstlenilmesi
- Beden-ruh-zihin bütünlüğü eğitim kamplarının düzenlenmesi
- Hastalık sürecinin yönetimi için kanser hastaları ile ilgili çalışmaların yürütülmesi

Yedi70 Aging-Well Company İstanbul, Türkiye
Danışman 04/16-06/16

- Online platform için meditasyon yönergelerinin hazırlanması
- Yaşlanma süreci ile ilgili ruh sağlığı müdahale planının hazırlanması

Davranış Bilimleri Enstitüsü, Yetişkin ve Aile Danışmanlık Merkezi İstanbul, Türkiye
Araştırma Asistanı 07/12-05/15

- EMDR odaklı klinik araştırma projelerinin yürütülmesi

TOCEV Okuma İstekli Çocuk Eğitim Vakfı Türkiye'nin Doğusu
Psikolog, Eğitmen 02/13-09-15

- Ail eve çocuklarla farkındalık eğitim çalışmaları
- Proje boyunca ön-son test verilerinin toplanması, analizi ve rapor yazımı

Davranış Bilimleri Enstitüsü, Kurumsal Danışmanlık İstanbul, Türkiye
İş Geliştirme Uzmanı 08/11-06/13

- Çalışan desteği, anketleri ve beceri ölçümlerinin uygulanması
- Eğitim programlarının koordinasyonu
- İşe alım test süreçlerinin yönetimi

Avrupa Şafak Hastanesi İstanbul, Türkiye
Proje Bazlı Asistan Psikolog 08/12-10/12

- Sigara bağımlılığına ilişkin tedavi planlarının takibi ve yönetimi

ULUSLARARASI SOSYAL SORUMLULUK PROJELERİ

Eğitime Yönelik Farkındalık ve Okul Şartlarının İyileştirilmesi Projesi

Las Terrenas, Dominik Cumhuriyeti, 2018
Proje Yöneticisi

Kültürlerarası Gelişim Programı Avrupa Birliği Projesi
Slovenya 2013, Azerbaycan 2014, Norveç 2015 ve Gürcistan 2016
Türkiye Ülke Koordinatörü

Avrupa Birliği Süreci Bilinçlendirme Programı
Valencia, İspanya
Proje Koordinatörü

ULUSAL SOSYAL SORUMLULUK PROJELERİ

Maltepe Çocuk ve Erken Kapalı İnfaz Kurumu İstanbul, Türkiye
Psikolog 02/12-06-12

- Madde ve cinsel istismar suç gruplarının grup terapilerinin yönetilmesi

Çocuklara Yeniden Özgürlük Vakfı İstanbul, Turkey
Psikolog 02/12-05/13

- Suça eğilimli çocuklar için grup çalışmalarının yönetilmesi

EĞİTİM

- **RIKEN Brain Science Institute Japan, Internship Program 2019**
- **EMDR I. Düzey Eğitimi, Davranış Bilimleri Enstitüsü**
- **Gottman Çift Terapisi, Psikoloji İstanbul**
- **Mindfulness ve Meditasyon Eğitimi, Malezya**
- **Profesyonel Psikoloji Hazırlık Programı, Davranış Bilimleri Enstitüsü**
- **Çocuk ve Ergenlerle Klınik Görüşme, Davranış Bilimleri Enstitüsü**
- **Gelişimsel Korkular, Davranış Bilimleri Enstitüsü**
- **Hamilelik ve Çocuk Psikoloji, Davranış Bilimleri Enstitüsü**
- **Çocuklarda Anksiyete Bozuklukları ve Etkili Tedavi Yöntemleri , Davranış Bilimleri Enstitüsü**
- **Uluslararası AB Proje Yazımı, Romanya, SALTO Eastern Europe and Caucasus Resource Center**
- **16PF Kişilik Envanteri Yorumlama Eğitimi, Davranış Bilimleri Enstitüsü**
- **Yetkinlik Bazlı Mülakat Teknikleri, Davranış Bilimleri Enstitüsü**
- **Travma ve Travmaya Müdahale Yöntemleri, Okan Üniversitesi**

ARAŞTIRMA PROJELERİ

- Marmara Depreminin Devam Eden Etkileri
- Sporcu Performansı Geliştirme
- Mindfulness Odaklı Terapinin Kanser Hastalarının Üzerindeki Etkisi
- Soma Maden Kazası ve EMDR Tedavisi

- Kronik Migren ve EMDR Tedavisi
- Kilis Mülteci Kampındaki Suriyelilerde Erken EMDR Müdahalesi
- Fibromiyalji ve EMDR Tedavisi

KONGRELER

Gelişim Üniversitesi 'Kanser için Farkındalık' Kongresi *İstanbul,*
Türkiye
Sunum: *Kanserli Hasta Yakını Psikolojisi*

Disiplinlerarası Nörobilim Kongresi *İstanbul,*
Türkiye
Sunum: *Mindfulness ve Beyin*

Klinik ve Sağlık Psikolojisi Amerikan Kongresi *Porto Riko,*
Amerika
Kanser Hastaları ve Mindfulness Odaklı Terapi

DİL

İngilizce: Okuma: İleri Seviye, Yazma: İleri Seviye, Konuşma: İleri Seviye

İspanyolca: Okuma: Orta, Yazma: Orta, Konuşma: Orta