

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**UNİPOLAR DEPRESYON TANISI OLAN HASTALARDA
KARMA BELİRTİ SIKLIĞI VE TEDAVİ YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİ: 3 AYLIK İZLEM ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Semra AKSOY ŞEYHANLI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ

ŞANLIURFA

2019

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**UNİPOLAR DEPRESYON TANISI OLAN HASTALARDA
KARMA BELİRTİ SIKLIĞI VE TEDAVİ YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİ: 3 AYLIK İZLEM ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Semra AKSOY ŞEYHANLI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ

Bu tez, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2019

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Dr. Semra AKSOY ŞEYHANLI'nın "Unipolar Depresyon Tanısı Olan Hastalarda Karma Belirti Sıklığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması" başlıklı tezi 20/09/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet GÜNEŞ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 26.../09.../2019 tarih ve 2019/4.../05.. sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY
24.../09.../2019
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili
DEKAN

TEŞEKKÜR

Psikiyatri eğitimimin başından bu yana klinik tecrübesini, desteğini ve bilgisini benimle esirgmeden paylaştın, bana yaşamda da önemli değerlerin neler olduğunu öğreten değerli hocam Doç. Dr. Kürşat ALTINBAŞ'a,

Eğitim yaşamıma yeniden başladığım Harran Üniversitesi'ndeki asistanlığım süresince tecrübe ve bilgisini benimle paylaştın, bana her daim şefkat ve iyilikle muamelede bulunan değerli hocam Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU'na,

Harran Üniversitesi'ndeki asistanlığımın başından sonuna kadar karşılaştığım zorluklarda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde büyük emeği geçen değerli hocam, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında destek ve katkılarını gördüğüm Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. Başkanı saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Hamza AYAYDIN'a,

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD.'da birlikte çalıştığım hocalarıma, asistan hekim arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.'da ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.'da birlikte çalıştığım asistan hekim arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Uzun eğitim yolculuğumun tüm safhalarında ve tez sürecinde bana yardımcı olan her iki üniversitenin idari görevlerini üstlenen kıymetli personellerimize, bu teze ve eğitim yaşamıma katkısı olan tüm hastalarımıza,

Beni ben yapan değerlerle bugüne gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşlerime; evlendiğimiz günden bu yana sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen eşimin sevgili anne, babası ve tüm ailesine, her türlü zorlukta dimdik yanımda duran sevgili eşim İbrahim'e ve yaşam kaynağımız, sevgili oğlumuz Ahmet Robin'e en içten sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Dr. Semra AKSOY ŞEYHANLI

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyon Tarihçesi	3
2.1.1. İlk Çağlar ve Orta Çağ	3
2.1.2. Modern Çağ	5
2.1.3. Yirminci Yüzyıl	7
2.2. Depresyon Modelleri	8
2.2.1. Nesne Kaybına Bağlı Depresyon	8
2.2.2. Saldırganlığın İçte Atımı	9
2.2.3. Bilişsel Modelleme	9
2.2.4. Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli	10
2.2.5. Pekiştirme (Reinforcement)	10
2.2.6. Biyojenik Amin Varsayımları	10
2.3. Depresyon Epidemiyolojisi	12
2.3.1. Sıklık ve Yaygınlık	12
2.3.2. Cinsiyet	13
2.3.3. Yaş	14
2.3.4. Etnisite	15
2.3.5. Medeni durum	15
2.3.6. Aile öyküsü	15
2.4. Depresyonun Klinik Görünümü; Belirti ve Bulgular	16
2.4.1. Genel Görünüm	16
2.4.2. Konuşma ve İlişki Kurma	16
2.4.3. Duygulanım	16

2.4.4. Bilişsel Yetiler	17
2.4.5. Düşünce Süreci ve İçeriği	17
2.4.6. Hareket	18
2.4.7. Bedensel ve Fizyolojik Belirtiler	18
2.5. Geçmişten Günümüze Depresyon Sınıflandırmaları	18
2.5.1. Nörotik-Psikotik Depresyon	19
2.5.2. Endojen-Reaktif Depresyon	19
2.5.3. Birincil-İkincil Depresyon	20
2.5.4. Majör-Minor Depresyon	20
2.5.5. Atipik Depresyon-Histeroid Disfori	20
2.5.6. Unipolar-Bipolar Depresyon	21
2.5.7. Kategorik ve boyutsal sınıflandırma çabaları	21
2.6. Depresyonun Güncel Sınıflandırmaları	22
2.7. Unipolar Depresyon ve Karma Belirtili Depresyonun Tedavisi	23
2.8. Unipolar Depresyonda ve Karma Belirtili Depresyonda Klinik Seyir	26
3. YÖNTEM	27
3.1. Çalışma Evreni ve Örneklem	27
3.2. Gereçler	28
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu (Ek-4)	28
3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)	28
3.2.3. DSM-5'e göre karma belirtili depresyon tanı kriterleri (Ek-5)	29
3.2.4. Araştırma karma belirtili depresyon tanı kriterleri (AKBDT)	29
3.2.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek-6)	29
3.2.6. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (Ek-7)	30
3.2.7. Değiştirilmiş Hipomani Soru Listesi-32 Yenilenmiş 1. Sürüm (dHSL-32) (Ek-8)	30
3.3. Veri Toplama ve Değerlendirme	31
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	33
4.2. DSM-5 ve AKBDT'in Karşılaştırılması	35
4.3. Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	36
4.4. Araştırmaya Devamlılığın Değerlendirilmesi	39
4.5. Araştırma Grubunun Ölçek Puanlarının Zaman İçindeki Değişimin Değerlendirilmesi	39

4.6. Araştırma Grupları Arasında Ölçek Puanlarının Değişimin Değerlendirilmesi	43
4.7. Grup İçi Ölçek Puan Değişiminin Ölçümler Arası İkili Karşılaştırılması ve Lineer Değerlendirilmesi	44
4.8. Grupların Ölçek Puanlarının Her Görüşme için Ayrı Ayrı Karşılıklı Değerlendirilmesi	46
4.9. YMDÖ ve dHSL-32 Ölçeği Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	47
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	75
EK-1: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı	75
EK-2: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı	76
EK-3: Gönüllü Bilgilendirme Formu	77
EK-4: Sosyodemografik Veri Formu	82
EK-5: Dsm-5 Unipolar Depresyonda Karma Belirti Kriterleri	83
EK-6: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	84
EK-7: Young Mani Derecelendirme Ölçeği	86
EK-8: Değiştirilmiş Hipomani Soru Listesi-32	88
EK-9: Turnitin Raporu	90

TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo-1: Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri	34
Tablo-2: Araştırmaya katılan hastaların diğer sosyodemografik özellikleri	35
Tablo-3: Araştırmaya katılan hastaların DSM-5 ve AKBDT'e göre karma belirtili depresyon oranları	35
Tablo-4: DSM-5 ve AKBDT KBD tanısı oranlarının karşılaştırılması	35
Tablo-5: KBD ve KBOD gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	37
Tablo-5: (Devamı) KBD ve KBOD gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	38
Tablo-6: KBD ve KBOD hastalarının diğer sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması	38
Tablo-7: Araştırmaya katılan hastaların devam ve kayıp oranları	39
Tablo-8: Araştırma grubunun HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 ölçek puanlarının zaman içindeki değişiminin değerlendirilmesi	40
Tablo-9: HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 puanlarının zaman içindeki değişiminin ölçümler arası farkının post hoc analizi ^a	41
Tablo-10: HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 ölçek puanlarının araştırma grupları arasında değişiminin değerlendirilmesi	44
Tablo-11: KBD grubunun HAMD-17, YMDÖ, dHSL-32 ölçek puanlarının görüşmeler arasındaki farklarının değerlendirilmesi	45
Tablo-12: KBOD grubunun HAMD-17, YMDÖ, dHSL-32 ölçek puanlarının görüşmeler arasındaki farklarının değerlendirilmesi	46
Tablo-13: KBD ve KBOD gruplarının HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 ölçek puan ortalamaları arası farkları	47
Tablo-14: YMDÖ ve dHSL-32 arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Grupların HAMD-17 puan ortalamalarının değişimi	42
Şekil-2: Grupların YMDÖ puan ortalamalarının değişimi	42
Şekil-3: Grupların dHSL-32 puan ortalamalarının değişimi	43



KISALTMALAR

AD	: Antidepresan
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BPB	: Bipolar bozukluk
CANMAT	: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
dHSL-32	: Değiştirilmiş Hipomani Soru Listesi-32 Yenilenmiş 1. Sürüm
DSM	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSM-IV	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV. Sürümü (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)
DSM-IVTR	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Güncellenmiş IV. Sürümü (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)
DSM-5	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. Sürümü (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)
HAMD	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HAMD-17	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği 17 maddelik formu
ICD-10	: Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması -10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th revision)
KBD	: Unipolar karma belirtili depresyon
KBOD	: Karma belirtili olmayan unipolar depresyon
MAO-A	: Monoamino oksidaz-A
MD	: Major depresyon
NE	: Norepinefrin
SCID-I	: DSM-IV EKSEN I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
UD	: Unipolar depresyon
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ÖZET

Unipolar Depresyon Tanısı Olan Hastalarda Karma Belirti Sıklığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması

Dr. Semra AKSOY ŞEYHANLI

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: DSM-5 ile birlikte karma belirtiler bipolar ve depresif bozukluklar için gidiş belirleyicisi olarak sınıflandırılmıştır. Daha önce yalnızca bipolar bozukluk için önerilen karma belirtiler unipolar depresyonda da oldukça yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Karma belirtili depresyon (KBD) hastalarının hem tedavi yanıtları hem genetik alt yapıları hem de hastalık seyri açısından karma belirtili olmayan unipolar depresyon (KBOD) hastalarından ayrıştıkları öne sürülmektedir. Biz de kliniğimize başvuruda bulunan ve UD tanısı alan hastalarda karma belirtilerin sıklığını, 3 aylık izlemde KBD ve KBOD hastalarındaki tedavi yanıtlarındaki farklılıkları saptamayı amaçladık.

Yöntem: Bu araştırmaya poliklinikte görevli klinisyen tarafından UD tanısı konan ve antidepressan (AD) tedavi başlanan, araştırmacı tarafından UD tanısı DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) ile doğrulanan, basit randomize örnekleme yöntemi ile seçilmiş toplam 90 hasta alındı. Hastaların DSM-5'e göre karma belirtileri taranmış, 3 ve üzerinde belirtisi bulunan hastalara DSM-5'e göre KBD tanısı konmuştur. Araştırmacı uygulayacağı Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)'nden 3 ve üzerinde maddeden 1 ve üzerinde puan alan hastalar Araştırma tanı kriterleri (AKBDT)'ne göre KBD tanısı almıştır. İlk görüşmede değiştirilmiş Hipomani Soru Listesi-32 (dHSL-32) ölçeği hastalar tarafından doldurulmuş, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD-17) ve YMDÖ ölçekleri ise araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların eşik altı manik/hipomanik belirtileri tedavinin ilk görüşme ve 1., 3. aylarında üç kez değerlendirilmiştir. 2. ve 3. görüşmelerde YMDÖ, HAMD-17, dHSL-32 ölçekleri tekrarlanarak tedavi yanıtları ve belirti şiddetleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından istatistiksel fark saptanmazken; eğitim durumu yüksek olanlarda KBOD daha sık bulundu. DSM-5 tanı kriterlerine göre araştırmaya katılan hastaların %13,3'ü KBD tanısı alırken, araştırma kriterlerine göre hastaların %34,4'ü KBD tanısı aldı. AKBDT ile DSM-5 tanı kriterlerine göre anlamlı olarak daha fazla KDB tanısı konmuştur ($p<0,001$). İlk görüşmeye katılan hastaların 47'si (%52,2)'si araştırmayı tamamladı. Her iki grup arasında araştırmaya devamlılık açısından fark saptanmadı ($p=0,212$). Her iki grupta HAMD-17 ve YMDÖ ölçek puan ortalamalarının grup içi zamansal değişimi açısından anlamlı farklılık bulunmuşken, dHCL-32 ölçek puanı açısından istatistiksel fark yoktur ($p<0,001$, $p=0,026$, $p=0,677$). HAMD-17 ölçek puanında her iki grupta da tüm görüşmeler de istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlanmıştır. YMDÖ açısından ise KBD grubunda 1. ve 2. görüşmedeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmışken ($p<0,001$), 2. ve 3. görüşmede bu fark saptanmamıştır ($p=0,404$). Ayrıca iki grup arasında HAMD-17, YMDÖ ve dHCL-32 ölçek puanlarının zamansal değişimi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,573$, $p=0,055$, $p=0,845$). Hipomanik/manik belirtileri ölçen YMDÖ ve dHSL-32 ölçekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre UD hastalarında KBD oranlarının azımsanmayacak düzeyde olduğunu söyleyebiliriz. DSM-5 tanı kriterleri KBD tanısı koymakta daha seçici görünmektedir ve bu nedenle bir kısım KBD hastasını atlıyor olabilir. Bizim bulgularımıza göre KBD hastalarının karma belirtileri AD tedaviye hızlı yanıt vermektedir. Her iki hasta grubu da AD tedaviden yarar görmüş olup grupların tedavi yanıtları açısından farklılık bulunmamıştır. KBD hastalarında klinik seyir ve tedavi yanıtının farklılığını araştırmak için daha geniş örneklemlerli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Psikiyatrik sınıflandırma, Unipolar depresyon, Karma belirtili depresyon, Antidepresan tedavi, dHSL-32

ABSTRACT

Mixed Features Frequency and Treatment Response in Patients with Unipolar Depression: A 3-Month Follow-up Study

Semra AKSOY ŞEYHANLI, MD
Specialty Thesis, Department of Psychiatry

Introduction: With DSM-5, mixed features are classified as a specifier for bipolar and depression disorders. The mixed features previously suggested only for bipolar disorder are also common in unipolar depression (UD). It has been suggested that depression patients with mixed features (MF+) differ from depression patients without mixed symptoms (MF-) in terms of both treatment responses, genetics, and course. We aimed to determine the frequency of mixed features in patients admitted to our clinic and diagnosed with UD, and differences in treatment responses for patients with (MF+) and (MF-) during the 3-month follow-up.

Methods: A total of 90 patients who were diagnosed with UD by the clinician at the outpatient clinic, and confirmed by the structured clinical interview (SCID-I) for DSM-IV Axis I disorders were included in this study. The mixed features of patients were screened according to DSM-5, and patients with symptoms of 3 or more were diagnosed with MF+ according to DSM-5. The patients who scored 1 or more than 3 based on the Young Mania Rating Scale (YMRS) applied by the researcher were diagnosed with MF+ according to the Research Diagnostic Criteria (RDG). At the first interview, the modified Hypomania Checklist (mHCL-32) scale was filled in by the patients, and the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) and YMRS were applied by the researcher. The subthreshold manic/hypomanic symptoms of the patients were evaluated three times (First interview, first and third month). In the 2nd and 3rd visits, YMRS, HAMD-17, mHCL-32 scales were repeated, and treatment responses and symptom severity were evaluated.

Results: There was no statistical difference between the two groups in terms of age, gender, and marital status. MF- was more frequent in patients with higher educational status. According to DSM-5 diagnostic criteria, 13.3% of the patients were diagnosed with MF+, while 34.4% of the patients were diagnosed with MF+, according to RDG ($p < 0.001$). 47 (52.2%) of the patients who participated in the first interview stayed in the research. There was no difference between the two groups in terms of the continuity of the study ($p = 0.212$). In both groups, there

was a significant difference in terms of temporal variation of HAMD-17 and YMRS scale scores, whereas there was no statistical difference in terms of mHCL-32 scale scores ($p < 0.001$, $p = 0.026$, $p = 0.677$). The HAMD-17 scale score showed a statistically significant decrease in all visits in both groups. In terms of YMRS, the reduction in the first interview and the second visit was statistically significant ($p < 0.001$) in the MF+ group, whereas this difference was not found in the second and third visits ($p = 0.404$). In addition, there was no significant difference between the two groups in terms of temporal variation of the HAMD-17, YMRS, and mHCL-32 scale scores ($p = 0.573$, $p = 0.055$, $p = 0.845$). There was a statistically significant correlation between YMRS and mHCL-32 scales considering the measurement of hypomanic/manic symptoms ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the results of our study, we can say that the rates of MF+ are not negligible. The DSM-5 diagnostic criteria appear to be more restrictive in the diagnosis of MF+, and may, therefore, miss out some of the patients with MF+. According to our findings, mixed features of MF+ patients respond rapidly to antidepressant treatment. Both groups benefited from AD treatment, and there was no difference in terms of treatment response. Larger sample studies are warranted to evaluate the difference in the course and treatment response in patients with MF+.

Key Words: Classification of mental disorders, Unipolar depression, Mixed features, Antidepressant therapy, mHCL-32

1. GİRİŞ

Bipolar bozukluk karma dönem, Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı IV. sürümü (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision - DSM-IVTR) ve Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması-10 (International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision - ICD-10) sınıflandırma sistemlerinde tanımlanmış ancak tanı ölçütlerinin kısıtlayıcılığı nedeniyle yoğun eleştirilere maruz kalmıştır. Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. sürümünde (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition - DSM-5) önerilen karma belirtili depresyon kriterlerinin tutarlı veriler ışığında literatüre girmesiyle, DSM-IVTR sürümünde sınıflandırılmakta zorlanılan, kategori dışı kalan bir kısım hastanın gözden kaçtığı, uygun olmayan tedavilerin uygulandığı ve yanıt alınmadığı dikkat çekmiştir (1-3). Yapılan araştırmalarda yanlış tanı alan hastaların verileri incelendiğinde; depresif belirti sayısı üç ve üzerinde olduğunda tanısal karmaşaya yol açtığı görülmüştür (2).

DSM-5 ile birlikte karma belirtiler gidiş belirleyicisi (specifier) olarak sınıflandırılmıştır. Yalnızca bipolar bozukluk hastalarında değil aynı zamanda unipolar depresyon hastalarında da karma belirtilerin belirleyici olarak kullanılabilmesi vurgulanmıştır. Nitekim unipolar karma belirtili depresyon oldukça yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Karma belirtili Depresyon (KBD) sıklığına dair literatürde farklı veriler olmasına karşın oranların azımsanmayacak aralıkta olduğuna dikkat çekilmektedir. Ek olarak UD'a eşlik eden manik-hipomanik belirtilerin varlığında hastalık seyri ve tedavi yanıtlarında belirgin farklılıklar olabilmekte ve karma belirtili depresif dönemlerin daha şiddetli seyrettiği bildirilmektedir (5). DSM-5 resmi sitesindeki duygudurum bozuklukları grubunun paylaştığı verilere baktığımız zaman: UD'u olan hastaların %22-50'sinin en az bir manik semptomu olduğu, %7-23'ünün de en az üç manik semptomu olduğu belirtilmektedir (1). Bunun yanı sıra karma belirtili olmayan major depresyon (MD) dönemleri olan hastalardan farklı olarak, KBD hastalarının aslında BPB spektrumu içerisinde değerlendirilebileceği öne sürülmektedir (6). Bu hastalarda görülen; erken hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık dönem sayısının fazla olması, önceki yıllarda eleve duygudurumun ve irritabilitenin hakim olduğu gün sayısının fazla olması, eşlik eden alkol kötüye kullanımı, intihar girişimlerinin varlığı, hızlı döngülülük bu görüşü destekleyen bulgulardır (1). Yine bu görüşü destekler nitelikte; bu hastaların ailelerinde bipolarite öyküsü daha sık bulunmuştur ve antidepresan tedavi ile hastalık dönemlerinin kötüleştiği bildirilmiştir (7).

Bu alanda yapılan pek çok araştırmada özellikle manik ve hipomanik semptomların hangileriyle daha sık karşılaşıldığı ve ortaya çıkma sıklıkları araştırılmıştır. Motor huzursuzluk, iritabilite, düşüncelerin yarışması/uçuşması, dikkat dağınıklığı ve konuşmada artma pek çok araştırmada ortaktır (1,8–12). Malhi ve arkadaşlarının yaptığı 200 hastanın dahil edildiği bir araştırmada KBD hastalarında dikkat dağınıklığı ve psikomotor ajitasyon KBOD hastalarına oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (13).

Karma belirtilerin yeni sınıflandırma sistemi ile bir gidiş belirleyicisi olarak kullanılması hastalık belirtilerinin kategorik olmaktan çok boyutsal değerlendirilmesini ve KBD hastalarının daha dikkatli gözlem altında olmasını sağlayabilir. Çünkü bu hastaların hem tedavi yanıtları, hem genetik alt yapıları (aile öyküsü) hem de hastalık seyri açısından KBOD hastalarından ayrıştıkları ne sürülmektedir (5,8,9).

Biz de kliniğimize başvuruda bulunan ve Unipolar/Major depresyon tanısı alan hastalarda karma belirtilerin sıklığını, 3 aylık izlemde karma belirtili ve karma belirtili olmayan unipolar depresyon hastalarında tedavi yanıtlarındaki farklılıkları saptamayı amaçlıyoruz.

Bu çalışmadaki hipotezlerimiz; i) UD hastalarında KBD oranlarının %20-30 civarında olacağı, ii) KBD grubunda hastalık şiddetinin daha yüksek olacağı, iii) KBD grubunda tedavi yanıtlarının KBOD grubuna oranla düşük olacağı, iv) izlemde KBD grubunda (hipo)manik belirtilerin artacağıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon Tarihiçesi

2.1.1. İlk Çağlar ve Orta Çağ

İnsanlığın yazılı tarihi kadar eski olan depresyonu açıklamak için doğa üstü açıklamalardan doğal açıklamalara, indirgemeci üniter teorilerden çoğulcu teorilere ve kartezyen düalizm anlayışından biyopsikososyal modellemelere kayan bilimsel bakış açısının hala istenen noktada olduğu söylenemez.

Duygudurum bozukluklarının, özellikle de depresyonla ilgili modern tanımlamaların izleri eski Yunan ve Romalılara kadar götürülmektedir. Melankoli ve mani terimleri ilk defa bu dönemlerde kullanılmış ve aralarındaki ilişkiden bahsedilmiştir. Hipokrat'a (m.ö 460-357) göre insan vücudunda dört temel sıvı bulunmaktadır. Melankolinin dalaktan üretilen kara safranın beyni etkilemesi sonucunda geliştiğini ileri sürmüştür. Melankoli tablosunun iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk şeklinde ortaya çıktığını belirtmiştir. Aynı zamanda anksiyete ve depresyon arasında bir ilişki kurmuştur. Hipokrat'a göre "uzun zamandan beri korkuya maruz kalan hastalar melankoli tablosu geliştirir". Karma belirtili depresyonun ilk tanımlayıcısının Hipokrat olduğunu bildiren yayınlar vardır. Galen'in (m.s 131-201) melankoli tanımında ise hayattan memnun olmama, bütün insanlardan nefret etme hali vardır (14).

Romalı Aurelianus birkaç yüzyıl sonra melankolinin öz kıyım ve saldırganlıkla ilişkisini ele almıştır ve sanrısız özellikli tabloları tanımlamıştır. Aurelianus'un Efesli Soranus'un (mö 1. yy) çalışmalarına atıfta bulunduğu görülmektedir. Ancak bu çalışmaları eleştirmiştir. Soranus'un mani ve melankoli arasındaki ilişkiyi göz ardı ettiğini öne sürmüştür. Çünkü Soranus bildirdiği bazı vakalarında mani ve melankoli belirtilerini birlikte gözlemlemiştir. Bu olgularda sürekli bir uyanıklık hali, öfke ve neşe halinin dalgalanmalar halinde seyrettiğini ara ara değersizlik ve üzüntü hislerinin eklendiğini belirtmiştir. Dolayısıyla Soranus'un gözlemlerine dayanarak karma belirtili mani ve depresyon tablolarını tanımladığını düşünebiliriz (15). Yine Soranus bugün lityum içerdiğini bildiğimiz kaynak sularını tedavide kullanmıştır. Ancak bu iki duygudurum tablosu arasındaki esas bağlantıyı kuranın Kapadoklı Arateus (m.s 150'ler) olduğu kabul edilmektedir. Melankolinin maninin başlangıcı olduğunu ifade etmiştir. Hastalığın dalgalı seyrine dikkat çekmiştir. Maninin ana belirtilerini tanımlamıştır. Mevsimselliğe de dikkat çekmiştir (16).

Eski Yunan ve Roma tıbbında sağlıklılık ve hastalık durumunu belirleyen insan vücudunda bulunan dört temel sıvıdır. Bu sıvılardan herhangi birinin fazlalığı kişinin mizacını, hatta patoloji düzeyini de belirlemektedir (17). Nasıl ki kara safranın beyni etkilemesi sonucu uyuşuk, somurtkan, dalgın, karamsar mizaç özellikleri gösteren melankolik mizaçlı kişilerde melankoliye yatkınlık söz konusuysa, bu sıvılardan kırmızı renkli olan kan (sanguine) insanın dışa dönük, daha canlı bir kimse olmasını sağlamaktadır. Ancak bunun fazla olması durumunda, patolojik bir durum olan taşkınlıkla seyreden mani ortaya çıkmaktadır. Bir diğer mizaç tipini belirleyen de sarı safra olarak bilinen choleric sıvıdır. Bunun fazla olduğu durumlarda kişilerin tezcanlı, ihtiraslı, çabuk kızan kişiler haline geldikleri belirtilmiştir. Son olarak da lenf sıvısının hakim olduğu durumlarda kişilerin daha soğukkanlı; tembel, üşengeç, kararsız ve mahcup özellikler gösterdikleri mizaç türünün oluştuğu öne sürülmüştür (15,17,18).

Yine eski Yunan ve Roma tıbbında hastalığa yol açan biyolojik ve çevresel faktörleri tanımlama çabası görülmektedir. Melankolinin aşırı şarap tüketimi, kişinin ihtirasları, uyku düzeninin bozulması gibi çeşitli çevresel faktörlerden de kaynaklanabileceği belirtilmiştir. İbn-i Sina'nın melankoliyle ilgili görüşleri günümüze orta çağ Arap belgeleri yoluyla ulaşmıştır. İbn-i Sina öfke ve huzursuzluğun eşlik ettiği melankoli tablolarının maniye kayabileceğini işaret etmiştir (15). Tıbbın İlkeleri kitabında melankoli, taşkınlık, mani terimleri bulunmaktadır (19). Modern sınıflandırmalarda düşünce hızının arttığı, hareketlilik ve öfkeliğin olduğu karma özellikli depresif dönemler ancak DSM-IV-TR'de bilimsel olarak kabul görmüştür. İshak İbn-i İmran'ın genetik yatkınlığa işaret eden babanın sperminin zarar görmüş olmasına bağlı doğum öncesi hasarlanma görüşü de bir ileri görüşlülük örneği olarak kabul edilebilir. Mizaç özellikleri kaynaklı aşırı zihinsel yorgunluğun uyku-uyanıklık döngüsünün bozulmasına ve hastalık tablosunun ortaya çıkmasına neden olduğu görüşü mevcut modern teorilere bir nevi atıf gibidir (16).

Eski sıvı kuramının değişmesinde Rönesans döneminde yapılan anatomik diseksiyonlar etkili olmuştur. Bu döneme kadar duygudurum bozukluklarını açıklamada çok fazla değişikliğe rastlanmaz. Anatomik diseksiyonlar sayesinde duygudurum bozukluklarına yeni bir bakış açısı gelmiş ancak adlandırma yine sebat etmiştir; mani ve melankoli terimleri kullanılmaya devam etmiştir (18).

