

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MAJOR DEPRESYON İLE BİPOLAR DEPRESYONUN
AYRIMINDA NÖROTRANSMİTTER VE YIKIM ÜRÜNLERİ
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Şükrü Saygın DEMİR

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MAJOR DEPRESYON İLE BİPOLAR DEPRESYONUN
AYRIMINDA NÖROTRANSMİTTER VE YIKIM ÜRÜNLERİ
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Şükrü Saygın DEMİR

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

ESKİŞEHİR

2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Şükrü Saygın DEMİR'e ait "Major Depresyon İle Bipolar Depresyonun Ayrımında Nörotransmitter Ve Yıkım Ürünleri Düzeylerinin İncelenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	imza
Üye	Prof. Dr. Sema USLU Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	imza
Üye	Prof. Dr. Tülay KÖKEN Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	imza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu' nunTarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Özkan ALATAŞ'a, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sema USLU'ya, Sayın Prof. Dr. Güngör KANBAK'a, Sayın Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ'e, Sayın Doç.Dr. Hüseyin KAYADİBİ'ne, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Küskü KİRAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Evin KOCATÜRK'e, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimimin ilk iki yılında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Sayın Prof. Dr. Özlem YAVUZ'a, bu süreçte benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Bahar DEMİRYÜREK'e ve Dr. Eda SELÇUK'a, veri toplama sürecinde bana yardımcı olan başta Dr. Hüseyin SAVRAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, bana her türlü koşulda gönülden destek olan sevgili eşim Pelin DEMİR'e, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Demir, Ş.S. Major depresyon ile bipolar depresyonun ayrımında nörotransmitter ve yıkım ürünleri düzeylerinin incelenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2021. Major depresif bozukluk (MDB) ile bipolar bozukluk (BB) ‘un akut depresyon dönemlerinin ayrımı yanlış tanı, tedavi direnci, hayat kalitesinde azalma ve suisid riski nedeniyle oldukça önemlidir. Monoaminerjik nörotransmitter sistemleri ile ilişkili tedavilerden yarar sağlanması bu alandaki çalışmaların güncel kalmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada MDB ve Bipolar depresyon (BD)’un tanısında ve ayrımında epinefrin (E), norepinefrin (NE), dopamin (DA), serotonin (5-HT) nörotransmitterlerin ve yıkılım ürünleri olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA), vanilmandelik asit (VMA), homovanilik asit (HVA) düzeylerinin biyomarker olarak kullanılabilirliği hedeflendi. Bu amaçla, 01.10.2019 – 01.11.2020 tarihleri arasında çalışmaya DSM-5 tanı kriterlerine göre 33 BD, 33 MDB ve 34 sağlıklı gönüllü dahil edildi ve elde edilen veriler prospektif olarak incelendi. E, NE, DA/NE, 5-HIAA/5-HT, VMA/(NE+E) parametrelerinde grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0,05$) ve post-hoc analizlerde her bir parametrenin düzeyleri arasındaki farkın MDB ve BD grupları arasında olduğu bulundu ($P < 0,05$). Tüm parametrelerin tek tek ve çoklu kombinasyonlarının incelenmesi sonucunda MDB ve BD gruplarının ayrımında epinefrin, DA/NE, 5-HIAA/5-HT parametrelerinden oluşan ve kesim noktası sıfır olarak belirlenen multimarker panelinin duyarlılığı %82,8, özgüllüğü %81,2 ve ROC analizine göre EAA’sı 0,883 ($P < 0,001$) olarak tespit edildi. Kesim noktasının üstündeki ve altındaki değerlerin sırasıyla, MDB ve BD’yi öngördüğü bulundu. Çalışmamızın sonuçları MDB ve BB’nin akut depresyonlarının ayırıcı tanısında multimarker yaklaşımı ile nörotransmitterlerin klinik pratikte yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Major depresif bozukluk, bipolar bozukluk, monoamin nörotransmitter, biyomarker

ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu, Proje no:

2019-2899

ABSTRACT

Demir, Ş.S. Investigation of neurotransmitters and their metabolites levels in differential diagnosis of major depression and bipolar depression. Medical Specialization Thesis, Department of Medical Biochemistry in Osmangazi University School of Medicine, Eskisehir, 2021. The differentiation between the acute depressive episodes of major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder is considerably important due to misdiagnosis, treatment resistance, reduced quality of life and suicide risk. Successful treatments associated with neurotransmitter systems keep the studies up-to-date. In this study, we aimed to use the levels of neurotransmitters like epinephrine (E), norepinephrine (NE), dopamine (DA) serotonin (5-HT) and their metabolites also known vanilmandelic acid (VMA), homovanillic acid (HVA), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) as biomarkers in the diagnosis and differentiation of MDD and Bipolar depression (BD). For this purpose, 33 BD, 33 MDD and 34 healthy volunteers who met DSM-5 diagnostic criteria were included in the study between the dates of 01.10.2019 and 01.11.2020. The patient's data were analyzed prospectively. Statistically significant difference was found in E, NE, DA/NE, 5-HIAA/5-HT, VMA/(NE+E) parameters between groups ($P < 0,05$) and in post-hoc analysis, the difference among the levels of each parameter was found to be between MDD and BD groups ($P < 0,05$). As a result of investigation of alone and multiple combinations of all parameters, in the differentiation of MDD and BD groups, the sensitivity of the multimarker panel consisting of epinephrine, DA/NE, 5-HIAA/5-HT parameters and whose cut-off point was determined to be zero, was determined as 82,8%, specificity 81,2%, and AUC 0.883 ($P < 0,001$). It was determined that the values above and below the cut-off point predict MDD and BD, respectively. The results of our study indicate that a multimarker panel could be obtained from neurotransmitter tests and could be used in differential diagnosis in clinical practice.

Key Words: Major depressive disorder, bipolar disorder, monoamine neurotransmitter, biomarker

ESOGU Commission of Scientific Research Projects, Project No :
2019-2899

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Bipolar Bozukluk	2
2.1.1. Giriş ve Tarihçe	2
2.1.2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Bipolar Bozukluğun Etyolojisi ve Biyokimyasal Süreçler	4
2.1.4. Bipolar Bozuklukta Nörogörüntüleme Çalışmaları	6
2.1.5. Bipolar Bozukluğun Semptomatolojisi	6
2.2. Unipolar Depresyon	8
2.2.1. Giriş ve Tarihçe	8
2.2.2. Unipolar Depresyonun Epidemiyolojisi	9
2.2.3. Unipolar Depresyonun Etyolojisi ve Biyokimyasal Süreçler	10
2.2.4. Unipolar Depresyonda Nörogörüntüleme Çalışmaları	11
2.2.5. Unipolar Depresyonun Semptomatolojisi	12
2.3. Tanısal Süreçlerin Zorluğu ve Kilit Biyokimyasal Mekanizmalar	13
2.4. Monoamin Nörotransmitterlerin Biyokimyası	14
2.4.1. Tanımlanmaları	17
2.4.2. Kimyasal Yapıları	18
2.4.3. Biyosentezleri, Depolanmaları ve Salınımları	19
2.4.4. Geri Alınımları	22
2.4.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Fizyolojik Etkileri	25
2.4.6. Metabolizmaları	25
2.4.7. Biyomarker Olarak Kullanımları	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın Örnekleme	31
3.2. Numunelerin Toplanması ve Preanalitik Dönemin Önemi	32
3.3. Yöntem	33
3.3.1. Biyokimyasal Analizler	33
3.4. Araştırmada Kullanılan Değerlendirme Formu Araçları	46
3.5. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

AADC	Aromatik L-amino asit dekarboksilaz
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Alkol dehidrojenaz
BB	Bipolar bozukluk
BB1	Bipolar bozukluk tip 1
BB2	Bipolar bozukluk tip 2
BD	Bipolar bozukluk depresyon dönemi
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	Beyin omurilik sıvısı
cAMP	siklik adenozin monofosfat
COMT	Katekol-O-metiltransferaz
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CV	Değişim katsayısı
DA	Dopamin
DβH	Dopamin β-hidroksilaz
DHPG	3,4-dihidroksifenilglükol
DOPAC	Dihidroksifenilasetik asit
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Epinefrin
EAA	Eğri altındaki alan
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
GABA	Gama amino bütirik asit
HCl	Hidroklorik asit
HDÖ	Hamilton Depresyon Ölçeği
HIAA	5-Hidroksiindolasetik asit

HPA	Hipotalamik-pitüiter-adrenal
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
5-HT	5-Hidroksi Triptamin (Serotonin)
HVA	Homovanilik asit
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
L-DOPA	Levodopa
LoD	Tespit Limiti
LoQ	Ölçüm Limiti
MAO	Monoamin Oksidaz
MDB	Major Depresif Bozukluk
MHPG	3-Metoksi-4-hidroksifenilglükol
MN	Metanefrin
NaOH	Sodyum Hidroksit
NE	Norepinefrin
NMN	Normetanefrin
SERT	5-HT taşıyıcı
SSS	Santral sinir sistemi
SULT1A3	Fenolsülfotransferaz tip 1A3
VMA	Vanilmandelik asit
VMAT2	Veziküler monoamin taşıyıcı
YMDÖ	Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Santral monoaminerjik sistemlerin moleküler organizasyonu	16
2.2. Kortikal ve subkortikal uyku-uyanıklık devreleri	17
2.3. Katekolaminlerin ve serotoninin kimyasal yapıları	18
2.4. Katekolamin ve serotonin metabolizmasının major son ürünlerinin kimyasal yapıları	19
2.5. Katekolaminlerin ve serotoninin biyosentezi	21
2.6. Sempatik sinir sonlanımında norepinefrinin sentezi ve metabolizması	22
2.7. Sempatöronal veya adrenal medüller dokudan kaynaklı norepinefrin ve epinefrinin metabolizması	24
2.8. Dopamin ve ana dopamin metabolitlerinin plazma ve üriner kaynakları	27
3.1. İdrar örneklerinde katekolaminler için pH ayarlaması	37
3.2. Çalışmamıza ait serotonin kromatogramı	43
3.3. Çalışmamıza ait katekolamin kromatogramı	44
3.4. Çalışmamıza ait VMA, HVA, 5-HIAA kromatogramı	45
4.1. Ayırıcı tanı öngörüsünde marker kullanımının karşılaştırılması	57

TABLULAR

	Sayfa
3.1. Serotonin testi performans bilgileri	36
3.2. Katekolamin testi performans bilgileri	39
3.3. VMA, HVA, 5-HIAA testlerinin performans bilgileri	42
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	50
4.2. Gruplar arası karşılaştırmalar	51
4.3. Anlamlı parametrelerin Bonferroni düzeltilmeli post-hoc analizleri	52
4.4. Kontrol grubunda araştırılan parametrelerin korelasyonları	53
4.5. MDB grubunda araştırılan parametrelerin korelasyonları	54
4.6. BD grubunda araştırılan parametrelerin korelasyonları	55
4.7. MDB-BD ayırıcı tanısında tüm markerların etkisi	56
4.8. Çoklu lojistik regresyon modelinde MDB-BD ayırımında etkili olan parametreler	58
4.9. MDB-BD ayırımında multimarker panelinin (Epinefrin, DA/NE, 5-HIAA/5-HT) etkisi ve özellikleri	58

1. GİRİŞ

Duygudurum bozuklukları yaklaşık 2500 yıl boyunca insanoğlunun sıklıkla karşılaştığı hastalıklardan birisi olmasına rağmen, son yüzyıla kadar önem atfedilen halk sağlığı problemi olarak görülmemekteydi. Duygudurum bozuklukları olarak bilinen bipolar bozukluk (BB) ve majör depresif bozukluk (MDB) yineleyici karakterde dönemler halinde seyredabilen, mesleki ve sosyal işlevsellikte anlamlı bozulmalara sebep olabilen psikiyatrik bozukluklardır (1). BB ve depresif bozukluk, tüm medikal durumlar içerisinde yetiyitimine yol açması bakımından ilk sıralarda yer alır (2). Kanseri, serebrovasküler olay ve hipertansif kalp hastalıklarındaki işlevsellik kaybı depresyona kıyasla daha az görülmektedir (3). BB'nin görülme oranı %0.8 - %1.6 arasındadır fakat toplumda bipolar spektrum bozukluklarının prevalansı %2.8'den %6.5'e kadar değişmektedir (4). Kadınların %20'sinde ve erkeklerin %10'unda yaşamı boyunca depresif bozukluklar görülmektedir. BB ve MDB'nin prognozunda kronik ve ağırlıklı olarak depresif zemine sahip olduğu düşünülmektedir (5). MDB vakalarının %70'inde (6), BB vakalarının %88'inde (7) beş yıllık süreçte en az bir depresif dönem görülebilmekte ve bu kişiler yaşamları süresince beşten daha fazla depresif dönem yaşayabilmektedirler (1). Günümüze kadar olan çalışmalar duygudurum bozukluklarında mortalite ve morbiditenin anlamlı ölçüde arttığını göstermektedir (8).

Majör depresif bozukluk (MDB) ile bipolar bozukluk (BB) tanıları Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV'de (DSM) duygudurum bozuklukları başlığında sınıflandırılmış, ancak DSM-5'te bu sınıflama yerine "depresyon bozuklukları" ile "bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar" olarak iki temel başlıkta incelenmiştir (9). Çalışmamızda duygudurum bozuklukları kavramı, BB ve MDB'yi tanımlamaktadır. DSM-5'te bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar, bipolar bozukluk tip 1 (BB1) ile bipolar bozukluk tip 2'yi (BB2) kapsamaktadır (9). Her iki tipte depresif, mani, hipomani ve karma özellikli dönemler görülmektedir. BB1 olan hastaların öyküsünde depresyon ve hipomani dönemleri görülebilse de hastalar temelde en az bir manik atak geçirmiş olmalıdır. BB2 tanılı hastalarda hipomani ve depresyon dönemleri, MDB tanılı hastalarda ise sadece depresyon dönemleri görülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bipolar Bozukluk

2.1.1 Giriş ve Tarihçe

Bipolar bozukluk, yineleyen depresyon, mani, hipomani veya karma dönemlerin izlendiği, dönemler arasında ise hastanın normal duygudurumuna (ötimi) dönebildiği kronik bozukluktur (10). Eski Hint metinlerinde manik dönemi andıran aşırı neşe, coşku ve üzüntü halleri geçmektedir (10). Hipokrat döneminde (MÖ 400) melankoli (Hipokrat tarafından ‘karamsarlık, uykusuzluk, iştahsızlık, asabilik ve huzursuzluk’ olarak tanımlanmıştır) ile taşkınlık nöbetleri açıklanmıştır ve vücut sıvılarının dengesizliği ile bağdaştırılmıştır (8). MS 1. yy’da Kapadokyalı Arateus bu hastalarda taşkınlık belirtilerinin olduğu dönemi ‘mani’ olarak ifade etmiş, melankoli ile mani dönemlerinin ilişkili olabileceğini ve bu dönemlerin tek bir hastalıktan kaynaklandığını ileri sürmüştür (8). MS 5. yy’da Romalı Aurelianus kendini ilah veya meşhur zanneden olgular açıklamış ve hastalığın dönemselliğine dikkat çekmiştir (11).

1854 yılında ilk kez Fransız psikiyatrist Jules Falret tarafından mani ve depresyonun dönemsel olduğu, tek bir hastalıktan kaynaklandığını belirtmiş ve “folie circulaire” (döngüsel ruh hastalığı, döngüsel çılgınlık) tanımlanmıştır (12). 1895 yılında Kraepelin tarafından bozukluk psikoz-manik-depresyon şeklinde tanımlanmıştır. Kraepelin bozukluğun ataklar ve düzelmelerle giden, dönemsel seyreden doğasını vurgulamıştır ve hastaların ötimik dönemde normal işlevselliğe dönebildiğini savunmuştur (8). Unipolar ve bipolar terimlerini ilk olarak 1957 yılında Karl Leonhard tanımlamıştır (13), sonraki yıllarda bipolar bozukluk ile unipolar depresyonun ayrımı için çalışmalar yapılmıştır (14, 15). 1976 yılında Dunner ve 1987 yılında Klerman tarafından bipolar bozukluğun farklı tipleri ve karakteristik özellikleri tanımlanmış ve bipolar-II terimi tıp literatürüne kazandırılmıştır (16, 17).

1950’li yıllardan itibaren ruhsal bozuklukların sınıflandırılmasında kullanılan DSM’nin 1980’de yayımlanmış versiyonu olan DSM-III’te ‘’affektif bozukluklar’’ tanı grubu eklenmiştir ve unipolar bozukluk ile bipolar afektif bozukluk bu tanı grubu altında listelenmiştir (8). Bipolar affektif bozukluk alt tipleri ‘’bipolar-1, bipolar-2, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk’’ şeklinde

sınıflandırılmıştır. DSM III-R’de ana tanı grubu olarak “affektif bozukluklar” yerine “duygudurum bozuklukları” kullanılmıştır. 1994 yılında yayımlanan DSM-IV’de bipolar bozukluğun alt tiplerine “genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu” dahil edilmiştir (8).

2013 yılında yayımlanan DSM-5’te “duygudurum bozuklukları” ana tanı grubu kaldırılmış ve “İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar” ve “Depresyon Bozuklukları” olarak iki gruba ayrılmıştır (9). Halen bilimsel çalışmalarda ve klinik pratikte sıklıkla kullanılan DSM-5’e göre “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında ‘Bipolar I Bozukluğu’, ‘Bipolar II Bozukluğu’, ‘Siklotimik Bozukluk’, ‘Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar’, ‘Genel Tıbbi Duruma Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar’, ‘Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluklar’, ‘Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk’ şeklinde sınıflandırılmıştır (9). Ayrıca DSM-5’te mani/hipomani tanısının kesin olarak konulabilmesi için muhakkak olması gereken ‘anormal ve direngen biçimde coşkulu ya da öfkeli duygudurum’ belirtisine ‘anormal ve direngen biçimde amaca yönelik aktivite ve enerji artışı’ eklenmiştir (9).

2.1.2 Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %0,7-1,6 (ortalama %1,2) arasındadır. Bipolar bozukluk tip 1 için %0-2,4 ve Bipolar bozukluk tip 2 içinse %0,3-4,8 arasında bulunmuştur. Bipolar spektrum bozuklukları olarak incelendiğinde ise yaşam boyu yaygınlık %5’i aşmaktadır (8). 2011’de Amerika, Avrupa ve Asya’ dan 11 ülkeden 61.392 kişinin incelendiği bir araştırmada bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %2.4 olarak bildirilmiştir (18). Bu oran çalışan kesim, ileri yaş ve sosyo-kültürel seviyesi yüksek gruplarda daha düşükken, işsizler ve engellilerde ise daha yüksektir. Kadın-erkek, yüksek-düşük gelir düzeyi ve etnik köken bakımından incelendiğinde ise belirgin fark tespit edilmemiştir (19).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bütün yaş grupları incelendiğinde işlev kaybına yol açan hastalıklar arasında bipolar bozukluk 12. sırada bulunmaktadır (20). Erkeklerde manik dönemler daha sık görülmekle birlikte genellikle ilk atak mani iken, kadınlarda ise depresif dönemler daha sık ve genellikle ilk atak depresyondur (7). BB genellikle 20-30 yaş arasında başlarken, ilk semptomlar hastaların %20-

30'unda 18 yaşından önce, %10'unda ise 50 yaşından sonra görülmektedir. Kötü prognozla ilişkilendirilen erken başlangıçlı (<26 yaş) hastalar tüm hastaların yaklaşık %33'ünü oluşturmaktadır (8).

Bipolar bozuklukta depresif belirtiler daha sık görülmekle birlikte, total depresif dönem süresi manik dönem süresinden yaklaşık üç kat daha fazladır (21). Manik veya karma dönemlerde direkt ekonomik maliyet daha fazla gibi gözüksede süreçte depresif dönemlerin dolaylı ekonomik maliyeti daha yüksektir (22). Yapılan bir çalışmada, sadece bir depresif atak ile bir manik atağa sahip hastalar karşılaştırıldığında, 1 yıl boyunca işlevsellik kaybının depresif atak geçirenlerde daha fazla olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastaların unipolar depresyondaki hastalara kıyasla işlevsellikte daha belirgin bir düşüş yaşadığı görülmüştür (23).

2.1.3 Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi ve Biyokimyasal Süreçler

Bipolar bozukluğun nedeni tam olarak açıklanamasa da genetik faktörler, beyindeki reseptör ve nörotransmitter düzeyinde bozukluklar, nöroanatomi patolojiler, nöroendokrin sistemlerdeki bozukluklar, nöroplastisite ve nörotropik sinyal yollarındaki değişimlerin bozukluğun gelişmesinde önemli olduğu düşünülmektedir (17).

Bipolar bozukluğu olan bireylerin yapılan aile çalışmaları, bozukluğun güçlü genetik temelleri ve yüksek oranda herediteye sahip olduğunu göstermektedir, ancak bozukluğun gelişmesinde klasik mendelyan kalıtım yerine epigenetik ve genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (24). Aile ve ikiz çalışmalarına göre birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk görülen bireylerde hastalığın gelişme riskinin topluma kıyasla yaklaşık 10 kat daha fazla, bunun yanında tek yumurta ikizi konkordans oranının %44 olduğu tespit edilmiştir (24, 25). Bipolar bozuklukta mevcut çalışmalar inheritans oranının yaklaşık olarak %59 olduğunu göstermektedir (26).

Evlat edinme çalışmalarına göre bipolar bozukluğu olan ebeveynlerden doğup sağlıklı ailelere verilen çocuklarda hastalık gelişme oranının yüksek olması, fakat bipolar bozukluk olmayan ebeveynlerden doğup bipolar bozukluğu olan ailelere verilen çocuklarda ise yüksek olmaması, bipolar bozukluğun oluşumunda genetik

faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir (27). Kromozom ve gen çalışmalarında bipolar bozuklukla Disrupted in Schizophrenia-1 (DISC-1), katekol-o-metiltransferaz (COMT), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörogulin-1, disbindin, G72/G30, 22q11, 8p12, 1q42, 11p13, 13q34, 11p13, 13q34 gen ve genetik bölgelerinin ilişkili olabileceği, kromozomal bağlantı çalışmalarındaysa 18q ve 22q kromozomlarının yakından ilişkili olabileceği bulunmuştur (26, 27). Günümüzde birçok genin hem birbirleriyle hem de çevresel etkenlerle etkileşiminin hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (28).

Bipolar bozukluğun etiyolojisinde biyokimyasal çalışmalarda özellikle monoamin hipotezi (serotonin, norepinefrin, dopamin) üzerinde durulmaktadır. Hipoteze göre mani dönemi sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin artması, depresyon dönemi ise azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (29). Bu alanda yapılan bazı çalışmalarda manide beyin omurilik sıvısında norepinefrin, dopamin ve serotoninin metabolitleri olan metoksi-4-hidroksi-fenilglükol, homovanilik asit ve 5-hidroksiindolasetik asit düzeylerinin artması, yanı sıra L-triptofanın yüksek dozlarda mani benzeri klinik bulgular oluşturmaya, rezerpin benzeri dopamin miktarını azaltan medikasyonlarla depresif belirtiler görülürken amfetamin gibi dopamin miktarını arttıran maddelerle manik belirtilerin görülmesi bu hipotezi desteklemektedir (8, 29, 30).

Bipolar bozukluğun etiyolojisinde nörotransmitter değişimlere sekonder gelişen reseptör düzeyindeki değişikliklere de odaklanılmaktadır (29, 30). Gama amino bütirik asit (GABA) ve glutamat sistemi ile ilgili çalışmalar bu hastalarda glutamaterjik hiperaktivite ve GABAerjik hipoaktivitenin rol oynayabileceğini ve duygudurumun düzenlenmesinde önemli olabileceğini düşündürmektedir (31, 32).

İyon sistemleri; nöral iletimde, nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınmasında, hücre içi ikincil habercilerin aktivasyonunda ve gen ekspresyonunda çok önemli rollere sahiptir (30). Bazı çalışmalar manik dönemde hücre içi sodyum ile kalsiyum düzeylerinin arttığını ve antikonvülzanların da sodyum ile kalsiyum kanal inhibisyonuyla mani tedavisinde etkilerini gösterdiğini ileri sürmektedir (33, 34). Adenilat siklaz enzimi, G proteinleri, siklik adenosin monofosfat (cAMP) gibi ikincil haberci sistemlerinde bozukluk olabileceği düşünülmektedir (29, 35).

