T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY
PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK-DEPRESİF-ÖTİMİK DÖNEMLERDE SERUM ÇÖZÜNEBİLİR ÜROKİNAZ-TİP PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR (SuPAR) DÜZEYLERİ

Dr. Pelin ÜNALAN ÖZPERÇİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

İSTANBUL - 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY
PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK-DEPRESİF-ÖTİMİK DÖNEMLERDE SERUM ÇÖZÜNEBİLİR ÜROKİNAZ-TİP PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR (SuPAR) DÜZEYLERİ

Dr. Pelin ÜNALAN ÖZPERÇİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

İSTANBUL - 2017

I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca derin bilgi ve tecrübelerinden faydalanmış olduğum, bu süreçte sadece eğitim alanında değil, her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Tez çalışmamı gerçekleştirdiğim süreçte bilgi ve deneyimlerini paylaşan, destek ve emeklerini esirgemeyen Uz. Dr. Tevfik KALELİOĞLU'na,

Hastane Yöneticiliğine ve Başhekimligine, eğitimimde emeği olan, bilgi, deneyim ve klinik yaklaşımlarından yararlandığım, ilk klinik şefim olan Prof. Dr. İ. Ömer SAATÇİOĞLU'na, rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Mehmet Cem İLNEM'e, Doç. Dr. Cüneyt EVREN'e, Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN'a, Doç. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM'a, Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Eğitimim boyunca bilgi ve klinik tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Evrim ERTEN'e, Uz. Dr. Şakire EREK'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışması sürecinde çok değerli emekleri olan sevgili dostlarım Dr. Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU'na, Dr. Şule SÖZEN'e, Dr. Özge YÜKSEL'e, Dr. Refik CİHNİOĞLU'na,

Tezimle ilgili olarak fedakarca yardımlarını esirgemeyen; tüm 16. ve 7. psikiyatri birimi hemşire-sağlık memuru ve yardımcı personeline, poliklinik çalışanları Gülden YILDIZ'a, Neslihan TORAMAN'a,

Kendilerinden mesleğim ve yaşam adına çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim hastalarıma,

Bugünlere gelebilmem için büyük fedakarlıklar gösteren, sevgilerini, emeklerini her daim yanımda hissederek güç bulduğum canım anneme, canım babama, biricik kardeşime,

Birlikte yürüdüğümüz yolda her zaman yanımda olacağını bildiğim, sevgi ve desteğini her an yanımda hissettiğim sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Pelin ÜNALAN ÖZPERÇİN

İstanbul, 2017

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. ÖNSÖZ ..... **I**
II. İÇİNDEKİLER ..... **II**
III. ÖZET ..... **IV**
IV. ABSTRACT ..... **V**
V. KISALTMALAR ..... **VI**
VI. TABLO LİSTESİ ..... **VII**
VII. ŞEKİL LİSTESİ ..... **VIII**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK 3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma 3
2.1.2. DSM-5'e Göre İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar 3
2.1.3. Bipolar Bozukluk ile İlgili Epidemiyolojik Özellikler 8
2.1.4. Bipolar Bozuklukta Seyir ve Prognoz 8
2.1.5. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi 9
2.1.5.1. Biyolojik Nedenler 9
2.1.5.2. Genetik Nedenler 11
2.1.5.3. Perinatal Enfeksiyonlar 12
2.1.6. Bipolar Bozukluk Tedavisi 13
2.1.6.1. Biyolojik Tedaviler 13
2.1.6.2. Psikososyal Tedaviler 14
2.2. İMMÜN SİSTEM 14
2.2.1. Doğal İmmünite 14
2.2.2. Edinsel İmmünite 15
2.2.3. Sitokinler 15
2.3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE İMMÜN SİSTEM 16
2.3.1. Santral Sinir Sistemi ve Bağışıklık Hücreleri 17
2.3.2. Kan Beyin Bariyerinin Rolü 18