2.1.2. Modern Çağ

Robert Burton tarafından 1621’de yazılan Melankolinin Anatomisi geçmiş tıbbi ve felsefi birikimi bilimsel açıdan ele alınmaktadır. Çeşitli ruhsal hastalıkların döneme özgü tanımlandığı bir eser olması nedeni ile kendinden sonraki dönemler için de yol gösterici olmuştur. Aynı zamanda tamamen depresyonla ilişkili ilk İngilizce metindir (14). Eserin temel sorunlarından birisi duygulanım bozukluğu tanımının somatoform bozukluklar, hipokondriasis ve duygudurum bozuklukları gibi oldukça geniş bir tanı yelpazesini içermesidir. Nedensiz melankoli ve çevresel faktörler iyi tanımlanmış, ciddi bir kavramsallaştırma yapılmıştır. Burton yaşla ilgili herhangi bir görüş belirtmemiştir ancak kendinden önceki bilim insanları gibi hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğünü belirtmiştir (15). Burton melankolinin substratı olarak mizaçları kabul etmiştir. Hem melankolik (düşünceli), hem de sanguine (sıcak kanlı) mizacı melankolinin öncül mizaçları olarak kabul etmiştir. Burton çalışmalarında karma durumları da tanımlamıştır. Kendisinin de muzdarip olduğu düşünülen BPB tip II ile ilişkilendirdiği melankolik tablolar tanımlamıştır (20).

17. yüzyıl tıp yazınına bakıldığında genel olarak mani ve melankolinin aynı hastalık olduğu fikrinin savunulduğu görülmektedir. Thomas Willis, Antoine-Charles Lorry, Richard Mead bu dönemin önemli isimleridir. Leopold Elder von Auenbrugger’in -steteskopla oskültasyonu keşfetmiştir- on bir hastaya kafurun vererek maninin sağaltımını tanımlama çabası farklı bir tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. Bu hastalarda muhtemelen nöbetler ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla 1920 ve 1930’larda geliştirilen şok tedavisine öncülük ettiği düşünülebilir. Her ne kadar oral kafurun alımının nöbet oluşturup oluşturmadığı bilinmese de orijinal metinde yer alan ifadeler bu konuda fikir vermektedir (18).

18. yüzyıl sonlarında ve 19. yüzyılda akıl hastalarının insanca tedavi görme haklarının Philippe Pinel tarafından savunulması ve hastaların uzunlamasına gözlemlenmesi, mevcut hastalık tabloların düzeltilebilir olduğunun fark edilmesini sağlamıştır. Bu sayede psikiyatrik semptomları olan hastalara bakış açısı değişmiştir. Fransız ekolü sayesinde melankoli tabloları delilik olarak tanımlanmaktan çıkarılmış ve Kreapelin sisteminin de yolu açılmıştır (21).

Esquirol’un (1840) melankolinin altında yatan nedenin bir duygudurum bozukluğu olduğunu öne süren ilk modern psikiyatristtir. Melankoli adlandırmasını geniş ve belirsiz bulduğu için lipemani terimini kullanmıştır. Bir dönem hekimler arasında lipemani terimi tercih edilmiştir. Yine mevsimsel affektif bozukluk tablosunu tanımlamıştır (18). Öncesinde melankoli yargılama ve

düşünce bozukluğunun eşlik ettiği bir akıl hastalığı olarak kabul edilmekteydi. Zamanla Avrupa'daki psikiyatristler de sanrılarının eşlik etmediği depresyon tabloları tanımlamışlardır. İlerleyen dönemlerde bunlar birincil depresyon tabloları olarak sınıflandırmalarda yerlerini almıştır. Daha sonra -her ne kadar iki bin yıldır tekrar tekrar manik ve depresif durumlar yeniden keşfedilirmişçesine birlikte ele alınsa da- Esquirol'un iki öğrencisi (Falret ve Baillarger) manik ve depresif tabloları aynı hastalık çatısı altında incelemiştir (15,18). Hastalığın bu iki uç arasında döngüsellik gösterdiğini belirtmişlerdir. Hızlı döngülülük kavramının öncülü olacak tanımlamalarda bulunmuşlardır (18).

Eski terminolojiden uzaklaşmayı sağlayanlardan birisi Berlin'deki Charite Hastanesi psikiyatri klinik şefi ve aynı zamanda bir dahiliyeci olan Wilhelm Griesinger'dir. Kreapelin'in de hocası olan Griesinger ruhsal hastalıklara karşılık gelen beyin değişiklikleri olması gerektiğini savunmuştur. Bu değişiklikleri keşfetme çabası nedeniyle organik psikiyatrinin babası olarak kabul edilmektedir (18,22,23)

19. yüzyılın sonlarına doğru, psikiyatrinin büyük sistematikçisi Kreapelin (1883) duygudurum bozukluklarını manik-depresif delilik başlığı altında toplamıştır (24). Unipolar ve bipolar formlar arasında bir ayırım yapmamıştır. Kitabının sonraki baskılarında manik depresyonun 'karma durumlar'ını tanımlamıştır (18):

- 1893'te manik stupor (Stumpfheit),
- 1899'da inhibisyonla giden mani (Hemmung),
- 1904'te coşkulu depresyon,
- 1913'te depresif anksiyöz mani veya inhibe mani.

Kreapelin çalışmalarında Almanya'nın ilk psikiyatri profesörü olan Johann Christian Heinroth (1818)'un (25) erken dönem çalışmalarında yer alan, gemischte Gemuthstörungen (karma duygudurum bozuklukları) konusundan yararlanmışır (18). Falret gibi Kreapelin de zaman faktörünün yani uzunlamasına seyrin tanının bir parçası olduğunu belirtmiştir (26).

Kreapelin yapmış olduğu uzunlamasına gözlemler sayesinde manik depresif rahatsızlığı nozolojik olarak tanımlamıştır (24). Lehrbuch der Psychiatrie'nin altıncı baskısında (1899) yaptığı bazı tanımlamalara göre:

- Alt tipler için genetik geçişlilik ve ailesel yüklülük söz konusu olmaktadır (27).
- Uzun süre izlemlerde alt tipler arası geçiş fark edilmektedir.

- Hemen çoğunda hastaliksız dönemleri yinelemelerin izlemektir.
- Sıklıkla kişinin alışılmış mizacının zıddı yönünde ataklar görülmektedir.
- Hem manik, hem de depresif belirtiler aynı atak esnasında görülmektedir (karma durumlar).

Depresyondaki ana belirtiyi duygudurumda çökkünlük, fiziksel ve zihinsel süreçlerde yavaşlama, irade zayıflığı olarak kabul etmiştir. Manideki ana belirtileri duygudurumda yükselme (öfori), fiziksel ve zihinsel süreçlerde hızlanma (fikir uçuşması ve hiperaktivite) olarak kabul etmiştir (28). Sınıflandırmalarda iki farklı afektif alt tip tanımlanmıştır: manik-depresif delilik ve involüsyonel melankoli. Kırk beş yaş sonrası ortaya çıkan ikinci tabloyu yaşlanmaya bağladıysa da Berrios'un da belirttiği gibi kişilerin hastalığın bilindik formlarını yaşamlarının önceki dönemlerinde yaşadıkları ortaya çıkınca involüsyonel melankoli kavramını terk etmiştir (18). Aşırı kaygı, sinirlilik, ajitasyon ve sanrılarla giden involüsyonel melankoli tablosunu öğrencisi Dreyfus'un gözlemleri sonucunda eksite dönemlerin saptandığını öne sürerek manik depresif grupla birleştirmiştir (15,18). Yine kitabının altıncı baskında manik depresyonu 'demantia preacox'dan ayıran ikili psikoz sınıflamasını önermiştir (29,30). Kant'ın zihnin üç parçalı modeli (duygudüşünce-davranış) ile uyumlu duygudurum psikozunun yanında bir de bilişsel psikoz kavramını ortaya atmıştır.

19. yüzyılın bitiminde, Kreapelin'in öğrencisi olan Wilhelm Weygandt düşünce fakirliği ile giden mani, ajite depresyon ve düşünce uçuşması görülen depresyon gibi karma manik-depresif durumları tanımlamıştır. Bu bir nevi melankolinin maniye dönüştüğü veya iki durumun belirtilerinin birlikte görüldüğü durumlar üzerine yazıları olan Yunan-Romalı yazarların (Hipokrat, Arteus) yeniden uyanışı gibidir (18).

2.1.3. Yirminci Yüzyıl

Geçen yüzyılda duygudurum bozuklukları alanında en çok dikkati çeken iki ana değişim:

- a. Manik-depresif ve şizofrenik durumlar arasında daha net bir ayırım yapılması,
- b. Duygudurum bozukluklarına özgül farmakolojik ajanların geliştirilmesidir.

Bu dönemde ortaya çıkan –ve hala da etkisini yitirmeyen- önemli tartışmalardan birisi manik-depresif hastalığın Kreapelin'in dediği gibi geniş kapsamlı tek bir durumu temsil edip etmediğidir. Tanısal önemli yaklaşımlardan birisi 1957'de Karl Leonhard tarafından ortaya atılan

duygudurum bozukluklarının unipolar ve bipolar olarak ikiye ayrılmasıdır (31,32). Eğer hasta zıt kutuptan iki durum olan manik ve depresif dđnemler geçirmiş ise bipolar kabul edilmeli, klinik tablo ‘gerçek manik depresif hastalık’ olarak adlandırılmalı idi (33). Unipolar tablolar ise zıt dđnemlerin bir arada görđlmediđi, yineleyici mani ve (psikotik) depresyon dđnemlerini içeriyordu. 1966’da Jules Angst, 1966’da Carlo Peris, 1969’da George Winokur, Paulo Clayton, Theodore Reich manik ve hipomanik nđbetler olmaksızın tek başına depresif belirtilerin olduğu tek uçlu tabloların varlığına dikkat çekmişler ve bunların yaşı grupları açısından da farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda iki uçlu bozuklukta ailesel yüklölüğün daha fazla olduğuna dikkat çekilmiştir (15).

Günümüze unipolar ve bipolar durumların tanımlanması tartışmalarının henüz sonlanmamıştır (34). Akiskal bipolar spektrumda en sık görđnđmlerin depresif doğada olduğuna ve spektrumun genişı olduğuna dikkat çekmektedir (35). Ayrıca çalışmalarında; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve hipertimik mizaca uzanan bir BPB spektrumuna işaret eder (36). Hipertimik mizaca burada bipolarite için hafif genetik yüklölüğe işaret etmesi anlamında değerlendirilmiştir (37).

2.2. Depresyon Modelleri

2.2.1. Nesne Kaybına Bağlı Depresyon

Nesne ilişkileri okulunun kurucu olan Klein, aynı zamanda psikanalizin en etkili kuramcılarındandır. Nesne ilişkileri kuramı kişiliğin gelişimini ve psikopatolojinin ortaya çıkışını erken dđnem kişilerarası ilişkilerin içselleştirilmesiyle açıklayan teorilerin tümünü kapsayan genel bir terimdir. Klein nesne teorisini dürtü kuramından geliştirmiştir ancak nesnelerin dürtülerin doyumunu sağladıkça önem kazandıklarını değil, nesnelerin onarılmasının ve korunmasının sevgi yoluyla mümkün olacağını savunmuştur (38). Dolayısıyla nesne bir araç değil kişisel olarak ilişki kurulan bir “öteki”dir (39).

Erken nesne kaybına bağlı depresyon, psikanalitik yazında nesne ilişkileri kuramcılarını tarafından vurgulanmıştır. Bu kuramların odak noktası erken nesne kaybı ve buna bağlı depresif duyguların, yaşam boyunca diğerleriyle olan ilişkilerde tekrarlandığı varsayımıdır (40).

2.2.2. Sadržanlığın İçe Atımı

Klein'a göre klinik depresyon, saldırgan dürtülerin bastırılması ve mevcut hasar görmüş, onarılamayan iyi nesnenin korunması için içe döndürülmesine bağılı olarak ortaya çıkan, çözümlenememiş depresif kaygılar nedeniyle deneyimlenmektedir. Buna bağılı olarak, depresif kişi hayatındaki tüm sevgi nesnelere karşı bir tehlike olduğunu hissetmektedir. Kişiler arası ilişkilerde sorunlar yaşamaktadır. Kişi nesne kaybı korkusuyla, ihtiyaçları giderildiğinde suçluluk hissetmektedir. Suçluluk duygularının sonucunda aşağılık ve değersizlik duyguları oluşmaktadır. Onay ve beğenilme ihtiyacının ortaya çıkışı bu suçluluk ve kaygının azalmasına yöneliktir (40).

2.2.3. Bilişsel Modelleme

Bu modellemede psikopatoloji; kişilerin duygu ve davranışlarının, yaşadıkları deneyimleri nasıl algıladıklarının ve yapılandırdıklarının sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (41). Beck'in modellemesine göre depresyonun psikolojik yapısının açıklanabilmesi için üç özgül kavram önemlidir:

- Bilişsel üçlü (Cognitive triad)
- Şemalar
- Bilişsel hatalar (Hatalı bilgi işleme) (41,42).

Bilişsel yaklaşımın, psikopatolojik süreçleri açıklamak, tedavi etmek için bilişsel süreçler yerine düşüncelerin "içeriğine" odaklanması, bu yaklaşımın eleştirilmesine neden olmuştur. Biliş verilen önemin yetersiz olduğu fikri öne çıkmıştır (43).

Son dönemde daha çok bilgi işleme süreçleri olan kişinin kendi düşüncelerini izlemesi, yorumlaması, düzenlemesi ve kontrol etmesi anlamına gelen üstbiliş kavramı öne çıkmaktadır (44). Başka bir ifadeyle üstbiliş düşüncelerin değerlendirilmesi, bu düşüncelere ilişkin inançlar ve denetlemek için kullanılan stratejilerdir. Dolayısıyla aslında bilişsel faaliyetlerin yöneticisi ve bilişsel içeriğin belirleyicisi üstbilişlerdir (45). Bu doğrultuda, var olan yaklaşımların aksine düşüncenin içeriğinden çok düşünce süreçlerinin anlaşılması ve değiştirilmesine odaklanan üstbilişsel yaklaşım, psikolojik bozukluklara dair var olan yaklaşımların zenginleşmesine katkıda bulunacaktır (43,46).

2.2.4. Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli

Öğrenilmiş çaresizlik modeline göre yaşamının erken dönemlerinden itibaren olumsuz yaşam olayları ile karşılaşmış, engellenmiş ve bu durumla baş edememiş kişiler depresyona yatkındırlar. Bu modeli ortaya atan Seligman köpeklerle yapmış olduğu deneylerde önce köpeklere elektrik vermiş ve aynı zamanda kaçmalarına engel olmuştur. Bir süre sonra köpeklerin kaçmaktan vaz geçtiklerini görmüştür. Durgun ve üzüntülü bir hal edinen köpeklerin bu durumunu insanların yaşadıkları depresif durumlara benzetmiştir. Bu görüş daha çok reaktif depresyonu açıklanmak için kullanılmıştır (47).

2.2.5. Pekiştirme (Reinforcement)

Davranışçı araştırmacılardan Lewinsohn, depresyonun ödül eksikliğine bağlı pekiştirme mekanizmalarındaki bozulmalar sonucunda ortaya çıktığını iddia etmiştir. Ödüllendirmeden süregelen yoksunluk kişide umutsuzluğa yol açmaktadır. Bir anlamda bunun tersi olan hak edilmeyen ödüllendirmeler de kişide kendilik değerini düşürmektedir. Bu modele göre kişi ödüllendirilme olasılığı söz konusu olduğunda uygun yanıt veremez. Bu kişilerde sosyal beceri eksikliği olduğu varsayılmaktadır. Dolayısıyla sosyal beceri eksikliği ve ödüllendirmelere uygun yanıt verememenin kişide depresyona yol açtığı iddia edilmektedir (15,48,49).

2.2.6. Biyojenik Amin Varsayımları

Monoamino oksidaz-A (MAO-A) enzimi serotonin, dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi pek çok biyolojik monoaminin yıkımında görevlidir; bu biyolojik aminlerin oksidatif deaminasyonunu sağlar. MAO-A geni X kromozomu üzerinde yer alır. MAO-A enzimi mitokondri dış membranında yer alır. MAO-A geninde meydana gelebilecek bir ekspresyon sorunu MAO-A enzim üretimini azaltabilir ve nöronlarda monoaminlerin birikimine neden olabilir. Bu durum depresyonun önlenmesini sağlayabilir (50). MAO inhibitörlerinin ve trisiklik antidepresanların 1950'lerden itibaren psikiyatride kullanılmaya başlanması ile depresyonun biyolojik oluş mekanizmalarını araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (51–53). 1950'lerin ortalarında antihipertansif bir ilaç olan reserpin ile yapılan çalışmalarda biyojenik aminlerin tükenmesine bağlı olarak depresyon benzeri tablolar olduğu gösterilmiştir. Sonrasında reserpin araştırmalarda depresyon modellemesi için kullanılmıştır (53,54).

Geçmiş daha eskiye dayanan serotonin başta olmak üzere pek çok nörotransmitter depresyonun etyolojisinden sorumlu tutulmuştur. Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) depresyonda başarılı bir şekilde kullanılması serotonin teorisini destekler niteliktedir (55). Son yapılan araştırmalarda serotonin prekürsörü olan triptofanın metabolizması, stres hormonları ve proinflamatuvar sitokinlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Aslında tüm bunlar depresyondaki yeni tedavi seçenekleri için yeni biyokimyasal hedefler bulma çabalarıdır (56).

Serotonin işlevlerindeki azalmanın depresyona neden olacağı görüşüne dayanan Serotonin hipotezine göre sorun prekürsör maddelerin azlığı, triptofan hidroksilaz aktivitesinin azalması, serotonin salınımindaki anormallikler ya da reseptör düzeyinde olabilir; depresyonun tedavisi ise bu işlevsel bozulmanın düzeltilmesi ile sağlanmaktadır (57–60). Daha sonra yapılan çalışmalarda serotonin işlev bozukluklarının depresyona özgül olmadığı daha pek çok bozuklukta ortaya çıktığı gösterilmiştir. Serotonerjik yolların pek çok diğer nörotransmitter yolları ile kesişimi, depresyon etyolojisinde tek başına bir nörotransmitterin etkili olamayacağı, pek çok farklı nörotransmitter sisteminin komplike birlikteliği ile ortaya çıktığı fikrine neden olmuştur (55,61–63).

Norpinefrin (NE) düzeylerinin azalması depresyonla ilişkilendirilmiştir (64). Hayvan deneylerinde yapılan depresyon modellemelerinde NE düzeylerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (65). Bu modellemelerde rezepin verilerek NE depleasyonu yapılır (66). NE sistemi prefrontal kortekste davranış ve dikkati modüle etmektedir. Lokus seruleus stresli durumlarda ateşlenen temel beyin alanıdır. Amigdala ile birlikte belleğin duygusal boyutunu oluştururlar (67). Lokus seruleusun uyarılması sonucunda otonomik ve emosyonel anksiyete belirtileri ortaya çıkmaktadır (64,68). NE'in depresyonda, anksiyete üzerine etkilerinin paradoksik olduğuna dair tartışmalar olsa da aksi kanıtlar anksiyete belirtilerinde iyileşme olduğunu da desteklemektedir (54).

Bugüne kadar elde edilen veriler depresyondan sorumlu tutulan bir diğer monoamin olan dopaminin aktivitesinin depresyonda azaldığı yönündedir. Rezerpin depresyon modellemelerinde dopamin miktarını azaltmaktadır. Yine dopamin konsantrasyonlarının azaldığı Parkinson hastalığında depresif belirtiler oluşmaktadır. Tirozin, Amfetamin, Amineptin ve Bupropion gibi ajanlarla dopamin konsantrasyonları artmakta ve depresyon semptomları azalmaktadır (69).

2.3. Depresyon Epidemiyolojisi

2.3.1. Sıklık ve Yaygınlık

1970'li yıllardan bu yana depresyonla ilgili yapılan epidemiyolojik araştırmalarda bazı bulgular istikrarlı bir biçimde yinelemekte, birbirini doğrular nitelikte çıkmaktadır (70). Psikiyatrik bozukluklar arasında en sık görülenlerden birisi depresyondur. Son yapılan araştırmalarda tüm psikiyatrik hastalıklar içinde en yüksek yaşam boyu yaygınlık oranına sahip bozukluklar yaklaşık %17'lik bir oranla depresif duygudurum bozukluklarıdır (14,73). En sık başlangıç yaşı 30'lu yaşlardır, genç yaşta sıklığı, orta yaşa doğru yaygınlığı artış göstermektedir (19).

1994-2014 yılları arasında yapılan 90 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde depresyonun yaşam boyu yaygınlığı %10.8 bulunmuş ve kadınlarda depresyon yaygınlığı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (%14.4) (73). Diğer depresif duygudurum bozukluklarından distimik bozukluk için yaşam boyu prevalans yaklaşık %5'tir (15). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) depresyonun yaşam boyu yaygınlığını %11.3 olarak bildirmiştir (74). Yani erişkin yaşa geldiğinde neredeyse her on bireyden birinde izlenmektedir. Ülkemizdeki yaygınlığı da %8-20 civarında olup diğer ülkelerdeki verilerle benzerdir (75). 1994-2018 yılları arasında yapılan bazı araştırmalarda UD'un 1 yıllık prevalansı %4-10.23 arasında, yaşam boyu prevalansı %13,23-17 arasında değişmektedir (19,71,76-80).

Çocukluk döneminde cinsiyet farkı gözetmeksizin %2-5 oranlarında görülür. Ergenlik döneminde kadın cinsiyette sıklık artışı görülür, her iki cinsiyette toplam görülme sıklığı %6-15 oranındadır. İlerleyen yaşlarda cinsiyetler arası fark sabitlenir (81-83).

Kadınlarda erkeklere nazaran daha yaygındır (84), oran olarak kabaca kadınlarda iki kat daha fazladır (19,83,85-87). Erkeklerin %8-10'u, kadınların da neredeyse %17-25'i yaşamları boyunca en bir kez depresyon geçirirler. Dolayısıyla kadınlarda erkeklerin iki katı sıklıkta depresyon görüldüğü söylenebilir (19,79,83,85,86).

Boşanmış, ayrı yaşayan ya da bekar olanlarda daha sıktır (88). Bir çalışmada evli olanlarda %12,07, dul-ayrı-boşanmış olanlarda %18,8 bekar olanlarda %11,99 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Eğitim durumu lise altı olanlarda % 11,32, lise olanlarda % 12,13, üniversite olanlarda % 14,35'tir (79).

Amerika Birleşik Devletleri'nde depresyonun epidemiyolojik verilerinin araştırıldığı bir çalışmada karma belirtili depresyon sıklığı %15.5 olarak saptanmıştır (89). DSM-5 tanı kriterlerini tam olarak sağlayan yeterince KBD çalışması bulunmamaktadır. Çalışmalar daha çok karşı kutuptan kaç belirtinin bulunduğu temel alınarak yapılmıştır. Bir derleme sonucuna göre karşı kutuptan ≥ 3 belirtinin varlığında konulan KBD tanısı temel alınarak yapılan araştırmaların sonucunda KBD sıklığı %23.8 olarak bulunmuştur (90). Farklı bir çalışmada bu oran %29.1 olarak bulunmuştur, DSM-5 kriterleri tam olarak uygulandığında ise oran %7.5 olmaktadır (91). Özellikle irritabilite, psikomotor ajitasyon, emosyonel labilite gibi bazı belirtilerin DSM-5 'karma belirtili' tanı kriterlerinde olmaması her iki kutup için karma belirtili tanısını koymayı zorlaştırmaktadır, pek çok hastayı tanı dışı bırakmaktadır. Burada en çok eleştirilen konulardan birisi de belirtilerin şiddetinin değil sayısının önemsenmesidir (1,92–95).

2.3.2. Cinsiyet

Yapılan araştırmalarda görülmüştür ki UD neredeyse değişmez bir şekilde kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülmektedir ve bu durum içinde bulunulan kültür ve yaşanan ülkeden etkilenmemektedir (19,70,82,96,97). Kadınlarda manik dönemlerde karma tablo görülme sıklığı da yine erkeklere göre daha fazladır (82,98–103). Distimi de kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir (104).

Cinsiyete göre dağılım farkı genç ve orta yaşta daha belirgin iken yaşın ilerlemesi ile aradaki fark giderek azalır (81,83,86). Yine hastalığın klinik görünümü, tedavi yanıtı, tetikleyici faktörler ve komorbid durumlar açısından da farklılıklar izlenmektedir. Kadınlarda özellikle yaşam olaylarının tetiklediği epizotlar, belirti şiddeti, parasuisidal girişim sayısı, anksiyete belirtileri, somatik belirtiler, komorbid anksiyete bozuklukları, somataform bozukluklar, yeme bozuklukları, migren birlikteliği, yaşam boyu işgücü kaybı oranı daha fazladır (19,81,86,105–107). Erkeklerle nazaran kadınların tedavi yanıtı daha düşüktür. Erkeklerde epizot sayısı, alkol ve madde kullanım birlikteliği daha fazladır (19). Her ne kadar halen tartışmalı bir konu olsa da erkeklerin trisiklik antidepressan ajanlara, kadınlarında SSRI grubu antidepressan ajanlara daha iyi yanıt verdiklerine dair görüşler vardır (108–112).

Kadınlarda majör depresyonun daha fazla görülmesi, postpartum depresyon, premenstruel disforik bozukluk, premenapozal dönemde depresyon sıklıklarında artış gibi kadınlara özgü depresyon tabloları bugüne kadar dikkatleri östrojen ve progesteron üzerine çekmiştir (86).

Başlangıçta gonadal hormonların nörotransmitter sistemlerle ilişkileri sebep olarak gösterilmiştir. Ancak zamanla asıl etkilerinin doğrudan bir rol alma şeklinde değil, yatkınlığı olan kadınlarda tetikleyici bir etken olarak devreye girmeleri olarak yorumlanmıştır (113–115). Yine erkeklere nazaran kadınlardaki MAO seviyelerinin yüksek olması, tiroid hormon bozukluklarının daha fazla izlenmesi etken olarak öne sürülmektedir (19,116).

Etken olabilecek bir diğer faktör olarak toplumların genel olarak kadına biçtiği, makul görülen kadınlık rolünün daha içe kapanık, pasif bir birey figürü olması olabilir. Erkeğin aktif ve yöneten konumunun tersine, kadın daha pasif ve bağımlı bir konumu sahiplenmektedir. Yaşadığı çatışmalar karşısında çaresizlik, suçluluk duyguları gibi olumsuz ruhsal etkenlerin depresyona yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Erkeğin bu ‘tümgüçlü’ pozisyonu depresif belirtileri ifade etmek ve yardım aramak konusunda zorluk oluştururken, kadınlar daha kolay yardım aramaktadır (116–118).

2.3.3. Yaş

UD için ortalama başlangıç yaşı 30’lu yaşlar olup, vakaların yarısında ilk epizot 20-50 yaşlar arasında olmaktadır (19,70). Depresyon orta yaş hastalığı olup, en sık ortalama 30-45’li yaşlarda görülür. Yaş gruplarına göre en sık rastlanan yaş aralıkları ve sıklıkları 18-29 yaş; %12,02, 30-44 yaş; %14,03, 45-64 yaş; %15,91 olarak karşımıza çıkmaktadır. UD diğer pek çok psikiyatrik hastalıktan farklı olarak kısmen daha geç ortalama başlangıç yaşı ve başlangıç yaş aralığının dağılımının geniş olması ile farklılık gösterir (119).

Geçmişte yaygın olan kanı yaşlılarda depresyonun arttığı idi ancak depresyon 65 yaş sonrası azalmaya başlar ve yaşlılarda %8,19 oranında görülür. Burada yanlış kanıya neden olan bazı depresif belirtilerin yaşla birlikte artmasıdır (19).

Yeni epidemiyoloji çalışmaları UD sıklığının 20 yaş altı bireylerde artmakta olduğunu düşündürmektedir (119). Etken olarak da bu yaş grubunda artan alkol madde kullanımı gösterilmektedir.