Duygudurum bozuklukları için ileri sürülen sensitizasyon modeli (kindling) ilk atakların sıklıkla çevresel uyarıcı etkenler ile oluştuğu ancak ileride oluşacak atakların spontan gerçekleşebileceği gözlemine dayanır (8).

2.1.4 Bipolar Bozuklukta Nörogörüntüleme Çalışmaları

Bipolar bozukluğun nörogörüntüleme çalışmaları ile hastalığa özgün herhangi bir veri tespit edilememiştir. Çoğu hastada rastlanan görüntüleme bulgusu lateral ventriküllerde genişleme olup bu bulgunun özellikle manik dönem sayısının artışı ile bağlantılı olduğu öne sürülmektedir (36). Periventriküler alan, bazal ganglionlar ve talamus gibi subkortikal alanlarda pek çok nörodejeneratif bozuklukta da görülebilen hiperintens lezyonların yanı sıra beyaz cevher konsantrasyonunda azalma ile derin beyaz cevherde yüksek hiperintensite olduğu bildirilmiştir (37, 38).

2005 yılında yapılan nörogörüntüleme makalesinde hastalardaki afektif instabilite, dürtüsellik, irritabilite gibi bulgular limbik sistem ve prefrontal korteks bölgelerindeki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (39). Bipolar bozukluk olan hastalarda, manik dönemde anterior singulat korteks ve amigdalada aktivite artışı, depresif dönemde ise anterior singulat kortekste aktivite azalması ve hipokampus atrofisi raporlanmıştır (36, 40). Sırasıyla yürütücü işlevler ve afekt regülasyonunda rol oynadığı düşünülen prefrontal korteksin dorsolateral ve ventrolateral bölgelerinde volüm azalması ve işlev bozukluğu bildirilmiştir (41, 42).

2.1.5 Bipolar Bozukluğun Semptomatolojisi

Bipolar bozukluk mani ve depresyon dönemlerinin görüldüğü kronik bir ruhsal rahatsızlıktır. Değişik tanı sistemlerine göre alt tipler tanımlanmış olsa da, temelde iki ana alt tipi bulunmaktadır. DSM-5 tanı kriterlerine göre bireyin BB tip 1 tanısı için tek bir mani döneminin olması yeterlidir. Mani dönemleri dışında zorunlu olmasa da hipomani veya depresyon dönemleri de görülebilir. BB tip 2 tanısı koyabilmek içinse en az birer tane hipomani ve depresyon döneminin olması yeterlidir (9). Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) tanı kriterlerine göre de en az bir tanesi mani veya hipomani olmak üzere iki duygudurum dönemi için tanı

ölçütleri karşılanmış olmalıdır (43). Bipolar bozukluğun prevalansının farklı ülkeler ve etnik gruplarda benzer oranlarda olduğu ve ömür boyu yaygınlığının BB tip 1 için yaklaşık % 0.4, BB tip 2 içinse yaklaşık %1.4 oranında olduğu bildirilmektedir (18). BB tip 1 için cinsiyetler arası farklı bir oran olduğu görülmezken, BB tip 2'nin kadınlarda erkeklere oranla daha sık olduğu görülmektedir (44).

Mani dönemleri duygudurumun coşkulu, taşkın veya çabuk öfkelenme şeklinde yükseldiği dönemlerdir ve DSM-5'e göre hipomani dönemi en az 4, mani dönemi en az 7 gün sürmelidir (4). Mani dönemlerinde sosyal ve mesleki işlevsellik önemli derecede bozulmuştur, yanı sıra bu dönemlerin yaklaşık %75'inde psikotik belirtiler eşlik eder ve çoğu zaman hastane yatışı gereklidir. Hipomani dönemleri ise belirtilerin şiddetinin ve işlevsellikteki bozulmanın daha az olması ile mani dönemlerinden ayrılır (45). Diğer belirtiler arasında amaca yönelik aktivite artışı, büyülenmecilik, uyku gereksiniminde azalma, cinsel istekte artma, konuşma hız ve miktarında artma, fikir uçuşması sayılabilir (4).

Depresif dönem için tanı kriterleri unipolar depresyon ile bipolar depresyon aynı olmasına rağmen, her iki grup hasta profilinde bazı klinik farklılıklar gözlenmektedir. Bu klinik farklılıklar ilk kez Leonhard (46) tarafından farkedilmiş, Angst (47), Perris (14) ve Winokur'un (15) araştırmaları ile desteklenmiştir. Tanısal değerine göre klinik değeri daha ağır basan bu farklılıklar bipolar depresyonun erken yaşta başlaması, kısa süreli fakat sık ataklarla gitmesi, hızlı başlayıp çabuk sonlanması, gebelik sonrası daha yüksek oranda olması, hipersomni ve labilite gibi atipik belirtiler, psikoz, katatoni ve psikomotor retardasyonun daha fazla görülmesi olarak özetlenebilir (48-50). Ayrıca bipolar bozukluk başlangıcı genellikle depresif dönem ile olmaktadır (45).

Bipolar bozukluk için ortalama başlangıç yaşının 18-20, ortalama atak sayısının ise 8-10 olduğu belirtilmektedir (10). Hastaların yaklaşık %33'ünde mevsimsel özellik, %12-24'ünde hızlı döngülülük ve bipolar bozukluğun prognozu süresince %40'ında da karma özellikli dönemler gözlenebilmektedir (51, 52). Karma özellikli dönem tanısının koyulabilmesi için herhangi bir döneme ait tanı ölçütlerinin karşılanmasıyla birlikte diğer kutuptaki dönemden de en az üç semptom görülmelidir (9). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülen hızlı döngülülük ve karma özellikli dönemler artmış madde kullanımı, artmış suisid riski ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (53).

Bipolar bozuklukta atak dönemleri ile remisyon dönemleri görülmektedir. 15 yıl süren takip çalışmasında BB tip 1 ve BB tip 2 tanılı bireylerin sürecin yaklaşık yarısında remisyonda kaldığı, %31-52'sinde depresif, %1.6-10'unda ise mani, hipomani veya karma dönemlerinin olduğu bulunmuştur (54, 55). Ötimik dönemde eşikaltı duygudurum semptomları görülebilmektedir (45). Hastaların çoğu atak dönemleri düzeldiğinde eski işlevsellik düzeylerine ulaşırlar da yaklaşık %30'unda işlevsellik kayıpları yaşanmakta ve kayıplar atak sayısı ile artmaktadır (53).

2.2 Unipolar Depresyon

2.2.1 Giriş ve Tarihçe

Elem, hayal kırıklığı, sıkıntı, üzüntü gibi duygular yaşamsal olaylar ile zaman zaman ortaya çıkmaktadır. Ancak depresyon duygusal bir tepkiden daha şiddetlidir ve mesleki ve sosyal işlevselliğin bozulduğu bir sendromdur (10). Depresif bozukluğun temel özellikleri çökkün duygudurum, zevk alamama (anhedoni), geleceğe yönelik umutsuzluk ve karamsar düşünceler, kendine yönelik yetersizlik ve suçluluk temalı düşünceler, çaresizlik ve intihar düşünceleri, ayrıca enerji azlığı, psikomotor yavaşlama, uyku ve iştah bozuklukları gibi fiziksel ve vejetatif belirtilerdir (8).

Çok eski zamanlardan beri depresyon ve benzeri rahatsızlıkları anlamlandırma ve tanımlama çabaları vardır. Eski Hint, Arami ve Mısır metinlerinde depresif bozukluğa benzer semptomlar gösteren vakalar tanımlanmıştır (10). MÖ yaklaşık 400'lerde Hipokrat tarafından kara safranın insanın ruhunu etkileyerek melankoli benzeri tablolar oluşturduğu öne sürülmüştür (56). Hipokrat üzüntünün gereğinden fazla sürmesi durumunda melankolinin ortaya çıkacağını belirtmiş, melankoli terimi ve depresif bozukluğun vücut sıvılarına ilintili olarak oluştuğu düşüncesi daha sonra Galen gibi bilim adamları tarafından da benimsenmiştir. İbn-i Sina'ya ait 'el-Kānūn fī't-tıbb' adlı eserinde de melankoli teriminden bahsedilmektedir (10).

1896 yılında depresyonu psikiyatrik bir bozukluk olarak adlandıran ilk kişi Kraepelin'dir (57). Kraepelin manik ve depresif semptomların aynı rahatsızlığa ait olduğunu belirtmiş, bugün depresyon olarak tanımladığımız klinik tabloyu 'manik

depresif hastalık' ve 'involusyonel depresyon' adı altında ele almıştır (56). Kraepelin depresyonu biyolojik zeminde doğuştan gelen bir durum olduğunu kabul etmiştir. 1957 yılında ise Karl Leonhard unipolar depresyon ve bipolar bozukluğu iki ayrı klinik antite olarak sınıflamıştır (46).

Psikiyatrik sınıflanma açısından DSM-III'ten itibaren major depresif bozukluk bipolar bozukluktan ayrı bir teşhis olarak tanımlanmıştır (57). DSM-III-R ve DSM-IV'de bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk farklı tanılar olarak 'Duygudurum Bozuklukları' kısmında değerlendirilirken, DSM-5'te 'Duygudurum Bozuklukları' bölümü çıkartılıp 'İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar'' ve 'Depresyon Bozuklukları' farklı bir ana başlıklar olarak sınıflandırılmıştır (4). DSM-5'te 'Depresyon Bozuklukları' başlığında 'Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu', 'Major Depresyon Bozukluğu', 'Distimi', 'Premenstrüel Disfori Bozukluğu', 'Maddenin/İlacın Yol Açtığı Depresyon Bozukluğu', 'Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Depresyon Bozukluğu', 'Tanımlanmış Diğer Bir Depresyon Bozukluğu' ve 'Tanımlanmamış Depresyon Bozukluğu' tanılar sınıflandırılarak düzenlenmiştir (4).

2.2.2 Unipolar Depresyonun Epidemiyolojisi

Major depresif bozukluk, dünya genelinde yaygınlığına bakıldığında 250 milyondan fazla insanın muzdarip olduğu kronikleşme potansiyeli yüksek bir rahatsızlıktır. Özellikle orta ve ağır şiddetli depresyon mesleki ve sosyal işlevselliğin düşmesine ve suisid girişimlerine yol açabilmektedir. Türkiye ruh sağlığı profili araştırmasında bir yıllık depresif dönem prevalansı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3, genel popülasyonda %4 olarak saptanmıştır (58). MDB, 25-44 yaş aralığında daha sık izlenen bir rahatsızlıktır (59). Depresif bozukluğun hastaların hayat kalitesini ve üretkenliği azalttığı, mortalite riskini arttırdığı öne sürülmüştür (60). MDB'nin mesleki ve sosyal işlevsellikteki bozulmanın remisyon dönemlerinde de devamlılık gösterdiği bildirilmiştir (61). 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada MDB'nin remisyon döneminde kognitif disfonksiyon sonucu sosyal işlevselliğin bozulması ile relaps sıklığının arttığı raporlanmıştır (62). 2013 yılında yapılan global hastalık yükü çalışmasında dünya genelinde en sık maluliyet nedenlerine

bakıldığında major depresif bozukluk ikinci sırada yer almaktadır (63). A.B.D.'de depresif bozuklukla ilişkili mali yükün 2005 yılına ait 173 milyar dolar, 2010 yılında ise 210 milyar dolar olduğu tespit edilmiştir (64).

2.2.3 Unipolar Depresyonun Etyolojisi ve Biyokimyasal Süreçler

Depresyonun ortaya çıkmasında genetik, biyolojik ve psikososyal sebeplerden bahsedilmektedir. Fakat bu sebeplerin arasında kuvvetli bağlantılar bulunduğu, mesela psikolojik sebeplerin zamanla gen ekspresyonunu değiştirebileceği gibi biyolojik sebeplerin de bireyin ruhsal durumunu etkileyebileceği bilinmektedir (10). Depresyonun kalıtımıyla ilgili araştırmalarda, birinci derece akrabalarında major depresyon öyküsü olanların depresyon geliştirme potansiyeli topluma göre yaklaşık 3 kat fazla, tek yumurta ikizlerin eş hastalanma oranının yaklaşık %40, depresyon için genetik geçiş oranının yaklaşık %31 ile %42 arasında olduğu bulunmuş (65) ve yineleyici ve erken başlangıçlı depresyonda genetiğin daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır (66). Benzer çalışmalarda birbirini teyit eden tek bir genetik bölge tanımlanamamıştır. Serotonin taşıyıcı genin promoter bölgesinde bulunan polimorfizm yaşam olaylarını takip eden depresif bozukluk ve suisidle ilişkili bulunmuştur (67). Serotonin 2A reseptör, tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz ve COMT genleri depresyon ile ilgili bulunan diğer genlerdir (68). Kilit noktalarda bulunan enzimlerin genlerinde meydana gelecek değişiklikler doğal olarak metabolik yolu ve ürünlerini etkileyecektir.

Depresyon gelişiminde en çok adı geçen nörotransmitter serotonindir. Depresyonda genellikle serotonin sentezi ve metabolizmasıyla bağlantılı serotonerjik fonksiyon bozukluğundan söz edilse de, depresif belirti ve bulguların sinaps boşluğunda serotoninin düzeyinin düşmesine ikincil gelişen serotonin reseptör değişiklikleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (69, 70). Serotoninden sonra norepinefrin ve dopamin etiyojide en çok incelenen katekolaminlerdir. Bahsedilen nörotransmitterlere ait sistemler arasında bağlantılar bulunmuştur. Mezolimbik dopaminerjik sistemin ödül mekanizmasıyla ilişkili olduğu ve duygulanımı düzenlediği bilinmektedir. Bu sistemlerin fonksiyonundaki bozulmanın depresyonun

etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (8). Özetle monoaminerjik sistemdeki işlevin bozulmasıyla depresyonun ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (71).

Depresyonun bir takım nörotrofinlerle ilişkili olabileceğine dair veriler sunulmaktadır. Nörotrofinler nöronların proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyonu, plastisite, nörogenez ve nöronal işlevlerin devamlılığı için gereklidir (72). Araştırmalar uzun süren stresin hipokampus ve dentat girus bölgesinde BDNF down-regülasyonu yoluyla depresyona meyilli arttırabildiğini göstermektedir (73).

Birçok araştırmaya göre major depresyonda hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks işlevinin bozulduğuna ilişkin veriler mevcuttur. Kronik stresle birlikte HPA aksının devamlı uyarılması neticesinde kortizol salınımı ile kan kortizol düzeyi artmakta, hipokampus HPA aksını inhibe edememekte, artan kortizol düzeyi sebebiyle hipokampus atrofi gelişebilmekte, bu da depresyona yatkınlık oluşturabilmektedir (74, 75). Endojen veya eksojen hiperkortizolemide çoğunlukla depresyon ortaya çıkmakta, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) uyarımına adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımında azalma ortaya çıkmakta ve bu hastaların hemen hemen yarısında da deksametazon süpresyon testinde inhibisyon gözlenmemektedir (76). Özetle, tüm bu bilgiler unipolar depresyonun, hormonal veya nörokimyasal değişikliklerin rolü olabileceği bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir.

2.2.4 Unipolar Depresyonda Nörogörüntüleme Çalışmaları

Unipolar depresyonda yapılan çalışmalarda özgün bir bulgu saptanamamıştır. Duygudurumun düzenlenmesiyle bağlantılı olan hipokampus, orbitofrontal korteks, singulat korteks gibi bazı limbik sistem alanlarının gri madde volümlerinde azalma ve prefrontal korteksin dorsomedial ve ventrolateral bölgelerinin volümlerinde değişikliklerinin yanı sıra karbonhidrat metabolizması ve santral sinir sisteminde bölgesel kan akımının azaldığı gözlenmiştir (77, 78). Depresyonda limbik sistemin amigdala bölgesinin hacmiyle ilgili araştırmalarda tutarsız sonuçlar tespit edilmiştir. Fonksiyonel santral sinir sistemi görüntülemelerinde ise amigdala hem aktivitede artış hem de emosyonel uyaranlara artmış yanıt saptanmıştır (79, 80). Artmış kan kortizol düzeylerinde şizofreni, kronik anksiyete gibi birçok psikiyatrik hastalıkta da karşılaşılan hipokampal atrofi bulgusu gözlenmiştir (77). Beyin içerisinde gelişen

anatomik değişikliklerin kısmen tutarsız olması ve birçok faktörün hastalık gelişiminde etkili olması nedeniyle hücresele düzeydeki değişiklikler ile hormon ve medyatörler gibi biyokimyasal değişikliklerin saptanması tanı sürecinde daha etkili olabilir.

2.2.5 Unipolar Depresyonun Semptomatolojisi

Depresyonda görülen olumsuz duyguların günlük hayatta yaşanan emosyonel tepkiden farkı devamlı olmasıdır ve bu duygular kişinin işlevselliğinin bozulması ile ilişkilidir. DSM-5'e göre major depresyon tanısı koymak için kişide en az iki hafta süreyle devam eden 9 adet depresif belirtiden en az 5 adet belirti olmalı ve bu belirtiler çökkün duygudurumu ya da anhedoniyi (zevk alamama) içermelidir (9). Bunun yanında bu belirtilerin mesleki ve sosyal açıdan belirgin bir işlevsellik kaybına neden olması gerekmektedir (9).

Major depresyonda karamsarlık, değersizlik veya suçluluk düşünceleri, suisid düşünceleri, düşüncelerde yavaşlama ve odaklanmada bozulma, uyku süresinde azalma veya artma, iştahta azalma veya artmaya bağlı kilo değişimi, somatik belirtiler, yorgunluk, psikomotor retardasyon veya ajitasyon gibi çeşitli belirtiler ortaya çıkabilir (53). Depresyonun genel popülasyondaki ömür boyu prevalansının %16.2, yıllık prevalansının %6.6, ortalama hastalığın süresinin 16 hafta olduğu bildirilmiştir (81). Depresyon kadınlarda iki kat fazla görülmekle birlikte çoğunlukla 30-40 yaş aralığında izlenmektedir (82). Anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, kişilik bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları gibi hastalıklarla depresyon arasında yüksek komorbidite bulunmaktadır (83).

Major depresyonun yüksek oranda relaps (tazeleme, depreşme) ve rekürrens (nüks, yineleme) görülen bir bozukluk olduğu bilinmektedir (84, 85). Özellikle son depresyon döneminden bir yıl sonrasına kadar en yüksek yineleme riskine sahiptir. Genel olarak hastaların %20'si tek bir dönem, %20'si kronik, %60'ı remisyona girdiği ancak süreçte bir veya birkaç dönem yaşadığı belirtilmektedir (86). Rekürrens oranlarının tek atak dönemi geçirmiş hastalarda yaklaşık %50, iki atak döneminde ise %80 olduğu bildirilmektedir (87). İlk ataktan sonra genellikle 5 yıl içinde ortalama dört adet rekürren dönemler görülmektedir (82). 12 yıl süren bir takip çalışmasında

toplam sürenin yaklaşık %15'inde hastalar unipolar depresyon tanı kriterlerini karşılamıştır (88).

Depresyon günümüzde klinik özelliklerine göre sınıflandırılırken geçmişte reaktif, endojen gibi çeşitli alt tiplere ayrılmıştır (53). DSM-5'e göre major depresif bozukluk belirleyicileri kısmında psikotik belirtili, anksiyete belirtili, melankolik, atipik özellikli, katatonik belirtili, peripartum ve mevsimsel örüntülü gibi depresyon alt türleri sınıflandırılmıştır (9).

2.3 Tanısal Süreçlerin Zorluğu ve Kilit Biyokimyasal Mekanizmalar

Klinik pratikte BB ve MDB'yi daha erken tanımda klinik, biyolojik, mizaç ve sosyodemografik özelliklerinden yararlanılmaktadır. DSM-5'te depresif dönem tanı kriterleri açısından MDB ve BB arasında fark olmaması, kesitsel olarak bu iki bozukluğun ayrımını zorlaştırmaktadır. Her iki depresyon tablosunda bazı farklılıklar olsa da tanı koymanın güçlüğü ancak süreçte manik ya da hipomanik dönem görülmesi sonucu BB tanısının kesinleşmesiyle aşılabılır.

BB'de ilk atak %40-60 çökkünlük dönemi ile başlamakta, klinik pratikte bipolar bozukluk hastaların %25-50'sine MDB tanısı koyulmakta ve bu tablo her iki hastalığın prevalans oranlarının değişebileceğini düşündürmektedir (89). Yanlış tanının ortadan kalkması 12 yıla kadar uzayabilmektedir (90).

Cinsiyet açısından bakıldığında BB'de farklılık gözlenmezken, MDB'nin kadınlarda iki kat fazla olduğu bildirilmiş (91). BB ortalama başlangıç yaşı 20-30, MDB 40-50 yaş aralığında olduğundan, erken başlangıçlı depresyonda yanlış tanı olasılığı açısından daha dikkatli olmak gerekmektedir (90). Klinik açıdan bakıldığında sonbahar ve kış mevsimlerinde daha sık görülen bipolar depresyonda bölünmüş REM uyku dönemleri, duygudurumda oynaklık, atak süresi, tedaviye direnç, alkol-madde kullanım bozukluğu, iş hayatında tutarsızlık, kişiler arası ilişkilerde bozulma, mizaç bozukluğu olan akraba sayısı daha fazla iken major depresyonda anksiyete belirtileri, öfke dışarı vurumları, somatik şikayetler, psikomotor ajitasyon, ağrıya duyarlılık daha fazla bildirilmiştir (92-94).

Bipolar depresyonda siklotimik mizaç, dışa dönük kişilik, akut başlangıç, antidepresan yanıtının daha az olduğu, tedaviye yanıtızsızlık veya tolerans gelişiminin %58, yaşam boyu suisid girişimi %26, tedavi alınmadığında dönem süresi ort. 3-6 ay

olduğu bulunmuştur. Major depresyonda ise distimik mizaç, içe dönük kişilik, sinisi başlangıç, antidepresan yanıtının daha fazla olduğu, tedaviye yanıtızsızlık veya tolerans gelişiminin %18, yaşam boyu suisid girişimi %14, tedavi alınmadığında dönem süresi ort. 6-12 ay olduğu bulunmuştur (94-97). Retrospektif bir çalışmada BB için prediktif özelliklerin psikotik belirtiler, depresif dönemde günlük duygudurum değişikliği ve hipersomni, daha kısa ama daha fazla sayıda depresif dönemlerin olduğu belirlenmiş, bunun yanında major depresyonda ise daha fazla yorgunluk ve libido azalması, aşırı miktarda suçluluk düşüncelerinin daha karakteristik olduğu düşünülmüştür (98).