2.3.3. Santral Sinir Sistemi ve Sitokinler 19
2.4. BİPOLAR BOZUKLUK VE İNFLAMASYON 20
2.4.1. Bipolar Bozukluk ve Sitokinler 21
2.4.2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler ve İnflamasyon İlişkisi 22
2.4.3. Bipolar Bozukluk Tedavisi ile İnflamasyon İlişkisi 23
2.4.4. Bipolar Bozukluk ve Antiinflamatuar Tedaviler 24
2.5. SUPAR'IN İNFLAMASYON ve DOKU İYİLEŞMESİNDEKİ ROLÜ 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. ÖRNEKLEM 28
3.2. YÖNTEM 28
3.3. GEREÇLER 30
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 34
4. BULGULAR 35
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER 35
4.2. KLİNİK VERİLER 44
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 57
7. KAYNAKLAR 59
8. EKLER 72
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI 72
EK 2 – BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU 73
EK 3 – SOSYODEMOGRAFİK VERİ ve KLİNİK TAKİP FORMU 75
EK 4 – YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 79
EK 5 – HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 82

III. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK-DEPRESİF-ÖTİMİK DÖNEMLERDE SERUM ÇÖZÜNEBİLİR ÜROKİNAZ-TİP PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR (SuPAR) DÜZEYLERİ

Dr.Pelin ÜNALAN ÖZPERÇİN

AMAÇ: Son yıllarda Bipolar Bozukluk(BB) etiyolojisinde inflamatuar süreçlerin rolüne ait veriler giderek artmakta olup bu iki durum arasındaki sebep sonuç ilişkisi hakkındaki bilgilerimiz henüz yeterli değildir. İnflamasyon ve doku yenilenmesi sürecini yansıtan moleküllerden birisi olan serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) düzeylerinin Bipolar Bozuklukta da değişmiş olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada, Bipolar Bozukluk tanısı almış manik-depresif-ötimik dönemlerde suPAR düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması ve suPAR düzeylerinin inflamasyon belirteçleri(C-Reaktif Protein, Sedimentasyon, Lökosit v.s.) ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Ağustos 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında hastanemiz psikiyatri kliniklerinde yatırılarak ve ayaktan tedavi gören, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk-1; manik dönem tanılı 44, depresif dönem tanılı 35, ötimik dönem tanılı 42 erkek hasta rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı bireylerden sigara kullanma kriteri ve yaşı eşleştirilmiş 41 gönüllü kişi çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Hastalar Young Mani Derecelendirme Ölçeği(YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği(HMDÖ) ile değerlendirilmiştir. Ötimik dönem için en az 8 hafta boyunca YMDÖ≤8, HMDÖ<7 olacak şekilde belirlenmiştir. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun serum suPAR düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Çalışmamızın ana bulgusu suPAR düzeylerinin manik ve depresif dönem tanılı hastalarda, ötimik dönem tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük değerde olmasıdır. Manik ve depresif dönemde olan hastalar arasında ve ötimik hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum suPAR konsantrasyonları açısından farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın bir diğer bulgusu bir inflamasyon belirteci olan C-reaktif protein(CRP) düzeyleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasıdır.

SONUÇ: Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü(uPA) ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü(uPAR) sistemi; inflamasyon, doku yenilenmesi ve Santral Sinir Sistemi(SSS)'ndeki aksonal rejenerasyon sürecinde önemli rol oynamaktadır. BB'de SSS'de aksonal yoğunlukta azalma veya aksonal fonksiyon bozukluğu olabileceğine dikkat çeken çalışmalar dikkate alındığında; çalışmamızda BB atak dönemlerinde suPAR düzeylerinin daha düşük saptanmış olması, BB'de SSS'de aksonal rejenerasyon yapan bir molekül olan suPAR'ın azalması olarak yorumlanabilir.

Anahtar sözcükler: Bipolar Bozukluk, SuPAR, İnflamasyon, Aksonal Rejenerasyon

İletişim adresi: pelinunalan@hotmail.com

IV. ABSTRACT

SERUM SOLUBLE UROKİNASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR (SuPAR) LEVELS IN MANIC–DEPRESIVE-EUTHYMIC EPISODES OF BIPOLAR DISORDER

Dr.Pelin ÜNALAN ÖZPERÇİN

OBJECTIVE: In recent years, the role of inflammatory processes in the etiology of Bipolar Disorder (BD) has been increasing, and our knowledge about the causal relationship between these two conditions is not yet sufficient. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels, one of the molecules that reflect inflammation and tissue regeneration processes, may also be altered in bipolar disorder. In this study, it was aimed to compare the levels of suPAR in the manic-depressive-euthymic period with bipolar disorder with healthy individuals and to investigate the relationship of suPAR levels with inflammation markers (C-Reactive Protein, Sedimentation, Leukocyte etc.).