Yine değinilmesi gereken bir konu da başlangıç yaşının erken olduğu durumlardır. Başlangıç yaşı düştükçe kişinin yaşam kalitesinde daha fazla düşüş, sosyal ve mesleki işlevsellikte daha fazla bozulma, ek psikiyatrik hastalık ve intihar girişimlerinde artış olmaktadır. Yine klinik

olarak bu hastalarda belirtilerin şiddeti ve geçirilen depresif epizot sayısı da artış göstermektedir (19).

2.3.4. Etnisite

Unipolar depresyonun ırklara göre farklılık göstermediği öne sürülmektedir. Her ne kadar bazı çalışmalarda siyah ırkta daha az görüldüğü öne sürülse de (89), farklılık olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır. Irklar arası ortaya çıkan farklılıkların, özellikle de azınlıklarda daha fazla depresyon oranları saptanmasının sosyoekonomik düzey, sosyopolitik yapı, sağlık politikaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak tüm bu verilere rağmen farklılık olmadığını öne süren pek çok çalışma mevcuttur (88,120–123).

Bunun yanı sıra yaşam boyu UD yaygınlığının yüksek gelir düzeyli ülkelerde, orta-düşük gelir düzeyine sahip ülkelere oranla daha fazla olduğu da iddia edilmektedir (119). Toplumlar arası farkın UD sıklığında değil, prezentasyonunda olduğu, batılı olmayan toplumlarda daha çok somatik yakınmaların ön planda olduğu, batılı toplumlarda daha çok suçluluk düşüncelerinin görüldüğü bildirilmektedir (124).

2.3.5. Medeni durum

UD depresyon özellikle yakın kişisel ilişkilerde zorlanan bireylerde görülür. Boşanma ve ayrılma bu bireylerde daha sıktır. Evliliğin depresyondan koruyucu olduğuna dair pek çok veri mevcuttur. Özellikle de erkek cinsiyet için bu daha belirgindir. Ayrı yaşayan ve boşanmış olan kişilerde ise depresyon sıklıkları artmaktadır (125). Özellikle tek başına çocuğuyla yaşayan annelerde, evli olanlara göre depresyon sıklığı iki kat artmaktadır. Evlilikte doyumunun yetersiz olması ise kadınlarda depresyon oluşumuna neden olmaktadır. Eş kaybının önemli bir ilk atak depresyon nedeni olduğu, özellikle de genç yaşta olan kişilerde önemli bir çevresel stres etkeni olduğu bildirilmiştir (19).

2.3.6. Aile öyküsü

Birinci derece akrabada depresyon olması, olmayanlara göre kişinin depresyon geçirme olasılığını 2-4 kat arttırmaktadır. Anne ya da babada depresyon varsa depresyon gelişme riski %10-25 iken, her ikisinde de varsa risk iki kat artmaktadır. Aynı zamanda bu kişilerin atakları daha erken

yaşta ortaya çıkmakta, nüks oranları artmakta, tedavi yanıtları düşmektedir. Çocukluk çağı depresyonlarının genetik geçişle ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Özellikle psikotik özellikli depresyon, melankolik özellikli depresyon, rekürren depresyonlar kalıtıldığı düşünülen alt tiplerdir. Depresyon tanısı alan kişilerin akrabalarında intihar oranları daha yüksek bulunmaktadır. Kadınlarda genetik geçiş oranlarının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (19).

2.4. Depresyonun Klinik Görünümü; Belirti ve Bulgular

2.4.1. Genel Görünüm

Hastalarda genel olarak üzüntülü bir yüz ifadesi vardır. Yüz çizgileri belirgin, omuzlar çöktür. Öz bakımında azalma eşlik edebilir. Düşünce ve hareketlerde genel bir yavaşlama, durgunluk (psikomotor retardasyon) sık görülür. Kimi zaman sıkıntılı ve tedirgin görünüm, yerinde duramama, ileri geri salınım hareketleri de görülebilir (psikomotor ajitasyon) (126) .

2.4.2. Konuşma ve İlişki Kurma

Hafif ve orta şiddetli depresyonda hasta ile ilişki kurmak çok zor olmazken, şiddetli depresyon olgularında hastaların alçak sesle (hipofonik) ve yavaş konuştukları gözlenir. Çok ağır depresyon tablolarında mutizm görülebilir. Bir grup hastada ise çok konuşma ve sıkıntılarını herkese anlatma şeklinde kendini gösteren depresif logore görülebilir. Depresif logore varlığında karma belirtili depresyon açısından hasta dikkatli değerlendirilmelidir (127).

2.4.3. Duygulanım

Hastalarda çökkün duygudurum (depresif mood) en temel belirtidir. UD tanısı için çökkün (depresif) duygudurum ve ilgi kabı ve/veya zevk alamama belirtilerinden en az birinin bulunması gerekir. Depresif duygudurum; keder, elem, mutsuzluk, hüzn, karamsarlık, umutsuzluk, kendini boşlukta hissetme şeklinde görülebilir ve süreğenlik söz konusudur. Bu belirtiler aynı zamanda günün büyük bir kısmında ve günlerin çoğunda mevcuttur. Bazı hastalarda sabah daha kötü hissetme tipiktir (19,128).

2.4.4. Bilişsel Yetiler

Depresyonda dikkat, bellek, psikomotor yetiler ve yönetici işlevleri içeren bilişsel işlevlerde bozulmalar oldukça sık görülmektedir (129). Bu kişilerin dikkat, bilgi işleme hızı, sözel ve sözel olmayan öğrenme, kısa süreli bellek, işlem belleği ve yönetici işlevlerle ilgili ölçümlerde düşük performans sergiledikleri görülmüştür (130–132). Psikotik özellikli depresyonda bilişsel bozuklukların şiddetli olduğu gözlenmiştir. Daha çok şizofreni tanılı hastalara benzer bulgular elde edilmiştir (133,134). Bipolar spektrumunda değerlendirilen depresyon hastalarında, UD tanılı hastalara ve kontrol grubuna göre daha fazla bilişsel bozukluk olduğu gösterilmiştir (130). Tekrarlayan depresyonu olan hastaların yönetsel işlevleri ölçen testlerde daha başarısız oldukları bildirilmiştir (135,136).

Kotan ve ark. depresyon hastalarının bilişsel işlevlerini değerlendirmeye yönelik yaptıkları bir araştırmada kontrol grubunun bilişsel ölçek puanlarının hasta grubundan daha iyi olduğunu saptamıştır. Bu verilere göre kontrol grubu yapılandırma, muhakeme, hesaplama ve tekrarlama becerileri açısından daha başarılı bulunmuştur (129).

2.4.5. Düşünce Süreci ve İçeriği

UD hastalarında düşünce hızı yavaşlamıştır. Buna bağlı olarak konuşmada yavaşlama, tek düzelik, reaksiyon zamanında uzama dikkat çeker. Hastaların ses tonu kısıktır (hipofonik), konuşmak için çaba sarf ettikleri izlenimi oluşabilir. Nadiren mutizm görülür (126).

Düşüncenin içeriği geçmiş yaşantılar, pişmanlıklar, suçluluk düşünceleri, gelecek kaygısı temalıdır. Benlik saygında azalma vardır. Değersizlik ve küçüklük düşünceleri olur. Özellikle çaresizlik ve umutsuzluk düşünceleri önemlidir. Yoğun değersizlik, suçluluk, cezalandırılma düşünceleri, en nihayetinde çaresiz, umutsuz hissetme ve intihar düşüncelerine yol açar. Orta-ileri depresyon hastalarında intihar düşüncesi görülme oranı %75'i bulabilir. İntihar girişimi oranı %10-15'tir, bunlarında %10-15'i başarılı olur. Ölümle sonuçlanmayan girişimler kadınlarda, ölümle sonuçlanan girişimler erkeklerde daha fazladır.

Hastaların yaklaşık %10'unda sanrılar görülebilir. Bu sanrılar duygudurumla uyumlu (mood-congruent) ya da duygudurumla uyumlu olmayan (mood-incongruent) nitelikte olabilir.

Psikotik hastalarda duyguduruma uyumsuz sanrılar daha çok görülebilir. Hastalarda sıklıkla kendi bedenine yönelme ve hipokondriyak uğraşlar görülür (127,137).

2.4.6. Hareket

Ruhsal süreçlerdeki yavaşlamaya eşlenik olarak psikomotor yavaşlama, hareketlerde yavaşlık, ağırlık belirgindir. Hastanın öznel bildirimden çok muayenedeki görünürlüğü daha önemlidir. Hastadaki isteksizlik ve enerji azlığına bağlı olarak ortaya çıkar. Bir diğer uçta yer alan psikomotor ajitasyonda hasta yerinde duramaz, sürekli elleriyle oynar, dolaşmak zorunda hisseder. Ajitasyon benliğe yabancı olduğu için hastanın huzursuz hissetmesine neden olur (126,127).

2.4.7. Bedensel ve Fizyolojik Belirtiler

Depresyonun tanınmasını güçleştiren bedensel belirtiler (138) ve depresyon arasındaki ilişki çok eskilerden bu yana bilinmektedir (139). Bedenselleştirme ve UD oldukça sık birlikte görülür (140). Hastalarda iştah azalır, hızlıca kilo verme görülebilir. Sindirim sisteminde yavaşlama, kabızlık olabilir (126).

Toplam uyku süresinde azalma, REM latansında azalma, dinlendirmeyen uyku, özellikle sabah erken uyanma tipiktir. Atipik depresyonlu olgularda kilo alma ve hipersomni görülür. Aynı zamanda hastalarda enerjide azalma, halsizlik ve yorgunluk hissi, ağrılardan yakınma görülür (127).

2.5. Geçmişten Günümüze Depresyon Sınıflandırmaları

Kreapelin'den bu yana depresyon sınıflandırmaları kategorik ve boyutsal ayrımın yapıldığı, pek çok alt grubun tanımlandığı farklı evrelerden geçmiştir. Bu sınıflandırmalardan bazıları kendilerine klinik olarak yer bulmuştur. Bunlardan başlıcalarına burada kısaca yer verecek olursak:

- Nörotik-Psikotik Depresyon,
- Endojen-Reaktif Depresyon,
- Birincil-İkincil Depresyon,
- Majör-Minor Depresyon,
- Atipik Depresyon-Histeroid Disfori,
- Unipolar-Bipolar Depresyon,

- Kategorik ve boyutsal sınıflandırma çabalarına değinilecektir.

2.5.1. Nörotik-Psikotik Depresyon

Bu sınıflandırma yer alan psikotik depresyon tablosu halihazırda DSM-5'te yer alan klinik belirteçlerden 'psikotik özellikli' (depresyon) tanımlaması ile uyuşmaktadır. Psikotik depresyon; endojen kaynaklı olup, gerçeği değerlendirme yetisinin bozulduğu, varsanı ve sanrıların eşlik ettiği, kliniğin ağır seyrettiği durumlar için kullanılmıştır (19).

Nörotik depresyon ise reaktif kaynaklı depresyon tabloları için kullanılmıştır. Yine kronik gidişli yaşam olayları kaynaklı tablolar da bu tanıma dahil edilmiştir. DSM-II'de depresif nevroz adıyla karşımıza çıksa da DSM-III'de geçerliliğini yitirerek sınıflandırmadan çıkarılmıştır. Bu tablonun günümüz sınıflandırmalarında depresif belirtilerle giden uyum bozukluğu ve distimiye tekabül ettiği söylenebilir (19).

2.5.2. Endojen-Reaktif Depresyon

Endojen depresyon; daha çok biyolojik etkenlerin rol aldığı ve yaşam olaylarından bağımsız olarak ortaya çıkan tablolar için kullanılmıştır. Bu tablonun özelliklerine bakıldığında; psikomotor yavaşlama, reaksiyon zamanında uzama, ağır depresif duygudurum, suçluluk düşünceleri, uyku sonlanım döneminde bozukluk, kilo kaybı gibi vegetatif belirtilerin eşlik ettiği çevresel olaylardan etkilenmeyen, nörokimyasal bozuklukların belirgin eşlik ettiği tablolar kastedilir. DSM'de melankolik özellikli depresif bozukluk tablosuna karşılık gelir (141).

Reaktif depresyon, durumsal depresyon olarak da tanımlanır. Klinisyenler tarafından genel olarak kabul gören kanı bu tanının yapılan çeşitli araştırmalarda geçerliliğinin kanıtlanamadığı ve çelişkili sonuçlar ortaya çıktığıdır. Pek çok insan için ağır stres etkeni olarak kabul edilebilecek durumdan sonra ortaya çıktığı varsayılan bu tablonun şiddeti ve stres etkeninin ağırlığı ile ilişkisi araştırılmış ancak ilişki saptanmamıştır. Farklı klinik görünümleri ve stres etkeni açısından farklılıkları olduğu varsayılan endojen ve reaktif depresyon tabloları kıyaslanmış ancak farklılık saptanmamıştır (142–144).

2.5.3. Birincil-İkincil Depresyon

Bu tanımlamaya göre birincil depresyon tanısını koymak için öncesinde fiziksel bir hastalık (yaşamı tehdit eden) ya da duygudurum bozuklukları dışında bir psikiyatrik hastalık olmaması gerekir. İkincil depresyon ise bu durumların sonucu olarak ortaya çıkan depresyon tablolarını ifade eder (145,146). Özellikle alkol bağımlılığı, anksiyete bozuklukları ve bazı kişilik bozukluklarının ikincil depresyon tablolarına daha sık yol açtığı öne sürülmüştür (147–151).

2.5.4. Majör-Minor Depresyon

Minör depresyon tanımı DSM-IV ve sonrasında DSM-IV-TR’de yer alan bir tanıdır. Bu tanımlamada önemli olan süre ve şiddetin belirlenmesidir. Süre olarak bu hastaların belirtileri 2 haftadan daha uzun, 2 yıldan daha kısa süreli olmalıdır. Sürenin 2 yılın üstüne çıkması durumunda ise distimi tanısı alırlar. Şiddeti belirleyen ise belirti sayısıdır. Belirti sayısının 3-4 olduğu durumlar minör depresyon olarak adlandırılır. Bunların yanı sıra bu hastalarda belirgin yeti yitimi ve işlevsellikte kayıp söz konusudur. Bu tablonun daha sonraki majör depresyon epizotunun öncülü olabileceği ya da iyileşmenin yetersiz olduğu olgularda kalıntı belirtilerin ortaya çıkardığı klinik bir tablo olabileceği düşünülmüştür (152,153).

DSM-5’te ise bu tanı kaldırılmıştır. Ancak Minör depresyon tanısı DSM-IVTR’de yer alan *Subsendromal Semptomatik Depresif Bozukluk* (belirti sayısı 2 olmalı, süre 2 hafta ve 2 yıl arası olmalı) (15) ve DSM-5’te *Depresif Bozukluklar* başlığı altında yer alan *Tanımlanmış Diğer Bir Depresyon Bozukluğu* altında *Yeterli Belirtisi Olmayan Depresyon Dönemi* klinik tanısı ile uyumaktadır. DSM-5’te yer alan bu tanı ile işlevsellikte belirgin kaybı olan ve en az iki hafta süre ile çökkün duygulanımla birlikte majör depresyonun diğer sekiz belirtisinden en az birine sahip olunan durumlarda bu tanı konur (154).

2.5.5. Atipik Depresyon-Histeroid Disfori

Melankolik depresyonda görülen vegetatif belirtilerin tam tersi bir klinikle ortaya çıkan atipik depresyon hastalarının aynı zamanda tipik olarak çevresel olaylara karşı tepkisel bir duygudurum sergiledikleri görülür. Kişilerarası ilişkilerde reddedilmeye karşı aşırı hassastırlar. Bu hastalarda hipersomni, iştah artışı ve kilo alımı izlenir. Yine DSM-5’te ‘atipik özellikler’ klinik gidiş belirteci olarak yer alır (154).

Histeroid disfori Klein tarafından 1969 yılında tanımlanmıştır. DSM-IV'te yer alan atipik depresyon tablosuna denk gelir. Çoğunlukla kadınlardan oluşan bu hasta grubunda uygudurumun yüzeysel olduğu ve disforinin düzenlenmesinde sorun olduğu öne sürülmüştür (155).

2.5.6. Unipolar-Bipolar Depresyon

Pek çok araştırmacı unipolar ve bipolar depresif sendromların birbirinden ayrılması gerektiğini savunmuştur ancak bu ayrımın nasıl yapılacağı konusu tartışma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda BPB'da güçlü genetik aktarım ilişkisi olduğu bulunmuştur (156–162). UD için genetik aktarım söz konusu olsa da ilişki zayıftır (163).

Cinsiyet farklılıkları araştırıldığında UD kadın cinsiyette 2 kat fazla görülürken, BPB her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir (104,164), bipolar depresyon ise yine kadınlarda daha sık görülmektedir (165). Yaş dağılımı açısından UD 30-40'lı yaşlarda, bipolar depresyon 20'li yaşlarda görülmektedir (71,87,128,164,166).

BPB'da yıllık ortalama epizot sayısı daha fazladır (164). Belirti örüntüleri arasında farklılıklar mevcuttur, bipolar depresyonda psikoz görülme riski daha fazladır (167). Bir diğer tanımlama olan endojen depresyon tanımlamasına atıfta bulunulacak olursa, bipolar depresyon hastaları UD hastalarına oranla endojen depresyon özelliklerini daha fazla taşıyor görünmektedirler (162).

2.5.7. Kategorik ve boyutsal sınıflandırma çabaları

Kategorik ve boyutsal sınıflandırma tartışmaları psikiyatride yeni değildir. Psikiyatri pratiğinde daha çok kategorik sınıflandırma sistemleri kullanılsa da boyutsal sınıflandırma sistemlerini uygun bulan pek çok araştırmacı vardır. Kategorik yaklaşım temelde psikiyatrik bozuklukların ayrı klinik tablolar olduğunu, boyutsal yaklaşım ise süreklilik arz ettiğini savunmaktadır (18). Temelde ise sorun; psikiyatrik hastalıkların hemen tamamının etiyolojik nedeni bilinemediği için ayrı antiteler olup olmadığının bilinemeyeceğidir. Bu nedenle sınıflandırmalar klinik özelliklere dayandırılmaktadır (168).

Kategorik yaklaşımın; tutum ve sağaltım açısından seçim yapmayı kolaylaştırması, özetleme yaparak klinik sendromlar arasında iletişimi sağlaması, bilgilendirici ve faydacı bir

yaklaşım olarak görülmesi nedeniyle daha çok kabul gördüğü düşünülebilir (18). Kategorik yaklaşımın kullanımı ve akılda tutulması kolaydır (169).Tanı kategorileri sayesinde Rosch'un zihinsel kategoriler kuramında bahsi geçen bilişsel avantajlar sağlanmış olur (170).

Boyutsal modelde ise sınırlarla ilgili keyfi varsayımlar gerekmediğinden, mevcut durumda etiyojik bilginin az olduğunu düşününce kullanılabilirliği mantıklı görünmektedir (171). DSM-5 ile kategorik yaklaşımın kısıtlılıklarını aşarak yeni bir boyutsal temel oturtma çabası henüz bunun mümkün olmadığını göstermiştir. On yılı aşkın çalışma ve çabaların sonucunda DSM-5 çalışma grubu yeni sınıflandırma sistemleri için erken olduğu kanaatine varmıştır (172).

2.6. Depresyonun Güncel Sınıflandırmaları

Depresyonun güncel sınıflandırmalarda nasıl tanımlandığının incelenmesi bu tezin anlaşılabilmesi için bir nevi gerekliliktir. Çünkü ele alınan konu ile -tanısal sınıflandırmalardaki değişikliklerin klinik gerekliliklerin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülürse-sınıflandırmalardaki değişikliklerin klinik olarak anlamlılığı araştırılmaktadır. Bu bölümde değinilecek sınıflandırmalar; Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından yayımlanan (1990) ICD-10, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayımlanan (2000) DSM-IV-TR ve APA tarafından 2013 yılında yayımlanan DSM-5'tir.

Tercih edilen adlandırmalar kısmen de olsa farklılık göstermektedir. Depresif epizot ICD-10'da tercih edilen adlandırma iken DSM adlandırmalarında depresif bozukluk adlandırması yer almaktadır. DSM-5 ve ICD-10'da distimi süregelen duygudurum bozuklukları başlığı altında incelenirken, DSM-IVTR'de ayrı bir klinik başlık olarak yer alır. DSM-IVTR'de duygudurum bozukluklarının ana başlığı altında alt gruplar olarak bulunan Depresif Bozukluk ve BPB DSM-5'te Depresif Bozukluklar ve Bipolar ve ilişkili Bozukluklar olarak ayrı ana başlıklar olarak ele alınmıştır (19,173).

DSM-5'teki önemli değişikliklerden birisi DSM-IVTR'de yer alan BPB karma dönem tanısı kaldırılmış, DSM-5'te karma özellikler her iki duygudurum dönemi için gidiş belirteci olarak tanımlanmıştır. DSM 5'te bu duruma gerekçe olarak MD'a eşlik eden karma özelliklerin varlığında, bipolar I ya da bipolar II bozukluğun gelişme olasılığının yüksek olduğunun bulunması gösterilmiştir. Ancak belirtileri mani ya da hipomani ölçütlerini tam karşılayan kişilerde tanı bipolar

I ya da bipolar II olarak kabul edilmelidir denmiştir. Tanımlamada ‘*karma özellikli mani/hipomani/depresyon*’ olarak yerini almıştır (154,173).

Depresif Bozukluklar başlığı altına daha önce ‘Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluklar’ altında yer alan Premenstrüel Bozukluk ve daha öncesinde bulunmayan Yıkıcı Duygu Durum Bozukluğu klinik alt başlıklar olarak eklenmiştir (154).

DSM-5’te yer alan MD tanımına göre; neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde çökkün duygudurum, ilgide belirgin azalma/zevk alamama, kilo verme-iştahsızlık veya kilo alma, uykusuzluk veya aşırı uyuma, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, enerjide azalma, değersizlik/suçluluk düşünceleri, dikkat ve konsantrasyon zorlukları, intihar düşüncelerinden beşinin son iki haftadır var olması gerekmektedir. Bu belirtilerden en az biri çökkün duygudurum veya ilgisini yitirme/zevk alamama olmalıdır. Bu durum kişinin işlevselliğinde belirgin bozulmaya neden olur. Bu belirtiler bir madde veya başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkileri ile açıklanamaz. MD dönemi şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk veya şizofreni benzeri ve psikozla giden diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz. Hiçbir zaman bir mani/hipomani geçirilmemiştir, ancak bir madde veya başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlı ortaya çıkan mani/hipomani bu kapsama girmez (154).

Karma özellikler gösteren MD tanımına göre; kabarmış/eleve duygudurum, benlik saygısında abartılı bir artış veya büyüklük düşünceleri, aşırı konuşma veya konuşmaya tutulma, düşünce uçuşması veya düşüncelerde yarışma, amaca yönelik etkinlikte artma, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere fazla katılma, uyku ihtiyacında azalma belirtilerinin en az üçü mevcut MD döneminin neredeyse her gününde, günün büyük bir bölümünde bulunmalıdır. Bu belirtiler başkalarınca gözlenir ve kişinin olağan davranışlarından farklıdır. Eğer kişinin belirtileri mani/hipomani için tanı ölçütlerini tam olarak karşılıyorsa tanı bipolar I veya bipolar II bozukluğu olmalıdır. Bu belirtiler bir madde veya başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkileri ile açıklanamaz (154).

2.7. Unipolar Depresyon ve Karma Belirtili Depresyonun Tedavisi

UD tedavisinde akut ve sürdürüm olmak üzere iki tedavi dönemi vardır. Akut dönem ilk 4-12 haftalık dönemi kapsar. Bu dönemde temel hedef belirtilerin tama yakın düzelmesi ve hastanın hastalık öncesi işlevselliğine döndürülmesidir. Sürdürüm dönemi ise tam iyileşmenin (remisyon)

sağlanmasının ardından gelen 6-9 ay ya da daha uzun -yaşanan depresif epizotun özelliklerine göre belirlenen- bir süreyi kapsar. Sürdürümde temel amaç hastalık alevlenmelerinin veya tekrarlamalarının önlenmesidir (174,175). Hastalar sürdürüm döneminde aktif olarak ilaç kullansalar bile %20 oranında relaps görülür. Dolayısıyla 6 aylık idame tedavi süresini sağlamak önemlidir (176). Yineleme için risk faktörleri barındıran hastalarda bu süre 2 yıl veya daha uzun sürelerde olabilir (177). Antidepresan sürdürüm tedavisinin plaseboya üstün olduğu güncel verilerle desteklenmektedir (178,179). İlk 6 ayda ilaç kesilmesi durumunda yineleme ve alevlenme oranlarında belirgin artış olduğu gösterilmiştir (180).

Antidepresan ilaç tercih ederken ilacın etkinliği, yan etki profili, hastaya özgü durumlar göz önünde bulundurulur. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), SNRI'ler, agomelatin, bupropion, mirtazapin, vortiksetin ilk sıra önerilen tedavilerdir. İkinci sırada önerilen ajanlar arasında daha yüksek yan etki yükü nedeniyle TCA, ketiapin ve trazodon, potansiyel ciddi ilaç etkileşimleri nedeniyle moklobemid ve selegilin, karşılaştırmalı ve nüks önleyici etkinlik verilerinin eksikliği nedeniyle levomilnacipran gibi ajanlar bulunur. Üçüncü sırada önerilen ajanlar ise yüksek yan etki yükü ve potansiyel ciddi ilaç ve diyet etkileşimleri nedeniyle MAO inhibitörleri ve etkinliği daha düşük olduğu için reboksetindir. Tianeptin, mirtazapin, moklobemid cinsel yan etkiler açısından daha güvenli bulunmaktadır (1,175,181-183).

Erken iyileşme hastanın depresyon derecelendirme ölçeğinde aldığı puanda 2-4 hafta sonra >% 20-30 azalma olması olarak tanımlanır, bu 6 ile 12. haftalardaki yanıt ve remisyonla ilişkilidir (184). 2 ile 4. haftalardaki erken iyileşmenin olmaması daha sonraki süreçte yanıtızsızlık için bir belirteç olabilir, bu yüzden erken ilaç değişimini öneren yayınlar vardır (185,186). Burada önemli olan etkenlerden birisi tolerabilite sorunudur. Eğer hasta ilacı tolere etmekte zorlanıyorsa erken ilaç değişimi düşünülmeli, aksi halde doz arttırmak da bir diğer seçenek olarak değerlendirilmelidir (175,182). Geçiş için hangi antidepresanın tercih edileceği, grup içi mi yoksa farklı antidepresan grupları arasında mı geçiş yapmanın yararlı olduğu konusu tartışmalıdır (187). Yanıtızsız hastalarda ilaç değişiminin yararlı olduğunu destekleyen veriler bulunmaktadır (188,189). Ancak ilaç değişimi ve aynı ilaca devam etmenin yararını kıyaslayan az sayıda veri mevcuttur (190). Erken yanıtın alınmadığı hasta grubunda ilaç değişimi veya aynı ajanla tedaviye devam edilmesi, değişim yapılan hastalarda ilacın aynı gruptan ya da farklı bir gruptan tercih edildiği durumlar arasında yanıt ve tam iyileşme oranları bakımından fark olmadığını bildiren veriler de mevcuttur (190). Bir metaanaliz sonucuna göre; halihazırda bir SSRI'ya yanıtızsızlık varsa, farklı gruptan bir antidepresan (bupropion, mirtazapin, venlafaksin) tercih etmenin daha yararlı olacağı da bildirilmiştir (191). Ancak SSRI'lar

içinde bile birbirine üstün olduğu bildirilen ajanlar olduğu göz önüne alınınca bu konu tartışmaya hala açıktır (175).