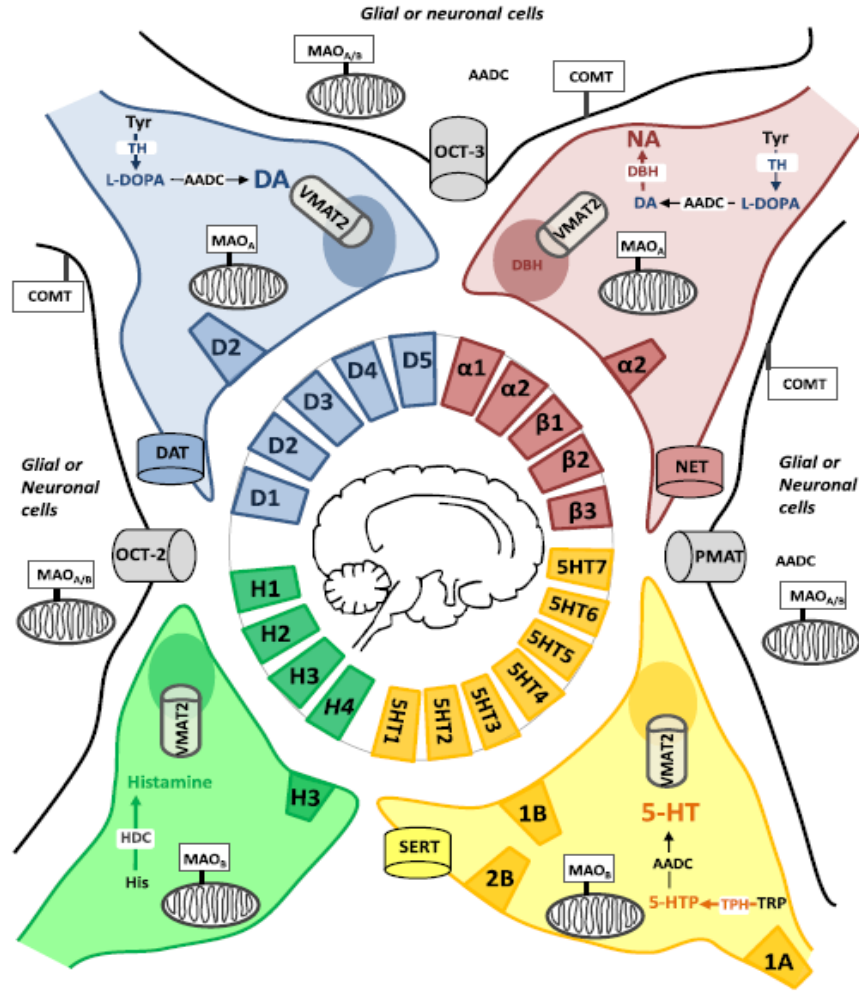
Akut depresif dönemlerin BB ve MDB hastalarında ayrımı klinik pratikte mani dönemi görülmeden yapılamamaktadır. Genetik faktörler önemini korumakla birlikte biyokimyasal değişiklikler göz ardı edilmemelidir. Biyolojik teorilere bakıldığında bu bozuklukların patofizyolojisinde monoamin nörotransmitterlerin rolü olabileceği düşünülmektedir (99). Ayrıca limbik, santral ve fronto-kortikal nörotransmitter nöronal yollar üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Depresyon ve mani dönemlerinde etkili farmakolojik tedavilerin olduğunun görülmesi nörotransmitter çalışmalarına hız kazandırmaktadır. Uyku, iştah, uyarılma, cinsel aktivite gibi vejetatif belirtilerin, nöroendokrin işlevlerin ve korku, öfke gibi duygusal tepkilerin düzenlenmesinden sorumlu limbik sistemde nörotransmitter sistemleri yaygın şekilde dağılmıştır (100). Santral sinir sisteminde bulunan bu kolinerjik, katekolaminerjik ve serotonerjik sistemler BB ve MDB'nin hem patofizyolojik nedenlerinin aydınlatılmasında hem de ayırıcı tanısında olası adaylar olarak düşünülmektedir (101).

2.4 Monoamin Nörotransmitterlerin Biyokimyası

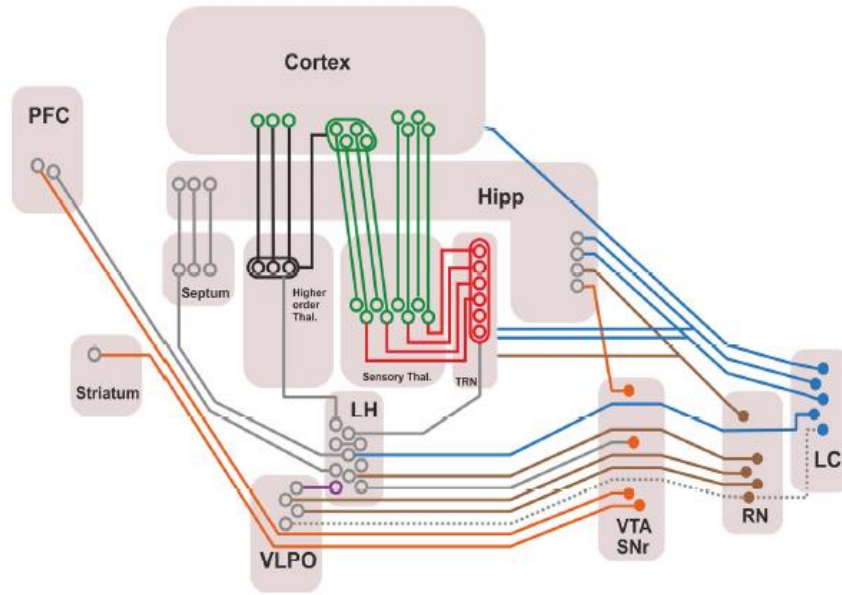
1950'lerden bu yana antipsikotik ve antidepresan tedavilerin gelişmesi ve olumlu etkilerinin görülmesi monoaminerjik sistemlerin daha yoğun incelenmesine yol açmıştır. Bu zaman içerisinde yapılan araştırmalar farmakolojik etkilerden yola çıkarak büyük ölçüde dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, histaminerjik ve melatonerjik sistemler üzerine yönelmiştir. Bu karmaşık sistemlerin şematik gösterimi Şekil 2.1 'de gösterilmiştir (102).

Monoaminerjik sistemlerin biyosentezleri ve katabolizmaları için enzimleri, ekzositoz veziküllerine translokasyonu için veziküler monoamin taşıyıcısını, geri alım taşıyıcılarını paylaşmaları dikkate değerdir. Bu monoaminerjik sistemlere ait bozukluklar ile Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları gibi çeşitli santral sinir sistemi hastalıkları arasında çok sıkı ilişki olduğu düşünülmektedir (103, 104). Aslında, bu sistemlere ait ana nöronların hücre gövdeleri hipotalamus (histamin), mezensefalon (DA, 5-HT), pons (5-HT) veya medulla (norepinefrin) ile sınırlıdır ve bu sistemler birbirlerini de etkilemek üzere nöral ağlarla tüm ensefalonu karmaşık etkileşimlerle geniş ölçüde innerve eder (105, 106). Bahsedilen monoaminerjik sistemlerin ana nöronlarına ait yaygın projeksiyonların basitleştirilmiş çizimsel gösterimi Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Santral monoaminerjik sistemlerin moleküler organizasyonu-
Deurwaerdère ve ark. (102)'ndan alınmıştır.

Şekil, her bir monoamin sistemini (dopamin, DA; noradrenalin, NA; serotonin, 5-HT; histamin) göstermektedir; biyosentez, metabolizma, reseptörler ve taşıyıcılar. Siyah renk dışındakiler, her bir sistem için seçici olan proteinleri tanımlamak için kullanılırken, siyah renk spesifik olmayan proteinler için kullanılır. Her bir monoaminerjik nöronun terminalleri, hemen hemen spesifik olan çeşitli post-sinaptik reseptörleri içerir. Yukarıda ana ağaç gösterilmiştir. Otoresseptörler, çoğu monoaminerjik sistem için terminallere ve hücre gövdelerine yerleşebilir. Serotonerjik hücrelerde, 5-HT_{1A} otoresseptörleri hücre gövdelerinde, 5-HT_{1B} otoresseptörleri terminallerde yerleşir; 5-HT_{2B} otoresseptörleri her ikisinde de yerleşebilir. Post-sinaptik elemanlar (nöronlar ve glial hücreler) non-spesifik taşıyıcıların yanı sıra monoaminlerin (MAO-A/B veya COMT) metabolizmasında yer alan enzimleri sentezleyebilir. DBH esas olarak noradrenerjik terminallerdeki ekzositoz veziküllerinde ekspres edilir. AADC, aromatik L-amino asit dekarboksilaz; DBH, dopamin β-hidroksilaz; TPH, triptofan hidroksilaz; VMAT2, veziküler monoamin taşıyıcı; SERT, 5-HT taşıyıcı; DAT, DA taşıyıcı; NET, NA taşıyıcısı; OCT, organik katyon taşıyıcıları; PMAT, plazma membranı monoamin taşıyıcı; HDC, L-histidin dekarboksilaz; MAO, monoamin oksidaz (A veya B); COMT, katekol-O-metil transferaz.



Şekil 2.2. Kortikal ve subkortikal uyku-uyanıklık devreleri- Lőrincz ve ark.(106)'ndan alınmıştır.

Norepinefrin (mavi), asetilkolin (yeşil), 5-HT (kahverengi), dopamin (turuncu) nöronlar, ön beyin ve kortikal yapılara, talamo-kortikal devrelere, hipotalamusa (hem ön hem de arka) yaygın projeksiyonlar gönderir. Talamik yapılar talamik retiküler nükleus (TRN, kırmızı), duyuşal talamus (yeşil) ve yüksek dereceli talamus (Siyah) olarak ikiye ayrılır. Beyin yapıları, duyuşal proses ve bilişsel prosesle ilişkili ek devreler gri renkte gösterilmiştir (septum-hipokampus, lateral hipotalamus, striatum). Lokal ve uzun menzilli GABA, glisinerjik ve glutamaterjik nöronlar, beyin sapı modülatör sistemlerine varsayılan VLPO inhibitör girdileri (gri kesikli çizgi) dışında burada gösterilmemiştir. Hipp, hipokampus; LH, lateral hipotalamus; PFC, prefrontal korteks; RN, raphe nükleus; SNr, substansia nigra pars reticulata; LC, Locus seruleus; VLPO, Ventrolateral preoptik çekirdek; VTA, Ventral tegmental alan.

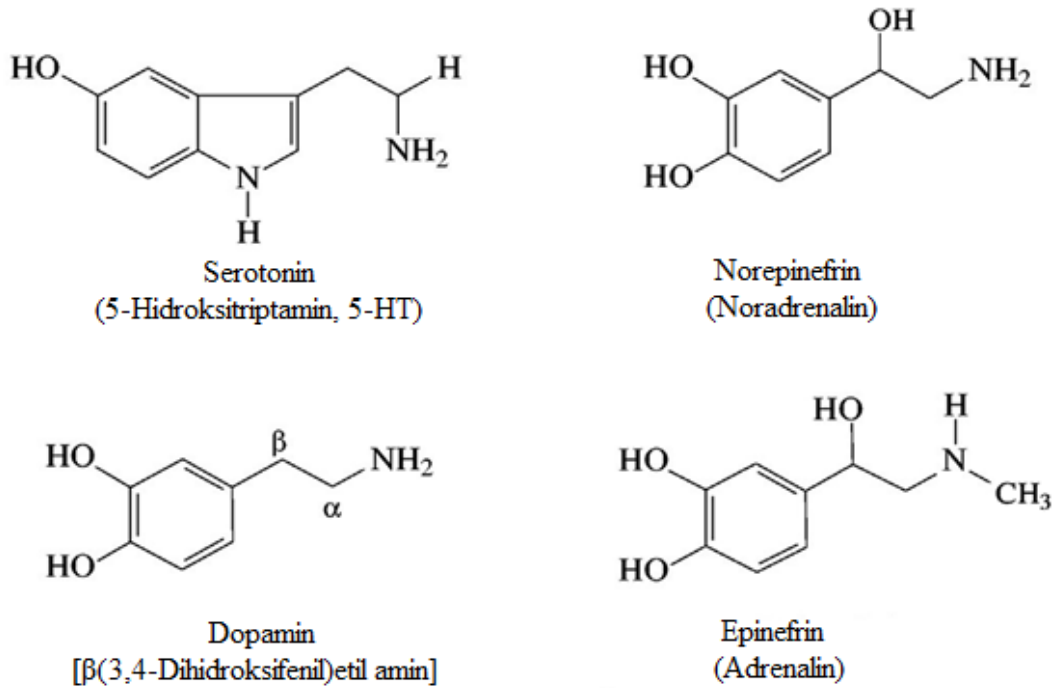
2.4.1 Tanımlanmaları

Katekolamin, serotonin, melatonin biyolojik yapıların fonksiyonlarında önemli görevleri olan biyojenik aminlerdir. Katekolaminler ve serotonin, çok çeşitli fizyolojik süreçler için nöronal veya hormonal sinyalizasyonu sağlayan bileşiklerdir. Katekolaminlerden dopamin ve norepinefrin (noradrenalin) beyinde ve periferik sempatik sinirlerde nörotransmitterler olarak işlev görürken, epinefrin (adrenalin) adrenal medulla tarafından salınan bir hormon olarak işlev görür. Katekolaminler, vücudun homeostazını sürdürmede ve kardiyovasküler, metabolik, glandüler ve viseral organ aktivitelerinin düzenlenmesi yoluyla akut ve kronik strese yanıt vermede kritik öneme sahiptir (107). Serotonin (5-hidroksitriptamin) beyinde bir

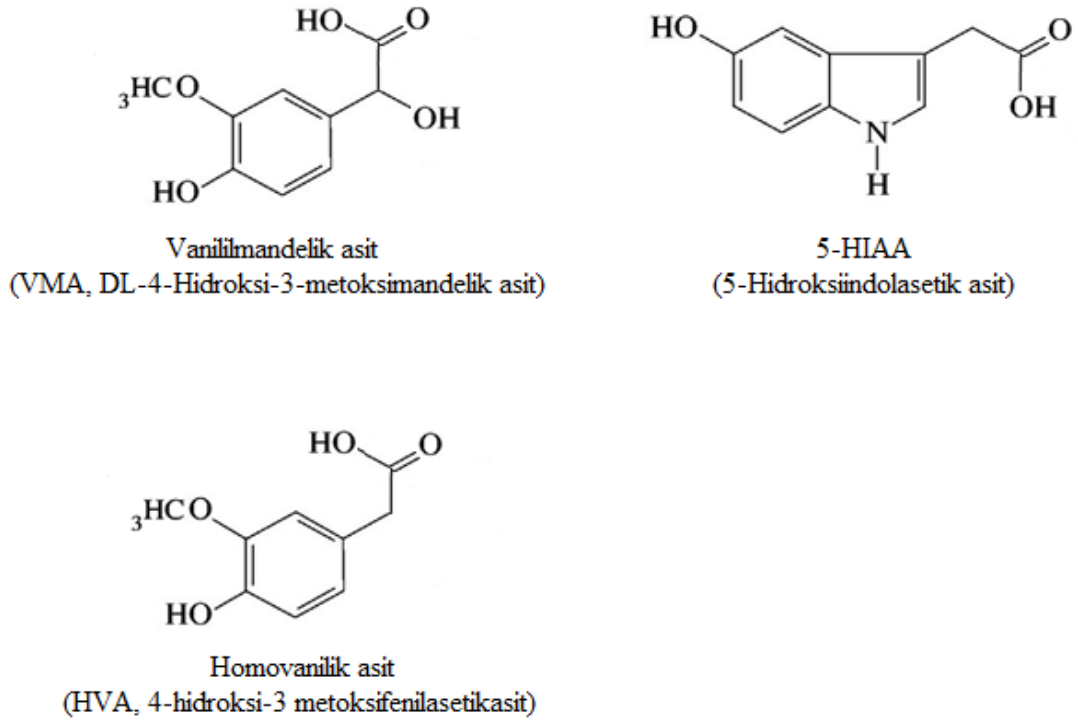
nörotransmitter olarak çalışırken periferde vasküler ve gastrointestinal fonksiyon düzenleyicisi olarak görev yapar. Klinik pratikte bu biyolojik aminlerin anormal üretimleri birçok nöroendokrin tümörlerde görülürken bunların ve metabolitlerinin spesifik ve sensitif laboratuvar metotlar ile ölçümleri, tümörlerin saptanması ve izlenmesinde kullanılır (108).

2.4.2 Kimyasal Yapıları

Katekolaminler -dopamin, norepinefrin (noradrenalin) ve epinefrin (adrenalin)- benzen halkasının üçüncü ve dördüncü pozisyonlarında hidroksil grupları ve birinci pozisyonda bir etilamin yan zinciri olan feniletilaminlerdir. Etilamin yan zincirinde hidroksil ve metil eklentileri katekolaminleri yapı ve fonksiyon olarak özgünleştirir. Katekolaminler, biyolojik sıvılarda değişen derecelerde alkali instabilite gösterirler ve dihidroksibenzen (katekol) yapıları, hava ve ışık varlığında kinonların oksidatif oluşumuna duyarlıdır. Serotonin indolamin yapısıyla katekolaminlerden farklılaşır ancak endojen önemli bir biyojenik amindir. Melatonin ise epifiz bezi tarafından serotoninden üretilen başlıca indolamindir (109).



Şekil 2.3. Katekolaminlerin ve serotoninin kimyasal yapıları (109).



Şekil 2.4. Katekolamin ve serotonin metabolizmasının major son ürünlerinin kimyasal yapıları (109).

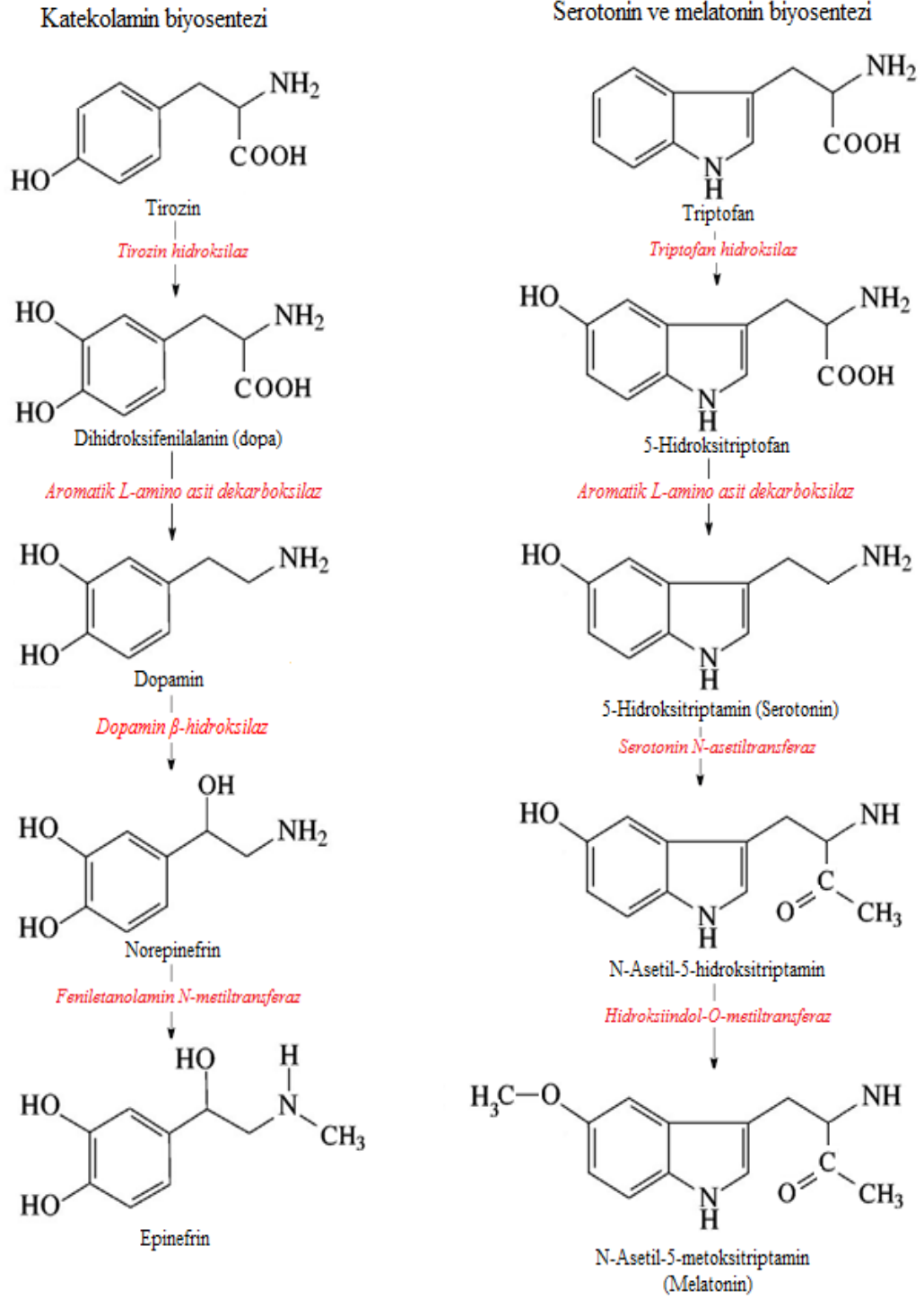
2.4.3 Biyosentezleri, Depolanmaları ve Salınımları

Katekolamin biyosentezinde hız sınırlayıcı adım, tirozin hidroksilaz enzimi tarafından tirozinin 3,4-dihidroksifenilalanine (L-dopa) dönüştürülmesini içerir. Serotonin sentezinin ilk adımında benzer hız sınırlayıcı bir enzim olan triptofan hidroksilaz, triptofanın 5-hidroksitriptofana dönüşümünü katalize eder (Şekil 2.4). Katekolaminlerin doku kaynakları, esas olarak, büyük ölçüde merkezi sinir sisteminin dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarında ve periferik dokulardaki sempatik ve adrenal medüller sistemlerde sınırlı olan tirozin hidroksilaz varlığına bağlıdır (107). Benzer şekilde, serotonin kaynakları, büyük ölçüde, merkezi sinir sistemi serotonerjik nöronlarında, epifiz bezinde ve bazı periferik endokrin dokularda, özellikle sindirim sisteminin enterokromaffin hücrelerinde triptofan hidroksilaz varlığına bağlıdır. Trombositler ise gastrointestinal sistemin enterokromaffin hücrelerinde sentezlenen serotoninin büyük bölümünü içerir.

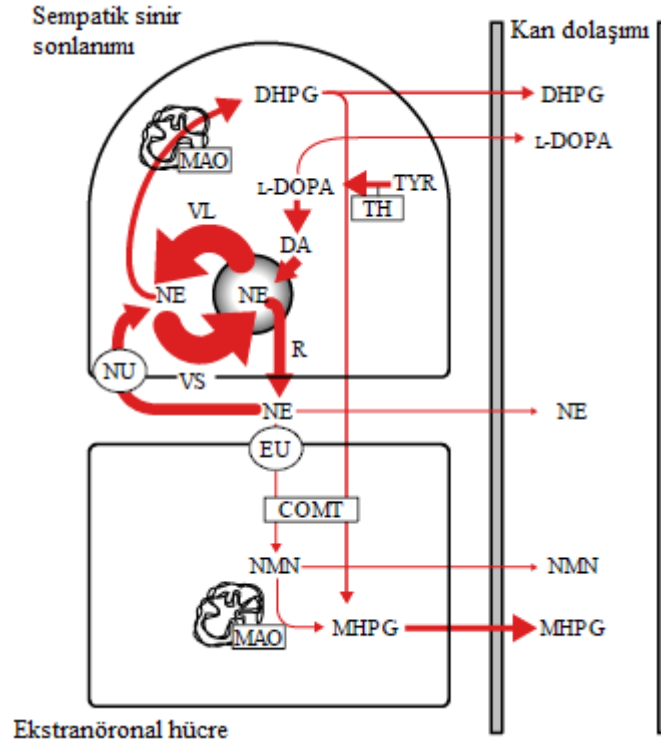
L-dopa'nın dopamine ve 5-hidroksitriptofanın serotonine dönüşümü aromatik amino asitler için geniş doku dağılımına ve substrat özgüllüğüne sahip aromatik-l-

amino asit dekarboksilaz enzimi tarafından sitoplazmada katalize edilir. Merkezi sinir sistemi dopaminerjik ve serotonerjik nöronlarının ana nörotransmitterleri olan dopamin ve serotonin daha sonra ekzositotik salınım için veziküler sekretuar granüllerde depolanır. Noradrenerjik nöronlarda ve kromaffin hücrelerinde üretilen dopamin, spesifik olarak sekretuar granüllerinde lokalize bir enzim olan dopamin β -hidroksilaz tarafından norepinefrine dönüştürülür. Adrenal medüller kromaffin hücrelerde feniletanolamin N-metiltransferaz enzimi ile norepinefrinden epinefrin sentezlenir. Melatonin epifiz bezindeki serotoninden spesifik iki enzim ile sentezlenir; ilk adım, serotonin-N-metiltransferaz, ikincisi hidroksiindol-O-metiltransferaz tarafından katalize edilir (Şekil 2.4).

ATP, peptidler ve kromogranin proteinleri içeren sekretuar granülün asidik matriksinde monoaminler depolanır. Sekretuar granüllerde depolanan monoaminlerin sitoplazmaya pasif sızma eyleminin, veziküler monoamin taşıyıcıları tarafından sitoplazmadan sekretuar granüle aktif transport ile eşleşmesi dinamik bir denge içinde varolur (Şekil 2.5). Monoaminlerin ekstrasellüler alana salınımı kalsiyum bağımlı eksositoz veya daha az oranda kalsiyum bağımsız nonekzositotik proses ile görülebilir (109).