METHODS: Forty-four patients with Bipolar Disorder-1 manic episode, 35 patients with depressive episode and 42 patients with euthymic episode diagnosed according to DSM-5 diagnostic criteria were included in this study. These patients were randomly selected among inpatient or outpatient clinics and met the inclusion and exclusion criteria between August 2015 and August 2016. Forty-one age matched volunteers who met the smoking criteria were included in the study as healthy control subjects. Patients were assessed with the Young Mania Rating Scale (YMRS) and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). For the euthymic period, it was determined that for at least 8 weeks, YMRS≤8, HDRS<7. Serum suPAR levels of patients and healthy control group were also measured.

RESULTS: The main finding of our study is that suPAR levels were lower in patients with manic and depressive episodes than in patients with euthymic episodes and healthy controls. There was no difference in serum suPAR concentrations between manic and depressive patients and between healthy controls and euthymic patients. Another finding of our study is that there is a statistically significant difference between the groups in terms of levels of C-reactive protein (CRP), which is an inflammatory marker.

CONCLUSION: Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) system; plays a crucial role in inflammation, tissue regeneration, and the axonal regeneration process in the Central Nervous System (CNS). Considering the studies that point out that there may be decrease in axonal density or axonal dysfunction in CNS at BB, the lower detection of suPAR levels during BB episodes in our study could be interpreted as the reduction of suPAR, a molecule that regulates axonal regeneration in the CNS in the BB.

Keywords: Bipolar Disorder, SuPAR, Inflammation, Axonal Regeneration

Contact address: pelinunalan@hotmail.com

V. KISALTMALAR

BB : Bipolar Bozukluk
BDNF : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
CRP : C-reaktif Protein
DA : Dopamin
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT : Elektrokonvülsif Tedavi
GABA : Gamma-aminobütirik Asit
GSK : Glikojen Sentaz Kinaz
GPI : Glikosil-fosfatidil İnositol
HbA1c : Glikozile Hemoglobin
HMDÖ : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA : Hipotalamo-pitüiter-adrenal
IDO : 2,3-dioksijenaz
IFN : İnterferon
IL : İnterlökin
KMO : Kinürenin 3-monooksijenaz
LDL : Low Density Lipoprotein
LPS : Lipopolisakkarid
LRP1 : Low-density Lipoprotein Receptor Related Protein-1
NE : Norepinefrin
SERT : Serotonin Transporter
SSS : Santral Sinir Sistemi
SuPAR : Serum Çözünebilir Ürokinaz-tip Plazminojen Aktivatör Reseptör
TGF : Transforming Growth Faktör
Th : T Helper
TNF : Tümör Nekroz Faktör
UPA : Ürokinaz-tip Plazminojen Aktivatörü
UPAR : Ürokinaz-tip Plazminojen Aktivatör Reseptörü
YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği
5-HT : Serotonin

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1:Çalışmaya Katılan Manik Atak Döneminde Olan Hastalara Ait Sosyodemografik Veriler 36
Tablo 2:Çalışmaya Katılan Depresif Atak Döneminde Olan Hastalara Ait Sosyodemografik Veriler..... 37
Tablo 3: Çalışmaya Katılan Ötimik Dönemde Olan Hastalara Ait Sosyodemografik Veriler 37
Tablo 4: Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri 41
Tablo 5: Manik-Depresif-Ötimik Dönem Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubunun SuPAR Düzeylerinin Karşılaştırılması 44
Tablo 6: Gruplar Arası SuPAR Verilerinin Karşılaştırılması (p değerleri) 44
Tablo 7: SuPAR'ın Hastaların Klinik Özellikleriyle İlişkisi. 45
Tablo 8: SuPAR'ın İnflamatuar Belirteçler ile İlişkisi. 46
Tablo 9: SuPAR ile İstatistiksel Olarak Anlamlı Korelasyonu Bulunan Diğer Laboratuvar Verileri 46
Tablo 10: Grupların Klinik ve Laboratuvar Verileri 47

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Çalışmaya Katılan Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Eğitim Durumlarına Ait Veriler(%).....38

Şekil 2: Çalışmaya Katılan Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Medeni Durumlarına Ait Veriler(%).....38