Etkinliğin yeterli olmadığı durumlarda ekleme tedaviler gündeme gelmektedir. Yapılan bir metaanalizde aripiprazol, ketiyapin, lityum ve triiyodotironin ekleme tedavileri plaseboya üstün bulunmuştur. Aripiprazol ve ketiyapinin, lityum ve triiyodotironinden daha etkin olabileceği ifade edilmiştir (192).

Karma belirtili depresyona özgü tedavi seçenekleri için henüz oluşmuş bir görüş birliği yoktur. Karma belirtili depresyonun tedavisine yönelik yeterli kanıt düzeyinde ve karşılaştırmalı veri bulunmadığı için kılavuzlarda da henüz yeterli öneri ve algoritmalar mevcut değildir. Yayınlanan kısıtlı sayıdaki tedavi önerileri de az sayıdaki çalışma ve araştırmacıların tecrübelerine dayanmaktadır (183,193).

Karma belirtili depresyonda Lurasidon ve Ziprasidonun etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu veriler halihazırda karşılaştırmalı çalışma olmadığı için ve bu çalışmaların deseni tam olarak DSM-5 karma belirtili depresyon kriterlerini taşımadığı için henüz kanıt düzeyi düşüktür (194–196).

Burada değinilmesi gereken bir diğer konu da ilk bildirimlerin 1950'lerin sonunda gelmeye başladığı antidepresanlara bağlı manik/hipomanik kayma tablolarıdır. Bu konuda yapılan ilk kontrollü çalışmada depresyon tedavisinde imipramin verilen hastaların bulguları incelenmiştir (197). Daha sonra yapılan araştırmalarda bu hastaların devam eden izlemlerinde Bipolar Bozukluk belirtilerinin sürdüğü gösterilmiştir (198,199). Bazı araştırmacılar da aslında antidepresanlara bağlı hipomanik kayma olarak bildirilen hastaların yanlış tanı alan Bipolar hastalar olabileceğini ifade etmiştir (200). Bunun yanısıra antidepresanla tetiklenen manik/hipomanik kayma yaşayan hastaların aslında BPB tanısı alması gereken yanlış tanı alan UD hastaları mı olduğu, yoksa BPB'dan bağımsız saf bir antidepresan yan etkisi mi olduğu konusu tartışmalıdır (199,201). Ancak yapılan bazı araştırmalar antidepresanlara bağlı manik/hipomanik kaymanın rastlantısal bir tedavi komplikasyonundan ziyade bipolar spektrum içinde yer alması gereken klinik bir fenomen olduğunu savunmaktadır (202). KBD hastalarında ise antidepresan tedavisine yanıtın yetersiz olduğunu, tedavi ile belirtilerde kötüleşme olabileceğini bildiren araştırmalar mevcuttur (203).

2.8. Unipolar Depresyonda ve Karma Belirtili Depresyonda Klinik Seyir

Unipolar depresyon iyileşme ve nükslerle seyrettiği, tedavi edilmediğinde yaklaşık %15 oranında süregelenleştiği düşünülürse UD'nun ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu görülür (174). Unipolar depresyonun yineleyici doğasına dair bilgilerimiz yeni değildir (204). Duygudurum bozukluklarının seyrinin incelendiği bir derlemede 3 ve üzerinde atak geçirenlerin oranı %18-80 arasında saptanmıştır (205). Tedaviye yetersiz yanıt veya yanıtızlık oranları %15-35 olarak bulunmuştur, atakların tekrarlaması iş, aile ve sosyal işlevsellikte önemli bozulmalara yol açmaktadır (174) .

DSM-5'te karma belirtilerin UD'da gidiş belirteci olarak eklenmesi UD ve BPB arasında 1980'de açılan boşluğun, neo-Kraepelinian bir yaklaşımla yapısal bir köprü kurularak bir nevi kapanmasını sağlamıştır . Her ne kadar tanısal karmaşa çözülmemiş olsa da KBD tanısı sayesinde hiçbir zaman mani/hipomani geçirmemiş bir kişiye de KBD konularak BPB spektrumunda değerlendirilmesi sağlanmış olacak ve hastalığın uzun dönem seyrinde ortaya çıkan riskler açısından önlem alınmış olacaktır (206). KBD tanısı alan hastaların takiplerinde yaklaşık %20 oranında BPB tanısı aldığı bildirilmektedir (207,208).

Karma belirtili depresyonun erken başlangıç, suicidalite, kötü prognoz ve işlevsellikte bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (89,209). Yine KBD'u psikotik belirtiler ve yüksek intihar riski ile ilişkilendiren yayınlar mevcuttur (94,210).

3. YÖNTEM

Bu araştırma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.04.2016 tarih ve 10 sayılı kararı ile izin alınmıştır. (Ek-1)

Ek olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.09.2019 tarih ve 15 sayılı kararı ile araştırma izni alınmıştır. (Ek-2)

3.1. Çalışma Evreni ve Örneklem

Bu araştırmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri polikliniğine Mayıs-Ekim 2016 tarihleri arasında başvuran, poliklinikte görevli klinisyen tarafından DSM-5 tanı ölçütlerine göre UD tanısı konan ve tedavi başlanan, ek olarak araştırmacı tarafından UD tanısı DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-SCID-I) ile doğrulanan (51) ve Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri polikliniğine Nisan-Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran, poliklinikte görevli klinisyen tarafından UD tanısı konan ve tedavi başlanan, araştırmacı tarafından UD tanısı SCID-I ile doğrulanan (39) hastalar arasından basit randomize örnekleme yöntemi ile seçilmiş 95 hasta katılmıştır. Bu hastalardan 5 tanesi araştırma bataryasının doldurulması esnasında farklı sebeplerle araştırmadan ayrılmışlardır. Sonuç olarak çalışma örnekleme UD tanısı konulmuş kadın ve erkek toplam 90 hastadan oluşmuştur.

Uygulama öncesi hastalara araştırma ile ilgili araştırmacı tarafından sözlü bilgilendirme yapılmıştır. Sözlü bilgilendirmede, hastaların kendisi ile ilgili her türlü kişisel bilginin gizli kalacağı, araştırma içerisinde isminin geçmeyeceği anlatılmış, araştırmadan herhangi bir zamanda ayrılabilmesi ve katılıp katılmamasının tedavi programını hiçbir şekilde etkilemeyeceği bildirilmiştir. Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmayı kabul eden ve aşağıda belirtilen ölçütleri karşılayan katılımcılar araştırmaya dâhil edilmişlerdir. Aynı zamanda gönüllü bilgilendirme formu (Ek-3) verilerek yazılı bilgilendirme yapılmış, gönüllülük esası ile yazılı onamları alınarak katılım sağlanmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

- Araştırmaya 18 ile 65 yaş arasında,
- Depresyon nedeniyle polikliniğe başvurmuş,

- Poliklinikte UD tanısı konmuş ve AD tedavi başlanmış,
- Ölçekleri değerlendirebilecek eğitim ve entellektüel düzeye sahip,
- Şimdiki hastalık döneminde en az 4 haftadır tedavi almayan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma Dışı Kalma Ölçütleri:

- Araştırmacının değerlendirmesine göre depresyona yol açan ve UD dışında depresyonun birincil nedeni olan başka bir psikiyatrik veya diğer tıbbi hastalık nedenli bir hastalığı olan,
- YMÖ'den 7 üzeri alan hastalar,
- Zeka geriliği olan hastalar: klinik muayene ile zeka geriliği tespit edilen ya da ölçekleri dolduracak entellektüel beceriye sahip olmayan hastalar,
- Şimdiki hastalık döneminde halen tedavi gören ya da son 4 hafta içerisinde tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılacaktır.

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu (Ek-4)

Araştırmacılar tarafından bu çalışma için geliştirilmiş yarı-yapılandırılmış bir formdur. Formda yaş, cinsiyet, medeni hali, eğitim durumu, ikamet merkezi, çalışma durumu, ilk psikiyatrik hastalık yaşı, toplam geçirilmiş depresif epizot sayısı, psikiyatrik yatış öyküsü ve kaç kez yatış yapıldığı, mevcut hastalığın süresi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, fiziksel hastalık varlığını, psikiyatri dışı ilaç kullanımını, alkol-madde ve sigara kullanımı ve başlangıç yaşı gibi sosyodemografik ve klinik özellikler ile ilgili sorular bulunmaktadır.

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

Özgün adı Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) olan bu yapılandırılmış görüşme görüşmeci tarafından uygulanır. Hastalarda DSM-IV'e göre eksen I psikiyatrik bozukluklar araştırılır. Altı modülden oluşmaktadır ve toplam 38 DSM-IV eksen I bozukluğunu tanı ölçütleri ile 10 tane eksen I bozukluğu tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır. Tanı ölçütlerinin varlığı DSM-IV içinde yer alan bozuklukların eşik şiddet ve belirti sayılarını geçmesiyle belirlenir. Belirtilerin tek tek eşik şiddetini geçip geçmediği ve birleşerek bir tanı oluşturup oluşturmadığı görüşmecinin yorumuna göre belirlenir. Uygulayıcının tanı koyabilmek için psikopatoloji bilmesi gereklidir (211). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (212).

3.2.3. DSM-5'e göre karma belirtili depresyon tanı kriterleri (Ek-5)

Araştırmacılar tarafından DSM-5 temel alınarak hazırlanmıştır. DSM-5'de yer alan yedi karma belirtili depresyon tanı kriterlerinin görüşmede araştırılmasını sağlayan bir formdur. (154). DSM-5'e göre karma belirtili depresyon tanı kriterleri ile KBD tanınmış olup, DSM-5'in karma belirtili gidiş tanı ölçütleri uyarınca 3 ve üzerinde belirtisi bulunan hastalara DSM-5'e göre KBD tanısı konmuştur.

3.2.4. Araştırma karma belirtili depresyon tanı kriterleri (AKBDT)

Araştırma Karma Belirtili Depresyon Tanı Kriterleri (AKBDT) araştırmacılar tarafından, McIntyre ve arkadaşlarının geliştirdiği (2015) UD ve bipolar depresyon hastalarında KBD sıklığının belirlendiği araştırmalarında yer alan araştırma karma belirtili depresyon tanı kriterleri referans alınarak geliştirilmiştir (5). YMDÖ'den 3 ve üzerinde maddeden, 1 ve üzerinde puan alan hastalara KBD tanısını önermişlerdir. 5. ve 11. maddeler dışlanmış, kriterlere dahil edilmemiştir. Ancak bizim çalışmamızda DSM-5'e gelen örtüşen belirtilerin dışlanmasının tanısal hatalara neden olduğu eleştirileri dikkate alınarak irritabilite (5. madde) tanı kriterlerine dahil edilmiştir. Perugi ve arkadaşlarının (2015) BRIDGE II-MIX Study araştırmasında kullandıkları 14 hipomanik belirtiyi içeren araştırma karma belirtili depresyon tanı kriterleri içinde irritabilite yer almaktadır. Bu araştırmada da bizim araştırmamızda olduğu gibi araştırma grubuna eş zamanlı olarak DSM-5'e göre KBD tanısı konmuştur. Araştırmanın sonuçlarına göre, araştırma tanı kriterlerinin karma belirtili depresyonu belirlemede DSM-5'e göre daha başarılı olduğu iddia edilmektedir (213). Araştırmamızda yazarların önerileri dikkate alınarak KBD tanısı AKBDT ile konulmuştur. YMDÖ üzerinden uygulandığı için ek geçerlilik güvenilirlik yapılmamıştır.

3.2.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek-6)

Özgün adı Hamilton Depression Rating Scale olan ölçek görüşmeci tarafından uygulanan, hastanın depresyon düzey ve şiddet değişimini ölçmede klinikte en yaygın kullanılan ölçektir (214)(215). Ölçek başlangıçta 21 maddenin 17'sinden elde edilecek toplam puanla hastaların izleminde kullanılmak üzere dizayn edilmiştir. Max Hamilton'un geliştirdiği haliyle görüşmede hastanın depresif belirtilerinin şiddetini ölçmek için kullanılır. B.W. Williams tarafından yapılandırılmış hale dönüştürülmüştür (214). Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde de pratiktir. Diurnal varyasyon, disosiyatif, paranoid ve obsesif belirtiler 21 maddelik formla değerlendirilir. 21

maddelik formda yer alan ek belirtiler ağırlık belirtmekten çok tanımlayıcı belirtiler olarak kabul edilir (216). Hastalar her madde için 0–4 arası puanlar alırlar. En yüksek 53 puan alınır. Sorular yapılandırılmıştır ancak ek soru sorulabilir. Uygulayıcı psikopatolojiyi bilmelidir ve ölçeği bilen birinin yardımı ile uygulamalara başlamalıdır. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (214)(216). Çalışmamızda 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD-17) kullanılmıştır.

3.2.6. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (Ek-7)

Özgün adı Young Mania Rating Scale olan ölçek görüşmeci tarafından uygulanan, manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmede klinikte en yaygın kullanılan ölçektir. Temelde bipolar bozukluk hastalarında uygulanmakla birlikte, tüm duygudurum bozukluğu olan hastalarda ve tarama amaçlı olarak diğer hasta gruplarında uygulanabilir. Toplam 11 maddeden oluşur. Maddelerin yedisi beşli Likert tipinde, diğer dördü dokuzlu Likert tipindedir. Bu dört maddenin iletişime girmekte zorlanılan hastaların ayırt edilmesi için ağırlığı arttırılmıştır. Hastanın her maddeden aldığı puanlar toplanarak ölçek toplam puanı elde edilir (214). Ölçeğin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (217).

3.2.7. Değiştirilmiş Hipomani Soru Listesi-32 Yenilenmiş 1. Sürüm (dHSL-32) (Ek-8)

Ölçek bir öz bildirim ölçeğidir. Tanı koydurucu bir ölçek değildir. Ölçeğin yenilenmiş uzun formunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Vahip ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (218). Uzun süreli duygu durumu inceleyen bir ölçektir. Bu çalışmada kullanılan sürümü ise güncel duygu durumu değerlendirmeye yönelik olan formdur (219). İlk sürümündeki 3. maddede yer alan ‘hiç... oldunuz mu?’ ifadesi güncel zaman belirteci (son 2 haftadır) ile değiştirilerek elde edilmiştir. Ölçekte ilk maddede kişinin o gün içinde bulunduğu duygu durumu araştıran 7 Likert tipi değerlendirme sorusu bulunur. Sonrasında 2. maddede kişinin içinde bulunduğu günden bağımsız olarak genel duygu durumu ölçen 4 Likert tipi soru bulunmaktadır. 3. maddede toplam 32 evet-hayır biçiminde soru bulunur ve son iki haftalık döneme göre yanıtlanması istenir. Evet yanıtı her madde için 1 puan değerindedir. Toplam puan evet yanıtlarının toplanması ile belirlenir. Değiştirilmiş sürümünün Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması henüz yapılmamış olmakla birlikte, daha önce bir çalışmada kullanılmıştır (219).

3.3. Veri Toplama ve Değerlendirme

Poliklinikte UD tanısı konan ve AD tedavi başlanan, araştırmanın dahil etme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, araştırmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onamları alınan hastalara ilk görüşmelerinde aynı araştırmacı tarafından SCID-I uygulanmış ve UD tanısı doğrulanmıştır. Ayrıca varsa ek psikiyatrik hastalıkları tespit edilmiştir.

İlk görüşmede sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Yine araştırmacıların DSM-5 tanı kriterlerinden geliştirdiği, DSM-5 'e göre karma belirtili depresyon tanı kriterleri ile KBD taranmış, 3 ve üzerinde belirtisi bulunan hastalara DSM-5'e göre KBD tanısı konmuştur. Diğer KBD tanısal aracı olan AKBDT ölçütlerine göre YMDÖ' den 3 ve üzerinde maddeden 1 ve üzerinde puan alan hastalar da KBD tanısı olarak ele alınmıştır. İzlem analizlerinde AKBDT'e göre KBD tanısı alan hastalar KBD grubunu oluşturmuştur. Her iki tanısal aracın dışında kalan hastalar ise karma belirtili olmayan depresyon tanısı alan hastalar olarak kabul edilmiştir.

Her iki grup hasta ilk görüşmede dHSL-32 ölçeğini doldürmüştür. Klinisyen tarafından ise HAMD-17 ve YMDÖ ölçeklerini uygulamıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastaların eşik altı manik/hipomanik belirtileri tedavinin 0.,1.,3. aylarında üç kez değerlendirilmiştir. 2. ve 3. görüşmelerde YMDÖ, HAMD-17, dHSL-32 ölçekleri tekrarlanarak tedavi yanıtları ve belirti şiddetleri değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 22.0 paket programında; tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) ve analiz testleri (noktasal olarak iki ortalama arası farkın değerlendirildiği durumlarda normallik varsayımı karşılanıyorsa bağımsız gruplar T testi, normallik varsayımı karşılanmıyorsa Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırıldığı durumlarda Ki-Kare ve çok gözlü düzende Ki-Kare testleri, gruplara göre ölçümler arası değişimin farklılığını test etmek için Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi ve iki ölçüm verisinin birbirine göre değişimini incelemek için Spearman korelasyon testi) kullanılarak değerlendirildi. Tekrarlayan ölçümler arası değişim incelenirken farklılığı oluşturan grubu bulmak için post-hoc Bonferonni testi yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu normallik testleri (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk) ile çarpıklık ve basıklık değerleriyle incelendi. Ölçek puanlarının ikili

karşılaştırmasında normallik varsayımı karşılandığında Eşleştirilmiş T Testi, normallik varsayımı karşılanmadığında Wilcoxon Testi kullanıldı. Ölçek puanlarının zaman içindeki lineer değişimini değerlendirmek için normallik varsayımı karşılandığında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normallik varsayımı karşılanmadığında Friedman Testi kullanıldı (220).

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. İstatistik analiz sonuçlarında p değerlerinin gerçek değerleri sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenen veriler ($p<0,05$) koyu renkle gösterildi.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Bu araştırmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri polikliniklerine başvurmuş 90 hasta alınmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik ve klinik zellikleri Tablo 1 ve Tablo 2’de görülmektedir.

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $36,8 \pm 12,9$ (minimum 18, maximum 65) idi. Araştırmaya katılan hastaların 63 (%70,0)’ kadın, 27 (%30,0)’si erkekti. Araştırmaya katılan hastaların ilk psikiyatrik yaş ortalaması $27,8 \pm 11,9$ (minimum 3, maximum 57) idi.

Araştırmaya katılan hastaların öğrenim düzeylerine baktığımızda %3,3’ okur-yazar, %36,7’si ilkokul mezunu, %14,4’ ortaokul mezunu, %17,8’i lise mezunu, %27,8’i niversite mezunu olup; toplam öğrenim yılı ortalaması $9,5 \pm 4,7$ (minimum 1, maximum 23) idi.

Araştırmaya katılan hastaların medeni durumlarına baktığımızda %60,0’ı evli, %32,2’si bekar, %7,8’i boşanmıştı.

Araştırmaya katılan hastaların çalışma ve ikamet durumlarına baktığımızda %40,0’ı çalışıyor, %34,4’ alışmıyor, %25,6’sı ev kadınıydı; %14,4’ kırsal, %85,6’sı kentsel alanda ikamet ediyordu.

Araştırmaya katılan hastalardan %4,4’nde daha önce psikiyatrik nedenli yatış öyküsü, %62,2’sinde ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, %56,7’sinde diğerk tıbbi durumlara ait bir hastalık tanısı, %58,9’unda psikiyatri dışı ilaç kullanımı mevcuttu. Araştırmaya katılan hastaların geçirilmiş UD atak sayısı ortalaması $1,4 \pm 1,5$ (minimum 0, maximum 5) idi.

Araştırmaya katılan hastaların sigara kullanım oranı %50,0 olup; ilk sigara kullanım yaş ortalaması $18,3 \pm 6,3$ (minimum 8, maximum 45), alkol kullanım oranları %26,7 olup; ilk alkol kullanım yaş ortalaması $18,5 \pm 3,7$ (minimum 12, maximum 30) idi, halihazırda madde kullanımı

olan hasta yoktu; daha önce en az bir kez denemiş olan 4 (%4,4) hastanın ilk madde kullanım yaş ortalaması $18,8 \pm 4,3$ (minimum 14, maximum 24) idi.

İzlemde bir hastada manik epizot gelişti.

Tablo-1: Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	63	%70,0
Erkek	27	%30,0
Eğitim durumu		
Okur-yazar	3	%3,3
İlkokul	33	%36,7
Ortaokul	13	%14,4
Lise	16	%17,8
Yüksek öğretim	25	%27,8
Çalışma durumu		
Çalışıyor	36	%40,0
Çalışmıyor	31	%34,4
Ev kadını	23	%25,6
Medeni durum		
Evli	54	%60,0
Bekar	29	%32,2
Boşanmış	7	%7,8
İkamet		
Kırsal	13	%14,4
Kentsel	77	%85,6
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü		
Yok	34	%37,8
Var	56	%62,2
Yatış öyküsü		
Yok	86	%95,6
Var	4	%4,4
Fiziksel hastalık		
Yok	39	%43,3
Var	51	%56,7
Psikiyatri dışı ilaç kullanımı		
Yok	37	%41,1
Var	53	%58,9
Sigara kullanımı		
Yok	45	%50,0
Var	45	%50,0
Alkol kullanımı		
Yok	66	%73,3
Var	24	%26,7
Toplam	90	%100,0

Tablo-2: Araştırmaya katılan hastaların diğer sosyodemografik özellikleri

Özellikler	Min	Maks	Ort ± SS
Yaş	18	65	36,8 ± 12,9
İlk psikiyatrik hastalık yaşı	3	57	27,8 ± 11,9
Toplam geçirilmiş depresyon	0	5	1,4 ± 1,5
Yatış sayısı	0	2	0,1 ± 0,3
Mevcut hastalık süresi (hafta)	2	156	29,8 ± 30,1
İlk sigara kullanım yaşı	8	45	18,3 ± 6,3
İlk alkol kullanım yaşı	12	30	18,5 ± 3,7
İlk madde kullanım yaşı	14	24	18,8 ± 4,3

Min: Minimum, **Maks:** Maksimum, **Ort:** Ortalama, **SS:** Standart Sapma

4.2. DSM-5 ve AKBDT'in Karşılaştırılması

DSM-5 tanı kriterlerine göre araştırmaya katılan hastaların %13,3'ü KBD tanısı alırken, araştırma kriterlerine göre hastaların %34,4'ü KBD tanısı aldı (Tablo 3).

Tablo-3: Araştırmaya katılan hastaların DSM-5 ve AKBDT'e göre karma belirtili depresyon oranları

	KBD		KBOD		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
DSM-5'e göre	12	%13,3	78	%86,7	90	%100,0
AKBDT'e göre	31	%34,4	59	%65,6	90	%100,0

Tablo-4: DSM-5 ve AKBDT KBD tanı oranlarının karşılaştırılması*

DSM-5	AKBDT				Toplam	p	
	KBD		KBOD				
	Sayı	%	Sayı	%			
KBD	12	%100,0	0	%0,0	90	%100,0	p<0,001**
KBOD	19	%24,4	59	%65,6	90	%100,0	

* Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir

** p<0,001: İstatistiksel olarak anlamlı

4.3. Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

AKBDT'e göre KBD ve KBOD olarak ayrıştırılan iki grubun sosyodemografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel karşılaştırılması yapıldı. Her iki grubun sosyodemografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel karşılaştırılması Tablo 5 ve Tablo 6'da görülmektedir.

Yapılan analizde gruplar arasında cinsiyet, medeni durum, ikamet, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, yatış öyküsü, diğer tıbbi hastalıklar, psikiyatri dışı ilaç kullanımı, sigara kullanımı, yaş, ilk psikiyatrik hastalık yaşı, toplam öğrenim yılı, toplam geçirilmiş depresif epizot, toplam yatış sayısı, mevcut hastalığın süresi (hafta), ilk sigara kullanım yaşı, ilk alkol kullanım yaşı, ilk madde kullanım yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,049$). Yapılan post-hoc analizde farkın kaynağını oluşturan grup yüksek öğrenim grubu olarak bulundu. Yüksek öğrenim grubunda KBD oranı diğer öğrenim düzeylerine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Gruplar arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). Yapılan post-hoc analizde farkın kaynağını oluşturan grup ev kadını grubu olarak bulundu. Ev kadını grubunda KBD oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.

Gruplar arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,008$). Alkol kullanım oranı KBOD grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo-5: KBD ve KBOD gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Özellikler *	KBD n=31		UD n=59		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					
Kadın	23	%36,5	40	%63,5	p=0,529
Erkek	8	%29,6	19	%70,4	
Eğitim durumu					
Okur-yazar	2	%66,7	1	%33,3	p=0,049**
İlkokul	10	%30,3	23	%69,7	
Ortaokul	6	%46,2	7	%53,8	
Lise	9	%56,3	7	%43,8	
Yüksek öğrenim***	4	%16,0	21	%84,0	
Çalışma durumu					
Çalışıyor	13	%36,1	23	%63,9	p=0,008**
Çalışmıyor	5	%16,1	26	%83,9	
Ev kadını***	13	%56,5	10	%43,5	
Medeni durum					
Bekar	8	%27,6	21	%72,4	p=0,611
Evli	20	%37,0	34	%63,0	
Boşanmış	3	%42,9	4	%57,1	
İkamet					
Köy	8	%38,5	8	%61,5	p=0,989
Şehir	26	%33,8	51	%66,2	
Ailede psikiyatrik hastalık					
Yok	10	%29,4	24	%70,6	p=0,434
Var	21	%37,5	35	%62,5	
Yatış öyküsü					
Yok	30	%34,9	56	%61,5	p=0,995
Var	1	%25,0	3	%75,0	

*Değişkenlerin analizinde Ki-kare testi yapıldı

**p<0,05: İstatistiksel olarak anlamlı

***Farklılığı oluşturan grup

Tablo-5: (Devamı) KBD ve KBOD gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Özellikler *	KBD n=31		UD n=59		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Diğer tıbbi hastalıklar					
Yok	12	%30,8	27	%69,2	p=0,521
Var	19	%37,3	32	%62,7	
Psikiyatri dışı ilaç					
Yok	16	%43,2	21	%56,8	p=0,142
Var	15	%28,3	38	%71,7	
Sigara kullanımı					
Yok	18	%40,0	27	%60,0	p=0,267
Var	13	%28,9	32	%71,1	
Alkol kullanımı					
Yok	28	%42,4	38	%57,6	p=0,008**
Var	3	%12,5	21	%87,5	

*Değişkenlerin analizinde Ki-kare testi yapıldı

**p<0,05: İstatistiksel olarak anlamlı

***Farklılığı oluşturan grup

Tablo-6: KBD ve KBOD hastalarının diğer sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Özellikler*	KBD Ort ± SS	UD Ort ± SS	p**
Yaş	34,45 ± 1,92	38,00 ± 1,78	p=0,322
İlk psikiyatrik hastalık yaşı	25,26 ± 1,60	29,15 ± 1,71	p=0,243
Toplam geçirilmiş depresif epizot	1,74 ± 0,28	1,20 ± 0,17	p=0,109
Toplam yatış sayısı	0,03 ± 0,03	0,08 ± 0,05	p=0,669
Mevcut hastalığın süresi (hafta)	29,6 ± 5,2	29,1 ± 3,9	p=0,545
İlk sigara kullanım yaşı	18,52 ± 1,29	18,22 ± 1,07	p=0,963
İlk alkol kullanım yaşı	17,57 ± 1,42	18,73 ± 0,72	p=0,661
İlk madde kullanım yaşı	19,00 ± 5,00	18,50 ± 1,50	p=0,995

*Değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U Testi yapıldı

**p<0,05: İstatistiksel olarak anlamlı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.4. Araştırmaya Devamlılığın Değerlendirilmesi

Araştırmaya başlangıç görüşmesinde toplam 90 hasta dahil edildi. Ancak hastaların 47 (%52,2)'si araştırmayı tamamladı. 43 (%47,8) hasta araştırmayı tamamlayamadığı için izlem analizlerine dahil edilmedi. KBD hastalarının 12'si, KBOD hastalarının 31'i 2. Ve 3. görüşmeyi tamamlayamadı. Gruplar arasında araştırmaya devamlılık durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,212$).