Şekil 2.5. Katekolaminlerin ve serotoninin biyosentezi (109).



Şekil 2.6. Sempatik sinir sonlanımında norepinefrinin sentezi ve metabolizması (109).

Okların büyüklüğü proseslerin yoğunluğu ile ilişkilidir. NE, norepinefrin; VS, veziküler sekestrasyon; VL, sızma; R, ekzositoz; EU, ekstranöronal uptake; NU, nöronal uptake; COMT, katekol-O-metiltransferaz; DA, dopamin; 1-dopa, 3,4-dihidroksifenilglikol; DHPG, 3,4-dihidroksifenilglikol; MAO, monoamin oksidaz; MHPG, 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol; NMN, normetanepfrin; TH, tirozin hidroksilaz; TYR, tirozin.

2.4.4 Geri Alınimleri

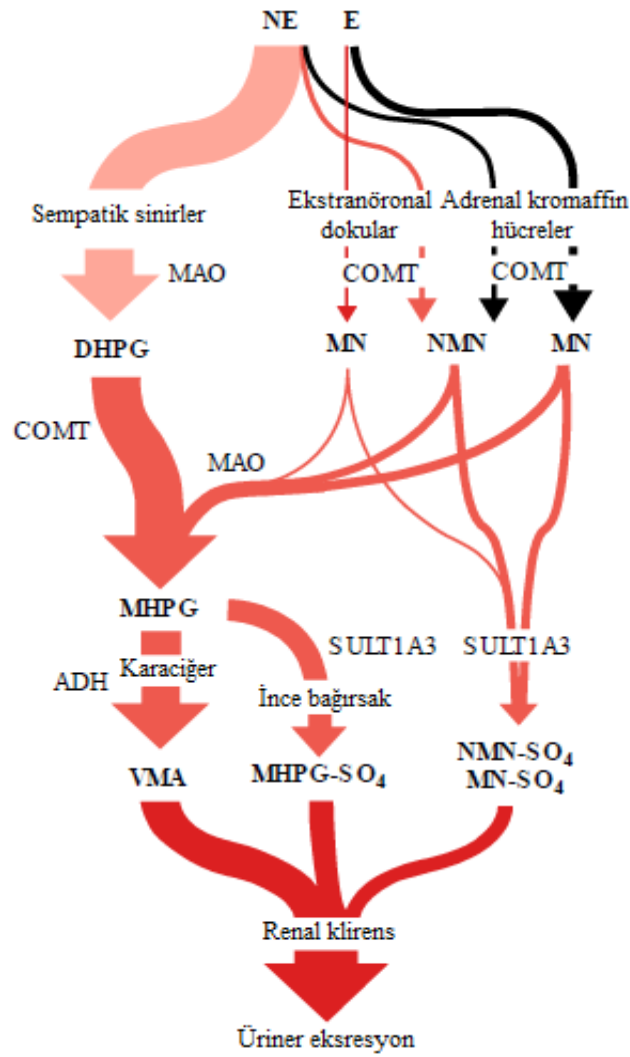
Katekolaminlerin metabolizmasından sorumlu enzimlerin intrasellüler olması nedeniyle, ekstrasellüler alanda katekolaminlerin etki süresini sınırlayan primer mekanizma, aktif transport ile hücre içine geri alınmalarıdır. Nöronal ve ekstranöronal lokasyonlu iki protein ailesine ait olan taşıyıcılar ile geri alım sağlanır. Nöronal lokasyonlu monoamin taşıyıcılar, nöronal iletimde sinyalin hızlı sonlandırılması için temel mekanizmayı düzenlerken, ekstranöronal lokasyonlu taşıyıcılar sinyal yayılımının sınırlanmasını ve katekolaminlerin kan dolaşımından temizlenmesini sağlamaktadır. Sempatik sinirler tarafından salınan norepinefrinin yaklaşık % 90'ı nöronal uptake ile nöronlara geri alınırken, % 5'i ekstranöronal

uptake ile uzaklaştırılır, kalan % 5'i ise bu prostesten kan dolaşımı ile uzaklaşır. Bunun aksine, adrenallerden doğrudan kan dolaşımına salınan epinefrinin yaklaşık % 90'ı ekstrasöronal monoamin geri alım ile uzaklaştırılır. Salınan monoaminlerin etkilerini sonlandırmaya ek olarak, plazma membran monoamin taşıyıcıları, katekolaminleri yeniden kullanmak için veziküler monoamin taşıyıcılarla sırayla çalışır (Şekil 2.6). Sempatik sinirler tarafından salınan ve nöronal uptake ile alınan norepinefrinin çoğu, veziküler monoamin taşıyıcıları tarafından salgı granüllerine geri sekrete edilir, böylece yeni nörotransmitter sentezi için gereksinim azalır. Plazma membran monoamin taşıyıcıları ayrıca, salınan aminlerin geri dönüşümsüz inaktivasyonu için katabolizma sistemlerinin bir parçası olarak işlev görür (109).

Katekolaminler, çeşitli hücreler ve dokularda farklı ekspresyona sahip enzimlerin farklı serilerini içeren çoklu yolaklarla metabolizmaya uğrar (Şekil 2.6). Metabolizmanın çoğu, katekolaminlerin sentezlendiği hücrelerin içinde meydana gelir ve katekolaminlerin salgı granüllerinden sitoplazmaya sızmasına bağlıdır. Sempatik sinirlerde, MAO varlığı, norepinefrinin 3,4-dihidroksifenilglükol'e (DHPG) dönüşmesine yol açar. Bu daha sonra büyük ölçüde COMT tarafından ekstrasöronal dokularda 3-metoksi-4-hidroksifenilglükole (MHPG) metabolize edilir. Norepinefrin ve epinefrin metabolizmasının başlıca son ürünü olan vanililmandelik asit (VMA), neredeyse sadece karaciğerde üretilir. Bu süreç, MHPG'nin VMA'ya dönüşümü için gerekli bir enzim olan alkol dehidrojenazın hepatik lokalizasyonuna bağlıdır (110).

Adrenal kromaffin hücrelerinde, ek olarak COMT varlığı, norepinefrinin normetanefrine ve epinefrinin metanefrine metabolizmasına yol açar. İntranöronal deaminasyon yolu, ekstrasöronal O-metilasyon yoluna göre daha baskın olduğundan, normetanefrin ve metanefrin, katekolamin metabolizmasının nispeten düşük miktarlardaki ürünlerini temsil eder. Adrenal medulla, normetanefrin ve metanefrinin tek en büyük doku kaynağını temsil eder ve normetanefrinin % 24 ila % 40'ını ve metanefrinin % 90'ından fazlasını oluşturur. Adrenal medullada veya ekstrasöronal dokularda üretilen metanefrin ve normetanefrin, MHPG'ye deamine edilebilir ve karaciğerde VMA'ya dönüştürülebilir veya esas olarak gastrointestinal dokularda eksprese edilen bir sülfotransferaz enzimi tarafından sülfatla konjuge edilebilir.

Serotonin, COMT için bir substrat değildir; katekolaminlere göre daha basit metabolize olur. Serotonin, serotonin metabolizmasının başlıca üriner atılım ürünü olan 5-hidroksiindolasetik aside (5-HIAA) deamine olur.



Şekil 2.7. Sempatöneral veya adrenal medüller dokudan kaynaklı norepinefrin ve epinefrinin metabolizması (109).

Depo granüllerinden sızan veya nöronal uptake ile alınan norepinefrinin sempatik sinirlerdeki intranöronal deaminasyonu (pembe), katekolamin metabolizmasının ana yoludur. Adrenal kromaffin hücrelerdeki metabolizma (siyah), adrenal medüller hücrelerin depo granüllerinden sitoplazmasına sızan katekolaminlerin O-metilasyonunu içerir. Ekstranöronal yol (açık kırmızı), sempatik sinirlerden veya adrenal medulladan salınan katekolaminlerin nispeten küçük bir metabolizma yolağıdır, ama üretilen metabolitlerin ileri işlenmesi için önemlidir. Ekstranöronal dokularda veya adrenal kromaffin hücrelerinde üretilen serbest metanefrinler ayrıca deaminasyon veya sülfat konjugasyonu ile metabolize edilir. ADH, Alkol dehidrojenaz; COMT, katekol-O-metiltransferaz; DHPG, 3,4-dihidroksifenilglikol; E, epinefrin; MAO, monoamin oksidaz; MHPG, 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol; E, epinefrin; MAO, monoamin oksidaz; MHPG, 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol; MHPG-SO₄, 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol sülfat; MN, metanefrin; MN-SO₄, metanefrin-sülfat; NE, norepinefrin; NMN, normetanefrin; NMN-SO₄, normetanefrin-sülfat; SULT1A3, fenolsülfotransferaz tip 1A3; VMA, vanililmandelik asit.

2.4.5 Santral Sinir Sistemi Üzerine Fizyolojik Etkileri

Norepinefrin, dopamin ve serotonin, esas olarak beyin veya omuriliğin diğer alanlarına projeksiyonlar gönderen beyin sapı bölgelerindeki nöronlar tarafından üretilir. Beyindeki norepinefrinin yaklaşık yarısı, beynin her tarafına diffüz aksonal projeksiyonlar gönderen alt beyin sapındaki norepinefrin üreten nöronlarda üretilir. Ayrıca inen lifleri omuriliğe gönderirler, burada periferik sempatik sinir sistemi ile iletişim kuran preganglionik sempatik nöronlarla sinaps yaparlar. Beyin sapının norepinefrin üreten nöronları, genel dikkatin, uyanıklık durumunun, sempatik sinir sistem aktivitesinin düzenlenmesine katkı sağlar.

Dopaminerjik nöronlarda üretilen dopamin norepinefrinden oldukça farklı dağılım gösterir. Beyindeki dopamin, ödül arama davranışını etkiler ve hareketin başlatılması ve sürdürülmesi için önemlidir. Dopamin duyuşal sinyallerin işlenmesinde ve hormonal salınımın düzenlenmesinde de rol oynarken, beyindeki dopamin üretimi ve salınımındaki bozukluklar, Parkinson hastalığı, şizofreni ve madde bağımlılığı ile ilişkilidir (107). Ayrıca retinada ve olfaktor bulbdaki dopaminerjik nöronlar, görme ve koku fonksiyonu için ultra kısa projeksiyonlara sahiptir. Hipotalamustaki dopamin nöronları, hipofiz bezinden prolaktin gibi çeşitli hormonların salınımı üzerinde düzenleyici etkilere sahiptir.

Serotonin de, norepinefrin gibi, beyin sapı bölgelerindeki küçük nöron kümeleri tarafından üretilir, ancak çok çeşitli davranışsal ve fizyolojik işlevlere aracılık eder; hafıza, öğrenme, beslenme davranışı, uyku düzeni, termoregülasyon, ağrı modülasyonu, kardiyovasküler fonksiyon ve hipofiz hormonlarının hipotalamik regülasyonu.

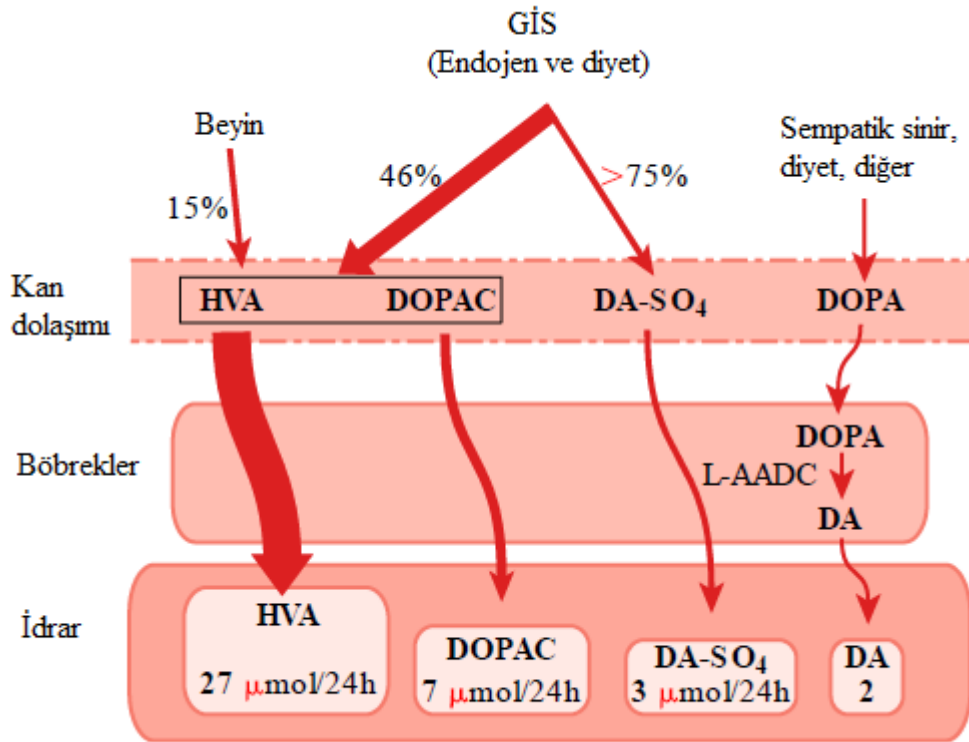
2.4.6 Metabolizmaları

Plazma ve üriner norepinefrin esas olarak postganglionik sempatik nöronlardan türetilir ve norepinefrin miktarına merkezi sinir sisteminin veya adrenal medullanın az miktarda katkısı vardır. Nöronal ve ektranöronal metabolizması nedeniyle, kan dolaşımına giren norepinefrin miktarı, sempatik sinirler tarafından salınan toplam norepinefrinin % 10' undan daha azını temsil eder. Norepinefrinin salınımı ve plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler, egzersiz, aşırı yeme, düşük tuz alımı, uzun süreli dik postür, zihinsel stres ve yaşlanma gibi fizyolojik ve

patolojik durumlara yanıt olarak meydana gelir ve bunların tümü sempatik çıkışı artırır. Kalp yetmezliği, hipertansiyon ve depresyon gibi bozukluklarda artmış norepinefrin plazma konsantrasyonları saptanmıştır (107). Kan dolaşımına giren katekolaminlerin çoğu, ektranöronal uptake süreçleri ile uzaklaştırılır ve karaciğer gibi dokularda metabolize edilir, bu nedenle idrarda sadece küçük oranlarda bulunur.

Dopamin genellikle beyinde bir nörotransmitter olarak veya periferik dokularda norepinefrin ve epinefrin üretiminde bir ara ürün olarak düşünülür. Dopamin metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarına ve idrarla eksresyonuna beyinin katkısı nispeten küçüktür. Sempatik sinirler ve adrenal medullada üretilen dopamin esas olarak norepinefrine dönüştürülür. Kan dolaşımı ve idrarda bulunan dopamin ve dopamin metabolitlerinin çoğu başka kaynaklardan elde edilir. İdrarla atılan serbest dopaminin çoğu, kan dolaşımındaki L-Dopa'nın böbrekler tarafından alınması ve dekarboksilasyona uğraması ile oluşur. Böbrekler, üriner serbest dopaminin başlıca kaynağını oluşturmasına rağmen, homovanilik asit (HVA) ve dopamin sülfat gibi çok daha büyük miktarlarda atılan dopamin metabolitlerin kaynağı değildir. Bu metabolitlerin önemli bir kısmı, dopaminin bir enterik nöromodülatör veya bir parakrin veya otokrin madde olarak işlev gördüğü gastrointestinal sistemde üretilir (Şekil 2.7).

Norepinefrin ve epinefrin metabolizmasının major son ürünü vanilmandelik asit, dopamin metabolizmasının major son ürünü homovanilik asit, serotonin metabolizmasının major son ürünü 5-hidroksiindolasetik asit'tir. Günümüzde bu aminler ve metabolitlerinin ölçümleri temel olarak katekolamin üreten feokromositoma, paraganglioma ve nöroblastoma gibi nöroendokrin tümörler ve serotonin üreten karsinoid tümörlerin tanısında kullanılmaktadır (109).



Şekil 2.8. Dopamin ve ana dopamin metabolitlerinin plazma ve üriner kaynakları (109).

Beyin kaynaklı dopamin, dopamin metabolitlerine nispeten minör katkı sağlarken, diyet kaynaklı veya GİS'te sentezlenen dopamin, kan dolaşımı ve idrar dopamin metabolitlerine ana katkıyı yapar. Kan dolaşımındaki DOPA'nın renal alımı sonrası L-AADC ile lokal dekarboksilasyona uğraması sonucu serbest dopamin oluşur ve idrar ile atılır. GİS, gastrointestinal sistem; HVA, homovanilik asit; DOPAC, dihidroksifenil asetik asit; DA-SO₄, dopamin sülfat; DOPA, dihidroksifenilalanin; DA, dopamin; L-AADC, l-aromatik amino asit dekarboksilaz.

2.4.7 Biyomarker Olarak Kullanımları

Klinik psikiyatri alanında ilgili biyomarkerların araştırılması ilerlemekte ve nörotransmitterler sinir sistemi fonksiyonu ile ilgili prediktif veya bağıntılı biyomarkerların geliştirilmesi için birincil hedef olarak dikkati çekmektedir (111). Tüm vücutta bulunabilen nörotransmitterler serum, plazma, beyin omurilik sıvısı, tükürük, idrar gibi çeşitli vücut sıvılarında ve plateletlerde araştırılmıştır. Non-invazif örnek toplama yöntemi ve nörotransmitter metabolitlerinin vücuttan temel uzaklaştırma yolu olan idrar, nörotransmitterlerin değerlendirilmesi için tercih edilen

vücut sıvısı olmuştur (112). 1980'lerden itibaren yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), enzim-linked immünosorbent assay (ELİSA), radyoimmün ölçüm (RIA) ile nörotransmitter ölçümünde yüksek sensitivite ve spesifite başarıyla gerçekleştirilmiştir (113, 114).

Nörotransmitterlerin beyindeki nörolojik işlevi düzenlemedeki önemli rolü, nörotransmitterlerin kan beyin bariyeri ile ilgili araştırmalara yol açmıştır. Astrosit, perisit ve tek katmanlı endotelial hücrelerden oluşan kan beyin bariyerinde endotel hücreleri son derece resistan tight junction bağlantıları ve luminal (kan tarafı) ve abluminal (beyin tarafı) plazma membran polarizasyonu ile seçici geçirgen özelliktedir. Nörotransmitterler gibi moleküllerin santral sinir sisteminden kan dolaşımına taşınamayacağı yaygın bir yanılgıdır. Aksine, çok sayıda araştırma, kan-beyin bariyerinde, çeşitli nörotransmitterlerin özel taşıyıcılara sahip olduğunu göstermiştir (115). Nörotransmitterler ve (Taşıyıcıları): Dopamin (NET), Norepinefrin (NET), GABA (GAT2/BGT-1), Serotonin (SERT), Glutamat (EAAT1-2-3, XG), Aspartat (EAAT, ASCT2), Feniletilamin (özel ve lipofilik olduğundan serbestçe geçer), Histamin (HA).

Beyinekinde benzer şekilde nörotransmitterlerin üriner atılımı organik katyon taşıyıcıları (OCT), plazma membran monoamin taşıyıcıları (PMAT) gibi özel taşıyıcılarla gerçekleşir. Bir hayvan çalışmasında, idrara atılan plazma kaynaklı katekolamin miktarını ölçmek için radyoaktif etiketli katekolamin düzeyleri çalışılmıştır. İdrar epinefrinin %100'ü, norepinefrinin %68'i, dopamin'in %2 si plazma kaynaklı olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, genel nörotransmitter atılımına böbrek katkısının her bir nörotransmitter için nasıl değişebileceğini gösterir ve nörotransmitter işlevindeki sistem çapındaki bozuklukları değerlendirmek için idrarın değerini vurgular (116). Başka hayvan çalışmalarında da SSS aktivitesi ile üriner nörotransmitter düzeyi arasında korelasyonlar saptanmıştır (117, 118).

Literatüre bakıldığında çeşitli klinik durumlar ile BOS nörotransmitter düzeyi arasında ilişkiler araştırılmış ancak BOS'ta herhangi bir klinik durum için önerilen biyomarker açıklanamamıştır. İdrara göre BOS'un daha üstün klinik ilişkisi de kanıtlanamamıştır. 1994 yılında depresyonda suisid riskinin araştırıldığı bir çalışmada, dopamin metabolizmasının BOS'a göre idrar ölçümlerinin daha kuvvetli ilişki gösterdiği bulunmuştur (119). Ayrıca BOS'un invazif toplama yöntemi nedeniyle mental, fiziksel, emosyonel stresle birlikte nörolojik stres yolları

aktiflenerek nörotransmitter yanıtları değişebilir (120). Günümüzde idrar nörotransmitter havuzunun SSS katkısının kesin miktarları halen net olarak bilinmemektedir. Nörotransmitterlerin periferden SSS'ye taşınmasını sınırlayan kan-beyin bariyerinin varlığı nedeniyle plazma veya idrar nörotransmitterleri gibi periferik markerların SSS fonksiyonunun zayıf indikatörü olabileceğini iddia eden çalışmalar olduğu gibi tersi de mevcuttur (121-123). SSS nörotransmitterleri ile idrar nörotransmitterleri arasında direkt bağlantı açıklanamasa da, birçok çalışma üriner nörotransmitterlerin depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, inflamasyonda klinik kullanımını araştırmıştır. Spesifik olarak, çalışmalar, idrar nörotransmitter değerlendirmelerinin hastalık durumunu tanımlamak ve terapötik müdahaleleri izlemek için uygun bir araç olabileceğini ileri sürmüştür (124-127).

Spesifik olarak, majör depresif dönem için kriterleri karşılayan hastalar, kontrollere göre genel olarak daha yüksek idrar norepinefrin düzeylerine sahiptir (128). Benzer şekilde, kontrollerle karşılaştırıldığında, depresif hastaların epinefrin ve metabolitleriyle birlikte önemli ölçüde daha yüksek idrar norepinefrin seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, toplam vücut katekolamin döngüsünün (üriner katekolaminlerin ve metabolitlerinin ölçümü) tek başına metabolit ölçümlerinden daha yararlı bilgiler sağlayabileceği sonucuna varmışlardır ve ek olarak, yüksek üriner norepinefrin seviyelerinin unipolar depresif ile bipolar depresif hastaları ayırdığını bulmuştur (129). Önceki çalışmalar, bipolar hastalara kıyasla unipolar depresif hastalarda üriner katekolaminlerde genel bir yükselme ortaya koyarken (130-133), daha sonraki çalışmalar idrar norepinefrin ile depresyon arasındaki pozitif ilişkiyi doğrulamıştır (124, 128, 134). Araştırmacılar, depresyon ve anksiyetede artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin bu hastalarda mortalite oranının artmasına katkıda bulunduğu sonucuna varmıştır (124, 127). Üriner nörotransmitter değerlendirmesi biyokimyasal farklılıkları tanımlamış olsa da, henüz depresyon veya herhangi bir hastalık veya durum için tanısal olarak kabul edilmemiştir. Gelecekte, güncel diagnostik protokollerle birlikte üriner nörotransmitterlere ait bilgilerin birikimi sonucu bu hastalıkların tanısında nörotransmitterlerin önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir (135). Başka bir çalışmada, bir biyomarker olarak nörotransmitterlerin idrar testinin kullanılmasının, tedavi yanıtlarını etkili bir şekilde yorumlamak ve terapötik kararlara rehberlik etmek için uygulanabileceği öne sürülmüştür. Spesifik müdahalelerin seçimine rehberlik

etmek ve tedaviye yanıt oranlarını iyileştirmek için tarama araçları halen araştırılmaktadır (135). Üriner katekolaminlerin ve metabolitlerin uzun vadeli bir çalışması, bir norepinefrin geri alım inhibitörü olan desipraminin idrar norepinefrin seviyelerini artırdığını ve MHPG seviyelerini düşürdüğünü ortaya çıkarmıştır (136). Benzer şekilde başka bir çalışmada desipramin kullanan bireylerde artmış norepinefrin ekskresyonu ve metabolitlerinin azalmış ekskresyonu açıklanmıştır (132). Bu nedenle terapötik kararlar için bir kılavuz olarak idrar testinin kullanım metodolojisinin ayrıca farmasötik müdahalelerin izlenmesi için de geçerli olabileceği düşünülmüştür. Üriner nörotransmitter değerlendirmesini desteklemek için çalışmalar, nörotransmitterlerin spesifik kan beyin bariyeri taşıyıcıları yoluyla SSS'den perifere taşındığını ve ardından nörotransmitterlerin renal filtrasyonunun ardından idrarla atıldığını göstermiştir. Ek olarak, hayvan çalışmaları idrarla atılan nörotransmitterler ile SSS'deki nörotransmitterler arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Günümüzde, insanlarda SSS ile idrar nörotransmitteri arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı veri vardır. Bu nedenle, bu bilimsel boşluk, SSS fonksiyonunu tahmin etmek için üriner nörotransmitter testinin uygulanabilirliğinde önemli bir sınırlama oluşturmaktadır ve gelecekteki araştırmalarla ele alınması gerekmektedir (135).