Şekil 3: Çalışmaya Katılan Hastaların Soygeçmişlerine Ait Veriler(%) 39

Şekil 4: Çalışmaya Katılan Hastaların Çalışabilirlik Durumlarına Ait Veriler(%).....39

Şekil 5: Manik-Depresif-Ötimik Dönem Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubunun SuPAR Düzeylerinin Karşılaştırılması(Ort) 45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk belirgin psikososyal bozulma ve yetiyitimine neden olan, süreğen ve sık görülen bir psikiyatrik morbidite nedenidir. Yakın zamanlara kadar bipolar bozukluğun yaşamboyu prevelansı %1 olarak kabul edilmekteyken, son yıllarda Bipolar Bozukluk I ve II'yi kapsayan çalışmalar %5'e varan oranlar vermektedir (1).

Bipolar Bozukluk etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik faktörlerin büyük rol oynadığı bilinmesine rağmen, çoğu nispeten düşük oranlara sahiptir (2). Etiyolojiyi araştırmak adına yapılan çalışmalarda duygudurum bozukluğu olan hastalarda immünolojik faktörlerde artış olduğu saptanmıştır. Özellikle immünolojik belirteçler olan sitokinlerin BB'de artmış olduğu gösterilmiştir (3,4). Başka bir çalışmada bir akut faz reaktanı olan CRP düzeylerinin BB'de sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (5).

Bipolar Bozukluk hastalarında diğer bedensel hastalıkların ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (6). Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda BB tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalığa yakalanma riskinin topluma göre daha fazla olduğu ve bu risk artışının yaşam biçimi, psikososyal faktörler ve yaşam boyu ilaç kullanımı ile ilgili olduğu saptanmıştır (7). Fakat yapılan başka çalışmalarda, bu belirtilen kofaktörler kontrol altına alınmış olsa da; BB tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık oranının yüksek olarak kaldığı belirtilmiştir. Bu da BB için özel mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir (8). Çalışmalar BB'de beyinde ve periferde kronik inflamasyonun olduğunu; merkezi ve periferik sinir sisteminde oluşan bu inflamasyonun ise hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet ve obezite oluşumunu arttırdığını kanıtlamaktadır (9,10).

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör sistemi, bir proteaz sistemi olup; serin proteaz ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA), uPA reseptörü (uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden oluşur. Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü ve uPAR; genellikle nötrofil, monosit, makrofaj gibi hücreler tarafından üretilir ve hücre adezyonu, migrasyon,

diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli immün fonksiyonlarda görev alırlar. İnflamatuar uyarı sonucu aktive olan birçok yolak hücre yüzeyinden dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan suPAR (serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör) oluşumuna neden olurlar (11) .

SuPAR, serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü olarak adlandırılan, glikosil-fosfatidil inositol (GPI) reseptörüne bağlı bir zar proteini olup; plazma, idrar, serum ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) gibi çeşitli vücut sıvılarında ölçülebilir bir moleküldür ve bu ölçülen konsantrasyonlar, immün sistemin aktivasyonu ile ilişkilidir (12,13,14). Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörünün (uPAR) enfeksiyon hastalıklarında ve inflamatuar süreçlerdeki rolü ile birlikte aynı zamanda doku rejenerasyonu sürecindeki rolü üzerinde durulmaktadır (15). UPAR oluşumu bir yaralanma sonrası artar (15) ve sinyal oluşturarak doku yenilenmesi, inflamasyon, kemotaksis, hücre proliferasyonu, adezyon ve migrasyon gibi fonksiyonları başlatır (16).

Yapılan bir çalışmada nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer Hastalığı'nın patogenezinde ürokinaz-tip plazminojen gen polimorfizminin etkili olduğu (17), başka bir çalışmada şizofreni hastalarında çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunduğu saptanmıştır (18). Diğer bir çalışmada yine şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller kıyaslanmış olup suPAR seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (19).

Son yıllarda BB etiyolojisinde inflamatuar süreçlerin rolüne ait veriler giderek artmakta olup; bu iki durum arasındaki sebep sonuç ilişkisi hakkındaki bilgilerimiz henüz yeterli değildir. İnflamasyon ve doku yenilenmesi sürecini yansıtan moleküllerden birisi olan suPAR düzeylerinin BB'de de değişmiş olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmanın birincil amacı bipolar bozukluk tanısı almış manik-depresif-ötimik dönemlerde serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmasıdır. İkincil amacı ise suPAR düzeylerinin inflamasyon belirteçleri (CRP, Sedimentasyon, Lenfosit vs.) ile ilişkisini saptamaktır.