Tablo-7: Araştırmaya katılan hastaların devam ve kayıp oranları

	AKBDT						p
	KBD		KBOD		Toplam		
Devamlılık durumu*	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kayıp	12	%27,9	31	%72,1	43	%100,0	
Devam	19	%40,4	28	%59,6	47	%100,0	
Toplam	31	%34,4	59	%65,6	90	%100,0	

*Bu verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı

4.5. Araştırma Grubunun Ölçek Puanlarının Zaman İçindeki Değişimin Değerlendirilmesi

Araştırmayı tamamlayan 19 KBD, 28 KBOD tanılı hastanın başlangıç, 1., ve 2. görüşmelerinde uygulanan HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 ölçeklerinin toplam puan ortalamaları ve standart hataları Tablo 8'de yer almaktadır.

Araştırma grubunun HAMD-17 ölçek puan ortalamalarının zaman içindeki değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) (Tablo 8, Şekil 1). Yapılan post-hoc analizde farkın kaynağını oluşturan ölçümler incelendi (Tablo 9). Her üç ölçüm birbirinden anlamlı olarak farklı bulundu. Başlangıç ve 1. görüşme puan ortalamaları arasında $9,90\pm 1,22$ puanlık anlamlı bir düşüş vardı ($p<0,001$). Başlangıç ve 2. Görüşme puan ortalamaları arasında $15,47\pm 1,32$ puanlık anlamlı bir düşüş vardı ($p<0,001$). 1. ve 2. görüşme puan ortalamaları arasında $5,57\pm 0,87$ puanlık anlamlı bir düşüş vardı ($p<0,001$).

Araştırma grubunun YMDÖ ölçek puanlarının zaman içindeki değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,026$) (Tablo 8, Şekil 2). Yapılan post-hoc analizde farkın kaynağını oluşturan ölçümler incelendi (Tablo 9). Başlangıç ve 1. görüşme puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulundu. Başlangıç ve 1. görüşme puan ortalamaları arasında $1,39 \pm 0,30$ puanlık anlamlı bir düşüş vardı ($p<0,001$).

Araştırma grubunun dHSL-32 ölçek puanlarının zaman içindeki değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,677$) (Tablo 8, Şekil 3).

Tablo-8: Araştırma grubunun HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 ölçek puanlarının zaman içindeki değişiminin değerlendirilmesi*

Ölçekler*	Görüşmeler						p
	Başlangıç		Görüşme 1		Görüşme 2		
	Ort.	S. Hata	Ort.	S. Hata	Ort.	S. Hata	
HAMD-17	23,73 a	0,91	13,83 b	1,16	8,26 c	1,11	p<0,001**
YMDÖ	4,01g	0,16	2,62 h	0,26	3,10 g, h	0,49	p=0,026***
dHSL-32	13,38	0,81	13,36	0,85	14,04	0,90	p=0,677

*Ölçümler iki yönlü ANOVA testi ile yapılmıştır

** $p<0,001$: İstatistiksel olarak anlamlı

*** $p<0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı

†Her ölçeğin kendi içinde; aynı harfler ölçümler arası benzerliği farklı harfler ölçümler arası farklılığı gösterir.

S. Hata: Standart Hata

Tablo-9: HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 puanlarının zaman içindeki değişiminin ölçümler arası farkının post hoc analizi^a

(I) GÖRÜŞME	(J) VİZİT	Ortalamaların farkı (I-J)	Std. Hata	P
HAMD-17				
0	1	9,90*	1,22	p<0,001**
	2	15,47*	1,32	p<0,001**
1	0	-9,90*	1,22	p<0,001**
	2	5,57*	0,87	p<0,001**
2	0	-15,47*	1,32	p<0,001**
	1	-5,57*	0,87	p<0,001**
YMDÖ				
0	1	1,39*	0,30	p<0,001**
	2	0,91	0,52	p=0,085
1	0	-1,39*	0,30	p<0,001**
	2	-0,48	0,57	p=0,404
2	0	-0,91	0,52	p=0,085
	1	0,48	0,57	p=0,404
dHSL-32				
0	1	0,01	0,77	p=0,986
	2	-0,67	1,02	p=0,515
1	0	-0,01	0,77	p=0,986
	2	-0,68	0,84	p=0,419
2	0	0,67	1,02	p=0,515
	1	0,68	0,84	p=0,419

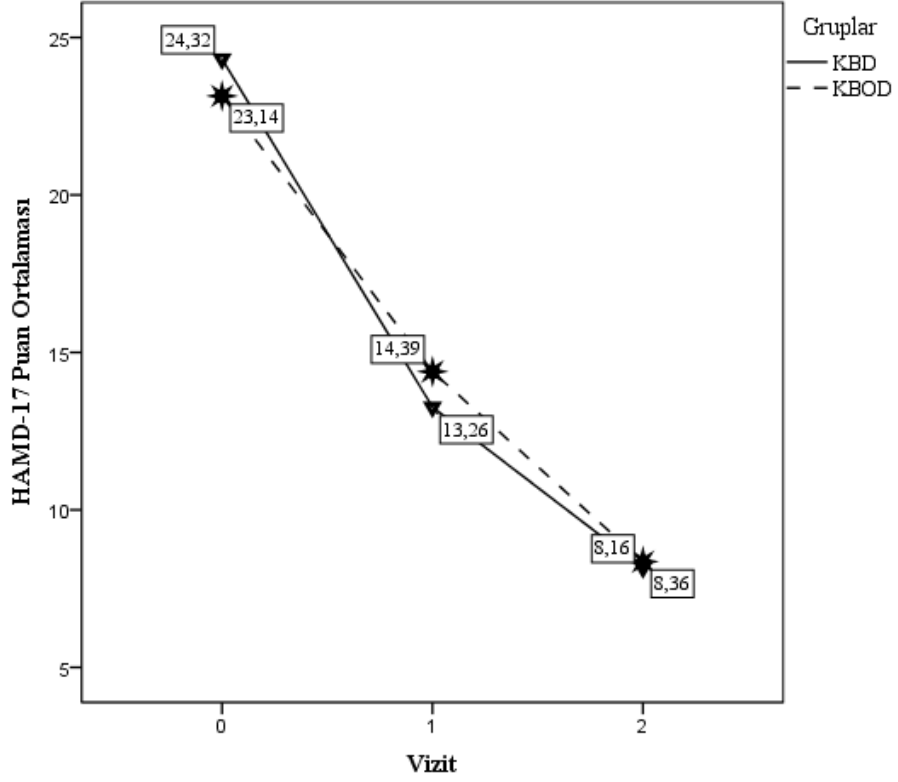
*Farkın kaynağını oluşturan ölçümler

**p<0,001: İstatistiksel olarak anlamlı

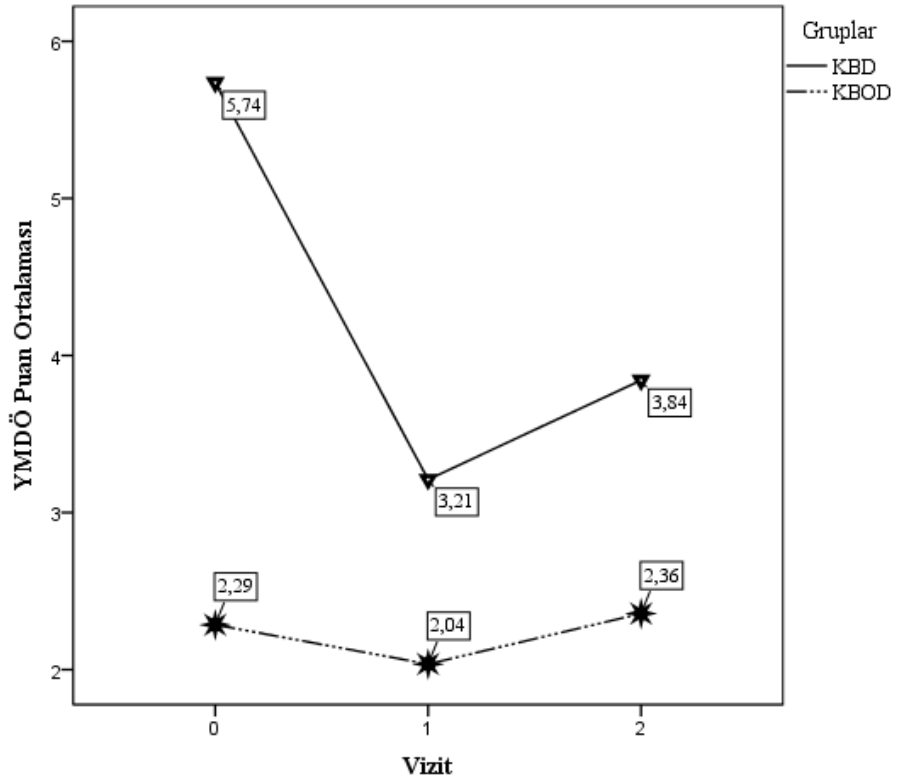
0: Başlangıç görüşmesi, 1: 1. görüşme, 2: 2. görüşme

^a Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır

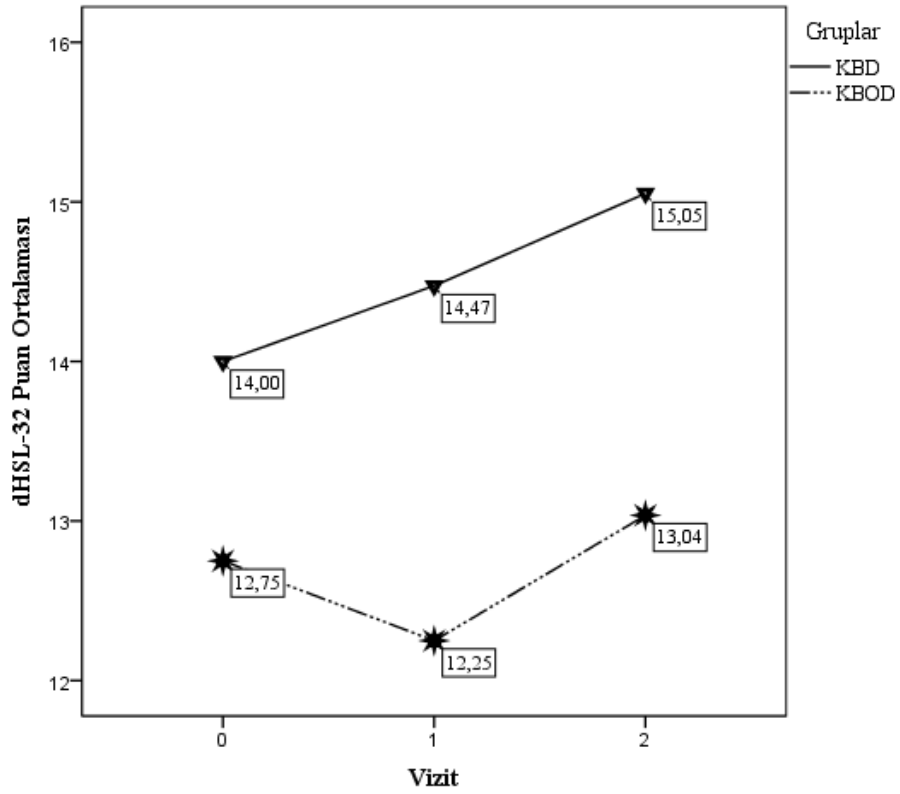
Std. Hata: Standart Hata



Şekil-1: Grupların HAMD-17 puan ortalamalarının değişimi



Şekil-2: Grupların YMDÖ puan ortalamalarının değişimi



Şekil-3: Grupların dHSL-32 puan ortalamalarının değişimi

4.6. Araştırma Grupları Arasında Ölçek Puanlarının Değişimin Değerlendirilmesi

Araştırma grubunun birlikte ve her iki grubun ayrı ayrı toplam HAMD-17, YMDÖ, dHSL-32 ölçek puan ortalamaları Tablo10'da yer almaktadır. Bu ölçümlerin analizinde iki yönlü ANOVA testi kullanıldı.

KBD ve KBOD gruplarının ve araştırma grubunun HAMD-17 ölçeğinden aldıkları toplam puan ortalamaları sırasıyla $15,25 \pm 1,28$, $15,30 \pm 1,05$, $15,28 \pm 0,82$ olarak bulundu. Grupların toplam HAMD-17 ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,573$).

KBD ve KBOD gruplarının ve araştırma grubunun YMDÖ'den aldıkları toplam puan ortalamaları sırasıyla $4,26 \pm 0,28$, $2,23 \pm 0,23$, $3,25 \pm 0,18$ olarak bulundu. Grupların toplam YMDÖ puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,055$).

KBD ve KBOD gruplarının ve araştırma grubunun dHSL-32 ölçeğinden aldıkları toplam puan ortalamaları sırasıyla 14,51±1,06, 12,68±0,87, 13,59±0,69 olarak bulundu. Grupların toplam dHSL-32 ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,573).

Tablo-10: HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 ölçek puanlarının araştırma grupları arasında değişiminin değerlendirilmesi*

Ölçek	Ort	Std. Hata	95% Güven Aralığı		p
			Alt sınır	Üst sınır	
HAMD-17					p=0,573
KBD	15,25	1,28	12,67	17,82	
KBOD	15,30	1,05	13,17	17,42	
KBD+KBOD	15,28	0,82	13,60	16,94	
YMDÖ					p=0,055
KBD	4,26	0,28	3,69	4,84	
KBOD	2,23	0,23	1,76	2,70	
KBD+KBOD	3,25	0,18	2,88	3,62	
dHSL-32					p=0,845
KBD	14,51	1,06	12,38	16,64	
KBOD	12,68	0,87	10,92	14,44	
KBD+KBOD	13,59	0,69	12,21	14,98	

* Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde iki yönlü ANOVA testi kullanıldı
Ort: Ortalama, Std. Hata: Standart Hata

4.7. Grup İçi Ölçek Puan Değişiminin Ölçümler Arası İkili Karşılaştırılması ve Lineer Değerlendirilmesi

KBD ve KBOD gruplarının kendi içlerinde HAMD-17, YMDÖ, dHSL-32 ölçek puanlarının görüşmeler arası ikili karşılaştırmaları ve her üç görüşmenin lineer değişimi Tablo 11 ve Tablo 12’de görülmektedir. Ölçek puanlarının ikili karşılaştırmasında normal dağılım varsayımı karşılandığında Eşleştirilmiş T Testi, normal dağılım varsayımı karşılanmadığında Wilcoxon Testi kullanıldı. Ölçek puanlarının zaman içindeki lineer değişimini değerlendirmek için normal dağılım varsayımı karşılandığında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılım varsayımı karşılanmadığında Friedman Testi kullanıldı.

KBD grubunun başlangıç, 1. görüşme ve 2. görüşme HAMD-17 ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılmasında ölçümler arası anlamlı farklılık bulundu (p<0,001) (Tablo 11). Farkın kaynağını oluşturan ölçümler araştırıldığında her üç ölçüm birbirinden anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 11). Başlangıç görüşmesi ve 1. görüşme arasında 11,05±9,86 puanlık anlamlı bir düşüş vardı (p<0,001). Başlangıç görüşmesi ve 2. Görüşme arasında 16,16±9,43 puanlık anlamlı bir düşüş vardı (p<0,001). 1. görüşme ve 2. görüşme arasında 5,11±4,36 puanlık anlamlı bir düşüş vardı (p<0,001).

KBD grubunun başlangıç, 1. görüşme ve 2. görüşme YMDÖ ölçek puanlarının karşılaştırılmasında ölçümler arası anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) (Tablo11). Farkın kaynağını oluşturan ölçümler araştırıldığında başlangıç görüşmesi ve 1. görüşme arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001$). 1. görüşme YMDÖ puanları başlangıç görüşmesi YMDÖ puanlarından anlamlı olarak düşüktü. Başlangıç görüşmesi ve 2. görüşme arasında anlamlı olarak farklılık bulundu ($p=0,007$). 2. görüşme YMDÖ puanları başlangıç görüşmesi YMDÖ puanlarından anlamlı olarak düşüktü. 1. görüşme ve 2. görüşme arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,582$).

KBD grubunun başlangıç, 1. görüşme ve 2. görüşme dHSL-32 ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılmasında ölçümler arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,672$) (Tablo11).

Tablo-11: KBD grubunun HAMD-17, YMDÖ, dHSL-32 ölçek puanlarının görüşmeler arasındaki farklarının değerlendirilmesi

Grup	Ölçekler	Görüşme	Ort.	SS	Ort. Rank		p	
					-	+		
KBD	HAMD-17¶	0-1	11,05	9,86			$p<0,001^*$	
		0-2	16,16	9,43			$p<0,001^*$	
		1-2	5,11	4,36			$p<0,001^*$	
		0-1-2 £					$p<0,001^*$	
	YMDÖ¥	0-1				8,93	2,00	$p=0,001^{**}$
		0-2				8,00	16,00	$p=0,007^{**}$
		1-2				8,00	10,83	$p=0,582$
		0-1-2 ¶						$p<0,001^*$
	dHSL-32¶	0-1	-0,47	6,12				$p=0,740$
		0-2	-1,05	5,42				$p=0,408$
		1-2	-0,58	3,47				$p=0,476$
		0-1-2 £						$p=0,672$

* $p<0,001$: İstatistiksel olarak anlamlı, ** $p<0,01$: İstatistiksel olarak anlamlı

¶ Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Eşleştirilmiş T Testi kullanıldı

¥ Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon Testi kullanıldı

¶ Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Friedman Testi kullanıldı

£ Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı

SS: Standart sapma, Ort.: Ortalamalar arası fark, Ort. Rank: Ortalama Rank, -:Negatif, +:Pozitif

KBOD grubunun başlangıç, 1. görüşme ve 2. görüşme HAMD-17 ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılmasında ölçümler arası anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) (Tablo12). Farkın kaynağını oluşturan ölçümler araştırıldığında her üç ölçüm birbirinden anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 12). Başlangıç görüşmesi ve 1. görüşme arasında $8,75\pm 6,92$ puanlık anlamlı bir düşüş vardı ($p<0,001$). Başlangıç görüşmesi ve 2. görüşme arasında $14,79\pm 8,48$ puanlık anlamlı bir

düşüş vardı ($p<0,001$). 1. görüşme ve 2. görüşme arasında $6,04\pm 6,70$ puanlık anlamlı bir düşüş vardı ($p<0,001$).

KBOD grubunun başlangıç, 1. görüşme ve 2. görüşme YMDÖ ölçek puanlarının karşılaştırılmasında ölçümler arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,640$) (Tablo12).

KBOD grubunun başlangıç, 1. görüşme ve 2. görüşme dHSL-32 ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılmasında ölçümler arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,748$) (Tablo12).

Tablo-12: KBOD grubunun HAMD-17, YMDÖ, dHSL-32 ölçek puanlarının görüşmeler arasındaki farklarının değerlendirilmesi

Grup	Ölçekler	Görüşme	Ort.	SS	Ort. Rank		p
					-	+	
KBOD	HAMD-17¶	0-1	8,75	6,92			$p<0,001^*$
		0-2	14,79	8,48			$p<0,001^*$
		1-2	6,04	6,70			$p<0,001^*$
		0-1-2 £					$p<0,001^*$
	YMDÖ¥	0-1			12,13	10,75	$p=0,532$
		0-2			8,15	11,19	$p=0,861$
		1-2			11,29	9,25	$p=0,516$
		0-1-2 f					$p=0,640$
	dHSL-32¶	0-1	0,50	4,46			$p=0,558$
		0-2	-0,29	7,67			$p=0,845$
		1-2	-0,79	6,70			$p=0,540$
		0-1-2 £					$p=0,748$

* $p<0,001$:İstatistiksel olarak anlamlı,** $p<0,01$:İstatistiksel olarak anlamlı,

¶ Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Eşleştirilmiş T Testi kullanıldı

¥ Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon Testi kullanıldı

f Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Friedman Testi kullanıldı

£ Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı

SS: Standart sapma, Ort.:Ortalama, Ort. Rank: Ortalama Rank, -:Negatif, +:Pozitif

4.8. Grupların Ölçek Puanlarının Her Görüşme için Ayır Ayır Karşılıklı Değerlendirilmesi

Araştırma gruplarının ölçek puanlarının her görüşme için ayrı ayrı gruplar arası karşılıklı değerlendirilmesi Tablo 13'te görülmektedir. Gruplar arası ölçek puan ortalamaları farkının değerlendirilmesinde normal dağılım varsayımı karşılandığında T Testi, normal dağılım varsayımı karşılanmadığında Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Grupların başlangıç, 1. görüşme ve 2. görüşme HAMD-17 ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,521$, $p=0,629$, $p=0,929$).

Grupların başlangıç görüşmesi YMDÖ ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). KBD grubunun başlangıç YMDÖ ölçek puan ortalaması ($5,74\pm1,05$), KBOD grubunun başlangıç YMDÖ ölçek puan ortalamasından ($2,29\pm1,05$) anlamlı olarak daha yüksekti. Grupların 1. görüşme YMDÖ ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,031$). KBD grubunun 1. görüşme YMDÖ ölçek puan ortalaması ($3,21\pm1,69$), KBOD grubunun başlangıç YMDÖ ölçek puan ortalamasından ($2,04\pm1,73$) anlamlı olarak daha yüksekti. Grupların 2. görüşme YMDÖ ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,227$).

Grupların başlangıç, 1. görüşme ve 2. görüşme dHSL-32 ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,447$, $p=0,197$, $p=0,268$).

Tablo-13: KBD ve KBOD gruplarının HAMD-17, YMDÖ ve dHSL-32 ölçek puan ortalamaları arası farkları

Ölçekler	Başlangıç görüşmesi	Görüşme 1	Görüşme 2
	Ort±SS	Ort ±SS	Ort ±SS
HAMD-17¶			
KBD	24,32±5,44	13,26±8,38	8,16±7,19
KBOD	23,14±6,50	14,39±7,41	8,36±7,61
	$p=0,521$	$p=0,629$	$p=0,929$
YMDÖ¥			
KBD	5,74±1,05	3,21±1,69	3,84±4,62
KBOD	2,29±1,05	2,04±1,73	2,36±1,93
	$p<0,001^*$	$p=0,031^{**}$	$p=0,227$
dHSL-32¶			
KBD	14,00±5,06	14,47±6,28	15,05±5,47
KBOD	12,75±5,75	12,25±5,29	13,04±6,40
	$p=0,447$	$p=0,197$	$p=0,268$

* $p<0,001$: İstatistiksel olarak anlamlı

** $p<0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı

¶ Bu ölçümler için gruplar arası ölçek puan ortalamaları farkının değerlendirilmesinde T Testi kullanıldı

¥ Bu ölçümler için gruplar arası ölçek puan ortalamaları farkının değerlendirilmesinde Mann-Whitney U Testi kullanıldı

4.9. YMDÖ ve dHSL-32 Ölçeği Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Araştırma grubunun manik ve hipomanik belirtilerinin seyrinin anlaşılabilmesi için YMDÖ ve dHSL-32 ölçekleri arasında korelasyon bakıldı. Ölçekler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spierman Testi kullanıldı. Her üç görüşme için ölçekler arası korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla $p=0,014$, $p<0,001$, $p=0,002$) (Tablo 14). Ölçekler arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (Rho değerleri sırasıyla: 0,259, 0,452, 0,437).

Tablo-14: YMDÖ ve dHSL-32 arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Korelasyon Katsayısı (Rho)	p
Başlangıç Görüşmesi YMDÖ-dHSL-32	0,259	p=0,014*
1. Görüşme YMDÖ-dHSL-32	0,452	p<0,001**
2. Görüşme YMDÖ-dHSL-32	0,437	p=0,002*

Rho: Spierman korelasyon katsayısı

*p<0,05: istatistiksel olarak anlamlı

**p<0,01: istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada UD hastalarında karma belirtilerin sıklığı incelendi. Aynı zamanda KBD tanısı alan hastalarla karma belirtisi olmayan UD hastaları arasında çeşitli klinik özellikler ve tedavi yanıtları açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Dolaylı olarak da KBD tanısı açısından güncel tanı sistemleri ile bazı yazarlar tarafından önerilen tanı sistematiğı arasında karşılaştırma imkânı bulunmuştur.

Bipolar bozuklukta karma dönemler DSM-IV ve ICD-10 sınıflandırma sistemleri içinde tanımlanmış ancak tanı ölçütlerinin kısıtlayıcılığı nedeniyle yoğun eleştirilere maruz kalmıştır. DSM-5 ile karma belirtili depresyon kriterleri tutarlı veriler ışığında resmi tanı sisteminde yerini almıştır. Bir önceki DSM sürümünde sınıflandırılmakta zorlanan, kategori dışı kalan, gözden kaçan bir kısım hastaya uygun olmayan tedavilerin uygulandığı ve yanıt alınmadığına dair eleştiriler yapılmıştır (1–3). Yapılan araştırmalarda yanlış tanı alan hastaların verileri incelendiğinde; depresif belirti sayısı üç ve üzerinde olduğunda tanısız karmaşıya yol açtığı belirtilmiştir (2).

DSM-5 ile birlikte karma belirtiler gidiş belirleyicisi (specifier) olarak sınıflandırılmış ve yalnızca BPB hastalarında değil aynı zamanda UD hastalarında da karma belirtilerin belirleyici olarak kullanılabilceğı vurgulanmıştır. Nitekim KBD oldukça yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Yapılan araştırmalarda UD'a eşlik eden manik-hipomanik belirtilerin varlığında hastalık seyri ve tedavi yanıtlarında belirgin farklılıklar olabilmekte ve karma belirtili depresif dönemlerin daha şiddetli seyrettiğı bildirilmektedir (5). Bunun yanı sıra karma belirtili olmayan major depresyon dönemleri olan hastalardan farklı olarak, KBD hastalarının aslında BPB spektrumu içerisinde değerlendirilebileceğı öne sürülmektedir (6). Bu yaklaşımla UD ve BPB arasında 1980'de açılan boşluğun, neo-Kraepelinian bir yaklaşımla yapısal bir köprü kurularak bir nevi kapanması sağlanmıştır. Her ne kadar tanısız karmaşıya çözülmemiş olsa da KBD tanısı sayesinde hiçbir zaman mani/hipomani geçirmemiş bir kişiye de KBD konularak BPB spektrumunda değerlendirilmesi sağlanmış olacak ve hastalığın uzun dönem seyrinde ortaya çıkan riskler açısından önlem alınmış olacaktır (206).

Bizim araştırmamızdaki ilk bulgumuz; araştırmaya katılan hastaların DSM-5 tanı kriterlerine göre %13,3'ü KBD tanısı alırken, AKBDT'e göre hastaların %34,4'ü KBD tanısı aldı (Tablo 3). Bu da DSM-5 ile AKBDT arasında KBD tanısı koyma açısından anlamlı bir farka işaret etmektedir. AKBDT ile DSM-5'e göre KBD tanısı alan tüm hastalar (12) KBD tanısı alırken; DSM-

5'e göre UD depresyon tanısı alan 19 hasta AKBDT'e göre KBD tanısı aldı (Tablo 4). Buna göre DSM-5'e göre UD tanısı alan hastaların %24,4'ü KBD tanısı alabileceken kriterlerin sınırlandırıcılığı nedeni ile yanlış tanı almış olabilir.