Monoamin hipotezi alanındaki çalışmalar, hastalarda monoaminergic sistem ile ilişkili ilaç tedavilerinin etkili olması nedeniyle sürekli olarak ilgi odağı olmuştur ve olmaya devam etmektedir. Depresyonun çok sık karşılaşılan bir hastalık olmasından ve tanı sürecinde kanıta dayalı tıp açısından kısıtlılıklar ile tedavi izleme aracındaki eksiklikler olmasından dolayı depresyonda uygulanabilirliği olan tanı veya tedavi izleme aracının keşfi amacıyla bu tez çalışması planlanmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran MDB ve BB depresif dönem ön tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin sabah ilk idrar örneklerinde nörotransmitter düzeylerinin belirlenmesi, bu hastalıkların patofizyolojisinde nörotransmitterlerin rolünün aydınlatılması ve nörotransmitterlerin biyomarker olarak kullanılabilirliğinin araştırılması bu çalışmanın temel amaçlarını oluşturmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na yapılan başvuru sonucu etik kurul 24.09.2019 tarih ve 06 nolu karar neticesi ile çalışmanın yapılması uygun bulunmuştur.

3.1 Araştırmanın Örneklemi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ile Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı işbirliğiyle yapılan bu çalışmaya, 01.10.2019 – 01.11.2020 tarihleri arasında Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Bipolar Takip Polikliniği ve Genel Polikliniğe başvuran bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk tanılı hastalardan araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve görüşme öncesi çalışmayla ilgili bilgilendirilerek onamları alınan 33 BB, 33 MDB, 34 sağlıklı birey olmak üzere toplam 100 katılımcı kabul edilmiştir.

Katılımcıların tanıları bir psikiyatrist tarafından gerçekleştirilen değerlendirme sonucu DSM-5 tanı kriterlerine göre belirlenmiştir. Buna göre katılımcılar akut depresif dönemde bulunan BB ve MDB ile sağlıklı kontrol grubu olarak üç gruba ayrılmıştır. Hasta gönüllüler için yeterli örneklem grubu sağlandıktan sonra BB, MDB gruplarına cinsiyet ve yaş özelliklerine göre eşleştirilerek sağlıklı kontrol grubu için katılımcı seçimi yapılmıştır.

Araştırmaya dahil edilme ve araştırmadan dışlama kriterleri aşağıda özetlenmiştir:

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1) 18-65 yaş arasında olmak
- 2) BB grubu için DSM-5'e göre bipolar bozukluk tanı ölçütlerini karşılıyor olmak
- 3) MDB grubu için DSM-5'e göre major depresif bozukluk tanı ölçütlerinin karşılanması
- 4) Hasta gönüllüler için akut depresif dönem içerisinde olmak (Hamilton depresyon ölçeği için >7 puan, Young mani ölçeği için <7 puan almak)
- 5) Aydınlatılmış onam formunu imzalamış olmak

Araştırmadan Dışlama Kriterleri:

- 1) Organik bir ruhsal bozukluğa sahip olmak
- 2) Başka kronik fiziksel hastalıkları olmak
- 3) Gebelik ve emzirme döneminde olmak
- 4) Hasta gönüllüler için başka bir psikiyatrik bozukluğa sahip ya da komorbid tanısı olmak
- 5) Kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik tanı almak
- 6) Kanser tedavisi gören veya eskiden geçirilmiş kanser öyküsüne sahip olmak
- 7) Gönüllü olmamak
- 8) 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak

3.2 Numunelerin Toplanması ve Preanalitik Dönemin Önemi

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı bireylerden sabah ilk idrar örnekleri uygun toplama kaplarına alındıktan sonra 10 ml'lik hacimlerde üç tüpe ayrıldı. Her 10 ml'lik örnek %50'lik HCl solüsyonundan 200 µL pipetlenerek pH~1 olacak şekilde asidifiye edildi. Asidifiye edilmiş örnekler analiz gününe kadar -40 °C' de saklandı. Spot idrarda serotonin, dopamin, norepinefrin, 5-hidroksiindolasetik asit, vanilmandelik asit, homovanilik asit düzeyleri laboratuvarımızda bulunan yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) cihazında (Thermo Scientific Dionex, Ultimate 3000 UHPLC, Almanya) ölçüldü. Spot idrar kreatinin ölçümü ise otoanalizörde (Roche Diagnostic, Cobas c501, Almanya) çalışıldı.

Hastalık tanılarının konmasında ve tedavinin takibinde laboratuvarların yeri oldukça önemlidir. Test sonuçlarının güvenilirliği sadece analitik sürece bağlı değildir ve test sonuçları test isteminden sonucun elde edilmesine kadar birçok adımdan etkilenebilmektedir. Analiz öncesi faktörler test sonuçlarını çok fazla etkileyebilir. Preanalitik dönem hatalarını minimal düzeye indirmek için örnek alımı, laboratuvara ulaştırılması ve testin yapılmasına kadar olan hazırlama safhalarında dikkat edilmelidir.

24 saatlik idrar örneği belirli bir periyot boyunca daha optimal analit düzeyi sağlayabileceğinden numune toplamada tercih edilmektedir. Ancak araştırılacak parametrelerin 24 saatlik idrar numunesinde incelenmesi, akut depresif dönem içerisinde olan hastalarda numune alım protokolüne uyum sağlayamama veya

reddedilme nedeniyle zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır. Hem bu zorluklar hem de kabul edilebilir korelasyon sonuçlarından dolayı 24 saatlik idrar örneği yerine sabah ilk idrar örnekleri tercih edilmektedir (137). Analitlerin kreatinine oranı, 24 saatlik veya spot idrar sonuçları üzerinde hacim etkisini dışlamak için ve ayrıca bireylerin fazla sıvı alımı nedeniyle oluşabilecek farklılıkları düzeltmek için kullanılan yaygın bir yöntemdir. Çalışmamızda hastaların özelliği nedeniyle 24 saatlik idrar örneği yerine sabah ilk idrar örneği tercih edilmiştir ve daha doğru sonuç için idrar örneğinde araştırılan parametreler kreatinine oranlanmıştır.

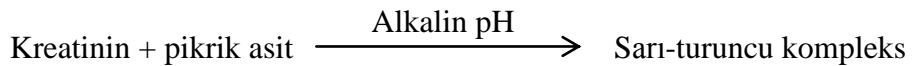
3.3 Yöntem

3.3.1 Biyokimyasal Analizler

İdrarda Kreatinin Analizi

Test Prensipleri

Bu kinetik kolorimetrik test, kompanse Jaffé yöntemine dayanır. Alkalin solüsyonunda kreatinin pikrat ile sarı-turuncu bir kompleks oluşturur. Boya oluşum hızı, örnekteki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Non-kreatinin kromojenlerinin neden olduğu interferansı en aza indirmek ve yöntemin kreatinine spesifitesini arttırmak için test ölçümü belirli zaman aralıklarında yapılmalıdır. Ayrıca, mevcut yöntemde non-kreatinin kromojenlerinin interferansı serum sonuçlarından matematiksel olarak düzeltilir.



Kullanılan Reaktif ve Çalışma Solüsyonları

R1 Potasyum hidroksit: 900 mmol/L; fosfat: 135 mmol/L; pH ≥ 13.5;
koruyucu madde; stabilizatör

STAT R2 Pikrik asit: 38 mmol/L; pH 6.5; non-reaktif tampon

Serotonin Analizi

Test Prensipleri

İdrar numunesinde serotoninin ölçümü laboratuvarımızda bulunan HPLC cihazında çalışılmıştır. Önce, numuneyi matriksinden arındırmak ve internal standart ile birlikte saptayabilmek amacıyla temizleme işlemi uygulanır. Ardından HPLC analizi ile birlikte numune bileşenleri kromatografik olarak ayırır ve analitler elektrokimyasal saptama ile ölçülür.

Öncelikle analitik sistemin kontrolü için standart solüsyonu verilir. Sistem kontrolünde sorunsuz çalışmasının görülmesiyle birlikte örnekler (kalibratör, kontrol, hasta numunesi) sisteme yüklenir. Elde edilen kromatogramlar, pik alanı/pik yükseklikleri üzerinden internal standart metoduyla değerlendirilir. Kalite kontrol iki farklı konsantrasyonda olan kontrol numuneleriyle sağlanır.

Kullanılan Reaktif-Çalışma Solüsyonları ve Gerekli Modüller

Mobil faz, liyofilize standart solüsyon, liyofilize internal standart, liyofilize idrar kalibratörü, örnek hazırlama kolonu, stabilizasyon reaktifi, yıkama solüsyonu, ayrıştırıcı reaktif.

İzokratik HPLC pompası, Autosampler, Kolon ısıtıcı (30°C), Elektrokimyasal detektör (450 mV, 50 nA).

Örnekleri Hazırlama Aşaması

Standart solüsyon, kalibratör, kontroller liyofilize olduğundan ürün bilgilerine göre ve Liyofilize internal standart ise 1 mL distile su ile ayrı tüplerde sulandırıldı. İdrar örnekleri (kalibratör, kontrol, hasta) küçük bir vial içerisine 2 mL pipetlendi. Ardından 4 mL stabilizasyon reaktifi ve 50 µL internal standart eklendi. 1 M NaOH kontrollü eklenmesiyle birlikte örneğin pH değeri 4,5-6,5 aralığına ayarlandıktan sonra vialler 5'er saniye vortekslendi.

Solid faz ekstraksiyonu için örnek hazırlama kolonları tasarlanmıştır. İlk önce kolon reçinesi düzgün dağılması amacıyla hafifçe çalkalanması sonrası toplama tepsisinde spora yerleştirildi. Kolonun üst kapağı ile delikli ucu uzaklaştırılarak tüm

buffer'ın toplama tepsisine kolondan akması sağlandı. Örnek içeriği kolona eklendi ve kolonda tüm örneğin akması sağlanmasıyla birlikte atık kısım uzaklaştırıldı.

Örnek hazırlama kolonuna distile su eklenerek akması sağlandıktan sonra 2 mL yıkama solüsyonu da kolona eklendi ve atık kısım uzaklaştırıldı. Kolona 5 mL ayrıştırıcı reaktif pipetlendi. Eluat, plastik viallere toplandı ve 5 sn vortekslendikten sonra plastik autosampler viallere 20 µL transfer edildi.

HPLC Analizi

Sulandırılan standart solüsyonu ile özdeş retention time ve özdeş peak rezolüsyonlu iki ardışık kromatogram elde edilene kadar HPLC sistemi test edildi. Sulandırıldıktan sonra hasta numunesi gibi hazırlanan idrar kalibratörü ile tek noktalı kalibrasyon kromatogramı, iki farklı seviye kontrol ile kontrol kromatogramı, en son ise hazırlanan hasta numunelerinin kromatogramları elde edildi. Örnek kromatogram Şekil 3.2'da gösterilmiştir.

İnternal standart metoduna göre her numuneye hazırlama aşamasında aranan analite benzer özelliklere sahip “internal standart” eklenir. Eklenen internal standart sayesinde örnekteki bilinmeyen maddelerin konsantrasyonları belirlenebilir. Serotonin testinin sonucu, örnek ve kalibratör kromatogramlarından elde edilen alanlar ve bilinen kalibratör konsantrasyonu yardımıyla matematiksel formül kullanılarak hesaplanır.

$$C(\text{analit, örnek})[\mu\text{g/L}] = \frac{\frac{\text{Örnek}_{\text{pik alanı}}}{\text{İnternal standart}_{\text{pik alanı}}}}{\frac{\text{Kalibratör}_{\text{pik alanı}}}{\text{İnternal standart}_{\text{pik alanı}}}} \times C(\text{analit, kalibratör})[\mu\text{g/L}]$$

Serotonin test sonucu (µg/L), kreatinin (mg/dL) test sonucuna oranlanmış ve analizlerde kullanılacak sonuç gram kreatinin başına serotonin/kreatinin (µg/g) olarak verilmiştir.

Tablo 3.1. Serotonin testi performans bilgileri.

	Linearite	Tespit limiti (LoD)	Ölçüm limiti (LoQ)	Geri kazanım %
Serotonin	5-1000 µg/L	3 µg/L	5 µg/L	70-85

	Serotonin [µg/L]	Çalışma içi kesinlik CV [%]	Çalışmalar arası kesinlik CV [%]
Örnek 1	164	1,3	1,3
Örnek 2	333	0,9	2,8
Örnek 3	520	1,2	1,2

Katekolamin Analizi

Test Prensipleri

İdrar numunesinde katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) laboratuvarımızda bulunan HPLC cihazı ile ölçülmüştür. HPLC analizinden önce numuneyi matriksinden arındırmak ve saptanabilir formda analit elde etmek amacıyla, pH ayarlaması sonrası solid faz ekstraksiyonu ile numune temizleme işlemi uygulanır. Öncesinde renkli indikatör içeren stabilize edici reaktifle karıştırılır ve internal standart eklenir. Oluşan turuncu renk kontrollü NaOH uygulaması ile sarı renge çevrilir. Tüm içerik solid faz ekstraksiyonu için numune hazırlama kolonuna aktarılır. Analit kolon reçinesinde adsorblanır. Adsorbe olan interfere edici ajanları uzaklaştırmak için yıkama solüsyonu ile yıkanır. Daha sonra eluat, özel ters-faz kolonlu HPLC sistemine enjekte edilir.

Öncelikle analitik sistemin kontrolü için standart solüsyonu verilir. Sistem kontrolünde sorunsuz çalışmasının görülmesiyle birlikte örnekler (kalibratör, kontrol, hasta numunesi) sisteme yüklenir. Elde edilen kromatogramlar, pik alanı/pik yükseklikleri üzerinden internal standart metoduyla değerlendirilir. Kalite kontrol iki farklı konsantrasyonda olan kontrol numuneleriyle sağlanır.

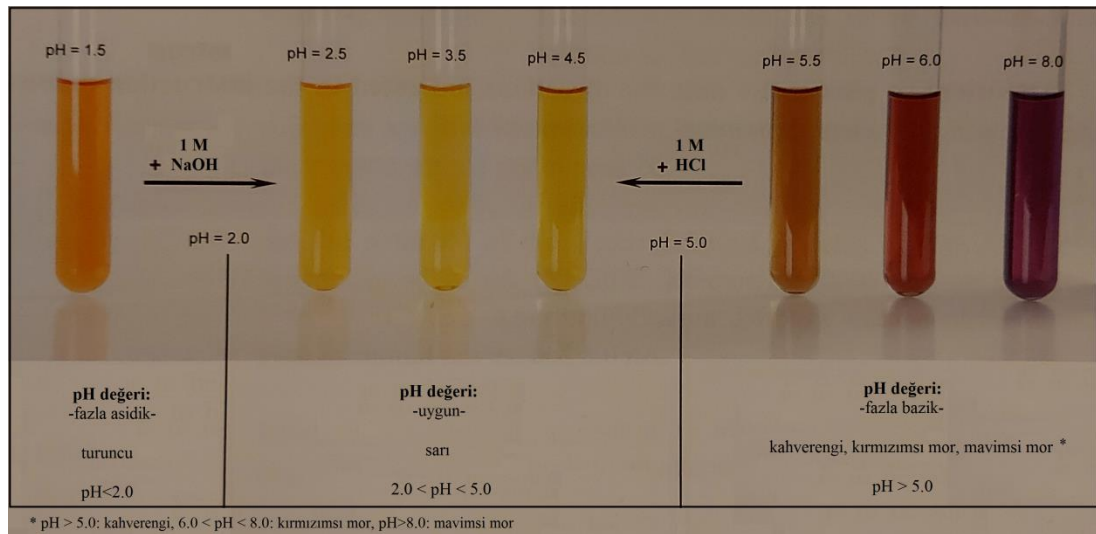
Kullanılan Reaktif-Çalışma Solüsyonları ve Gerekli Modüller

Mobil faz, standart solüsyon, internal standart, liyofilize idrar kalibratörü, örnek hazırlama kolonu, stabilizasyon reaktifi, ayrıştırıcı reaktif.

İzokratik HPLC pompası, Autosampler, Kolon ısıtıcı (30°C), Elektrokimyasal detektör (500 mV, 10 nA).

Örnekleri Hazırlama Aşaması

Kalibratör liyofilize olduğundan 0,2 M 8 mL HCl solüsyonu ile sulandırıldı. Öncelikle küçük viallere sırasıyla stabilizasyon reaktifinden 5 mL, idrar örneğinden 3 mL ve internal standarttan 30µL (=300ng) eklendi. Stabilizasyon reaktifinin içerisindeki renkli indikatör yardımı ile numunenin pH değeri 1 M NaOH ve 1 M HCl solüsyonlarıyla olması gereken düzeye ayarlandı.



Şekil 3.1. İdrar örneklerinde katekolaminler için pH ayarlaması.

Solid faz ekstraksiyonu için örnek hazırlama kolonları tasarlanmıştır. İlk önce kolon reçinesi düzgün dağılması amacıyla hafifçe çalkalanması sonrası toplama tepsisinde spora yerleştirildi. Kolonun üst kapağı ile delikli ucu uzaklaştırılarak tüm buffer'ın toplama tepsisine kolondan akması sağlandı. Uygun pH düzeyi olan

örnekler örnek hazırlama kolonuna eklendi ve kolonda tüm örneğin akması sağlanmasıyla birlikte atık kısım uzaklaştırıldı.

Örnek hazırlama kolonuna distile su eklenerek akması sağlandıktan sonra atık kısım uzaklaştırıldı. Kolona 6 mL ayrıştırıcı reaktif pipetlendi. Eluat, plastik viallere toplandı ve kısa süre vortekslendikten sonra HPLC sistemine 20 µL transfer edildi.

HPLC Analizi

Sulandırılan standart solüsyonu ile özdeş retention time ve özdeş peak rezolüsyonlu iki ardışık kromatogram elde edilene kadar HPLC sistemi test edildi. Sulandırıldıktan sonra hasta numunesi gibi hazırlanan idrar kalibratörü ile tek noktalı kalibrasyon kromatogramı, iki farklı seviye kontrol ile kontrol kromatogramı, en son ise hazırlanan hasta numunelerinin kromatogramları elde edildi. Örnek kromatogram Şekil 3.3’de gösterilmiştir.

İnternal standart metoduna göre her numuneye hazırlama aşamasında aranan analite benzer özelliklere sahip “internal standart” eklenir. Eklenen internal standart sayesinde örnekteki bilinmeyen maddelerin konsantrasyonları belirlenebilir. Katekolamin testinin sonucu, örnek ve kalibratör kromatogramlarından elde edilen alanlar ve bilinen kalibratör konsantrasyonu yardımıyla matematiksel formül kullanılarak hesaplanır.

$$C(\text{analit, örnek})[\mu\text{g/L}] = \frac{\frac{\text{Örnek}_{\text{pik alanı}}}{\text{İnternal standart}_{\text{pik alanı}}}}{\frac{\text{Kalibratör}_{\text{pik alanı}}}{\text{İnternal standart}_{\text{pik alanı}}}} \times C(\text{analit, kalibratör})[\mu\text{g/L}]$$

Katekolamin test sonuçları (µg/L), kreatinin (mg/dL) test sonucuna oranlanmış ve analizlerde kullanılacak sonuç gram kreatinin başına epinefrin/kreatinin (µg/g), norepinefrin/kreatinin (µg/g) ve dopamin/kreatinin (µg/g) olarak verilmiştir.

Tablo 3.2. Katekolamin testi performans bilgileri.

	Linearite	Tespit limiti (LoD)	Ölçüm limiti (LoQ)	Ort. Geri kazanım %
Norepinefrin	1,77-1000 µg/L	0,65 µg/L	1,77 µg/L	72-84
Epinefrin	2,61-1000 µg/L	0,95 µg/L	2,61 µg/L	72-84
Dopamin	2,21-1000 µg/L	0,80 µg/L	2,21 µg/L	72-84

Kesinlik çalışması için örnek konsantrasyonları [µg/L]			
	Norepinefrin	Epinefrin	Dopamin
Örnek 1	55	17,1	150
Örnek 2	123	29,5	227
Örnek 3	156	35,9	232

Çalışma içi kesinlik CV [%]			
	Norepinefrin	Epinefrin	Dopamin
Örnek 1	0,98	1,73	1,91
Örnek 2	0,73	1,31	1,10
Örnek 3	0,76	1,14	1,94

Çalışmalar arası kesinlik CV [%]			
	Norepinefrin	Epinefrin	Dopamin
Örnek 1	3,36	3,42	5,45
Örnek 2	0,87	1,13	0,78
Örnek 3	1,67	2,45	3,05

VMA, HVA, 5-HIAA Analizi**Test Prensipli**

İdrar numunesinde VMA, HVA, 5-HIAA ölçümleri laboratuvarımızda bulunan üzerinde indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarının olduğu elektrotlu HPLC cihazında gerçekleştirilmektedir. HPLC analizinden önce, numuneyi

matriksinden arındırmak ve internal standart ile birlikte saptayabilmek amacıyla temizleme işlemi uygulanır. Örnek matriksine ait interferan maddeler üç ardışık yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Ayırıştırıcı reaktif yardımıyla örnek hazırlama kolonundan spesifik olarak desorbe olan analitlerden elde edilen eluat HPLC sistemine verilir ve HPLC analizi ile birlikte numune bileşenleri kromatografik olarak ayrıştırılır ve analitler elektrokimyasal saptama ile ölçülür.

Öncelikle analitik sistemin kontrolü için standart solüsyonu verilir. Sistem kontrolünde sorunsuz çalışmasının görülmesiyle birlikte örnekler (kalibratör, kontrol, hasta numunesi) sisteme yüklenir. Elde edilen kromatogramlar, pik alanı/pik yükseklikleri üzerinden internal standart metoduyla değerlendirilir. Kalite kontrol iki farklı konsantrasyonda olan kontrol numuneleriyle sağlanır.

Kullanılan Reaktif-Çalışma Solüsyonları ve Gerekli Modüller

Mobil faz, liyofilize standart solüsyon, internal standart, liyofilize idrar kalibratörü, örnek hazırlama kolonu, amonyak solüsyonu, borik asit solüsyonu, ayırıştırıcı reaktif.

İzokratik HPLC pompası, Autosampler, Kolon ısıtıcı (30°C), Elektrokimyasal detektör (800 mV).

Örnekleri Hazırlama Aşaması

Standart solüsyon liyofilize olduğundan ürün bilgilerine göre, kalibratör ise 5 mL 0,2 M HCl ile sulandırıldı. Küçük bir vial içerisine idrar örneklerinden (kalibratör, kontrol, hasta) 50 µL ve internal standarttan 1 mL (1 µg) pipetlendi. Kısa süre karışması sağlandı.

Örnek hazırlama kolonuna tüm numune aktarıldı. 800 xg ile 1 dakika santrifüj edildikten sonra atık kısım uzaklaştırıldı. 3 aşamalı olan yıkama aşamasında ilk önce kolon 1 mL amonyak solüsyonu ile yıkandı ve 800 xg ile 1 dakika santrifüj edildi. Yıkamanın ikinci aşamasında kolon borik asit solüsyonu ile yıkandı ve 800 xg ile 1 dakika santrifüj edildi. Son yıkama aşamasında kolon tekrar borik asit solüsyonu ile yıkandı ve santrifüj edildi. Yıkama sonrası 2 mL E ayırıştırıcı reaktifi örnek hazırlama

kolonuna dahil edildi ve 800 xg ile 1 dakika santrifüj sonucu eluat elde edildi. Eluat kısa süre vorteksleme sonrası 20µL pipetlenerek HPLC sistemine verildi.