Hipotezimiz BB tanılı hastalarda serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) düzeylerinin değişmiş olabileceği ve manik-depresif-ötimik dönemler ve belirti şiddeti ile ilişkili olabileceğidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Bipolar Bozukluk genellikle erken erişkinlikte başlayıp ciddi işlev kaybına yol açabilen, manik, depresif, karma dönemler ve iyilik dönemleri ile karakterize olan kronik bir psikiyatrik hastalıktır (20).

BB, DSM-IV-TR'de "Duygudurum Bozuklukları" başlığı altında yer almakta iken; DSM-5'te "Duygudurum Bozuklukları" bölümü kaldırılmış olup onun yerine "İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar" ve "Depresif Bozukluklar" ismiyle iki ayrı bölümde tanı ölçütleri verilmiştir. DSM-5'te DSM-IV-TR'deki "Diğer Duygudurum Bozuklukları (Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozuklukları ve Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozuklukları)" kaldırılarak, "Genel Tıbbi Duruma veya Madde Kullanımına Bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablolar" her iki tanı için alt grup olarak tanımlanmıştır (20,21). DSM-5'te mani ve hipomani dönemlerinin A tanı ölçütlerinin karşılanması için yalnızca kabarmış bir duygudurum değil; ek olarak etkinlik ve enerjide bir artışın bulunması gerekmektedir. DSM-5 hastalık dönemlerine ait tanı ölçütlerinde de bazı değişiklikler bulunmaktadır. Karma atak kaldırılarak bunun yerine "Karma Belirleyicisi (Mixed Feature)" tanımı getirilmiş olup; depresyon ve mani dönemlerinin özelliklerinden biri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca antidepresan bir tedavi sırasında ortaya çıkan mani-hipomani belirtilerinin, söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde sürmesi durumunda mani-hipomani dönemi için yeterli kabul edilmesi DSM-5'teki bir diğer farklılıktır (21).

2.1.2. DSM-5'e Göre İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar (21)

<u>İki Uçlu I Bozukluğu</u>**:** İki uçlu I bozukluğu tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da yeğin (majör) depresyon dönemleri bulunabilir.

İki Uçlu II Bozukluğu**:** İki uçlu II bozukluğu tanısı koyabilmek için, o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan yeğin (majör) depresyon için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir.

Siklotimik Bozukluk: En az iki yıl süreyle hipomani dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan, hipomani belirtilerinin olduğu birçok dönem ve bir yeğin (majör) depresyon dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan, depresyon belirtilerinin olduğu birçok dönemin olması ile belirlidir.

Maddenin/İlacın Yol Açtığı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğu madde entoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında ya da az bir zaman sonrasında ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmiştir.

Başka Bir Sağlık Duruma Bağlı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk*:* Duygudurum bozukluğunun fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında, başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyolojisi ile ilgili bir sonucu olduğuna dair kanıtlar vardır.

Tanımlanmış Diğer İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Kısa süren hipomani ve yeğin (majör) depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemlerinin yanı sıra yeğin (majör) depresyon dönemleri, yeğin (majör) depresyon öyküsü olmaksızın hipomani dönemi ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.

Tanımlanmamış İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: İki uçlu ve ilişkili bozukluklardan herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce belirlenmek istenmediğinde ve daha özgül bir tanı koymak için yeterli bilgi olmadığı durumlarda kullanılır.

Duygudurum Atakları*;* Mani Dönemi, Hipomani Dönemi, Yeğin (Majör) Depresyon Dönemi olarak adlandırılır.

Mani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri*:*

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağan dışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2. Uyku gereksiniminde azalma.

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikodevinimsel kışkırma.

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla iki uçlu (bipolar) I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Hipomani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurum ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunması

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha çoğu (çabuk kızan

duygudurum var ise dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2. Uyku gereksiniminde azalma.

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikodevinimsel kışkırma.

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevselliğinde belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğün dokunmaması için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikler varsa, söz konusu dönem, tanım olarak mani dönemidir.