DSM-5 resmi sitesinde Duygudurum Bozuklukları Çalışma Grubu'nun paylaştığı verilere baktığımız zaman: UD'ü olan hastaların %22-50'sinin en az bir manik semptomunun olduğu, %7-23'ünün de en az üç manik semptomunun olduğu belirtmektedir (1)

Literatürde DSM-5 kriterlerini tam olarak araştıran KBD çalışması çok fazla değildir. Çalışmalar daha çok karşı kutuptan kaç belirtinin bulunduğu temel alınarak yapılmıştır. Bir derleme sonucuna göre karşı kutuptan ≥ 3 belirtinin varlığında KBD tanısı temel alınarak yapılan araştırmaların sonucunda KBD sıklığı %23,8 olarak bulunmuştur (90). ABD'de depresyonun epidemiyolojik verilerinin araştırıldığı bir çalışmada DSM-5 tanı kriterlerine göre UD hastalarında karma belirtili depresyon sıklığı % 15,5 olarak saptanmıştır (89). Bizim araştırmamızda DSM-5 tanı kriterleri ile saptadığımız %13,3'lük KBD oranı literatür verileri ile uyumlu çıkmıştır. AKBDT uyguladığımızda ise bu oran %34,4'e çıkmaktadır. AKBDT kriterlerinin referans alındığı McIntyre ve arkadaşlarının (2015) araştırmasında araştırma tanı kriterlerine göre KBD oranı %26.0 olarak bulunmuştur (5). Perugi ve arkadaşlarının (2015) BRIDGE II-MIX Study araştırmasında araştırma tanı kriterlerine göre KBD oranı %29.1 olarak bulunmuştur, DSM-5 kriterleri tam olarak uygulandığında ise oran %7.5 olmaktadır (91). Bizim araştırmamızda bulunan oranın daha yüksek olması örneklem özellikleri ile ilişkili olabilir.

Özellikle irritabilite, psikomotor ajitasyon, emosyonel labilite gibi bazı belirtilerin DSM-5 'karma belirtili depresyon/mani' kriterlerinde olmaması her iki kutup için karma belirtili tanısını koymayı zorlaştırmaktadır, pek çok hastayı tanı dışı bırakmaktadır. Burada en çok eleştirilen konulardan birisi de belirtilerin şiddetinin değil sayısının önemsenmesidir (1,92-95). Bizim de bulmuş olduğumuz KBD oranları bu bilgileri destekler niteliktedir. DSM-5 tanı kriterlerinin bu denli seçici olması tanısal güvenilirliği arttırıyor olabilir ancak tanısal duyarlılığı azaltıyor gibi görünmektedir. Bir kısım KBD hastasının atlanmasına veya yanlış tanı almasına neden oluyor olabilir. Bu nedenle örtüşen belirtilerin tanı kriterlerine dâhil edilmesi araştırmalar tarafından bir çözüm önerisi olarak sunulmaktadır (92).

Yapılan araştırmalarda görülmüştür ki UD neredeyse değişmez bir şekilde kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülmektedir ve bu durum içinde bulunulan kültür ve yaşanan ülkeden etkilenmemektedir (19,70,82,96,97). Bizim çalışmamızda ise UD tanısı olan hastaların

%70'i kadın, %30'u erkekti, kadınların oranı erkeklerden 2,3 kat daha fazla bulundu (Tablo 1). Buna göre kadınların oranı literatür verilerinden kısmi bir yükseklik göstermektedir. Bunun nedeni örneklemimizin toplumu temsil etme gücünün düşük olması, psikiyatri polikliniğine başvuran hastalardan oluşması nedeniyle olabilir. Bazı araştırmacılara göre erkek ve kadının toplumsal cinsiyet rolleri psikiyatriye başvuru oranlarını etkilemektedir. Erkekler depresif belirtileri ifade etmek ve yardım aramak konusunda zorluk yaşarken, kadınlar daha kolay yardım aramaktadır (116–118).

Kadınlarda KBD erkeklerden 2,8 kat daha fazla bulunmuştur. KBD ve KBOD hasta grupları arasında cinsiyete dayalı anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgulara göre KBD'nun cinsiyete göre dağılımı çalışmamızdaki UD dağılım oranları ile benzerlik göstermiştir. BPB'da cinsiyetler arası fark olmadığı bilinmektedir (19). Bulduğumuz bu oran hastaların BPB spektrumunda olduğu varsayımı ile uyuşmamaktadır, bizim çalışmamızda daha çok UD'daki cinsiyet oranlarıyla benzerlik bulundu.

Gruplar arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yüksek öğrenim grubunda KBD oranı diğer öğrenim düzeylerine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. BPB'da bilişsel bozuklukların varlığı pek çok araştırmanın konusu olmuş, hatta sadece BPB hastalarında değil hastalıktan etkilenmeyen birinci derece akrabalarında da çeşitli düzeyde bilişsel bozuklukların olduğu iddia edilmiştir. Manik epizot sonrası hastaların 2/3'ünün işine geri dönemediği bildirilmiştir. Bu hastaların yoksulluk, evsizlik ve ceza evine girme oranlarının da oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine hastaların remisyon dönemlerinde de bilişsel bozukluklarının belli düzeylerde devam ettiği, yürütücü işlevlerinde, sözel hafıza, görsel-uzamsal bellek gibi çeşitli bilişsel fonksiyonlarında , farklı düzeylerde eksikliklerin bulunduğu bildirilmektedir (92).

BPB'da hastalık yükünün artmasıyla kişilerin bilişsel işlevlerinde bozukluk oranlarının artması, BPB hastalarının hastalıktan etkilenmeyen birinci derece akrabalarında da çeşitli düzeyde bilişsel bozuklukların olması KBD gibi bir nevi gizil kalmış bipolarite yükü taşıyan bireylerde de çeşitli bilişsel bozuklukların olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda yüksek öğrenim grubunda KBD oranının diğer öğrenim düzeylerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunması; BPB hastalık yükü taşıyan, yatkın bireylerde bilişsel işlev bozukluklarına bağlı eğitim düzeylerinin görece düşük kalması ile ilişkili olabilir.

Gruplar arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ev kadını grubunda KBD oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Ev kadınları ve çalışan evli kadınların kıyaslandığı bir araştırmada ev kadınlarında psikolojik belirti şiddeti daha fazla bulunmuştur. Aynı araştırmada aile geliri, eğitim düzeyi, evde yaşayan kişi sayısı, çocuk sayısının ev kadınlarının psikolojik belirti yükünün daha fazla olması ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (221). İtalya'dan İsviçre'ye göçmen olarak giden bir popülasyonun incelendiği klinik bir araştırmada işsiz, işten çıkarılmışlarda ve ev kadınlarında psikososyal sorunlar daha fazla saptanmıştır. Mesleklere göre intihar oranlarının incelendiği farklı araştırmalarda intihar oranlarının işsizler, gençler ve ev kadınlarında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ülkemizde ise intihar girişiminde bulunanlar arasında ev kadınları öğrencilerden sonra ikinci sırada gelmektedir (222). Alkollü iken intihar girişiminde bulunanlar arasında ev kadınları ve her iki cinsiyetten işsizlerde alkol kullanım bozukluğu daha yüksek bulunmuştur (223).

Çalışmamızda KBD ve KBOD grupları arasında alkol kullanımı açısından anlamlı fark vardı. Alkol kullanım oranı KBOD grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bizim bulgularımızın aksine daha önce yapılan araştırmalarda KBD hastalarında eşlik eden alkol kötüye kullanımının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Alkol tüketim desenlerinin ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği bilinmektedir. Türkiye'de henüz düzenli olarak alkollü içecek tüketen kesimin nüfusta yaygınlığına dair veriler yeterli değildir (224). Çalışmamızın örneklemini oluşturan hastaların Türkiye'nin farklı iki ilinden alınmış olması ve iller arası sosyokültürel farklılıklar, alkol içme kültürünün ve alkol tüketim yaygınlığının farklı olması KBOD grubunda alkol kullanım oranının fazla bulunmasına neden olmuş olabilir.

UD dünyanın neresinde olursa olsun büyük bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. UD'da tedavinin temeli AD ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Güncel tedavi algoritmalarında hafif depresyon tablolarında psikolojik tedaviler AD tedavilere alternatif olarak yerini almıştır (182). Vagal sinir uyarımı, transkraniyal manyetik stimülasyon gibi alternatif tedavi yöntemleri denenmiştir ancak deneysel kalmıştır ve yaygın değildirler (225,226). AD'ların depresyon tedavisinde yararına ilişkin genel kanı depresyonun şiddetinin artması ile AD yanıtının da artacağıdır. Yani belirtiler ne kadar şiddetli ise AD tedavi o kadar yararlı olmaktadır, ancak tedavi yanıtının belirti şiddetinden bağımsız olduğunu savunan araştırmacılar da vardır (182,227–229). AD tedavilerin başlangıç tedavisi olarak gündeme gelmesi için depresyonun en azından orta şiddette olması gerektiği genel bir kanıya dönüşmektedir. Bu hastaların %20'si herhangi bir tedavi almadan iyileşirken, %30'u plaseboya iyi yanıt verir, %50'si AD tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar (230).

Klinik çalışmalarda depresyon tedavisinde yanıt genel olarak depresyon değerlendirme ölçek skorlarında %50 azalma olarak tanımlanmakla birlikte bu kısmen keyfi bir ayırmadır. Eğer sürekli ölçekler tercih edilirse zaman içinde ilaç-plasebo farkının azaldığına dair çalışmalar vardır (231).

Hafif depresyon ya da eşikaltı depresyonu olan hastalarda AD'a yanıt verme oranlarını ve plaseboya yanıt verme oranlarını ayırt etmek zor olduğundan AD tedavinin gerekliliği tartışmalıdır. Distimisi olan hastaların da AD yanıtları anlamlıdır. Klinik kullanımda AD tedavisinde zorluk oluşturan konulardan birisi de ilaç yan etkileridir. İlaç yan etkileri bazen tedaviyi bırakmayı gerektirecek denli şiddetli olabilmektedir (232).

AD'ların tedavi yanıtlarının 2-4 hafta gibi görece gecikmeli bir sürede ortaya çıktığı görüşü yaygın olmakla beraber yapılan geniş çaplı araştırmalarda ve meta analizlerde istatistiksel olarak yanıtın 1-2. haftada ortaya çıktığı, basit gözleme dayalı klinik pratikte ise AD etkinliğinin 2. haftada görüldüğü bildirilmiştir (232). Hastaların tedaviye yanıt verme örüntülerinin farklılığı göz önünde bulundurulduğunda, bir hasta için tedaviye yanıt vermezken temkinli olunmalıdır (233). Bazı hastalar tedaviye gecikmeli yanıt verebilir, 3. haftada kısmi yanıt söz konusu ise ilerleyen takiplerde de tedaviye tam yanıt gelişebilir (234).

Çalışmamızda her iki grubun tedaviye anlamlı derecede yanıt verdiği bulundu. Ancak gruplar arasında tedavi yanıtları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. İzlemlerde HAMD-17 ölçek puanlarındaki düşüş her iki grup için de anlamlı idi. Yani her iki grubun da tedaviden yarar gördüğü söylenebilir. Fakat iki grup arasında HAMD-17 puanlarının düşüşü açısından bir fark bulunmadı. KBD grubunun başlangıç görüşmesi ve 1. görüşmesi arasında $11,05 \pm 9,86$ puanlık düşüş vardı. Başlangıç görüşmesi ve 2. görüşme arasında $16,16 \pm 9,43$ puanlık düşüş vardı. 1. görüşme ve 2. görüşme arasında $5,11 \pm 4,36$ puanlık bir düşüş vardı. KBOD grubunun başlangıç görüşmesi ve 1. görüşme arasında $8,75 \pm 6,92$ puanlık bir düşüş vardı. Başlangıç görüşmesi ve 2. görüşme arasında $14,79 \pm 8,48$ puanlık düşüş vardı. 1. görüşme ve 2. görüşme arasında $6,04 \pm 6,70$ puanlık bir düşüş vardı.

KBD hastalarında tedaviye yanıt vermezlik, karma depresif belirtilerde kötüleşme, antidepresanlara hızlı yanıt verme, mani ya da hipomaniye kayma görülebileceği bildirilmiştir (19,235). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte KBD grubunun başlangıç görüşmesi ile 1. görüşme arasındaki HAMD-17 puan ortalamalarındaki düşüş KBOD grubundan daha yüksekti. Bu KBD'da tedaviye hızlı yanıt verilebileceği bilgisiyle örtüşmekle birlikte anlamlı

çıkmamıştır. Çalışma verilerimiz değerlendirilirken çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda KBD tanısı alan hastalardan 1 hasta izlemde manik kayma yaşamıştır. Elde edilen bu veri KBD hastalarında AD tedaviyle manik-hipomanik kayma görülebileceği bilgisiyle örtüşmektedir. KBD tanısı alan hastaların takiplerinde yaklaşık %20 oranında BPB tanısı aldığı bildirilmiştir (207,208). Ancak çalışmamızın izlem süresi görece olarak kısadır, elde ettiğimiz bu veri uzun izlem çalışmalarının gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Yapılan araştırmalarda UD'a eşlik eden manik-hipomanik belirtilerin varlığında hastalık seyri ve tedavi yanıtlarında belirgin farklılıklar olabileceği ve karma belirtili depresif dönemlerin daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (5). Çalışmamızda KBD ve KBOD grupları arasında başlangıç ve izlem HAMD-17 puanları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Dolayısıyla KBD'da hastalığın daha şiddetli seyrettiğine dair bilgilerin aksine, benzer bir seyir olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda KBD ve KBOD grupları arasında YMDÖ ölçek puanlarının zaman içindeki değişimi açısından anlamlı farklılık bulundu. Farkın kaynağını oluşturan ölçümler incelendiğinde, başlangıç ve 1. görüşme puan ortalamaları arasında $1,39 \pm 0,30$ puanlık anlamlı bir düşüş vardı. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde KBD grubunun 1. görüşme YMDÖ puanları başlangıç görüşmesi YMDÖ puanlarından anlamlı olarak düşüktü. Yine 2. görüşme YMDÖ puanları başlangıç görüşmesi YMDÖ puanlarından anlamlı olarak düşüktü. KBD ve KBOD grupları karşılıklı olarak incelendiğinde başlangıç görüşmesi YMDÖ ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık vardı. KBD grubunun başlangıç YMDÖ ölçek puan ortalaması ($5,74 \pm 1,05$), KBOD grubunun başlangıç YMDÖ ölçek puan ortalamasından ($2,29 \pm 1,05$) anlamlı olarak daha yüksekti. Grupların 1. görüşme YMDÖ ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık vardı. KBD grubunun 1. görüşme YMDÖ ölçek puan ortalaması ($3,21 \pm 1,69$), KBOD grubunun başlangıç YMDÖ ölçek puan ortalamasından ($2,04 \pm 1,73$) anlamlı olarak daha yüksekti.

Elde ettiğimiz bu verilere göre beklendiği üzere KBD grubunun başlangıç YMDÖ puanları KBOD grubundan daha yüksekti yani hipomanik belirtileri daha fazla idi. Ancak KBD hastalarının izlemlerinde özellikle de erken dönem izlemlerinde ve toplam izlem sürecinde KBOD hastalarına oranla manik-hipomanik belirtilerindeki düzelme daha fazla olmuştur. Bu da KBD grubunun manik-hipomanik belirtilerinin AD tedavi ile hem daha hızlı azaldığını, hemde 3 aylık tedavi sürecinin sonunda daha fazla azaldığını düşündürmektedir. İleri düzey analizlerde bu farklılık kaybolmakla birlikte anlamlılık düzeyine yakın bir değer elde edildiği de göz önünde bulundurulmalıdır

(p=0,055).

Oysaki elde ettiğimiz bu veriler ilk bildirimlerin 1950'lerin sonunda gelmeye başladığı AD'a bağlı manik/hipomanik kaymaya dair bilgilerle çelişmektedir. Bu konuda yapılan ilk kontrollü çalışmada depresyon tedavisinde imipramin verilen hastaların bulguları incelenmiştir (197). Daha sonra yapılan araştırmalarda bu hastaların devam eden izlemlerinde BPB belirtilerinin sürdüğü iddia edilmiştir (198,199). Bazı araştırmacılar da aslında antidepresanlara bağlı hipomanik kayma olarak bildirilen hastaların yanlış tanı alan bipolar hastalar olabileceğini ifade etmiştir (200). Bunun yanı sıra antidepresanla tetiklenen manik/hipomanik kayma yaşayan hastaların aslında BPB tanısı alması gereken yanlış tanı alan UD hastaları mı olduğu, yoksa BPB'dan bağımsız saf bir AD yan etkisi mi olduğu konusu tartışmalıdır (199,201). Ancak yapılan bazı araştırmalar antidepresanlara bağlı manik/hipomanik kaymanın rastlantısal bir tedavi komplikasyonundan ziyade bipolar spektrum içinde yer alması gereken klinik bir fenomen olduğunu savunmaktadır (202).

Hagop Akiskal gibi uzmanlar tarafından duygudurum bozukluklarındaki mevcut sınıflandırmaların kapsamının dar olduğu, pek çok hastanın belirtilerinin karmaşıklığı ve zenginliği nedeniyle tanı dışı kaldığı eleştirileri sürmektedir. Bu sınıflandırmalara alternatif olarak duygu durum bozukluklarında bipolar spektrumu kavramı ve spektruma ek olarak birçok tanımlayıcı kategori önerilmektedir. Buna göre AD tedavisi sırasında bir manik veya hipomanik epizot gelişmişse bu hastalar bipolar bozukluk tip III olarak adlandırılmaktadır. Resmi tanı sistemlerinde yer alan tanı kriterlerine göre AD tedavisi sırasında bir manik veya hipomanik epizot gelişmişse tanı bipolar bozukluk değil madde ile tetiklenmiş duygudurum bozukluğudur. Buna katılmayan pek çok uzmana göre, bu hastalar bipolar spektrumda oldukları için manik veya hipomanik epizot geliştirmektedir. Hastalar spontan manik veya hipomanik epizot geçirip tanıları bipolar I veya bipolar II olana kadar geçen sürede hastalara bipolar III tanısının konulmasının daha uygun olacağı belirtilmekte, klinisyenlere bu hastaların AD monoterapisi için uygun hastalar olmadığını hatırlatması açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (209). DSM-5 ile gelen yeniliklerden biri de AD ile manik veya hipomanik kayma tablolarına yöneliktir. Eğer AD tedavi (ilaç veya elektrokonvülsif terapi) esnasında, tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendromal düzeyde tam bir mani veya hipomani dönemi ortaya çıkarsa, bu durum bipolar I veya bipolar II bozukluğu için yeterli bir kanıttır denmektedir (154).

Çalışmamızda araştırma grubunun manik-hipomanik belirtilerinin nasıl bir seyir izlediğini, birlikte seyredip seyretmediğini araştırmak için YMRS ve dHSL-32 ölçekleri arasında korelasyon

bakıldı, pozitif yönlü korelasyon saptandı. Buna göre hastaların tedavi ile manik-hipomanik belirtileri birlikte artıp azalmaktadır. Bu bilgi literatürdeki bilgilerle de uyumaktadır. Aynı çalışmada dHCL-32 ile HAMD ölçeği arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (219).



6. SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçlarına göre UD hastalarında KBD sıklığı azımsanmayacak düzeyde çıkmıştır. Çalışmamızda literatürdeki tanısal karmaşa göz önünde bulundurularak, eleştirilerin odak noktasında olan DSM-5 karma belirtili depresyon tanı kriterleri ve McIntyre ve arkadaşlarının (2015) geliştirdiği UD ve bipolar depresyonda KBD sıklığının belirlendiği araştırmada yer alan araştırma karma belirtili depresyon tanı kriterleri referans alınarak tarafımızca geliştirilen AKBDT ile araştırma grubunun KBD oranları belirlenmiştir (5). Bu çalışmada DSM-5 tanı kriterleri ile saptadığımız %13,3'lük KBD oranı literatür verileri ile uyumlu çıkmıştır. AKBDT uyguladığımızda ise bu oran %34,4'e çıkmaktadır. AKBDT kriterlerinin referans alındığı McIntyre ve arkadaşlarının (2015) araştırmasında araştırma tanı kriterlerine göre KBD oranı %26.0 olarak bulunmuştur (5), Perugi ve arkadaşlarının (2015) BRIDGE II-MIX Study araştırmasında araştırma tanı kriterlerine göre KBD oranı %29.1 olarak bulunmuştur, DSM-5 kriterleri tam olarak uygulandığında ise oran %7.5 olmaktadır (91). Bizim araştırmamızda bulunan oranın daha yüksek olması örneklem özellikleri ile ilişkili olabilir.

KBD ve KBOD gruplarının tedavi yanıtları incelendiğinde üç aylık izlem sonuçlarına göre her iki grubun tedavi yanıtları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İki grup da tedaviden belirgin yarar görmüş görünmektedir. Grupların HAMD-17 ölçeği ile değerlendirilen depresif belirtilerinde ve YMDÖ ile değerlendirilen karma (hipomanik) belirtilerinde anlamlı düzeyde düşüş olmuştur.

Burada bir noktaya dikkat çekmek gerekmektedir; gruplar arasında YMDÖ'deki düşüş birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında fark çıkmamakla birlikte anlamlılık düzeyine yakın bir değer elde edilmiştir ($p=0,055$). Post-hoc analizlerde KBD grubunun başlangıç ve 1. görüşme, başlangıç ve 2. görüşme YMDÖ puanlarındaki düşüş KBOD grubuna göre anlamlı düzeyde farklı çıkmıştır. Bu da KBD grubunun karma belirtilerinin AD'a hem daha hızlı yanıt verdiğini hem de tedavi sürecinin sonunda karma (hipomanik) belirtilerde daha fazla iyileşme olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü ve literatürde yeterince KBD ile ilgili araştırma olmadığı göz önüne alınca bu konuda daha büyük örneklem gruplarının dahil edildiği ileri düzey araştırmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

7. KAYNAKLAR

1. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jan;129(1):4–16.
2. Vieta E, Grunze H, Azorin JM, Fagiolini A. Phenomenology of manic episodes according to the presence or absence of depressive features as defined in DSM-5: Results from the IMPACT self-reported online survey. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:206–13.
3. Perugi G, Quaranta G, Dell’Osso L. The Significance of Mixed States in Depression and Mania. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(10):486-7.
4. Zimmerman M, Chelminski I, Young D, Dalrymple K, Martinez JH. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 mixed features specifier of major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;168:357–62.
5. McIntyre RS, Soczynska JK, Cha DS, Woldeyohannes HO, Dale RS, Alsuwaidan MT, et al. The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined “mixed feature specifier” in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *J Affect Disord*. 2015;172:259–64.
6. Liu X, Jiang K. Should major depressive disorder with mixed features be classified as a bipolar disorder? *Shanghai Arch psychiatry* 2014 Oct;26(5):294–6.
7. Özer S. Bipolar Bozuklukta Depresif Karma Durumlar. *Türkiye Klin Psikiyat - Özel Konular* 2013; 6(2):52–7.
8. Sato T, Bottlender R, Schröter A, Möller HJ. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar “depressive mixed state” as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(4):268–74.
9. Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord*. 2003;73(1–2):113–22.
10. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Fiorillo A, Bartoli L. Agitated “unipolar” major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):712–9.
11. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: Findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2009 Feb 1;166(2):173–81.
12. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to

- bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2011 Jan;168(1):40–8.
13. Malhi GS, Lampe L, Coulston CM, Tanious M, Bargh DM, Curran G, et al. Mixed state discrimination: A DSM problem that won't go away? *J Affect Disord* 2014 Apr;158:8–10.
 14. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Duygudurum Bozuklukları. In: Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri, çev ed: Bozkurt, Ali. 11th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2016; 347–86.
 15. Akiskal HS. Duygudurum Bozuklukları. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry, Cilt 2, çev.ed: Aydın H, Bozkurt A. 8th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007;1559–652.
 16. Yetkin S, Özgen F. Tarihsel bakış içinde depresyon. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg*. 2007;3(47):1–5.
 17. Öztürk O, Uluşahin A. Kişilik Bozuklukları. In: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 15th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018; 421–3.
 18. Stone MH. Duygudurum Bozukluklarının Tarihsel Yönleri. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. The American Psychiatric Publishing Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı, çev ed:Oral, T. 1st ed. İstanbul: Sigma Publishing; 2007; 3–16.
 19. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Yetişkinlerde Duygu Durumu Bozukluklarının Genel Özellikleri, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. In: Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. 3rd ed. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2013; 3–529.
 20. Burton R. Melankolinin Kısa Anatomisi. 1st ed. Bilir AK, editor. İstanbul: Maya Kitap; 2018; 7-16.
 21. Philippe Pinel [Internet]. Available from: %22Philippe Pinel.%22 Famous Scientists. famousscientists.org.. Web. 7/28/2019 %0A%3Cwww.famousscientists.org/philippe-pinel/%3E 20 Jun. 2016;
 22. Mental disorder -- Britannica Online Encyclopedia [Internet]. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://www.britannica.com/print/article/375345>
 23. Jansson Å. Mood disorders and the brain: Depression, melancholia, and the historiography of psychiatry. *Med Hist*. 2011 Jul;55(3):393–9.
 24. Altınbaş K, Tunç S, Yazar MS, Özçetinkaya S, Gülöksüz S, Oral ET. Kraepelin bugün yaşasaydı dikotomi varlığını sürdürüyor olur muydu? *Dusunen Adam*. 2011;24(4):321–30.
 25. Steinberg H, Himmerich H. Johann Christian August Heinroth (1773–1843): The First Professor of Psychiatry as a Psychotherapist. *J Relig Health*. 2012 Jun 2;51(2):256–68.

26. Sedler MJ. Falret's discovery: The origin of the concept of bipolar affective illness. *Am J Psychiatry*. 1983;140(9):1127–33.
27. Decker HS. The Psychiatric Works of Emil Kraepelin: A Many-Faceted Story of Modern Medicine. *J Hist Neurosci*. 2004 Sep;13(3):248–76.
28. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord*. 2001;67(1–3):229–40.
29. Ebert A, Bär KJ. Emil Kraepelin: A pioneer of scientific understanding of psychiatry and psychopharmacology. *Indian J Psychiatry*. 2010 Apr;52(2):191–2.
30. Hare E. The Two Manias: A Study of the Evolution of the Modern Concept of Mania. *Br J Psychiatry*. 1981;138(2):89–99.
31. Perris C, D'Elia G. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. IX. therapy and prognosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1966;194(1959):153–71.
32. Angst J, Perris C. The Nosology of Endogenous Depression Comparison of the Results of two Studies. *Int J Ment Health*. 1972 Mar 10;1(1–2):145–58.
33. Perris C. The distinction between unipolar and bipolar mood disorders. A 25-years perspective. *Encephale*. 1992 Jan;18:9–13.
34. Aydemir Ö, Şahinol EŞ, İçelli İ. Depresyonda bipolar – unipolar ayrımı: Kesitsel , karşılaştırmalı bir sınıflandırma çalışması. *Türkiye'de Psikiyatr*. 2007;9(2):71–8.
35. Akiskal HS. Validating 'hard' and 'soft' phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1–2):1–5.
36. Akiskal HS. [The bipolar spectrum: research and clinical perspectives]. *Encephale*. 1995 Dec; 21:3–11.
37. Akiskal HS, Hirschfeld RMA, Yerevanian BI. The Relationship of Personality to Affective Disorders: A Critical Review. *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Jul 1;40(7):801–10.
38. Klein M. Haset ve Şükran. Koçak O, Erten Y, editors. İstanbul: Metis Yayınları; 1998; 7–13.
39. Winer JA. Object relations in psychoanalytic theory. *Am J Psychiatry*. 1985;142(2):256–7.
40. Ünal B. Depresif kişiliklerle psikoterapide olumlu duyguların nesne ilişkisel incelenmesi. *Ayna Klin Psikol Derg*. 2015;2(3):14–28.
41. Arkar H. Beck'in depresyon modeli ve bilişsel terapisi. *Düşünen Adam*. 1992;5:37–40.
42. Wright JH, Borden J. Cognitive therapy of depression and anxiety. *Psychiatr Ann*. 1991 Jul 1;21(7):424–8.