HPLC Analizi

Liyofilize standart solüsyonu 1 mL 0,2 M HCl ile sulandırıldı. Özdeş retention time ve özdeş peak rezolüsyonlu iki ardışık kromatogram elde edilene kadar HPLC sistemi test edildi. Başarılı test uygulaması sonrası analiz işlemlerine geçildi. Sulandırıldıktan sonra hasta numunesi gibi hazırlanan idrar kalibratörü ile tek noktali kalibrasyon kromatogramı, iki farklı seviye kontrol ile kontrol kromatogramı, en son ise hazırlanan hasta numunelerinin kromatogramları elde edildi. Örnek kromatogram Şekil 3.4’de gösterilmiştir.

İnternal standart metoduna göre her numuneye hazırlama aşamasında aranan analite benzer özelliklere sahip “internal standart” eklenir. Eklenen internal standart sayesinde örnekteki bilinmeyen maddelerin konsantrasyonları belirlenebilir. VMA, HVA, 5-HIAA testlerinin sonuçları, örnek ve kalibratör kromatogramlarından elde edilen alanlar ve bilinen kalibratör konsantrasyonu yardımıyla matematiksel formül kullanılarak hesaplanır.

$$C(\text{analit, örnek})[\mu\text{g/L}] = \frac{\frac{\text{Örnek}_{\text{pik alanı}}}{\text{İnternal standart}_{\text{pik alanı}}}}{\frac{\text{Kalibratör}_{\text{pik alanı}}}{\text{İnternal standart}_{\text{pik alanı}}}} \times C(\text{analit, kalibratör})[\mu\text{g/L}]$$

VMA, HVA, 5-HIAA test sonuçları (mg/L), kreatinin (mg/dL) test sonucuna oranlanmış ve analizlerde kullanılacak sonuç gram kreatinin başına VMA/kreatinin (µg/g), HVA/kreatinin (µg/g) ve 5-HIAA/kreatinin (µg/g) olarak verilmiştir.

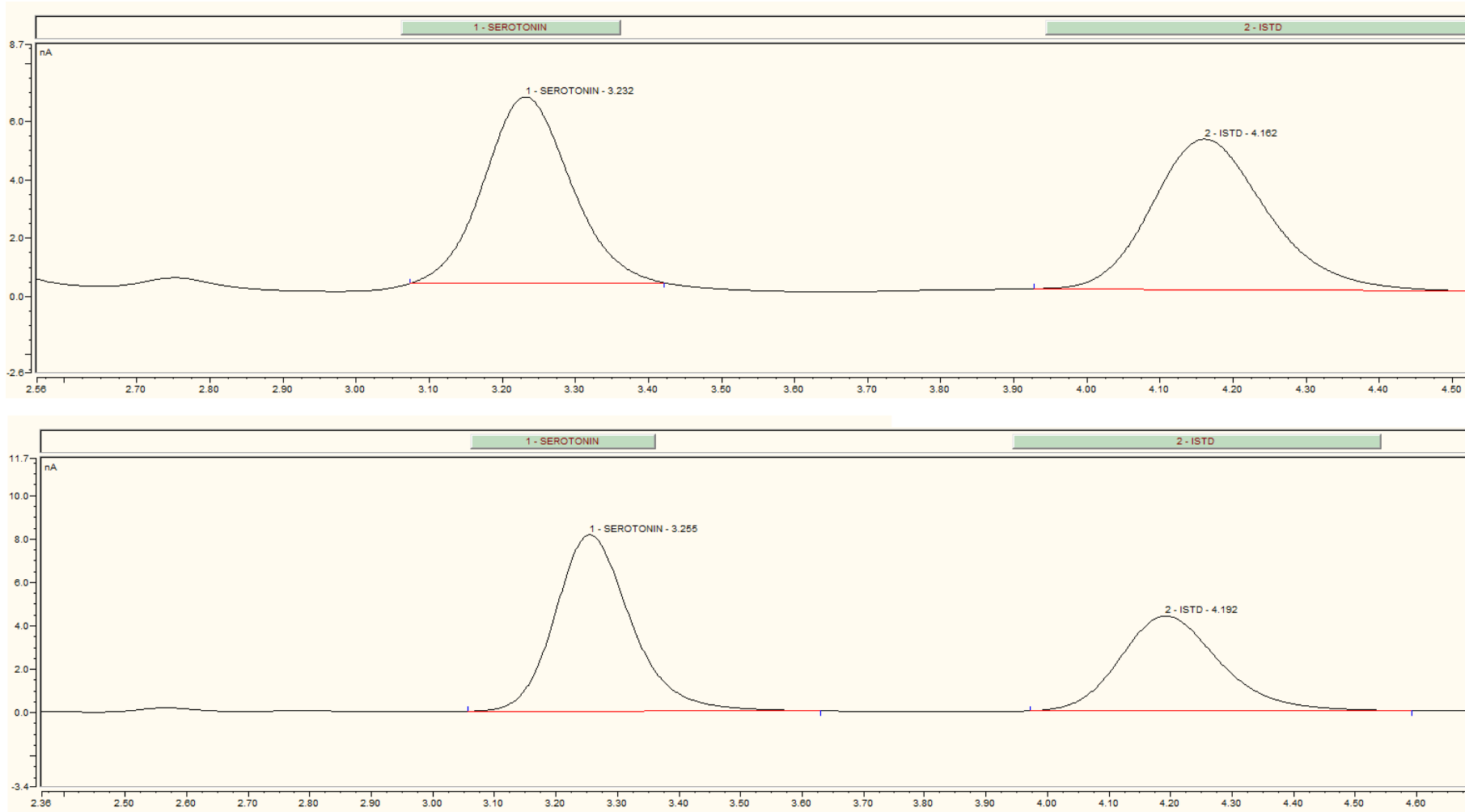
Tablo 3.3. VMA, HVA, 5-HIAA testlerinin performans bilgileri.

	Linearite	Tespit limiti (LoD)	Ölçüm limiti (LoQ)	Ort. Geri kazanım %
VMA	0,61-100 mg/L	0,22 mg/L	0,61 mg/L	75-89
HVA	0,31-100 mg/L	0,11 mg/L	0,31 mg/L	75-89
5-HIAA	0,22-50 mg/L	0,08 mg/L	0,22 mg/L	75-89

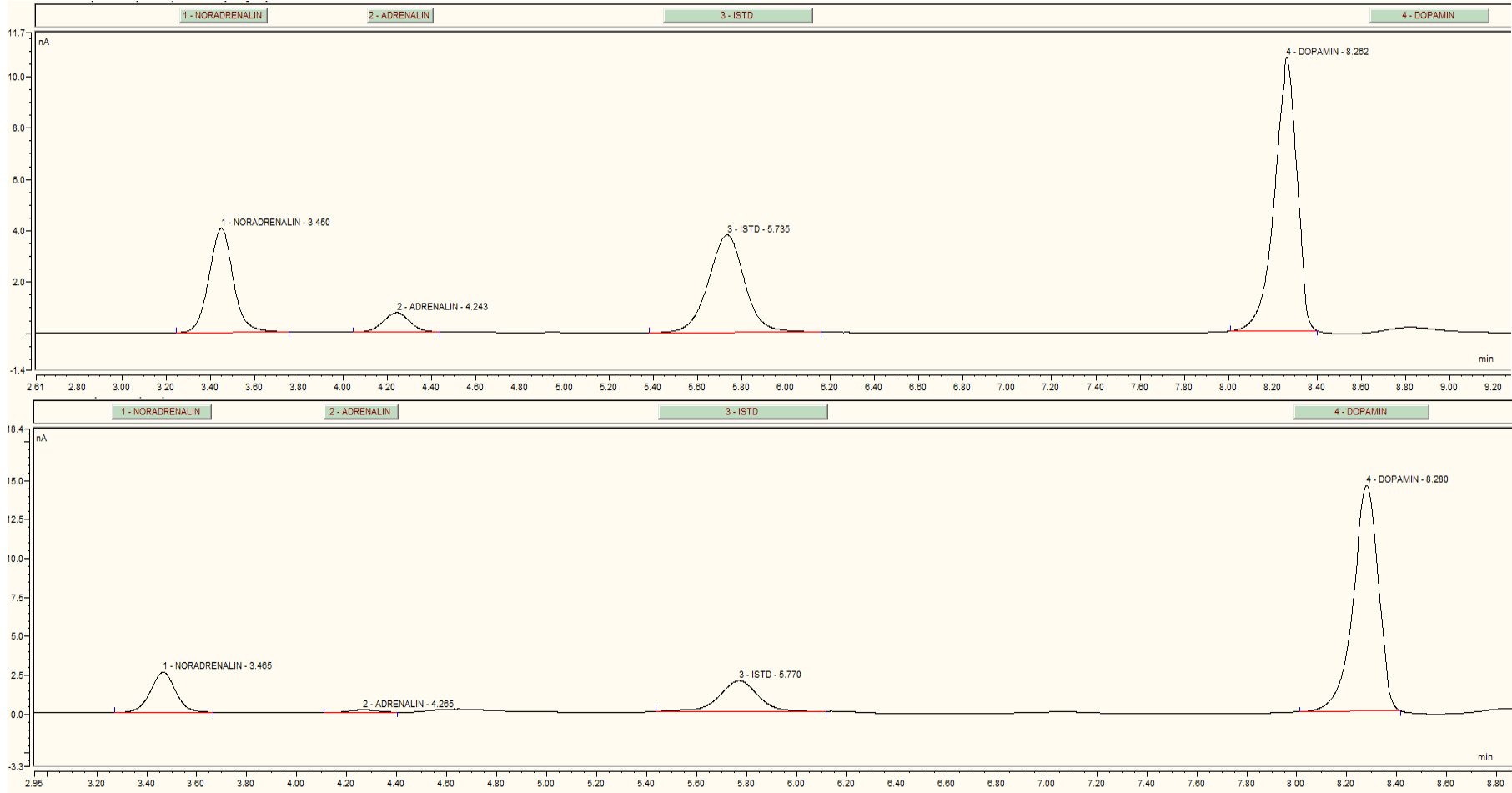
Kesinlik çalışması için örnek konsantrasyonları [mg/L]			
	VMA	HVA	5-HIAA
Örnek 1	5,52	5,05	5,48
Örnek 2	11	10,2	16,7
Örnek 3	16,5	15,2	26,2

Çalışma içi kesinlik CV [%]			
	VMA	HVA	5-HIAA
Örnek 1	1,39-2,85	1,53-2,99	1,83-4,48
Örnek 2	2,10-3,97	1,86-2,99	1,72-4,13
Örnek 3	1,15-3,88	1,42-4,48	1,83-4,00

Çalışmalar arası kesinlik CV [%]			
	VMA	HVA	5-HIAA
Örnek 1	4,31	4,17	3,97
Örnek 2	2,85	3,06	1,92
Örnek 3	4,03	4,07	4,86



Şekil 3.2. Üst kromatogram: Çalışmamıza ait serotonin kalibratörünün kromatogramı. Sırasıyla, Serotonin retention time 3,232; İnternal standart retention time 4,162. Alt kromatogram: Çalışmamızdaki bir hastanın serotonin kromatogramı. Sırasıyla, Serotonin retention time 3,255; İnternal standart retention time 4,192.



Şekil 3.3. Üst kromatogram: Çalışmamıza ait katekolamin kalibratörünün kromatogramı. Sırasıyla, Noradrenalin retention time 3,450; Adrenalin retention time 4,243; İnternal standart retention time 5,735; Dopamin retention time 8,262. Alt kromatogram: Çalışmamızdaki bir hastaya ait katekolamin kromatogramı. Sırasıyla, Noradrenalin retention time 3,465; Adrenalin retention time 4,265; İnternal standart retention time 5,770; Dopamin retention time 8,280.



Şekil 3.4. Üst kromatogram: Çalışmamıza ait VMA, HVA, 5-HIAA kalibratörünün kromatogramı. Sırasıyla, VMA retention time 3,857; İnternal standart retention time 5,782; HVA retention time 8,410; 5-HIAA retention time 12,282. Alt kromatogram: Çalışmamızdaki bir hastaya ait VMA, HVA, 5-HIAA kromatogramı. Sırasıyla, VMA retention time 3,860; İnternal standart retention time 5,772; HVA retention time 8,408; 5-HIAA retention time 12,270.

3.4 Araştırmada Kullanılan Değerlendirme Formu Araçları

Araştırma verilerini toplamak amacıyla katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu uygulanmıştır. Araştırmacılar tarafından geliştirilen bu formda, gönüllülerin sosyo-demografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum ve mesleği) ve hastalık ile ilişkili özellikler (birinci dereceden akrabalarında duygudurum bozukluğu, psikotik bozukluk veya unipolar depresyon tanısı, ilk hastalık yaşı, özkıyım girişimi ve sayısı, sigara kullanımı, alkol ve/veya madde kullanımı, kullanmış olduğu ilaçların ismi ve kullanım süresi) ile ilgili sorular yer almaktadır.

Araştırmaya katılan BB tanılı kişilerin mevcut atak döneminin depresif dönem olup olmadığının belirlenebilmesi amacıyla araştırmacılar tarafından Young Mani Ölçeği ile Hamilton Depresyon Ölçeği, MDB tanılı kişiler için ise sadece Hamilton Depresyon Ölçeği uygulanmıştır. Young Mani Ölçeği, bipolar bozuklukta maninin şiddetini ölçme amacıyla Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (138). Toplam 11 madde içeren bu ölçeğin 7 maddesi beşli, 4 maddesi ise dokuzlu likert tipindedir. Karadağ tarafından ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (139). Psikiyatrik görüşme sürecinde doldurulan Young Mani Ölçeği için son 48 saat esas alınmaktadır. Ölçekte duygudurum yüksekliği, dış görünüm, konuşmanın miktarı ve hızı, uyku, cinsel ilgi, düşünce içeriği ve yapı bozukluğu, yıkıcı ve saldırgan davranış, hareketlilikte artış, içgörü gibi alt gruplar bulunmaktadır. Hamilton Depresyon Ölçeği, Max Hamilton tarafından depresyon şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (140). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği ise Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (141). 17 maddelik olarak geliştirilen ölçeğin izleyen yıllarda 21 ve 24 maddelik yeni tipleri hazırlanmışsa da araştırmamızda ilk geliştirilen 17 maddelik tipi kullanılmıştır. Üçlü ve beşli likert tipi bir ölçektir. Ölçeğin çökkün duygudurum, intihar düşüncesi, iştah, kilo kaybı, uykusuzluk, ajitasyon, kaygı, hipokondriyak belirtiler, retardasyon, gastrointestinal sistem belirtileri, somatik belirtiler ve içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır.

3.5 İstatistiksel Analiz

Normal dağılıma uyan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler medyan, kategorik/nitel veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında *Shapiro-Wilk* testlerinden

yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler için bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında *student-t* testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan veriler için ikili grupların karşılaştırılmasında *Mann-Whitney-U* testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise *Kruskal-Wallis* Testi uygulanmıştır. Post-hoc karşılaştırmalarda *Bonferroni düzeltilmeli Kruskal-Wallis* testinden yararlanılmıştır. Tüm gruplarda sürekli verilerden oluşan değişkenler arasındaki korelasyon analizlerini uygulamak için *Pearson ve Spearman* korelasyon testleri kullanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-Kare testleri uygulanmıştır. Ayrıca biyomarker uygunluk analizleri için *Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve* analizi yapılmış ve markerların etkileri eğri altındaki alanlar (EAA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Birden fazla markerın ortak etkisini saptamak amacıyla Lojistik Regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Tüm veriler uygun istatistik paket programında değerlendirilecektir. Minimum istatistiksel anlamlılık için $P < 0,05$ değeri kriter olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

33 BD, 33 MDB ve 34 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde özelleşmiş polikliniklerden biri olan Bipolar Bozukluklar Takip Polikliniği'ne Bipolar Bozukluk tanısı almış bireyler yönlendirilmektedir. MDB tanılı olan bireylerin değerlendirme ve takipleri ESOĞÜ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan iki adet genel poliklinikte yapılmaktadır.

Çalışmaya kabul edilen 33 (%33) BD, 33 (%33) MDB ve 34 (%34) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 hastanın 69'u (%69) kadındı ve tüm hastalar için ortalama yaş $43,21 \pm 11,4$ olarak hesaplandı. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi. MDB'nin genel popülasyonda kadınlarda 2 kat daha fazla ve BD'nin genellikle depresif süreçlerle daha sık görülmesi ile birlikte kadınlarda daha fazla oranda tespit edilmesi, çalışmamızı cinsiyet dağılımı bakımından geçmiş bilgilerle uyumlu kılmaktadır. Çalışmaya kabul edilen bireylerin ilaç kullanımları Tablo 4.1'de belirtildi ve kontrol grubunun tamamı ile MDB grubunda yedi ve BD grubunda bir hastanın hiç bir medikal tedavi kullanmadığı gözlemlendi. Gruplar arası yaş, cinsiyet dağılımı, başlangıç yaşı, sigara kullanımı, aile öyküsü, özkiyım girişimi ve sayısı, Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($P < 0,05$). Hamilton depresyon ölçeğinde < 8 alınan skorlar depresif dönem olmadığını ve Young mani derecelendirme ölçeğinde < 7 alınan skorlar manik dönem olmadığını düşündürmektedir. Kontrollerin HDÖ ve YMDÖ skorları normal dağılım göstermediğinden non-parametrik testler ile değerlendirilmiştir (medyan(%25-%75); 0 (0-0)) ve sağlıklı popülasyon olduğu bu ölçekler ile desteklenmiştir. MDB ve BD'li hastalarda HDÖ skorları orta düzey depresif dönemi işaret ederken, YMDÖ skorlarının < 5 olması karma veya manik dönemin olmadığını desteklemektedir. Antidepresan kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen MDB grubunda kullanımı daha yüksekti ($P = 0,06$). Antipsikotik ve duygudurum dengeleyici tedavilerin kullanımına bakıldığında istatistiksel olarak

anlamli bir fark vardi ve BD grubunda MDB grubuna göre daha fazla oranda kullanildiğı görüldü ($P < 0,001$).

Araştırmaya katılanlar öğrenim durumları açısından eğitimsiz, okur-yazar olma, ilköğretim, lise, niversite mezunu olarak beş kategoride değerlendirildi. MDB grubunda eğitimsiz bir kişi haricinde tüm gruptaki katılımcılar bir eğitim kurumundan mezun olmuştu. BD grubunda ilköğretim mezunu, kontrol grubunda niversite mezunu daha fazla sayıdaydı. İlköğretim ve niversite mezunu bireyler incelendiğinde üç grup arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P < 0,001$). Medeni durumları açısından bekr, evli, boşanmış/eşi ölmüş olarak 3 kategoride değerlendirildi. Her grupta en yüksek oranı evli olanlar oluşturdu. Evli olan bireyler incelendiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulundu ($P = 0,046$) ve en yüksek orana sahip olan kontrol grubu idi. Meslekler açısından alışmıyor, ğrenci, memur, işçi, ev kadını, serbest, diğer olarak 7 kategoride değerlendirildi. Sağlıklı grubunda memur oranı daha yüksekken, MDB ve BD gruplarında ev kadını oranı en yüksek katılımı oluşturdu. Memur ve ev hanımı olanlar için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (sırasıyla $P < 0,001$, $P = 0,006$), kalan 5 meslek kategorisine göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin başvurusu sonrası alınan sabah ilk idrar örneklerine ait epinefrin, norepinefrin, dopamin, serotonin, 5-hidroksiindolasetik asit, vanilmandelik asit, homovanilik asit seviyeleri ve oranlı parametreler hastalık tipine göre median (%25-%75) değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. MDB grubunda norepinefrin için bir adet, BD grubunda 5-HIAA, VMA, HVA, 5-HT/DA, DA/NE, 5-HIAA/5-HT, HVA/DA, VMA/(NE+E) için birer adet, dopamin için 2 adet u değer çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir. Epinefrin ve norepinefrin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre MDB'li hastalarda düşükken BD'li hastalarda yüksek bulundu (sırasıyla $P = 0,037$, $P = 0,026$). Dopamin/Norepinefrin oranı sağlıklı kontrollere göre her iki hastalık grubunda daha düşükken, 5-hidroksiindolasetik asit/Serotonin ve Vanilmandelik asit/(Norepinefrin+Epinefrin) oranları sağlıklı kontrollere göre MDB'li hastalarda daha yüksek, BD'li hastalarda daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $P = 0,03$, $P = 0,007$, $P = 0,024$).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Kontrol (n=34)	MDB (n=33)	BD (n=33)	P
Yaş ****	43,53±9,1	43,58±13,9	42,52±11,2	0,915
Erkek/Kadın *	11/23	10/23	10/23	0,978
Başlangıç yaşı ***		32 (21,5-39,5)	30 (24,5-39)	0,928
Sigara kullanımı, n(%) *	12 (35,3)	16 (48,5)	20 (60,6)	0,116
Aile öyküsü, n(%) *	9 (26,5)	12 (36,4)	16 (48,5)	0,175
Özkıym girişimi, n(%) *		12 (36,4)	12 (36,4)	1
Özkıym sayısı ***		0 (0-1)	0 (0-1)	0,988
HDÖ *****		14,58±5,04	16±3,7	0,195
YMDÖ ***		2 (1-2)	2 (1-2,5)	0,781
İlaç kullanımı, n(%)*				
AD		25 (75,8)	14 (42,4)	0,06
AP		13 (39,4)	28 (84,8)	<0,001
DD		4 (12,1)	28 (84,8)	<0,001
Eğitim, n(%)*				
Eğitimsiz		1 (%3)		
İlköğretim	2 (%5,9)	11 (%33,3)	17 (%51,5)	<0,001
Lise	6 (%17,6)	9 (%27,3)	8 (%24,2)	0,632
Üniversite	26 (%76,5)	12 (%36,4)	8 (%24,2)	<0,001
Medeni durum, n(%)*				
Bekâr	4 (%11,8)	6 (%18,2)	8 (%24,2)	0,413
Evli	28 (%82,4)	19 (%57,6)	19 (%57,6)	0,046
Boşanmış/Eşi ölmüş	2 (%5,9)	8 (%24,2)	6 (%18,2)	0,112
Meslek, n(%)*				
Çalışmıyor		3 (%9,1)	7 (%21,2)	0,170
Öğrenci	1 (%2,9)	3 (%9,1)	1 (%3)	0,528
Memur	20 (%58,8)	7 (%21,2)	2 (%6,1)	<0,001
İşçi	5 (%14,7)	4 (%12,1)	5 (%15,2)	1
Ev hanımı	3 (%8,8)	11 (%33,3)	14 (%42,4)	0,006
Serbest	4 (%11,8)	1 (%3)	1 (%3)	0,360
Diğer	1 (%2,9)	4 (%12,1)	3 (%9,1)	0,349

HDÖ: Hamilton depresyon ölçeği, YMDÖ: Young mani derecelendirme ölçeği, AD: Antidepresan, AP: Antipsikotik, DD: Duygudurum dengeleyici. *Ki-Kare testi, **Kruskal-Wallis median (%25-%75), ***Mann-Whitney U median (%25-%75), ****One way Anova testi, *****Student-t testi.

Tablo 4.2. Gruplar arası karşılaştırmalar.