F. Bu dönem, bir maddenin fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de iki uçlu (bipolar) bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

<u>Yeğin (Majör) Depresyon Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri:</u>

A. Aynı iki haftalık bir dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu

belirtilerden en az biri ya (1.) çökkün duygudurum ya da (2.) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.

3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırma ya da yavaşlama.

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması.

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısal olabilir).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.

9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur**.**

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM 5'te ayrıca belirteç olarak yer almaktadır. Bu belirteçler anksiyöz/sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla uyumlu

psikotik özellikler, duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, katotoni ile giden, peripartum başlangıçlı, mevsimsel patern gösteren olarak tanımlanmıştır.

2.1.3. Bipolar Bozukluk ile İlgili Epidemiyolojik Özellikler

Bipolar Bozukluklar tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini oluşturmaktadır. BB'nin yaygınlığı %1 kadarken, bipolar spektrum bozuklukları da dahil edildiğinde, bu oran çeşitli çalışmalarda %4-7 düzeyine yükselmektedir. BB her iki cinsiyette eşit oranda görülmesine rağmen, epizodlar cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. Erkeklerde manik dönemler, kadınlarda depresif dönemler daha yaygındır. Kadınlarda BB'nin erkeklere göre daha geç başladığı, tiroid hastalıkları, obezite, anksiyete bozuklukları ve migren ile birlikteliğin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca kadınlarda mevsimsel özellik ve hızlı döngülü seyir oranı daha yüksektir (22, 23). Bipolar kadınlarda yaşam boyu depresyon süresi erkeklere göre daha fazla olmakla birlikte, tamamlanmış suisid oranının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (24). Literatürde BB'nin başlangıç yaşının cinsiyetle ilişkisi konusunda çelişkili veriler mevcuttur ve bu farklılıkların kalıtsal etkenler, cinsiyetler arası hormonal farklılıklar, göç ve diğer bazı çevresel etkenlere bağlı olabileceği belirtilmektedir (25). Bu hastalarda, hastalığın başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir (26).

2.1.4. Bipolar Bozuklukta Seyir ve Prognoz

Erken başlangıç, ileri yaş, eşlik eden başka ruhsal bozukluk bulunması, alkol ve madde kötüye kullanımının eşlik etmesi, hızlı döngülülük, çökkünlük dönemlerinin uzun sürmesi, ailede duygudışavurumunun yüksek olması olumsuz gidiş göstergeleridir (27). Duygudurum bozukluğunun başlangıç yaşı, hastalığın sürecini etkileyen önemli özelliklerden biridir (24). Erken başlangıçlı olan hastalarda genetik faktörlerin daha önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir ve bu hastalar daha kötü prognoz gösterir. Bu durum bozukluğun kronik yapısı, duygudurum düzenleyici ilaçlara direnç ve yüksek ek tanı ile ilişkilidir (28). Evli olmak BB'de olumlu göstergelerden biri olarak bilinmekle birlikte evli olan hastalarda tedavi uyumu evlenmemiş hastalara göre daha iyi olarak bulunmuştur (28).

BB tekrarlayan bir hastalıktır. Hastaların çoğunda depresif ve manik dönemlerin her ikisi de görülürken, %10-20'sinde sadece manik atak görülür. Tek bir manik atak geçirenlerin %90 başka bir atak geçirme riski vardır. Hastalık ilerledikçe ataklar arasındaki süre kısalır. Hastaların %5-15'i yılda dört veya daha fazla atak geçirirler, bu durum hızlı döngülü olarak tanımlanır. Uzun süreli takiplerde %15'inin tamamen iyileştiği, %30'unun kısmen iyileştiği, %45'inin iyileşme olmasına rağmen sık tekrarlama yaşadığı, %10'unun kronikleştiği belirtilmektedir (23). Yaşam boyu hastalık süresinin yaklaşık %20'si hastanede geçmekte ve ortalama 2,2 yılda bir hastalık dönemi ortaya çıkmaktadır (29). Hastaların %60'ında ataklar arası iyileşme dönemlerinde işlevselliğinde bozulma gözlenmektedir (20).