43. Papageorgiou C, Wells A. Process and meta-cognitive dimensions of depressive and anxious thoughts and relationships with emotional intensity. *Clin Psychol Psychother.* 1999 May;6(2):156–62.
44. Yilmaz AE. Examination of the metacognitive model of depression in a Turkish university student sample. *Turk Psikiyat Derg.* 2016;27(2):1–9.
45. Wells A, Cartwright-Hatton S. A short form of the metacognitions questionnaire: properties of the MCQ-30. *Behav Res Ther.* 2004 Apr;42(4):385–96.
46. Wells A, Purdon C. Metacognition and cognitive-behaviour therapy: a special issue. *Clin Psychol Psychother.* 1999 May;6(2):71–2.
47. Köknel Ö. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 1st ed. İstanbul: Altın Kitaplar; 1989; sayfa no
48. Özmen M. Depresyonda Dinamik Nedenler. *Duygudurum bozuklukları dizisi.* 2001;1(6):283–7.
49. Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000; 1284–98.
50. Şahin E. İnsan Monoamin Oksidaz A ve B Enzimlerinin 3-Arilkumarin Türevleri ile İnhibisyonunun Araştırılması Elif Şahin Marmara Üniversitesi; 2016; 1-28,
51. Kırılı S. Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi. İstanbul: Roche; 2000.
52. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry.* 1998;44(3):151–62.
53. Lopez-Munoz F, Alamo C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr Pharm Des.* 2009 May 1;15(14):1563–86.
54. Montoya A, Bruins R, Katzman MA, Blier P. The noradrenergic paradox: Implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:541–57.
55. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klin Psikiyat.* 2002;Ek 4:11–8.
56. Dell’Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, serotonin and tryptophan. *Curr Pharm Des.* 2016;22(8):949–54.
57. Meltzer H. Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Dec;(8):25–31.
58. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin*

- Psychopharmacol. 1995 Jan;9 Suppl 4:41–5.
59. Grahame-Smith DG. Serotonin function in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1989;350:7–12.
 60. Cowen PJ. Serotonin receptor subtypes in depression: evidence from studies in neuroendocrine regulation. *Clin Neuropharmacol.* 1993;16(1 3):6-18.
 61. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR. Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry.* 1991 Nov;148(11):1518–25.
 62. Jørgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull.* 2007 Nov;54(4):266–88.
 63. Montgomery SA, Fineberg N. Is there a relationship between serotonin receptor subtypes and selectivity of response in specific psychiatric illnesses? *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Dec;(8):63–9.
 64. Uzbay T. Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klin Psikiyatr.* 2004;Ek 4:3–11.
 65. Huang D, Zhang L, Yang J qing, Luo Y, Cui T, Du T ting, et al. Evaluation on monoamine neurotransmitters changes in depression rats given with sertraline, meloxicam or/and caffeic acid. *Genes Dis.* 2019;6(2):167–75.
 66. Uzbay T. *Psikofarmakolojin Temelleri ve Deneysel Teknikler.* Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2004.
 67. Bourgeois JA, Hales RE, Young JS, Yudofsky SC. Duygudurum Bozukluğu. In: *Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatri için Kurul sınavları Hazırlık ve Gözden Geçirme Kılavuzu* Çev ed: Dilbaz, Nesrin. Ankara; 2014; 299–328.
 68. Redmond DEJ, Huang YH. II. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci.* 1979;25(26):2149–62.
 69. Ceylan ME. Depresyon etiolojisinde nörobiyolojik etkenler. *Düşünen Adam.* 2004;17(1):27–33.
 70. Kaya B, Kaya M. 1960’lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi, tarihsel bir bakış. *Klin Psikiyatr.* 2007;10(Ek 6):3–10.
 71. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *J Am Med Assoc.* 2003 Jun 18;289(23):3095–105.
 72. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry.* 1994 Jul;151(7):979–86.

73. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep*. 2018 Dec 12;8(1):2861-2.
74. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep 11;61(9):510–23.
75. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. *Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi*. Sivas: Dilek Matbaası; 1995; 15–20.
76. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jan 1;51(1):8–19.
77. Kılıç C. *Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları*. Ankara; 1998;
78. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: A systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004 Feb;49(2):124–38.
79. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Oct;62(10):1097–106.
80. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593–602.
81. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: A systematic review of the epidemiological literature. *Vol. 43, Psychological Medicine*. 2013; 471–81.
82. Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: Integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev*. 2008 Apr;115(2):291–313.
83. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull*. 2017;143(8):783–822.
84. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*. 2003;74(1):5–13.
85. Symonds C, Anderson IM. Unipolar depression and dysthymia. *Medicine (Baltimore)*.

2012 Nov;40(11):591–5.

86. Rueda MA. Depresión en la mujer. *Rev Colomb Cardiol*. 2018 Jan;25(Suppl 1):59–65.
87. González HM, Tarraf W, Whitfield KE, Vega WA. The epidemiology of major depression and ethnicity in the United States. *J Psychiatr Res*. 2010 Nov;44(15):1043–51.
88. Goodwin RD, Jakobi F, Bittner A, Wittchen H-U. Duygudurum Bozukluklarının Epidemiyolojisi. In: Stein D, Kupfer D, Schatzberg A, editors. *The American Psychiatric Publishing Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*, çev.ed:Oral, T. 1st ed. İstanbul: Sigma Publishing; 2007; 33–54.
89. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):336–46.
90. Vázquez GH, Lolich M, Cabrera C, Jokic R, Kolar D, Tondo L, et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018 Jan;225(June 2017):756–60.
91. Perugi G, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Reis J, et al. Mixed features in patients with a major depressive episode: The BRIDGE-II-MIX Study. *J Clin Psychiatry*. 2015 Mar;76(3):351–8.
92. Weibel S, Bertschy G. Mixed depression and DSM-5: A critical review. *Encephale*. 2016 Feb;42(1):90–8.
93. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry*. 2013 Jul 2;203(1):3–5.
94. Park YM. The mixed-features specifier of major depressive disorder in DSM-5: Is it practical? *Psychiatry Investig*. 2018 Nov 1;15(11):1009–10.
95. Verdolini N, Agius M, Ferranti L, Moretti P, Piselli M, Quartesan R. The state of the art of the DSM-5 “with mixed features” specifier. *Sci World J*. 2015;2015:1–7.
96. Özyurt BC, Deveci A. Manisa’da kırsal bir bölgedeki 15-49 yaş evli kadınlarda depresif belirti yaygınlığı ve aile içi şiddetle ilişkisi. *Turkish J Psychiatry*. 2010;21:1–7.
97. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *J Am Med Assoc*. 1996;276(4):293–9.
98. Miller LJ, Ghadiali NY, Larusso EM, Wahlen KJ, Avni-Barron O, Mittal L, et al. Bipolar Disorder in Women. *Health Care Women Int*. 2015 Apr 3;36(4):475–98.
99. Parial S. Bipolar disorder in women. *Indian J Psychiatry*. 2015;57(6):252-3.

- 100.**Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2003 Sep;26(3):595–620.
- 101.**Bräunig P, Sarkar R, Effenberger S, Schoofs N, Krüger S. Gender differences in psychotic bipolar mania. *Gend Med.* 2009 Jul;6(2):356–61.
- 102.**Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler LL, Kupka RW, Frye MA, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: A sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Oct;62(10):1089–96.
- 103.**Kessing L V. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117(3):216–24.
- 104.**Ertan T. Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatr Hast Sempozyum Dizisi. 2008;(62):25–30.
- 105.**Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the “kindling” hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(8):1243–51.
- 106.**Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(11):853–62.
- 107.**Wu M, Li JC, Yu CQ, Chen YP, Lyu J, Guo Y, et al. Gender differences in stressful life events and depression in Chinese adults aged 30-79 years. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2017 Nov 10;38(11):1449–53.
- 108.**Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Klinik Psikofarmakoloji El Kitabı.* Çev.ed:Bozkurt, Ali. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2010; 6: 55-6.
- 109.**Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(9):1445–52.
- 110.**Steiner M, Wheadon DE, Kreider MS. Antidepressant response to paroxetine by gender. In: Paper presented at the 146th annual meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco; 1993.
- 111.**Raskin A. Age-sex differences in response to antidepressant drugs. *J Nerv Ment Dis.* 1974 Aug;159(2):120–30.
- 112.**Davidson J, Pelton S. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res.* 1986;17(2):87–95.
- 113.**Fink G, Sumner BE, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. Sex steroid control of mood,

- mental state and memory. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998 Oct;25(10):764–75.
- 114.**Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen J. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: Relevance for mood, mental state and memory. *Behav Brain Res*. 1999 Nov 1;105(1):53–68.
- 115.**Rubinow DR, Schmidt PJ. Sex differences and the neurobiology of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jan 9;44(1):111–28.
- 116.**Seidler ZE, Dawes AJ, Rice SM, Oliffe JL, Dhillon HM. The role of masculinity in men’s help-seeking for depression: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2016;49:106–18.
- 117.**Bingöl O. Toplumsal cinsiyet olgusu ve Türkiye’de kadınlık. *KMÜ Sos ve Ekon Araştırmalar Derg*. 2014;16(Özel sayı 1):108–14.
- 118.**Jack DC. *Silencing the Self: Women and Depression*. Harvard Un. Cambridge, MA, US; 1991.
- 119.**Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34(1):119–38.
- 120.**Kaya B. Depresyon: Sosyo-ekonomik ve kültürel pencereden bakış. *Klin Psikiyatr*. 2007;10(Ek 6):11–20.
- 121.**Katon W, Kleinman A, Rosen G. Depression and somatization: a review. Part I. *Am J Med*. 1982;72(1):127–35.
- 122.**Westermeyer J. Psychiatric diagnosis across cultural boundaries. *Am J Psychiatry*. 1985 Jul;142(7):798–805.
- 123.**Önder E. Almanya’da yaşayan Türkler’de “göçmen olma”nın depresyon ve somatik semptomlar üzerine etkisi. *Kriz Derg*. 1999;7(2):25–9.
- 124.**Sayar K. *Psikiyatri ve Kültür*. İstanbul: İnsan Yayınları; 2000; 29–42.
- 125.**Van de Velde S, Bracke P, Levecque K. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med*. 2010;71(2):305–13.
- 126.**Öztürk O, Uluşahin A. Duygudurum Bozuklukları. In: *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 15th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018; 261–334.
- 127.**Tezcan AE. Majör Depresif Bozukluk. In: *Depresyonu Anlamak*. 1st ed. İstanbul: Sigma Publishing; 2013;17–34.
- 128.**Helvacı Çelik F, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk’ tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *J Contemp Med*. 2016;6(1):51–66.
- 129.**Kotan VO, Kotan Z, Aydın B, Kırılı S. The neurobehavioral cognitive status examination results in patients with depression. *Ankara Med J*. 2018;18(1):84–93.

- 130.**Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DHR. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 2006;8(1):40–6.
- 131.**Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *J Affect Disord.* 2014 Jan;152–154(1):19–27.
- 132.**Parlar M, Frewen PA, Oremus C, Lanius RA, McKinnon MC. Dissociative symptoms are associated with reduced neuropsychological performance in patients with recurrent depression and a history of trauma exposure. *Eur J Psychotraumatol.* 2016;7:29061.
- 133.**Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):996–1003.
- 134.**Basso MR, Bornstein RA. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology.* 1999;13(1):69–75.
- 135.**Stordal KI, Lundervold AJ, Egeland J, Mykletun A, Asbjørnsen A, Landrø NI, et al. Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nord J Psychiatry.* 2004;58(1):41–7.
- 136.**Lampe IK, Sitskoorn MM, Heeren TJ. Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Res.* 2004;125(2):73–9.
- 137.**Yavuz R. Depresyonun Kliniği. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu; 1999; 29–34.
- 138.**Taycan O, Özdemir A, Erdoğan Taycan S. Depresyon hastalarında aleksitimi ve bedenselleştirme: belirtileri bedensel nedenlere bağlama biçiminin rolü / Alexithymia and somatization in depressed patients: the role of the type of somatic symptom attribution. *Arch Neuropsychiatry.* 2017;54:99–104.
- 139.**Lipowski ZJ. Somatization: The concept and its clinical application. *Am J Psychiatry.* 1988;145(11):1358–68.
- 140.**Güleç H, Sayar K, Ozkorumak E. Somatic symptoms of depression | Depresyonda bedensel belirtiler. *Turk Psikiyatri Derg.* 2005;16(2):90–6.
- 141.**Turkcapar H. Melankolili Depresyon. *Klin Psikiyatr.* 2004;Ek 1:20–31.
- 142.**Mizushima J, Sakurai H, Mizuno Y, Shinfuku M, Tani H, Yoshida K, et al. Melancholic and reactive depression: A reappraisal of old categories. *BMC Psychiatry.* 2013;13:311-2.

143. Aydemir O. On the presence of subtypes of depression /Depresyon alt tiplerinin varlığı üzerine. *Türkiye Klin J Int Med Sci.* 2007;3:29-30.
144. Parker G. Classifying depression: Should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry.* 2000;157:1195–203.
145. Mete HE. Kronik hastalık ve depresyon. *Klin Psikiyatr.* 2008;11(Ek 3):3–18.
146. Sertöz ÖÖ, Mete HE. Bedensel hastalıklarda depresyon. *Klin Psikiyatr.* 2004;Ek 2:63–9.
147. Arıkan Z, Kuruoğlu AÇ, Eltutan H, Işık E. Alkol bağımlılığı ve depresyon. *Düşünen Adam.* 2000;3:217–21.
148. Gülseren Ş. Depresyon ve anksiyete. *Klin Psikiyatr.* 2004;Ek 1:5–13.
149. Sato T, Sakado K, Nishioka K, Uehara T, Sato S, Kasahara Y. The relationship of DSM-III-R personality disorder to clinical variables in patients with major depression: possible difference between personality disorder clusters. *Psychiatry Clinical Neurosci.* 1996 Jun;50(3):95–100.
150. Rost F, Luyten P, Fearon P, Fonagy P. Personality and outcome in individuals with treatment-resistant depression—Exploring differential treatment effects in the Tavistock Adult Depression Study (TADS). *J Consult Clin Psychol.* 2019 May;87(5):433–45.
151. Pelissolo A, Corruble E. Personality factors in depressive disorders: contribution of the psychobiologic model developed by Cloninger. *Encephale.* 28(4):363–73.
152. Yazıcı O. Distimi. *Klin Psikiyatr.* 2004;Ek 2:54–62.
153. Fils JM, Penick EC, Nickel EJ, Othmer E, DeSouza C, Gabrielli WF, et al. Minor versus major depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010 Feb 18;12(1): sayfa no
154. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı'ndan, çev. Köroğlu E. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2014; 91–114.
155. Aydemir Ö. Atipik depresyon. *Klin Psikiyatr.* 2004;Ek 2:49–53.
156. Baytunca MB, Aydın R, Erermiş S. Bipolar bozukluğun genetik altyapısı /Genetic basis of bipolar disorder. *J Pediatr Reserch.* 2014;1(2):49–53.
157. Wals M, Os J van, Reichart CG, Hillegers MHJ, Ormel J, Verhulst FC, et al. Multiple dimensions of familial psychopathology affect risk of mood disorder in children of bipolar parents. *Am J Med Genet.* 2004 May 15;127B(1):35–41.
158. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry.* 1982 Oct;39(10):1157–67.
159. Neuman RJ, Geller B, Rice JP, Todd RD. Increased prevalence and earlier onset of mood

- disorders among relatives of prepubertal versus adult probands. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Apr;36(4):466–73.
- 160.**Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry*. 1997 Aug;42(6):623–31.
- 161.**Coskun M, Zoroğlu SS, Öztürk M. Pediatrik bipolar bozukluk etiyolojisinde genetik ve nörobiyolojik faktörler. *Klin Psikofarmakol Bülteni-Bulletin Clin Psychopharmacol*. 2010 Jan 4;20(1):101–8.
- 162.**Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar disorder. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(3):307–39.
- 163.**Arısoy Ö. Psikiyatrik genetik. *Düşünen Adam*. 2004;17(2):109–25.
- 164.**Vahip S. Bipolar depresyon. *Klin Psikiyatr*. 2004;Ek 1:41–4.
- 165.**Leibenluft E. Women with bipolar illness: Clinical and research issues. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):163–73.
- 166.**Gultekin B, Kesebir S, Tamam L. Bipolar disorder in Turkey: A review. *Psikiyatr Guncel Yaklasimler - Curr Approaches Psychiatry*. 2014;6(2):199–209.
- 167.**Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. New York: Oxford University Press; 2007; 2:
- 168.**Beauchaine TP. Taxometrics and developmental psychopathology. *Dev Psychopathol*. 2003;15(3):501–27.
- 169.**Sorias S. Overcoming the limitations of the descriptive and categorical approaches in psychiatric diagnosis: A proposal based on bayesian networks. *Turk Psikiyatr Derg*. 2015;26(1):1–12.
- 170.**Rosch E, Lloyd B. Principles of categorization. *Cogn Categ*. 1978;27–48.
- 171.**Klein DN, Riso LP. Psychiatric disorders: Problems of boundaries and comorbidity. In: Costello CG, editor. *Basic Issues in Psychopathology*. New York: Guilford Press; 1993; 19–66.
- 172.**American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013; 13-4.
- 173.**Morrison J. Duygudurum Bozuklukları. In: *DSM-5’i Kolaylaştıran “Klinisyenler İçin Tanı Rehberi”*, çev ed: Şahin, M. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016; 108–70.
- 174.**Örsel S. Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klin Psikiyatr*. 2004; 4:17–24.
- 175.**Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian

- Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540–60.
- 176.**Ceylan ME, Yazan B. Depresyonun biyolojik tedavileri. *Psikiyatr Dünyası*. 1998;2:60–7.
- 177.**Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009 Oct;117(1):26–43.
- 178.**Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: Systematic review and meta-analyses of controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(2):1–13.
- 179.**Borges S, Chen Y-F, Laughren TP, Temple R, Patel HD, David PA, et al. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry*. 2014 Mar 15;75(3):205–14.
- 180.**Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Feb;35(1):75–6.
- 181.**Duran A. Depresyon tedavisinde hastaya yaklaşım, farmakoterapi prensipleri, trisiklik ve tetrasiklik antidepressanlar, SSRI'lar ve SNRI'ler. In: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. 1999; 93–106.
- 182.**Depression in adults: treatment and management: NICE guideline short version. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2018;
- 183.**The University of South Florida, Florida Medicaid Drug Therapy Management Program sponsored by the Florida Agency for Health Care Administration. 2018;
- 184.**Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders: Current evidence and future research directions. Vol. 28, *CNS Drugs*. 2014; 601–9.
- 185.**Romera I, Pérez V, Menchón JM, Schacht A, Papen R, Neuhauser D, et al. Early switch strategy in patients with major depressive disorder: A double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Aug;32(4):479–86.
- 186.**Nakajima S, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Hirano J, Yagihashi T, et al. Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of

- depression?: A randomized open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Dec 1;35(8):1983–9.
- 187.**Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, McIntyre RS. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives. *Psychother Psychosom*. 2014;83(2):70–88.
- 188.**Freeman MP, McKinney A, Bradshaw M, Al. E. The triple reuptake inhibitor antidepressant effects (triade) trial: Amitifadine for the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2013;Conference(var. pagings):370–1.
- 189.**Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, Henley DB, Case M, Watson SB, et al. An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2009 Mar;70(3):387–96.
- 190.**Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 2009 Aug;23(8):627–47.
- 191.**Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;63(7):699–704.
- 192.**Zhou X, Ravindran A V, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015 Apr 22;76(4):487-98.
- 193.**Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, Fava M, Goldberg JF, Keck PE, et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr*. 2017;22:203–19.
- 194.**Suppes T, Silva R, Cucchiaro J, Mao Y, Targum S, Streicher C, et al. Lurasidone for the treatment of major depressive disorder with mixed features: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2016 Apr 1;173(4):400–7.
- 195.**Swann AC, Fava M, Tsai J, Mao Y, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone for major depressive disorder with mixed features and irritability: A post-hoc analysis. *CNS Spectr*. 2017;22(2):228–35.
- 196.**Patkar A, Gilmer W, Pae C un, Vöhringer PA, Ziffra M, Pirok E, et al. A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS One*. 2012;7(4):347-57.
- 197.**Bali JRB, Kiloh LG. A controlled trial of imipramine in treatment of depressive states. *Br Med J*. 1959 Nov 21;2(5159):1052–5.
- 198.**Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, et al.

- Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): A systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord.* 2003;73:65–74.
- 199.** Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord.* 1983;5(2):115–28.
- 200.** Chun BJDH, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: Suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord.* 2004 Feb;6:32–42.
- 201.** Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, Vázquez GH, Marangoni C, Serra G, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. *J Affect Disord.* 2013;148:129–35.
- 202.** Dumlu K, Orhon Z, Özerdem A, Tural Ü, Ulaş H, Tunca Z. Treatment-induced manic switch in the course of unipolar depression can predict bipolarity: Cluster analysis based evidence. *J Affect Disord.* 2011 Nov;134(1–3):91–101.
- 203.** Sani G, Napoletano F, Vöhringer PA, Sullivan M, Simonetti A, Koukopoulos A, et al. Mixed depression: Clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother Psychosom.* 2014;83(4):213–21.
- 204.** Greden JF. Antidepressant maintenance medications: When to discontinue and how to stop. *J Clin Psychiatry.* 1993 Aug;54(8 SUPPL.):39–45.
- 205.** Zis AP, Goodwin FK. Major affective disorder as a recurrent illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1979;36:835–9.
- 206.** Suppes T, Ostacher M. Mixed features in major depressive disorder: Diagnoses and treatments. *CNS Spectr.* 2017;22:155–60.
- 207.** McIntyre RS, Mansur RB, Lee Y. A pragmatic approach to the diagnosis and treatment of mixed features in adults with mood disorders. *CNS Spectr.* 2016;21:28–32.
- 208.** Fiedorowicz JG, Endicott J, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH. Course of illness following prospectively observed mania or hypomania in individuals presenting with unipolar depression. *Bipolar Disord.* 2012;14(6):664–71.
- 209.** Stahl SM. Duygudurum Bozuklukları. In: Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, çev ed: Alkın, T. 4th ed. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2015; 237–83.
- 210.** Sani G, Vöhringer PA, Barroilhet SA, Koukopoulos AE, Ghaemi SN. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): An International Mood Network (IMN) validation study of a new mixed mood rating scale. *J Affect Disord.* 2018;232:9–16.
- 211.** Aydemir Ö, Köroğlu E. Klinik Görüşmeler. In: Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. 3rd ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007; 383–5.

- 212.Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Derg.* 1999;12(4):233–6.
- 213.Brancati GE, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? *J Psychiatr Res [Internet].* February 2019;115:151–7.
- 214.Aydemir Ö, Köroğlu E. Klinik Ölçekler. In: *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* 3rd ed. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007; 109-20, 248-52.
- 215.Aydemir Ö, Deveci A, İçelli İ. Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Psychiatry in Türkiye.* 2006;8(1):18–21.
- 216.Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Derg.* 1996;4(4):251–9.
- 217.Karadağ F, Oral T, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Turk Psikiyatri Derg.* 2001;13(2):107–14.
- 218.Vahip S, Aydemir Ö, Akkaya C, Altınbaş K, Kora K, Sücüllüoğlu Dikici D, et al. Reliability and validity study of the Turkish version of Hypomania Checklist-32-Revised. *Turk Psikiyatr Derg.* 2017;28(2):117–23.
- 219.Altınbas K, Ozerdem A, Prieto ML, Fuentes ME, Yalin N, Ersoy Z, et al. A multinational study to pilot the modified Hypomania Checklist (mHCL) in the assessment of mixed depression. *J Affect Disord.* 2014;152–154:478–82.
- 220.George D, Mallery M. *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference,* 17.0 update. 10a ed. Boston: Pearson; 2010.
- 221.Çilli AS, Kaya N, Özkan İ, Kucur R. Ev kadınlarında ve çalışan evli kadınlarda psikolojik belirtilerin karşılaştırılması. *Genel Tıp Derg.* 2004;14(1):1–5.
- 222.Monasevic M, Mattia M, Finozzi E, Fonte R, Biscaldi R. The psychosocial problems in a population of emigrant Italian workers. *G Ital Med Lav.* 1993;15:109–15.
- 223.Hawton K, Fagg J, McKeown SP. Alcoholism, alcohol and attempted suicide. *Alcohol Alcohol.* 1989;24(1):3–9.
- 224.Sümeyye M, Onaran Öİ, İlbak A, Atasoy H, Teloğlu EŞ, Torun P, et al. Alkol tüketim kültürü ve alkol araştırmaları ile alkol kontrol politikaları konusunda görüşler: nitel bir araştırma. *Addicta Turkish J Addict.* 2018;5(3):473–505.
- 225.George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Burns C, Kose S, et al. Vagus nerve

- stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(1):63–74.
- 226.**Loo CK, Mitchell PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord.* 2005;88(3):255–67.
- 227.**Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med.* 2008;5(2):45-6.
- 228.**Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient- level meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(1):47–53.
- 229.**Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: Synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(6):572–9.
- 230.**Anderson I, Ferrier I, Baldwin R, Cowen P, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008 Jun 15;22(4):343–96.
- 231.**Khan A, Bhat A, Kolts R, Thase ME, Brown W. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther.* 2010;16:217–26.
- 232.**Taylor D, Paton C, Kapur S. Depresyon ve Anksiyete. In: Maudsley Psikiyatride Reçeteleme Rehberi, çev ed: Üçok, A. 12th ed. İstanbul; 2017; 231–352.
- 233.**Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A, et al. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: A secondary analysis of data from the genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP) study. *J Clin Psychiatry.* 2011 Nov;72(11):1478–84.
- 234.**Posternak MA, Baer L, Nierenberg AA, Fava M. Response rates to fluoxetine in subjects who initially show no improvement. *J Clin Psychiatry.* 2011 Jul;72(7):949–54.
- 235.**Benazzi F. Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients. *Compr Psychiatry.* 2001;42(2):139–43.