	Kontrol (n=34) Median (%25-%75)	MDB (n=33) Median (%25-%75)	BD (n=33) Median (%25-%75)	P
Epinefrin (µg/g kreatinin)	5,15 (1,67-8,27)	2,94 (1,59-6,11)	5,81 (2,68-9,43)	0,037
Norepinefrin (µg/g kreatinin)	32,14 (19,4-41,3)	30,08* (17,52-40,9)	35,93 (29,7-57,2)	0,026
Serotonin (µg/g kreatinin)	66,7 (56,4-86,6)	69,6 (53,5-86,4)	75 (57-102,8)	N/S
Dopamin (µg/g kreatinin)	211,5 (187,1-263,1)	241,1 (184,5-292,6)	215,6** (158-269,4)	N/S
5-HIAA (µg/g kreatinin)	3441 (2831-4342)	3976,6 (2893-5923)	3104* (2546-4829)	N/S
VMA (µg/g kreatinin)	3083 (2403-4031)	3708 (2569-5063)	3126* (2571-4071)	N/S
HVA (µg/g kreatinin)	4123 (3209-5638)	4539 (3163-6807)	4339* (3682-5946)	N/S
5-HT/DA	0,34 (0,28-0,38)	0,286 (0,22-0,38)	0,367* (0,25-0,59)	N/S
DA/NE	6,95 (5,06-11,96)	6,77 (5,16-10,98)	4,72* (3,7-7,01)	0,003
5-HT/NE	2,06 (1,5-3,89)	2,29 (1,54-3,74)	2,01 (1,49-2,73)	N/S
5-HIAA/5-HT	49,01 (34,7-62,8)	58,2 (44,1-74)	43,2* (31-52,9)	0,007
HVA/DA	19,52 (13,9-24,2)	22 (14,4-27,5)	22,61* (17,4-37,7)	N/S
VMA/(NE+E)	92,5 (62,4-123,2)	93,9 (70,2-164,2)	71,4* (42,8-108,2)	0,024

Tüm testler için non-parametrik değerlendirme yapılmıştır. E: Epinefrin, NE: Norepinefrin, 5-HT: Serotonin, DA: Dopamin, 5-HIAA:5-Hidroksiindolasetik asit, VMA: Vanilmandelik asit, HVA: Homovanilik asit. *n=32, **n=31.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan beş parametrenin post-hoc Bonferroni düzeltmeli Kruskal-Wallis varyans analizleri ikili gruplar halinde yapılmıştır. Sağlıklı kontrol ile BD grupları arasında dopamin/norepinefrin oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($P= 0,012$) varken, MDB ile BD arasında ise epinefrin, norepinefrin, dopamin/norepinefrin, 5-hidroksiindolasetik asit/serotonin ve vanilmandelik asit/(norepinefrin+epinefrin) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $P= 0,031$, $P= 0,035$, $P= 0,008$, $P= 0,005$, $P= 0,021$).

Tablo 4.3. Anlamlı parametrelerin Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizleri.

	Kontrol-MDB	Kontrol-BD	MDB-BD
Epinefrin	0,534	0,651	0,031*
Norepinefrin	1	0,109	0,035*
DA/NE	1	0,012*	0,008*
5-HIAA/5-HT	0,432	0,253	0,005*
VMA/(NE+E)	1	0,225	0,021*

Bonferroni düzeltmeli Kruskal-Wallis varyans analizi P değerleri. * $P < 0,05$. E: Epinefrin, NE: Norepinefrin, 5-HT: Serotonin, DA: Dopamin, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik asit, VMA: Vanilmandelik asit.

Tüm parametreler arasında ilişkiler incelendiğinde ana monoamin nörotransmitterler arasında kontrol grubunda epinefrin-norepinefrin ve dopamin-serotonin, MDB’de epinefrin-norepinefrin pozitif korelasyon, BD’de dopamin-norepinefrin pozitif korelasyon bulundu. Ana nörotransmitterlerin son yıkım ürünleri olan VMA, HVA, 5-HIAA arasında kontrol grubunda HVA-5-HIAA ve HVA-VMA, MDB’de tümünde, BD’de VMA-5-HIAA, VMA-HVA pozitif korelasyon bulundu. Tüm parametrelerin korelasyon seviyeleri Tablo 4.4, Tablo 4.5, Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kontrol grubunda araştırılan parametrelerin korelasyonları (n=34).

	NE	5-HT	DA	HIAA	VMA	HVA	5-HT/DA	DA/NE	5-HT/NE	HIAA/5-HT	HVA/DA	VMA/(NE+E)
Epinefrin	0,743**	0,26	0,090	-0,181	0,422*	0,167	-0,118	-0,726**	-0,701**	-0,258	0,078	-0,711**
Norepinefrin		0,049	0,196	0,068	0,552**	0,351*	-0,172	-0,867**	-0,907**	-0,092	0,185	-0,719**
Serotonin			0,584**	0,214	0,052	0,094	0,374*	0,213	0,316	-0,528**	0,432*	-0,060
Dopamin				0,293	0,253	0,502**	-0,416*	0,258	0,054	-0,271	-0,250	-0,120
HIAA					0,216	0,393*	-0,176	0,083	0,026	0,654**	0,157	0,092
VMA						0,407*	-0,372*	-0,418*	-0,489**	0,008	0,188	0,088
HVA							-0,336	-0,081	-0,241	0,216	0,663**	-0,94
5-HT/DA								-0,38	0,290	-0,315	-0,74	-0,14
DA/NE									0,902**	-0,004	-0,268	0,662**
5-HT/NE										-0,094	-0,279	0,663**
HIAA/5-HT											0,475**	0,182
HVA/DA												0,030

**Korelasyon $P < 0,01$, *Korelasyon $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir. E: Epinefrin, NE: Norepinefrin, 5-HT: Serotonin, DA: Dopamin, HIAA:5-Hidroksiindolasetik asit, VMA: Vanilmandelik asit, HVA: Homovanilik asit.

Tablo 4.5. MDB grubunda araştırılan parametrelerin korelasyonları (n=33).

	NE	5-HT	DA	HIAA	VMA	HVA	5-HT/DA	DA/NE	5-HT/NE	HIAA/5-HT	HVA/DA	VMA/(NE+E)
Epinefrin	0,633**	-0,046	0,125	0,430*	0,321	0,254	-0,102	-0,545**	-0,548**	0,483**	0,202	-0,532**
Norepinefrin		0,179	0,255	0,518**	0,435*	0,422*	-0,028	-0,882**	-0,834**	0,367*	0,289	-0,646**
Serotonin			0,210	0,518**	0,373*	0,255	0,484**	-0,195	0,255	-0,048	0,104	0,208
Dopamin				0,157	0,486**	0,325	-0,696**	0,059	-0,238	0,023	-0,352*	0,004
HIAA					0,499**	0,506**	0,243	-0,432*	-0,244	0,788**	0,367*	-0,140
VMA						0,685**	-0,092	-0,327	-0,274	0,284	0,359*	0,221
HVA							-0,048	-0,293	-0,250	0,365*	0,728**	0,076
5-HT/DA								-0,228	0,369*	-0,029	0,422*	0,133
DA/NE									0,753**	-0,266	-0,334	0,691**
5-HT/NE										-0,330	-0,066	0,738**
HIAA/5-HT											0,302	-0,228
HVA/DA												0,075

**Korelasyon $P < 0,01$, *Korelasyon $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir. E: Epinefrin, NE: Norepinefrin, 5-HT: Serotonin, DA: Dopamin, HIAA:5-Hidroksiindolasetik asit, VMA: Vanilmandelik asit, HVA: Homovanilik asit.

Tablo 4.6. BD grubunda araştırılan parametrelerin korelasyonları (n=33).

	NE	5-HT	DA	HIAA	VMA	HVA	5-HT/DA	DA/NE	5-HT/NE	HIAA/5-HT	HVA/DA	VMA/(NE+E)
Epinefrin	0,173	-0,278	0,023	-0,274	-0,219	0,070	-0,059	-0,161	-0,364*	-0,089	0,087	-0,521**
Norepinefrin		0,270	0,410*	0,277	0,131	0,287	0,026	-0,555**	-0,486**	-0,160	0,075	-0,582**
Serotonin			0,235	0,603**	0,235	0,105	0,523**	-0,048	0,653**	-0,408*	-0,254	0,089
Dopamin				0,162	0,452*	0,388*	-0,610**	0,402*	-0,182	-0,244	-0,302	-0,038
HIAA					0,421*	0,205	0,442*	-0,232	0,384*	0,375*	0,152	0,220
VMA						0,390*	-0,229	0,161	-0,004	0,317	-0,026	0,640**
HVA							-0,188	0,046	-0,131	0,151	0,572**	0,131
5-HT/DA								-0,535**	0,537**	-0,053	0,175	-0,063
DA/NE									0,298	-0,163	-0,358*	0,464**
5-HT/NE										-0,230	-0,223	0,443*
HIAA/5-HT											0,479**	0,398*
HVA/DA												0,010

**Korelasyon $P < 0,01$, *Korelasyon $P < 0,05$ düzeyinde önemlidir. E: Epinefrin, NE: Norepinefrin, 5-HT: Serotonin, DA: Dopamin, HIAA:5-Hidroksiindolasetik asit,

VMA: Vanilmandelik asit, HVA: Homovanilik asit.

Tablo 4.7. MDB-BD ayırıcı tanısında tüm markerların etkisi.

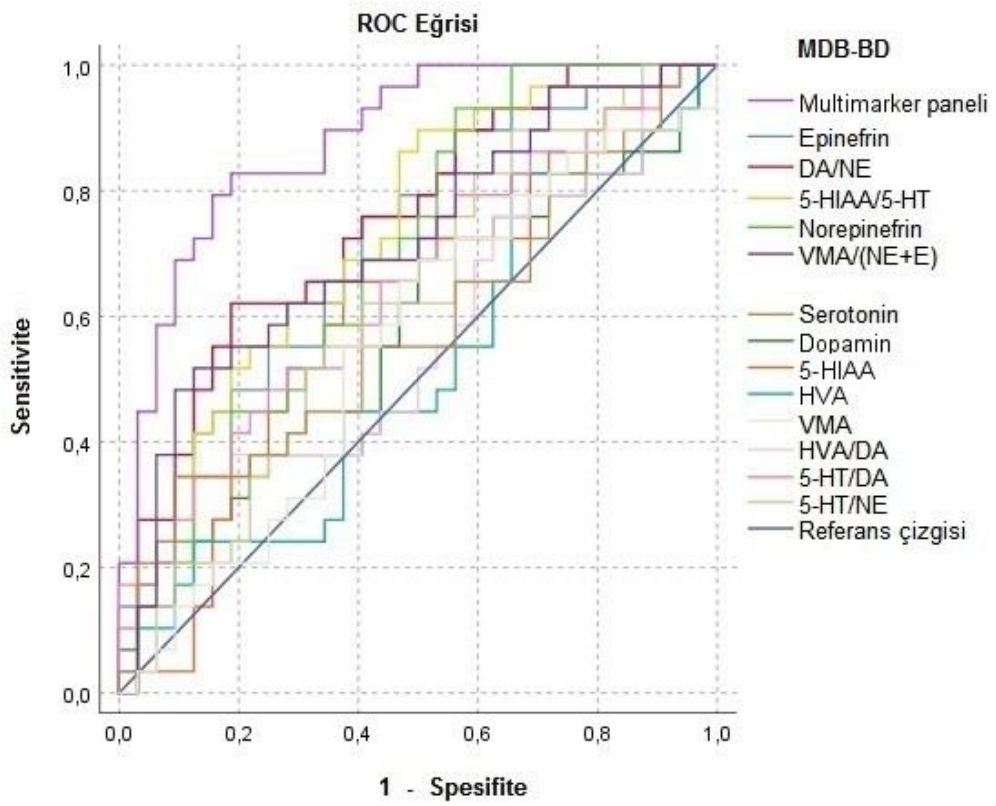
	EAA	P
Epinefrin	0,709	0,002
Norepinefrin	0,698	0,003
DA/NE	0,751	<0,001
5-HIAA/5-HT	0,722	0,001
VMA/(NE+E)	0,716	0,001
Serotonin	0,582	0,276
Dopamin	0,571	0,346
5-HIAA	0,608	0,145
VMA	0,556	0,457
HVA	0,512	0,876
5-HT/DA	0,650	0,035
5-HT/NE	0,615	0,113
HVA/DA	0,565	0,393
Multimarker Paneli	0,883	<0,001

$P < 0,05$. E: Epinefrin, NE: Norepinefrin, 5-HT: Serotonin, DA: Dopamin, 5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik asit, VMA: Vanilmandelik asit, HVA: Homovanilik asit, EAA: Eğri altındaki alan.

Her bir biyomarkerın MDB-BD ayırımını değerlendirebilmek için EAA'ları ve P değerleri hesaplandı (Tablo 4.7). EAA incelendiğinde, epinefrin, norepinefrin, DA/NE, 5-HIAA/5-HT, VMA/(NE+E), 5-HT/DA parametrelerinde anlamlı fark bulundu. Tüm aday markerlardan yapılan risk hesaplamalarına ilişkin ROC eğrileri Şekil 4.1'de gösterilmiştir. ROC eğrileri, EAA ve P değerleri birlikte incelendiğinde multimarker paneli her bir parametreye göre daha anlamlı bulundu ($P < 0,001$).

Birden fazla aday belirtecin ortak etkisini belirlemek amacıyla çoklu lojistik regresyon analizinden faydalanıldı ve MDB-BD ayırımında etkili olduğu varsayılan epinefrin, DA/NE, 5-HIAA/5-HT parametrelerinden bir multimarker paneli

oluşturuldu. Tablo 4.8'de multimarker panelindeki her bir parametreye ait P değeri, Odds ratio, %95 güven aralıkları gösterilmiştir. Elde edilen panelin duyarlılığı, özgülüğü, kesim noktası, EAA, formülasyon indeksi Tablo 4.9'da ve ROC eğrisi diğer parametrelerle birlikte Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Epinefrin, DA/NE, 5-HIAA/5-HT parametrelerinden oluşan multimarker panelinin her iki hastalığın ayırımında her bir parametreye göre daha etkili olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.1. Ayırıcı tanı öngörüsünde marker kullanımının karşılaştırılması.

Tablo 4.8. Çoklu lojistik regresyon modelinde MDB-BD ayrımında etkili olan parametreler.

	<i>P</i>	Odds ratio	%95 Güven aralığı
Epinefrin	0,018	1,224	1,036-1,446
DA/NE	0,016	0,796	0,662-0,958
5-HIAA/5-HT	0,003	0,948	0,916-0,982

P < 0,05. DA; dopamin, NE; norepinefrin, 5-HIAA; 5-hidroksiindolasetik asit, 5-HT; serotonin.

Tablo 4.9. MDB-BD ayrımında multimarker panelinin (Epinefrin, DA/NE, 5-HIAA/5-HT) etkisi ve özellikleri.

Multimarker Paneli	
Duyarlılık	82,8
Özgüllük	81,2
Kesim noktası	0,0324**
EAA	0,883
<i>P</i>	<0,001
Formülasyon indeksi	$3 + (\text{Epinefrin} * 0,2) - (\text{DA/NE} * 0,2) - (5\text{-HIAA/5-HT} * 0,05)$

P < 0,05. **Youden indeksine göre en büyük olan kesim noktası tercih edildi.

Multimarker paneli için Youden indeksine göre en büyük olan 0,0324 cut-off değeri kullanılarak yapılan hesaplamalarda duyarlılık % 82,8, özgüllük % 81,2 olarak bulundu. Formülasyon indeksinin sonucuna göre 0,0324 olan kesim noktasının üstünde saptanan değerler MDB, altında saptanan değerler BD lehine olduğunu düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda MDB ve BD gruplarının ayrımı epinefrin, DA/NE, 5-HIAA/5-HT parametrelerinden oluşan multimarker paneli ile sağlanmıştır. Duygudurum bozuklukları olarak bilinen bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk yineleyici karakterde, dönemler halinde seyredabilen, prognozlarında daha çok depresif zemine sahip olduğu düşünülen, işlevsellikte bozulmalarla birlikte yetiyitimi nedeniyle hayat kalitesinin ve üretkenliğin azaldığı ve suisid riski ile birlikte mortalite ve morbiditesi yüksek olabilen psikiyatrik bozukluklardır (1, 2, 5, 8, 60).

DSM-5'te duygudurum bozuklukları “iki uçlu (bipolar) ve ilişkili bozukluklar” ile “depresyon bozuklukları” şeklinde iki başlık altında sınıflandırılır. Depresyon, mani, hipomani ve karma özellikli dönemlerin görülebildiği bipolar bozukluk; ağırlıklı olarak manik dönemlerin görüldüğü bipolar bozukluk tip 1 (BB1) ile ağırlıklı olarak depresyon dönemlerin görüldüğü bipolar bozukluk tip 2'yi (BB2) kapsamaktadır (4, 9). Bipolar bozukluktaki depresyon döneminin süresi manik dönemin süresinden yaklaşık üç kat daha fazladır ve MDB'ye göre işlevsellikte daha fazla kayıp olmaktadır (21, 22). DSM-5'te depresyon döneminin tanı kriterleri açısından MDB ve BB arasında fark olmaması sebebiyle, tanısı net olarak bilinmeyen akut depresif dönem hastalarının ayrımı için hasta profilindeki erken yaşta başlama, kısa süreli fakat sık ataklarla gitme, hızlı başlayıp çabuk sonlanma, gebelik sonrası daha yüksek oranda görülme, atipik belirtilerin varlığı, psikoz, katatoni ve psikomotor retardasyon görülme oranı gibi subjektif klinik farklılıklardan yararlanılmaktadır (45, 48-50).

Bipolar bozuklukta ilk atak %40-60 depresyon dönemi olarak bildirilirken, bu hastaların %25-50'sine yanlışlıkla MDB tanısı konulmakta ve bu hata on iki yıla kadar uzayabilmektedir (90). Her iki hastalık da kendine özgü iç dinamiklere sahiptir ve farklı tedavi protokolleri gerektirmektedir. Yanlış tanı ve tedavi uygulamaları sonucunda hastaların iyileşme sürecinin uzamasıyla birlikte hayat kalitesi düşmekte, ayrıca hastaya ve sağlık sistemine yüklenen ekonomik maliyet de artmaktadır. Bu yüzden doğru tanı ve tedaviye olan ihtiyaç klinik pratikte halen devam etmektedir. Bu bozuklukların patofizyolojisinde monoamin nörotransmitterler üzerinde

dikkatimizin yoğunlaşması, akut atak dönemlerinde etkili olan farmakolojik tedavilerin başarısından kaynaklanmaktadır (99).

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalarda psikiyatrik ilaç tedavisi altındayken veya hiçbir tedavi almıyorken depresif şikayetler gelişebilir. Çalışmamızda da MDB grubunda yedi kişi, BD grubunda ise bir kişi hiçbir tedavi almadığından, çalışmamızın günlük poliklinik koşullarına uygun hasta profilinde gerçekleştirildiği öngörülmektedir. Araştırmamıza katılan bireylerin demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır. MDB'nin ve depresif dönemlerin daha sık görüldüğü BB tip 2'nin kadınlarda daha fazla oranda görüldüğü daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (7, 44). Çalışmamızda da her iki hastalık grubunda kadınların yüzde olarak daha fazla olması bu verilerle uyumludur. Literatüre göre yanlış tanının ortalama on iki seneye kadar uzayabilmesi (90) ve her iki hasta grubumuzun güncel yaşları ile hastalık başlangıç yaşları arasında yaklaşık ortalama on iki sene olması, her iki hastalık için bizi yanlış tanıdan uzaklaştırmaktadır.

Düşük sosyo-kültürel düzeye sahip olma, işsizlik gibi sorunlar depresyonun gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda da hastalar arasında yüksek eğitim düzeyine ve düzenli çalışma hayatına sahip bireylerin oranı daha azdır. Bireylerin aile öyküsünde psikiyatrik hastalık geçmişi bakıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda oranlar MDB için %31-%42, BD için %59 bulunmuştur (26, 65). Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer biçimde MDB grubunun %36'sında, BD grubunun ise %48'inde aile öyküsü vardır ve bu durum genetik geçişin önemini göstermektedir. Özkıyım girişimi ve sayısı açısından hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmazken, hastaların yaklaşık 1/3'ü suisid girişiminde bulunmuştur. Suisid girişimi, MDB'nin ve BB'nin dikkat edilmesi gereken hastalıklar olduğunu ve bu hastalıklarda tedavi başarısının önemini göstermektedir. Literatürde BD'de MDB'ye göre daha yüksek özkıyım oranları bulunmuştur (94) ve çalışmamızda hem BD hem de MDB suisid oranlarının %36,4 olması MDB hasta grubunun geçmişte daha şiddetli depresyon dönemleri yaşamış olabileceğine yorumlanabilir.

Hamilton Depresyon Ölçeği depresyonun son 48 saatteki şiddetini göstermek ve takip etmek için kullanılmaktadır. Çalışmamızda MDB grubunda BD grubuna

göre daha düşük ölçek skoru olduğu görülse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde HDÖ skorlarına göre orta düzeyde depresyon olduğu görülmektedir. HDÖ skorlarından faydalanarak hastalığın şiddeti klinik pratikte hafif, orta, şiddetli ve ağır şeklinde dört kategoride yapılmaktadır. Çalışmamızda HDÖ açısından hem skorların hem de hastalık şiddetinin tüm parametreler ile korelasyonu incelendi. MDB grubunda 5-HT ve DA/NE'nin hem skor hem de hastalık şiddeti, norepinefrinin ise sadece hastalık şiddeti ile hafif düzeyde pozitif korelasyonu bulundu. BD grubunda 5-HT ve 5-HT/DA'nın sadece hastalık şiddeti ile hafif düzeyde negatif korelasyonu bulundu.

MDB'de hastalığın unipolar özellikte olması, daha az oranda psikotik belirtiler görülmesinden dolayı antidepresan tedavisinden başarılı bir şekilde faydalanılabilmekteyken, BB'nin unipolar özellikte olmaması ve psikotik belirtilerin daha fazla görülmesi nedeniyle tedavide sadece antidepresan kullanılması hem yetersiz kalmakta hem de maniye kaymaya sebep olabilmektedir. Bu yüzden BB'nin tedavisinde genellikle duygudurum dengeleyici ve antipsikotik tedavilerden daha fazla yararlanılmaktadır ve çalışmamızda da MDB'nin tedavisinde antidepresanlar daha yüksek oranda kullanılmaktayken antipsikotik ve duygudurum dengeleyici tedavilerin BD grubunda daha fazla oranda kullanıldığı görülmüştür. Farklı tedaviler gerektiren bu iki hastalığın ayrımı mani dönemi görülmeden yapılamamaktadır. Bu ayrım için birçok çalışma yapılsa da çalışmadan çalışmaya değişen sonuçlarla karşılaşıldığından, laboratuvarlardan genellikle organik problemleri dışlamada ve lityum gibi ilaç düzeyi izlemi gerektiren durumlarda yararlanılmaktadır.

Çalışmamızdaki biyokimyasal parametrelerin analizinde önem arz eden diğer konular diyet uygulaması ve sigara kullanımınıdır. Çalışmamızdaki her grubun diyet kısıtlamasında farklılık olmaması ve sigara kullanımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmemesi ($P= 0,116$) biyokimyasal analizlerin gücünü arttırmaktadır. Literatürde 24 saatlik idrar serotonin sonuçlarının sabah ilk idrar serotonin sonuçları ile uyumlu olması (137) hem klinik kullanımı kolaylaştırmakta hem de verilerimizin geçerliliğini arttırmaktadır. Serotonerjik yolakla ilgili çalışmalarda, serotonin ve 5-HIAA depresif hastaların beyin omurilik sıvısı ve plazmasında düşük düzeylerde bulunmuştur (142). Depresyon, anksiyete ve şiddet içeren davranışlarda serotonin eksikliği suçlanmıştır (142, 143). İdrarda analiz için yeterli miktarda serotonin bulunurken, BOS'ta serotonin çok düşük miktarlarda

bulunabileceğinden günümüz laboratuvar cihazlarının teknolojisi BOS serotonin ölçümünde yeterli olmayabilir (144, 145). İdrar serotoninini enterokromaffin hücrelerden, böbrekten, plateletlerden ve düşük oranda olsa da beyinden kaynaklanabilir (135, 146). Nichkova ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada hiç ilaç kullanmayan unipolar depresyon hastalarında kreatinin ile oranlanmış serotonin düzeyleri (87,53 µg/g kreatinin) sağlıklı kontrollere (153,38 µg/g kreatinin) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmış ($P < 0,001$) ve farklı depresyon gruplarında selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) gibi antidepresan tedavilerin kullanılması ile birlikte idrar serotonin düzeylerinin 39,2 µg/g kreatinin'den 163,4 µg/g kreatinin'e istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği bulunmuştur ($P < 0,01$) (137). Serotonin düşüklüğünün depresyon gelişimine katkısı, beyin düzeylerinin ne kadarını yansıttığı ve etyolojik kökeni birçok çalışmada olduğu gibi bilinemese de Nichkova ve ark. tarafından idrar serotonin analizi tanı aracı olarak tavsiye edilmiştir. Başka bir çalışmada SSRI tedavisi altında iken azalmış platelet serotoninini ($P < 0,01$), hafif düzeyde artmış plazma serotoninini ve hafif düzeyde artmış idrar serotonin düzeyi bulunmuştur (126). Çalışmamızda serotonin için gruplar arası karşılaştırmada (Tablo 4.2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmasa da MDB grubu ve BD grubunda kontrollere göre biraz daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastalarımızın büyük kısmı SSRI antidepresan tedavisi kullandığından MDB'lerde kontrollere göre daha yüksek serotonin sonucu beklense de bizim hastalarımız süreçte tekrar akut depresif atak dönemine girdiğinden idrar serotonin düzeyleri daha düşük saptanmış olabilir. 5-HIAA düzeyleri incelendiğinde MDB grubunda kontrollere göre hafifçe artarken BD grubunda daha düşük bulunsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır, ancak 5-HIAA/5-HT oranı göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmuş ($P = 0,007$) ve bu farkın da post-hoc analizlerde MDB-BD arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur ($P = 0,005$). 5-HIAA/5-HT oranının BD grubunda diğer gruplara göre daha düşük olması serotoninin 5-HIAA'e metabolize olmasındaki bir sorundan kaynaklanabilir.