8. EKLER

EK-1: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 18920478-050.01.04-E.42402
Konu : Başvuru İncelemesi

15.04.2016

Sayın Doç.Dr. Kürşat ALTINBAŞ

Yürüttüçülüğünü yapmış olduğunuz "Unipolar Depresyon Tanısı Olan Hastalarda Karma Belirti Sıklığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması" başlıklı 2011-KAEK-27/2016-E.28552 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 13/04/2016 tarih ve 07-10 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi : 13.04.2016 14:00
Karar No : 2016-07

Karar-10) 2011-KAEK-27/2016-E.28552 no'lu araştırma ile ilgili olarak, proje araştırmacılarından Arş. Gör. Dr. Semra AKSOY'un sunumunun dinlenmesinin ve raportörün hazırladığı değerlendirilmenin okunması sonrasında yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR.**" kararı verilmiştir.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR
Başkan


15.04.2016 Sekreter : Faize OTURAN

Not: 5070 sayılı elektronik imza kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Faize OTURAN
Sekreter

EK-2: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 09.09.2019
OTURUM	: 10
SAAT	: 13:00

19/10/35	<p>Karar: Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Kürşat ALTINBAŞ'ın yürütücüsü olduğu ve ilgili kurumun Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.04.2016 tarih, 07 nolu oturum ve 10 sayılı kararı ile onaylanan “Unipolar Depresyon Hastalarında Karma Belirti Sığığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması” başlıklı çalışmanın yürütücülüğünün Üniversitemiz Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr.Üyesi Alpaslan CANSIZ'a devredilmesinin uygun olduğuna</p> <p style="text-align: center;">Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
----------	---

EK-3: Gönüllü Bilgilendirme Formu



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU					
Doküman:	Form-11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	23 / 01 / 2012

Çalışmanın adı: Unipolar Depresyon Tanısı Olan Hastalarda Karma Belirti Sıklığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması

Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Doç. Dr. Kürşat Altınbaş; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. +90 286 220 0205

Araş. Gör. Dr. Semra Aksoy ; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 90 286 220 0205

Araştırmanın amacı ve kısa özeti:

Depresyon ülkemizde ve dünyada en sık karşılaştığımız psikiyatrik bozuklukların başında gelmektedir. Öyle ki yeti yitimine neden olan ilk sıra psikiyatrik hastalıktır diyebiliriz. Tüm dünyada yaklaşık 350 milyon kişi depresyondan muzdariptir. Depresyon genellikle mutsuzluk, hayattan zevk alamama, isteksizlik, değersizlik ve suçluluk düşünceleri, uyku ve iştah değişiklikleri, dikkat ve konsantrasyonda bozulma, yorgunluk, halsizlik şikayetlerinin bir kısmının birlikte görüldüğü bir durumdur. Tekrarlayıcı olduğunda kişilerin günlük yaşamlarında, iş ve kişiler arası ilişkilerinde ciddi aksaklıklara neden olmaktadır. Karma belirtilerse depresyon esnasında ortaya çıkan; duygusal anlamda yükseklik hissi, benlik saygısında artış, konuşma miktarı ve isteğinde artış, düşüncelerde hızlanma, yapılmak istenen davranışlara yönelik isteğin artması, riskli davranışlarda bulunma, uyku gereksiniminde azalma gibi belirtilerdir. Yapılan araştırmalarda karma belirtilerin varlığında depresyon tedavi yanıtları ve hastalığın seyrinde değişiklikler olabilmektedir.

Biz bu çalışma ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuruda bulunan ve depresyon tanısı alan hastalarda karma belirtilerin sıklığını ve tedavi yanıtlarını saptamayı amaçlıyoruz.

Bu araştırma için neden siz seçildiniz?

Çalışmamız kliniğimize başvuran ve Unipolar depresyon tanısı alan hastalarda yapılacaktır. Siz de Unipolar depresyon tanısı aldığınız için seçildiniz.

Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Hayır

Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Görüşmeci tarafından SCID-I, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Young Mani Ölçeği doldurularak hastalık belirtileri ve şiddeti sorgulanacak ve hipomanik belirtilerin sorgulandığı dHSL-32 ölçeğini doldurulmanız istenecektir. Bu işlemlerin hepsinin yaklaşık 50 dk. sürmesi öngörülmektedir.

Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?

Zarar vermeyecek ve olumsuz riski yoktur.

Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?

Biz bu araştırma ile depresyon tanısı alan hastalarda karma belirtilerin sıklığını ve tedavi yanıtlarını saptamayı amaçlıyoruz. Bu sayede tanı ve tedavi planı daha uygun bir şekilde yapılabilecektir.

Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?

Hayır

Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Bilgileriniz tarafımızca muhafaza edilecek ve çalışma hariç hiçbir yerde kullanılmayacaktır. Herhangi bir kurum veya şahısla paylaşılmayacaktır.

Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Talebiniz doğrultusunda bilgi verilecektir.

Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Sonuçlarla bilim dünyasına katkı yapan bilimsel bir çalışma gerçekleşecek.

Daha ayrıntılı bilgi için,

Araş. Gör. Dr. Semra Aksoy'dan bilgi alabilirsiniz

Teşekkür: Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

Bu Bilgilendirme Formu Sizde Kalacaktır. Araştırmaya Katılmak İsterseniz Aşağıda Yer Alan Onam Formunu İmzalamanız Gerekmektedir.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı: Unipolar Depresyon Tanısı Olan Hastalarda Karma Belirti Sıklığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması
--

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i>		

Adı / Soyadı:

İmza:

Tarih:

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: : Unipolar Depresyon Tanısı Olan Hastalarda Karma Belirti Sıklığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması

GÖNÜLLÜNÜN ADI: _____

Depresyon ülkemizde ve dünyada en sık karşılaşılan psikiyatrik bozuklukların başında gelmektedir. Öyle ki yeti yitimine neden olan ilk sıra psikiyatrik hastalıktır denebilir. Tüm dünyada yaklaşık 350 milyon kişi depresyondan muzdariptir. Depresyon genellikle mutsuzluk, hayattan zevk alamama, isteksizlik, değersizlik ve suçluluk düşünceleri, uyku ve iştah değişiklikleri, dikkat ve konsantrasyonda bozulma, yorgunluk, halsizlik şikayetlerinin bir kısmının birlikte görüldüğü bir durumdur. Tekrarlayıcı olduğunda kişilerin günlük yaşamlarında, iş ve kişiler arası ilişkilerinde ciddi aksaklıklara neden olmaktadır. Karma belirtilerse depresyon esnasında ortaya çıkan; duygusal anlamda yükseklik hissi, benlik saygısında artış, konuşma miktarı ve isteğinde artış, düşüncelerde hızlanma, yapılmak istenen davranışlara yönelik isteğin artması, riskli davranışlarda bulunma, uyku gereksiniminde azalma gibi belirtilerdir. Yapılan araştırmalarda karma belirtilerin varlığında depresyon tedavi yanıtları ve hastalığın seyrinde değişiklikler olabildiği gösterilmiştir.

Biz bu çalışma ile Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuruda bulunan ve depresyon tanısı alan hastalarda karma belirtilerin sıklığını ve tedavi yanıtlarını saptamayı amaçlıyoruz.

Görüşmeci tarafından SCID-I, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Young Mani Ölçeği doldurularak hastalık belirtileri ve şiddeti sorgulanacak ve hipomanik belirtilerin sorgulandığı dHSL-32 ölçeğini doldurulmanız istenecektir. Bu işlemlerin hepsinin yaklaşık 50 dk. sürmesi öngörülmektedir.

Yukarıda açıklanan çalışma esnasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin şahsıma aşağıda belirtilen risk ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem, kabul görmüş olduğum tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu araştırmacı veya destekleyen kuruluş, almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan şahsımı çalışma kapsamından çıkarabilir. Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir gönüllü katılımcı olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirdiğinde Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ (Tel No 04143444444-4127) ile bağlantı kurmam yeterli olacaktır:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ'a ulaştırılacaktır. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katıldığım için zarar görürsem, ihtiyaç duyacağım tıbbi bakım, sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirilecektir. Masraflarım Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Helsinki Deklarasyonuna uygunluk onayı bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı. Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularına tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığım ya

da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu çalışmada yer almayı gönüllü olarak kabul ediyorum. Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Hastanın Adı-İmzası

Tarih

Sorumlu Araştırmacı Adı-İmzası
Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ _____

Tarih

Tanığın Adı-İmzası

Tarih



EK-4: Sosyodemografik Veri Formu

Tarih:

Ad Soyad:

Yaş:

Cinsiyet:

Medeni Hali:

Eğitim Durumu:

İkamet: () Kırsal () Kentsel

Çalışma Durumu: () Çalışıyor () Çalışmıyor () Ev Hanımı

İlk Psikiyatrik Hastalık Yaşı:

Toplam Geçirilmiş Depresyon:

Psikiyatrik Yatış Öyküsü: () Var () Yok

Varsa Kaç Kez Yatış Olmuş:

Mevcut Hastalığın Süresi:

Ailede Psikiyatrik Hastalık: () Var () Yok

Varsa Kaçınıcı Derece Akraba:

Fiziksel Hastalık: () Var () Yok

Psikiyatri Dışı Kullandığı İlaçlar: () Var () Yok

Sigara Kullanımı: () Var () Yok

İlk Kez Sigara Kullanım Yaşı:

Alkol Kullanımı: () Var () Yok

İlk Kez Alkol Kullanım Yaşı:

Madde Kullanımı: () Var () Yok

İlk Kez Madde Kullanım Yaşı:

HAMD-17 PUANI: ()Başlangıç viziti ()1. vizit ()2. vizit

YMDÖ PUANI: ()Başlangıç viziti ()1. Vizit ()2. vizit

dHCL-32 PUANI: ()Başlangıç viziti ()1. Vizit ()2. vizit

EK-5: Dsm-5 Unipolar Depresyonda Karma Belirti Kriterleri

1. Kabarmış, coşkulu, taşkın duygudurum
2. Benlik saygısında artma ya da büyüklük düşünceleri
3. Her zamankinden fazla konuşma ya da konuşmaya tutulma
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin yarışması
5. İçsel güçte ya da amaca yönelik davranışlarda artma
6. Kötü sonuçlar doğurabilecek aktivitelere daha fazla katılma
7. Uyku ihtiyacının azalması



EK-6: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

İsim: _____

Tarih: _____

- 1) **Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**
 - 0- Yok
 - 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
 - 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
 - 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
 - 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.
- 2) **Suçluluk duyguları**
 - 0- Yok
 - 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
 - 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
 - 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
 - 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
- 3) **İntihar**
 - 0- Yok
 - 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
 - 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
 - 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
 - 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)
- 4) **Uykuya dalamamak**
 - 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
 - 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
 - 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
- 5) **Geceyarısı uyanmak**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
 - 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)
- 6) **Sabah erken uyanmak**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
 - 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
- 7) **Çalışma ve aktiviteler**
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
 - 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
 - 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
 - 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)
- 8) **Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)**
 - 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
 - 1- Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
 - 2- Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
 - 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

0- Yok

1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete

0- Herhangi bir sorunu yok.

1- Subjektif gerilim ve irritabilite.

2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.

3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

0- Yok

1- Hafif

2- İlimli

3- Şiddetli

4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

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

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

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

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

0- Yok

1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

0- Yok

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

2- Herhangi bir kesin şikayet 2 punla değerlendirilir.

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

0- Yok

1- Hafif

2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

0- Yok

1- Kuruntulu.

2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.

3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

4- Hipokondriak delüzyonlar.

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

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0- Kilo kaybı yok.

1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.

1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

EK-7: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeceye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. İşbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor

4. Tehdide varacak derecede talepkar

6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç

8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması

3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj

4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor

3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-8: Değiştirilmiş Hipomani Soru Listesi-32

Değiştirilmiş Hipomani Soru Listesi-32

Yenilenmiş 1. sürüm - Türkçe

(dHSL-32-R1 Soru Listesi-Türkçe)

Kişisel ayrıntılar:

Yaş

Merkez

Erkek Bayan

Numara

Enerji, aktivite ve duygudurum

Herkes, yaşamlarının farklı zamanlarında **enerji, aktivite ve duygudurumunda** değişiklikler veya dalgalanmalar yaşar (“canlı / yüksek dönemler ve çökkün dönemler” veya “inişler ve çıkışlar”). Bu anketin amacı “canlı / yüksek” dönemlerin özelliklerini değerlendirmektir.

1) Her şeyden önce, her zamanki durumunuza göre bugün kendinizi nasıl hissediyorsunuz?
(Lütfen aşağıdakilerden yalnızca BİRİNİ işaretleyin)

Her zamankinden çok daha kötü	Her zamankinden daha kötü	Her zamankinden birazcık daha kötü	Her zamankinden ne daha iyi ne daha kötü	Her zamankinden birazcık daha iyi	Her zamankinden daha iyi	Her zamankinden çok daha iyi
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) Başka insanlarla karşılaştırıldığında genellikle nasılsınız?

Bugün nasıl hissettiğinizden bağımsız olarak lütfen bize başka insanlarla karşılaştırdığımızda normal olarak nasıl olduğunuzu, aşağıdaki ifadelerden hangisinin sizi en iyi tanımladığını işaretleyerek söyleyiniz.

Başka insanlara kıyasla benim aktivite, enerji ve duygudurum düzeyim...
(Lütfen aşağıdakilerden yalnızca BİRİNİ işaretleyiniz)

... daima oldukça
 dengeli ve düzdür

... genellikle
 yüksektir

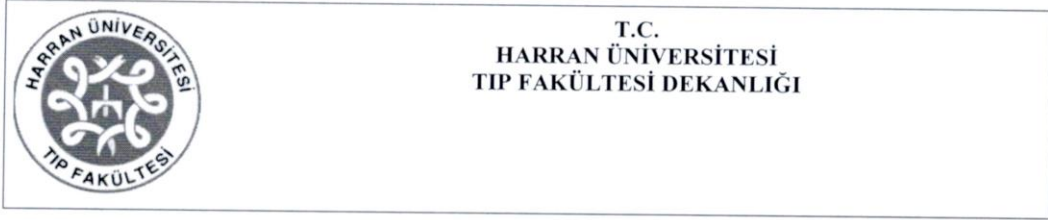
... genellikle
 düşüktür

... tekrarlayıcı olarak yükseklik
 ve düşüklük dönemleri gösterir

3) **Son iki haftadır kendinizi nasıl hissediyordunuz?**

Böyle bir durumda:

	Evet	Hayır
1.Daha az uykuya ihtiyacım olur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Daha enerjik ve daha aktif hissedirim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Daha fazla kendime güvenliyim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.İşimden daha fazla hoşlanırım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.Daha sosyalim (daha fazla telefon konuşmaları yapar, daha fazla dışarı çıkarım)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.Daha çok gezmek isterim ve gezerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.Daha hızlı araba sürme eğilimim olur veya sürerken daha fazla risk alırım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.Daha fazla/çok fazla para harcarım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.Gündelik hayatımda daha fazla risk alırım (işimde ve/veya diğer aktivitelerimde)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.Fiziksel olarak daha aktifim (spor vs.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.Daha fazla aktiviteler veya projeler planlarım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.Daha fazla fikirlerim olur, daha yaratıcıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.Daha az utangaç veya tutuk olurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.Daha renkli ve gösterişli elbiseler giyer/makyaj yaparım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.Daha fazla insanla buluşmayı isterim veya gerçekten buluşurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.Daha fazla seksle ilgilenirim ve/veya artmış cinsel arzularım vardır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.Daha fazla işveli ve/veya cinsel yönden daha aktifim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.Daha fazla konuşurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.Daha hızlı düşünürüm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.Konuşurken daha fazla şakalar ya da kelime oyunları yaparım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.Dikkatim daha kolay dağılır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.Pek çok yeni şeyle ilgilenirim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.Düşüncelerim konudan konuya sıçrar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24.Herşeyi daha hızlı ve/veya daha kolay yaparım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.Daha fazla sabırsızım ve/veya daha kolay sinirlenirim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.Başkaları için tüketici veya sinirlendirici olabilirim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.Daha fazla ağız kavgasına/tartışmaya girerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28.Duygudurumum daha yüksek, daha iyimserdir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.Daha fazla...		
i. çay içerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii. kahve içerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30.Daha fazla sigara içerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31.Daha fazla alkollü içki içerim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32.Daha fazla hap alırım (uyku verici, yatıştırıcı, uyarıcı...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin
T.C. :12856708276
Adı, Soyadı : Semra AKSOY ŞEYHANLI
Anabilim Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Tezin Adı :Unipolar Depresyon Tanısı Olan Hastalarda Karma Belirti Sıklığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen ‘Unipolar Depresyon Tanısı Olan Hastalarda Karma Belirti Sıklığı ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi: 3 Aylık İzlem Çalışması’ çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 71 sayfalık kısmına ilişkin, 02/09/2019 tarihinde danışmanım tarafından “TURNITIN” adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %11’dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aştığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 02/09/2019

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin
Adı-Soyadı: Semra AKSOY ŞEYHANLI

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 02/09/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Alparslan CANSIZ

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25’ten yüksek olmamalıdır.

UNİPOLAR DEPRESYON
TANISI OLAN HASTALARDA
KARMA BELİRTİ SIKLIĞI VE
TEDAVİ YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİ: 3 AYLIK
İZLEM ÇALIŞMASI

Yazar Semra Aksoy Şeyhanlı

Gönderim Tarihi: 02-Eyl-2019 10:18AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1166174308

Dosya adı: TEZ-KARMA BELİRTİİLİİ DEPRESYON 02,09,2019 - tez savunmasÄ± iÃŞin basÄ±ma giden -
Kopya.docx (521.56K)

Kelime sayısı: 22237

Karakter sayısı: 147874

UNİPOLAR DEPRESYON TANISI OLAN HASTALARDA KARMA BELİRTİ SIKLIĞI VE TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ: 3 AYLIK İZLEM ÇALIŞMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **7**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **6**

YAYINLAR

% **7**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.phdernegi.org İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	KIRPINAR, İsmet and ORAL, Meltem. "Yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarında işlevselliğin genel değerlendirilmesi ve ilişkili etkenler: Geriye dönük bir çalışma", Esform Ofset, 2012. Yayın	<% 1
7	halksagligiokulu.org	<% 1

8	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
11	www.msxlabs.org İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.noropsikiyatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.tuberktoraks.org İnternet Kaynağı	<% 1
14	Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
15	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
16	ÜNAL, Beyza. "Depresif Kişiliklerle Psikoterapide Olumlu Duyguların Nesne İlişkisel İncelenmesi". ODTÜ Psikoloji Bölümü. 2015.	<% 1
17	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	Submitted to Marmara University	<% 1

19	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
20	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
21	www.psikofarmakoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
22	Submitted to Ordu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
23	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<% 1
24	kliniktipdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
25	www.geneltip.org İnternet Kaynağı	<% 1
26	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<% 1
27	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	SACARÇELİK, Gülhezal, TÜRKÇAN, Ahmet, ÇUVELİ, Hülya and YEŞİLBAŞ, Dilek. Tarık Ergen ve Genç Erişkin İkinci basamak Psikiyatri Polikliniğine başvuran hastalarda kasıtlı kendine zarar verme davranışları ile çocukluk çağı travma ilişkisi. <i>Yeni Dönüşüm</i> , 2019, 1(1), 1-10.	<% 1

araştırılması", Türk Nöropsikiyatri
Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2013.

Yayın

- | | | |
|----|--|------|
| 29 | Submitted to Istanbul University
Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 30 | adusaglikbilimlerikongresi.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 31 | lokman.cu.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 32 | dspace.trakya.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 33 | AKPINAR, Abdullah, ALPAK, Gökay, ÇEVİK,
Mehmet, BAKIM, Bahadır, GÖKSAN, Burcu,
YUMRUKÇAL, Hüseyin, ERTEKİN, Hülya and
KARAMUSTAFALIOĞLU, Oğuz. "Obsesif
kompulsif bozukluk üç maddelik tarama ile
ergen topluluğunda saptanabilir mi?",
Correspondence, 2013.
Yayın | <% 1 |
| 34 | www.karger.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 35 | "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish
Journal of Biochemistry, 2015
Yayın | <% 1 |
| 36 | Submitted to Celal Bayar Üniversitesi | <% 1 |

- 37 Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) <% 1
Öğrenci Ödevi
- 38 Submitted to Istanbul Gelisim University <% 1
Öğrenci Ödevi
- 39 Submitted to Istanbul Aydın University <% 1
Öğrenci Ödevi
- 40 dergipark.ulakbim.gov.tr <% 1
İnternet Kaynağı
- 41 Submitted to Eastern Mediterranean University <% 1
Öğrenci Ödevi
- 42 BİLGİ, Mustafa Melih, ÖZALAY, Özgün, EKE, Mehmet Çağdaş, KİTİŞ, Ömer, OZAN, Erol, EKER, Özlem, SİMŞEK, Fatma, HAZNEBARSÖZ, Dania, İşman and GÖNÜL, Ali Saifet. "İlk atak depresyon hastalarında azalmış frontal korteks hacimleri", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2010.
Yayın
- 43 Submitted to Indiana University <% 1
- 44 VAHİP, Simavi, AYDEMİR, Ömer, AKKAYA, Cengiz, ALTINBAŞ, Kürşat, KORA, Kaan, SÜCÜLLÜOĞLU DİKİCİ, Didem, AKDENİZ, Fatma, KALAYCI, Fatma, ORAL, Timuçin, <% 1

VAHİP, Işıl, ALKAN, Müge and ANGST, Jules.
"Hipomani Soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümün
Türkçe Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması",
Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2017.

Yayın

- 45 GÜNDÜZ, Nermin, TİMUR, Özge, ERZİNCAN,
Erkal and TURAL, Ümit. "Panik bozukluğu
hastalarında ortalama trombosit hacmi, nötrofil
lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı ve eritrosit
dağılım genişliği", Esform Ofset, 2018.
Yayın <% 1
- 46 journals.plos.org
Internet Kaynağı <% 1
- 47 UĞUZ, Faruk, KARABABA, Fatih and AŞKIM,
Rüstem. "Obsesif kompulsif bozukluk için
yardım aramada ilk başvuru yerlerinin
değerlendirilmesi", Konya Tabip Odası, 2007.
Yayın <% 1
- 48 www.redalyc.org
Internet Kaynağı <% 1
- 49 "XXIVth CINP Congress: Paris, France, 20–24
June 2004", The International Journal of
Neuropsychopharmacology, 06/2004
Yayın <% 1
- 50 AYALP, Sunay, ŞAHİN, Şevki, AKSUNGAR,
Fehime Benli and KARŞIDAG, Sibel. "Aurasız
malignende trombosit sedimentasyon hızının

değerlendirilmesi", Türk Algoloji-Ağrı Derneği, 2012.

Yayın:

- | | | |
|----|---|------|
| 51 | www.academia.edu
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 52 | issuu.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 53 | www.telefon-numarasi.net
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 54 | www.scopemed.org
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 55 | toad.halileksi.net
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 56 | Submitted to Mersin Üniversitesi | <% 1 |
| 57 | ÖZTOP, Pınar, AYAŞ, Şehri, USTAÖMER, Kübra, COŞAR SARAÇGİL, Sacide Nur and YEMİŞCİ ÜMİT, Oya. "Functional outcomes in anterior and posterior circulation ischemic strokes", Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği, 2013.
Yayın: | <% 1 |
| 58 | Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Öğretim Kurulu | <% 1 |
| | KARABEKİROĞLU, Aytül, TOPÇUOĞLU, | |

59	Volkan, GÖNENTÜRK, Aylan, Gımsal and KARABEKİROĞLU, Koray. "İlk epizod major depresyon ve yineleyici major depresyon grupları arasında yönetici işlev farklılıkları", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2010. Yayın	<% 1
60	www.nobelmedicus.com İnternet Kaynağı	<% 1
61	Submitted to Istanbul Ticaret Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
62	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
63	journal.kcnp.or.kr İnternet Kaynağı	<% 1
64	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
65	www.aribalpolen.com İnternet Kaynağı	<% 1
66	Submitted to Düzce Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
67	www.nmcuk.org İnternet Kaynağı	<% 1
68	www.ankaramedicaljournal.com İnternet Kaynağı	<% 1

- 69 busqueda.bvsalud.org <% 1
Internet Kaynağı
- 70 YILMAZ, Advıye Esin. "Depresyonun Üstbilişsel Modeli'nin Türkiye'deki Bir Üniversite Öğrencisi Örneğinde İncelenmesi", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2016.
Yayın <% 1
- 71 derstandard.at <% 1
Internet Kaynağı
- 72 Frye, Mark A., Miguel L. Prieto, William V. Bobo, Simon Kung, Marin Veldic, Renato D. Alarcon, Katherine M. Moore, Doo-Sup Choi, Joanna M. Biernacka, and Susannah J. Tye. "Current landscape, unmet needs, and future directions for treatment of bipolar depression", Journal of Affective Disorders, 2014.
Yayın <% 1
- 73 updoc.site <% 1
internet Kaynağı
- 74 www.psikiyatri.org.tr <% 1
internet Kaynağı
- 75 GÜNGÖR ÇAKIR, Ayşe Nur, ŞAHİN2 , Başak, KARAAHMET, Elif, YÜKSEL, Beril, KESKİN, Uğur and DURU, Namık Kemal. "nfertilite Tedavisi İçin Başvuran Hastalarda Üstbiliş İşlevleri ve Anksiyete". DNT Ortadoğu Yayıncılık <% 1

Ltd. Şti., 2015.

Yayın

- 76 ALTUNTAŞ, Onur and BAFRALI1, Cemre. "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Grup Aktivitesinin Benlik Algısına Etkisi", Hacettepe Üniversitesi Hastahleri Basımevi, 2017. <% 1
Yayın
- 77 "Poster Presentations", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2016 <% 1
Yayın
- 78 acikerisim.pau.edu.tr:8080 <% 1
İnternet Kaynağı
- 79 uludagichastaliklari.org <% 1
İnternet Kaynağı
- 80 GÜÇLÜ, Oya and ERKIRAN, Murat. "Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş çocukların ebeveynlerinde psikiyatrik yüklülük", TÜBİTAK, 2004. <% 1
Yayın
- 81 adudspace.adu.edu.tr:8080 <% 1
İnternet Kaynağı
- 82 Submitted to Akdeniz University <% 1
Öğretim Çıktısı
- dergipark.gov.tr

83	İnternet Kaynağı	<% 1
84	pdfs.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	<% 1
85	Submitted to SUNY, Empire State College Öğrenci Ödevi	<% 1
86	www.meryemkaraaziz.com İnternet Kaynağı	<% 1
87	BALIKCI, Adem, BOLU, Abdullah, AKARSU, Süleyman, KOÇAK, Necmettin, ERDEM, Murat, AYDEMİR, Emre and UZUN, Özcan. "Türkiye de bir üniversite hastanesinde 2006-2011 yılları arasında elektrokonvülf tedavi uygulaması", Esform Ofset, 2013. Yayın	<% 1
88	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
89	www.biomedlibsearch.com İnternet Kaynağı	<% 1
90	noropsikivatriarsivi.com	<% 1
91	YAZICI, Ayşe, Cordan, BAŞTERZİ, Ayşe, ACAR, Şenel, Tot, ÜSTÜNSOY, Dilek, İKİZOĞLU, Güliz, DEMİR SEREN, Deniz and KANIK, Arzu. "Alopesi areata ve aleksitimi",	<% 1

Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2006.

Yayın

- 92 www.medicographia.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 93 Submitted to Inonu University <% 1
Öğrenci Ödevi
- 94 Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University <% 1
Öğrenci Ödevi
- 95 AYKUT, Demet Sağlam, CİVİL ARSLAN, Filiz,
TİRYAKİ, Ahmet, ÖZKORUMAK, Evrim and
KARAKULLUKÇU, Serdar. "İkinci Kuşak
Antipsikotik Kullanan Hastalarda İlaç Yan Etkileri
ve Yaşam Kalitesi: Uzun Etkili Enjeksiyon ve
Ağızdan Alınan Tedavilerin Karşılaştırılması",
Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2017.
Yayın
- 96 ÇİFTÇİ, Aslı, ULAŞ, Halis, TOPUZOĞLU,
Ahmet and TUNCA, Zeliha. "Majör Depresif
Epizotun Tedavisinde Erken Yanıt ile Nihai Yanıt
Öngörülebilir mi?", Türk Nöropsikiyatri
Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2016.
Yayın
- 97 Takeshima, Minoru, and Takashi Oka. "DSM-5-
defined 'mixed features' and Benazzi's mixed
depression: Which is practically useful to
discriminate bipolar disorder from unipolar

depression in patients with depression? : 'Mixed features' in clinical practice", Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2014.

Yayın

98 Toprak, Ebru, and Burcu Yavuz. "ANXIETY DISORDERS COMORBIDITY IN BIPOLAR DISORDER PATIENTS", Journal of Mood Disorders, 2011.

Yayın

99 Submitted to Dokuz Eylul Universitesi Öğrenci Ödevi <% 1

Alıntılarını çıkart

Download

Eşleşmeleri çıkar

Remove

Bibliyografyayı Çıkart

Remove