Katekolaminler ile ilgili olan çalışmalarda, 24 saatlik idrarda MDB'li hastalarda norepinefrin ve dopamin metabolizması incelenmiş ve kontrollere göre daha yüksek norepinefrin düzeyleri bulunmuştur (128). Benzer şekilde Koslow ve ark. tarafından 24 saatlik idrarda unipolar depresyon, bipolar bozukluk ve sağlıklı

kontrollerde norepinefrin ve epinefrin metabolizması incelenmiş ve sağlıklı kontrollere göre yüksek norepinefrin ve epinefrin düzeyi saptanmıştır. Tek başına nörotransmitter düzeyini incelemek yerine total vücut katekolamin miktarının (üriner katekolamin ve metabolitlerinin miktarı) daha fazla bilgi sağlayabileceği ve norepinefrin ile epinefrin düzeylerinin unipolar ve bipolar depresyonun ayırımında kullanılabileceği önerilmiştir (129). Başka çalışmalarda da norepinefrin ile depresyon arasında pozitif ilişki saptanırken (124, 134), birkaç çalışmada unipolar depresyonda bipolar depresyona göre daha yüksek idrar katekolamin düzeyleri bildirilmiş (130, 132) ve sempatik sinir sisteminin disregülasyonu ile birlikte norepinefrin salınımında artış olabileceği sonucuna varılmıştır. Depresif belirtilerde artmış sempatik sinir sistemi yanıtının bu hastalıkların mortalite oranlarını arttırabileceği de öne sürülmüştür (124, 127). Grossman ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan bir araştırmada, 24 saatlik idrarda unipolar ve bipolar depresyon ile sağlıklı kontrollerin norepinefrin metabolizması incelenmiş, bipolar depresyonda daha yüksek norepinefrin düzeyi yanısıra her iki depresyonda da norepinefrin ve metabolitlerinin toplam miktarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada (NE+NMN) / (NE+NMN+MHPG+VMA) oranı fraksiyonel ekstrasöronal norepinefrin konsantrasyonu olarak düşünülmüş ve sağlıklı kontrollere göre bu oranın daha yüksek düzeylerde olmasının artmış sempatik yanıtı ek olarak negatif feedback sonucu nöronların tirozin hidroksilaz aktivitesinde azalmayla birlikte olabileceği öne sürülmüştür (134). Tüm çalışmalar gelecekte nörotransmitter idrar düzeylerinin incelenmesi ve klinik kullanıma idrar testinin konulabileceği görüşünü desteklemektedir (135). Çalışmamızda sağlıklı kontrollere göre MDB grubunda düşük, BD grubunda ise yüksek norepinefrin ve epinefrin düzeyleri saptanmasıyla birlikte tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulundu ve ileri analizlerde bu farkın BD ile MDB arasından kaynaklandığı tespit edildi (sırasıyla, $P= 0,031$, $P= 0,035$). Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da dopamin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamışken, post-hoc analizlerde DA/NE düzeyleri arasındaki farkın MDB ile BD grupları arasında olduğu bulundu. Çalışmamızda BD'de norepinefrin ve epinefrinin yüksek olması, VMA / (NE+E) oranının daha düşük olması artmış sempatik yanıtı desteklemektedir, ancak MDB grubu için benzer yorum yapılamadı.

Yapılan çalışmalarda her üç monoaminerjik sistemin birlikte incelenmesinin yapılmadığı görülmüş ve total üriner katekolamin ölçümü gibi önerilerde bulunulmuştur. Günümüzde doğru tanı yaklaşımı gereği multimarker yaklaşımının önemi daha da artmaktadır. Çalışmamızda tüm parametrelerin birlikte incelenmesi sonucu epinefrin, DA/NE, 5-HIAA/5-HT parametrelerinden multimarker yaklaşımı ile panel oluşturuldu. Multimarker formülasyonunun kesim noktası sıfır olarak belirlendi. MDB ve BD gruplarının ayırımında multimarker panelinin duyarlılığı %82,8, özgüllüğü %81,2 ve ROC analizlerine göre EAA'sı 0,883 olarak tespit edildi. Bulunan formül, sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubu ile depresyon grupları arasında ayırım oluşturamasa da, MDB ve BD arasındaki ayırımı sağlaması nedeniyle hastaların doğru tanı alması ve doğru tedaviye ulaşmasında başarı sağlayabilir. Ayrıca genel poliklinik şartlarında ve on iki yıla kadar uzayabilen yanlış tanı düşünüldüğünde, psikiyatrik tedavi almamış poliklinik hastaları yerine genellikle tedavi direnci bulunan veya depresyondan daha uzun süre muzdarip olup halen tedavi almakta olan hastalarla karşılaşılması daha olasıdır. Bu yüzden bulduğumuz multimarker panel formülünün daha kullanılabilir olması mümkün görünmektedir. Multimarker panelinin her üç monoaminerjik sistemden analiz sonuçları gerektiriyor olması, depresyon patofizyolojisinde bu monoaminerjik sistemlerin yer aldığına göstergesi olabilir ve ayrıca epinefrin gibi periferik monoaminlerin de depresyon tablosuna katkıda bulunacağı söylenebilir.

Multimarker paneli kullanımı klinik pratikte düşünüldüğünde fiyat maliyet analizi önem kazanmaktadır. Son yayımlanan SUT tebliği'ne göre araştırmamızda bulduğumuz formülasyon indeksindeki parametrelerin kreatinine oranlanmış fiyatı kontrol edildiğinde, multimarker panelinin toplam maliyeti 140,83 ₺ olmaktadır ve tek bakılacak nörotransmitter düzeyine göre ise en uygun maliyetli bulunan serotoninin 26,59 ₺ fiyatına göre hesaplandığında yaklaşık maliyet 5,3 kat artmaktadır. Bu yüzden kullanılacak multimarker panelinden faydalanırken getireceği ekonomik yükünde farkında olunmalıdır.

Diyet uygulamasında farklılık olmaması, ideal numune olan BOS numunesinde çalışılmamış olması, araştırma örnekleminin büyüklüğü, hasta grubumuzun tümünün yeni depresyon tanısı almış ve herhangi bir tedavi almayan bireylerden oluşmaması, bireylerin almakta olduğu tedavinin etkisinin dışlanamaması çalışmamızda mevcut olan kısıtlılıklardır. Genel poliklinik şartları

düŖünüldüğünde bahsedilen kısıtlılıkların giderildiğı bir klinik durumun yakalanması pek mümkün görünmemektedir. Klinik pratikteki depresif hastalıklardan muzdarip olan hastaların doğru tanı ve tedavi ihtiyacı ön plana alındığında, tespit ettiğimiz sonuçlar geçerlilik ve güvenilirlik açısından çok merkezli prospektif, çift-kör çalışmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MDB ve BD'nin tanısı için klinik pratikte kullanımları onaylanmış herhangi bir biyomarker henüz olmayıp araştırma safhasında olan birçok biyomarker adayı vardır, ancak bunların hastalık fizyopatolojilerindeki rolleri henüz net olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda görüldüğü üzere multimarker panelinin kullanımı ayırıcı tanıdaki doğruluğu arttırmıştır. Elde ettiğimiz multimarker panelinin özellikle ayırıcı tanı yanında tedavi planlamasında yol gösterici olarak kullanımlarına yönelik çalışmaların yapılması da anlamlı olacaktır. Ayırıcı tanıda başarılı görünen multimarker panelinin günlük tıbbi laboratuvar uygulamalarında kullanılan HPLC cihazlarıyla ölçümü, araştırma aşamasında olan analitlere göre daha kolay olabilir, ayrıca panelin ekonomik maliyeti artarken, gereksiz ilaç maliyetlerinin olmayacağı ve klinik faydayı da arttıracığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden maliyet hesaplamalarıyla daha ekonomik kombinasyonların oluşturulması ve multimarker panellerinin tanımlanması için çok merkezli prospektif, çift-kör çalışmaların yapılması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-8.
2. Eaton WW, Martins SS, Nestadt G, Bienvenu OJ, Clarke D, Alexandre PJEr. The burden of mental disorders. 2008;30(1):1-14.
3. Reddy M. Depression: the disorder and the burden. *Indian journal of psychological medicine*. 2010;32(1):1.
4. Dunner DLJBD. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. 2003;5(6):456-63.
5. Judd L, Akiskal H. Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(01):3-7.
6. Holma KM, Holma I, Melartin TK, Rytsälä HJ, Isometsä ET. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(2):196.
7. Isik E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Gorsel Sanatlar Matbaacilik. 2003.
8. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
9. Association AP. Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5®: American Psychiatric Pub; 2014.
10. Işık E, Işık U, Işık Taner YJA, Rotatıp Kitapevi. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. 2013.
11. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. 2006;93(1-3):105-15.
12. Falret JJBAM. De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caracteris~ e par l'alternative r6guli6 e de la manie et de la m61ancholie. 1851.
13. Angst J, Grobler CJ Eaop, neuroscience c. Unipolar mania: a necessary diagnostic concept. 2015;265(4):273-80.
14. Perris CJAPS. A study of bipolar and unipolar recurrent depressive psychosis. 1966;42:194.
15. Winokur G, Clayton PJ, Reich T. Manic depressive illness: CV Mosby; 1969.
16. Dunner D, Gershon ES, Goodwin FKJBP. Heritable factors in the severity of affective illness. 1976;11(1):31-42.
17. Klerman GLJPA. The classification of bipolar disorders. 1987;17(1):13-7.
18. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(3):241-51.

19. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
20. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update: World Health Organization; 2008.
21. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder 1. *Bipolar disorders*. 2007;9(5):531-5.
22. Bryant-Comstock L, Stender M, Devercelli G. Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*. 2002;4(6):398-405.
23. 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. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
24. Smoller JW, Finn CT, editors. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2003: Wiley Online Library.
25. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(2):162-8.
26. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*. 2009;373(9659):234-9.
27. Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *European Journal of Human Genetics*. 2006;14(6):660-8.
28. Meltzer HY. Genetics and etiology of schizophrenia and bipolar disorder. 2000.
29. Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):486-504.
30. Ackenheil M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *Journal of affective disorders*. 2001;62(1-2):101-11.
31. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(1):1-27.
32. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar disorders*. 2012;14(5):478-87.
33. Dubovsky SL, Daurignac E, Leonard KE, Serotte JC. Levetiracetam, calcium antagonism, and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015;35(4):422-7.
34. Bourin M, Chenu F, Hascoet M. The role of sodium channels in the mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. *Current drug targets*. 2009;10(11):1052-60.

35. Schreiber G, Avissar S, Danon A, Belmaker RH. Hyperfunctional G proteins in mononuclear leukocytes of patients with mania. *Biological psychiatry*. 1991;29(3):273-80.
36. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biological psychiatry*. 1993;33(8-9):602-9.
37. McDonald WM, Tupler LA, Marsteller FA, Figiel GS, DiSouza S, Nemeroff CB, et al. Hyperintense lesions on magnetic resonance images in bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 1999;45(8):965-71.
38. Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK, Song IC, Oh JS, Hwang J, et al. White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2004;58(5):516-21.
39. Strakowski S, Delbello M, Adler C. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular psychiatry*. 2005;10(1):105-16.
40. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*. 2001;35(6):313-22.
41. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2001;49(9):741-52.
42. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological psychiatry*. 2004;55(6):578-87.
43. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 1992;67(30):227-.
44. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of affective disorders*. 2011;133(3):443-9.
45. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-72.
46. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie: 54 Tabellen: Georg Thieme Verlag; 2003.
47. Angst J, Perris C. Zur nosologie endogener depressionen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1968;210(4):373-86.
48. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2008;192(5):388-9.
49. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Kurdyak P, Cheung A, Levitt A. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2010;125(1-3):103-10.

50. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):225-31.
51. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, Lafer B, Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder—diagnostic concepts. *Bipolar disorders*. 2008;10(1p2):153-62.
52. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin J-M, Sechter D, Allilaire J-F, et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *Journal of affective disorders*. 1998;50(2-3):175-86.
53. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
54. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(6):530-7.
55. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(3):261-9.
56. Dewhurst W. Melancholia and depression: from hippocratic times to modern times. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1992;17(2):81.
57. Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clinical psychology review*. 2005;25(3):307-39.
58. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı. 1998.
59. Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology*. 1992;106(1):S71-S4.
60. Lépine J-P, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2011;7(Suppl 1):3.
61. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *Journal of affective disorders*. 2008;108(1-2):49-58.
62. Evans VC, Iverson GL, Yatham LN, Lam RW. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(12):1359-70.
63. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
64. Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(2):155-62.
65. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.

66. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *The Lancet*. 2006;367(9505):153-67.
67. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
68. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biological psychiatry*. 2006;60(2):84-92.
69. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical chemistry*. 1994;40(2):288-95.
70. Rao ML, Hawellek B, Papassotiropoulos A, Deister A, Frahnert C. Upregulation of the platelet Serotonin2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Neuropsychobiology*. 1998;38(2):84-9.
71. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics*. 2012;35(1):51-71.
72. Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder. *Neural plasticity*. 2013;2013.
73. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature neuroscience*. 2007;10(9):1089-93.
74. Holsen LM, Lancaster K, Klibanski A, Whitfield-Gabrieli S, Cherkerzian S, Buka S, et al. HPA-axis hormone modulation of stress response circuitry activity in women with remitted major depression. *Neuroscience*. 2013;250:733-42.
75. Young EA, Korszun A. The hypothalamic pituitary gonadal axis in mood disorders. 2002.
76. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, Orsulak PJ, Parker Jr CR, Weissenburger JE, et al. The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 1996;57(10):470.
77. Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological psychiatry*. 2005;57(8):935-7.
78. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure and function*. 2008;213(1-2):93-118.
79. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological psychiatry*. 2001;50(9):651-8.
80. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular psychiatry*. 2008;13(11):993-1000.
81. 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). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
82. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Archives of general psychiatry*. 1997;54(11):989-91.

83. Rohde P, Lewinsohn PM, Seeley JR. Comorbidity of unipolar depression: II. Comorbidity with other mental disorders in adolescents and adults. *Journal of abnormal psychology*. 1991;100(2):214.
84. Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW, Wolfe N. Relapse in major depressive disorder: analysis with the life table. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39(8):911-5.
85. Angst J, Baastrup P, Grof P, Hippus H, Pöldinger W, Weis P. The course of monopolar depression and bipolar psychoses. *Psychiatria, neurologia, neurochirurgia*. 1973.
86. Hollon SD, Shelton RC. Treatment guidelines for major depressive disorder. *Behavior Therapy*. 2001;32(2):235-58.
87. SL B. Iacono WG: Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev*. 2007;27:959-85.
88. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(8):694-700.
89. TOMRUK N, SAATÇIOĞLU Ö, ERİM BR, ALPAY N. Bipolar I bozukluk ve antidepresana bağlı mani/hipomani klinik özelliklerinin karşılaştırılması. *Düşünen Adam-Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2010;23(2):85-91.
90. Manning JS, Ahmed S, McGuire HC, Hay DP. Mood disorders in family practice: Beyond unipolarity to bipolarity. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. 2002;4(4):142.
91. Akiskal H. Mood disorders: historical introduction and conceptual overview. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 8th ed Philadelphia. 2005:1563-5.
92. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*: Oxford University Press; 2007.
93. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatric Services*. 2001;52(1):51-5.
94. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders*. 2004;6(6):530-9.
95. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin M-P, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001.
96. S Janowsky D, Morte S, Hong L, Howe L. Myers Briggs Type Indicator and Tridimensional Personality Questionnaire differences between bipolar patients and unipolar depressed patients. *Bipolar Disorders*. 1999;1(2):98-108.
97. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(1):163-5.
98. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry*. 2008;192(5):388-9.

99. van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, Minassian A, Perry W, Young JW, et al. The catecholaminergic–cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *European journal of pharmacology*. 2015;753:114-26.
100. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean O, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2011;35(3):804-17.
101. Ikononov OC, Manji HK. Molecular mechanisms underlying mood stabilization in manic-depressive illness: the phenotype challenge. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(10):1506-14.
102. De Deurwaerdère P, Ramsay RR, Di Giovanni G. *Neurobiology and neuropharmacology of monoaminergic systems*. 2017.
103. Šimić G, Leko MB, Wray S, Harrington CR, Delalle I, Jovanov-Milošević N, et al. Monoaminergic neuropathology in Alzheimer’s disease. *Progress in neurobiology*. 2017;151:101-38.
104. Di Giovanni G, Svob Strac D, Sole M, Unzeta M, Tipton KF, Mück-Šeler D, et al. Monoaminergic and histaminergic strategies and treatments in brain diseases. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:541.
105. De Deurwaerdère P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications. *Progress in neurobiology*. 2017;151:175-236.
106. Lőrincz ML, Adamantidis AR. Monoaminergic control of brain states and sensory processing: Existing knowledge and recent insights obtained with optogenetics. *Progress in neurobiology*. 2017;151:237-53.
107. Goldstein DS. Catecholamines 101. *Clinical Autonomic Research*. 2010;20(6):331-52.
108. Peaston RT, Weinkove C. Measurement of catecholamines and their metabolites. *Annals of clinical biochemistry*. 2004;41(1):17-38.
109. Burtis CA, Bruns DE. *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
110. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological reviews*. 2004;56(3):331-49.
111. Cook IA. Biomarkers in psychiatry: potentials, pitfalls, and pragmatics. *Primary Psychiatry*. 2008;15(3):54.
112. Lepschy M, Rettenbacher S, Touma C, Palme R. Excretion of catecholamines in rats, mice and chicken. *Journal of Comparative Physiology B*. 2008;178(5):629-36.
113. Bertil K, Goldstein DS. Catecholamines and their metabolites. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1988;429:177-233.
114. Panholzer TJ, Beyer J, Lichtwald K. Coupled-column liquid chromatographic analysis of catecholamines, serotonin, and metabolites in human urine. *Clinical Chemistry*. 1999;45(2):262-8.

115. Hawkins RA, O'Kane RL, Simpson IA, Vina JR. Structure of the blood–brain barrier and its role in the transport of amino acids. *The Journal of nutrition*. 2006;136(1):218S-26S.
116. Graefe K-H, Friedgen B, Wölfel R, Bossle F, Russ H, Schömig E. 1, 1'-Diisopropyl-2, 4'-cyanine (disprocynium24), a potent uptake2 blocker, inhibits the renal excretion of catecholamines. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1997;356(1):115-25.
117. Lynn-Bullock CP, Welshhans K, Pallas SL, Katz PS. The effect of oral 5-HTP administration on 5-HTP and 5-HT immunoreactivity in monoaminergic brain regions of rats. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2004;27(2):129-38.
118. Chekhonin V, Baklaushev V, Kogan B, Savchenko E, Lebedev S, Man'kovskaya I, et al. Catecholamines and their metabolites in the brain and urine of rats with experimental Parkinson's disease. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2000;130(8):805-9.
119. Roy A, Pollack S. Are cerebrospinal fluid or urinary monoamine metabolite measures stronger correlates of suicidal behavior in depression? *Neuropsychobiology*. 1994;29(4):164-7.
120. Nigrovic LE, McQueen AA, Neuman MI. Lumbar puncture success rate is not influenced by family-member presence. *Pediatrics*. 2007;120(4):e777-e82.
121. Ohtsuki S. New aspects of the blood–brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. *Biological and pharmaceutical bulletin*. 2004;27(10):1489-96.
122. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME. Plasma Neurotransmitters and Functional Illness (Part 1 of 3). *Psychotherapy and psychosomatics*. 1996;65(6):293-301.
123. Lechin F, van der Dijs B. Central nervous system circuitry and peripheral neural sympathetic activity responsible for essential hypertension. *Current neurovascular research*. 2006;3(4):307-25.
124. Hughes JW, Watkins L, Blumenthal JA, Kuhn C, Sherwood A. Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among healthy middle-aged women. *Journal of psychosomatic research*. 2004;57(4):353-8.
125. Mooney JJ, Samson JA, Hennen J, Pappalardo K, McHale N, Alpert J, et al. Enhanced norepinephrine output during long-term desipramine treatment: a possible role for the extraneuronal monoamine transporter (SLC22A3). *Journal of psychiatric research*. 2008;42(8):605-11.
126. Kotzailias N, Marker M, Jilma B. Early effects of paroxetine on serotonin storage, plasma levels, and urinary excretion: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(5):536-9.
127. Otte C, Neylan TC, Pipkin SS, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(11):2139-45.

128. Roy A, Pickar D, Douillet P, Karoum F, Linnoila M. Urinary monoamines and monoamine metabolites in subtypes of unipolar depressive disorder and normal controls. *Psychological medicine*. 1986;16(3):541-6.
129. Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, Davis JM, Hanin I, Javaid J. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania: A controlled, univariate analysis. *Archives of general psychiatry*. 1983;40(9):999-1010.
130. Joyce PR, Fergusson DM, Woollard G, Abbott RM, Horwood LJ, Upton J. Urinary catecholamines and plasma hormones predict mood state in rapid cycling bipolar affective disorder. *Journal of affective disorders*. 1995;33(4):233-43.
131. Maas JW, Koslow SH, Davis J, Katz M, Frazer A, Bowden CL, et al. Catecholamine metabolism and disposition in healthy and depressed subjects. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(4):337-44.
132. Schatzberg AF. Noradrenergic versus serotonergic antidepressants: predictors of treatment response. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1998.
133. Schildkraut JJ, Orsulak PJ, Schatzberg AF, Gudeman JE, Cole JO, Rohde WA, et al. Toward a biochemical classification of depressive disorders: I. Differences in urinary excretion of MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions. *Archives of General Psychiatry*. 1978;35(12):1427-33.
134. Grossman F, Potter WZ. Catecholamines in depression: a cumulative study of urinary norepinephrine and its major metabolites in unipolar and bipolar depressed patients versus healthy volunteers at the NIMH. *Psychiatry research*. 1999;87(1):21-7.
135. Marc DT, Ailts JW, Campeau DCA, Bull MJ, Olson KL. Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: validity and clinical applicability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35(3):635-44.
136. Schildkraut J, Schatzberg A, Samson J, Rosenbaum A, Bowden C. Norepinephrine output and metabolism in depressed patients during antidepressant treatments. *Clinical neuropharmacology*. 1992;15:323A-4A.
137. Nichkova MI, Huisman H, Wynveen PM, Marc DT, Olson KL, Kellermann GH. Evaluation of a novel ELISA for serotonin: urinary serotonin as a potential biomarker for depression. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2012;402(4):1593-600.
138. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*. 1978;133(5):429-35.
139. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13(2):107-14.
140. Hamilton M. A rating scale for depression *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56–62. View Article. 1960.
141. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
142. Risch SC, Nemeroff CB. Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1992.

143. Van Praag HM. Management of depression with serotonin precursors. *Biological Psychiatry*. 1981.
144. Hyland K. Clinical utility of monoamine neurotransmitter metabolite analysis in cerebrospinal fluid. *Clinical chemistry*. 2008;54(4):633-41.
145. Anderson GM, Mefford IN, Tolliver TJ, Riddle MA, Ocame DM, Leckman JF, et al. Serotonin in human lumbar cerebrospinal fluid: a reassessment. *Life sciences*. 1990;46(4):247-55.
146. Le Quan-Bui KH, Plaisant O, Leboyer M, Gay C, Kamal L, Devynck M-A, et al. Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatry research*. 1984;13(2):129-39.