2.1.5. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

2.1.5.1. Biyolojik Nedenler

Noradrenerjik Sistem:

Beyinde noradrenerjik hücrelerin gövdeleri lokus serulousta yer almaktadır. Norepinefrinin (NE) limbik ve kortikal uyarımı başlatan ve sürdüren bir rolü vardır. Norepinefrinerjik yolların yoğun olduğu bölgelerin uyarılması amaca yönelme ve ödül arama davranışında artışa sebep olur (30). BB'nin etiyolojisi ile ilgili yapılan araştırmalarda, monoaminerjik sistem işlevlerindeki değişikliklerden söz edilmektedir. Manik epizod sırasında noradrenalin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG)'ün plazmada artmış bulunması bunu desteklemektedir. Ayrıca kolinerjik yetersizliğin ve adrenerjik/kolinerjik sistem arasındaki denge bozukluğunun maninin ortaya çıkmasında önemli bir etken olabileceği belirtilmektedir (22). Kronik stres noradrenerjik transmisyonu azaltır, bu da depresyonda görülen enerji azalması, yaşamdan keyif alamama gibi belirtileri açıklayan bir bulgudur (30).

Serotonerjik Sistem:

Serotonin uyku, iştah, beden ısısı, metabolizma ve libidonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Beyinde baskılayıcı ve hızlandırıcı etkileri vardır. Amaca yönelik davranışları NE ve dopamin (DA) ile bağlantılı olarak başlatır ve düzenler (30). Genel olarak BB'de BOS'taki 5-Hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyleri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte, beyin serotonin işlevini artıran

lityumun serotonerjik sistem üzerindeki etkisi nedeniyle BB etiyolojisi açısından serotonerjik sistemin rolüne dikkat çekilmektedir (22). Akut stres durumu serotonin salınımını arttırırken; kronik stres durumu serotonin (5-HT) depolarının boşalmasına ve aktivitesinin azalmasına sebep olmaktadır (30).

Dopaminerjik Sistem:

Farmakolojik modeller dopaminin manik atakta arttığını, depresyonda ise azaldığını ileri sürmektedir. Parkinson hastalarında yüksek doz dopamin tedavisinde mani benzeri belirtiler ortaya çıktığı gözlenmiş olup; ilacı alamama durumunda depresif belirtiler ortaya çıkmıştır. Manik epizod esnasında BOS'ta dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeyleri yüksek bulunmuştur (22). Mezokortikal ve mezolimbik dopamin aktivitesinin azalması depresyonda görülen bilişsel, motor ve zevk almayla ilgili bozukluklara sebep olur (30).

Diğer Nörotransmitter Sistemleri

Asetilkolinin sinaptik aralıkta artışının depresyon, azalmasının ise mani ile ilgili olduğu söylenmektedir. BB'de kesin sonuçlar olmasa da noradrenerjik/kolinerjik sistemler arası dengesizlikten söz edilmektedir. Gamma-aminobütirik asitin (GABA) BB'de plazma seviyelerinin azaldığından söz edilmektedir. Lityum GABA düzeyini arttırır. BB'de glutamat artışı vardır ve glutamat reseptörlerinin blokajı duygudurum düzenleyici etki gösterir (22).

İkincil Haberciler Hipotezi

Bir nörotransmitterin reseptöre bağlanması ile birlikte hücre zarında ve ikinci haberci sistemi aracılığı ile hücre içinde bir dizi sürecin oluşmasını başlatır. Reseptörlere bağlı G proteinler ikinci habercilerin oluşumunda rol oynayan siklik adenozin monofosfat (siklik AMP), siklik guanozin monofosfat (siklik GMP) ve fosfotidil inositol gibi birçok hücre içi enzimle ilişki içindedir (30). BB tedavisinde kullanılan lityumun klinik etkilerinde mediatör olduğu düşünülen fosfatidil inositol sistemi aynı zamanda adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik ve kolinerjik nörotransmitterlerin subtipleri ile de bağlantılıdır (31). Bazı çalışmalarda depresif

hastalarda trombosit adenilat siklaz aktivitesinde, hücre içi kalsiyum metabolizmasında ve G protein işlevlerinde bozukluk olduğu bildirilmiştir (30).

Hormonal sistem:

Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksında görülen anormallikler BB'de belirgindir. BB'de bazal kortizol düzeyinin ötimik hastalarda bile yüksek oluşu, diurnal ritimde bozulma, deksametazon supresyon testine yetersiz yanıt, HPA aksı bozukluğunun bir göstergesidir. Major depresyonda HPA aksının aşırı aktivitesi görülmektedir (32). Tiroid hormon aksının BB etiyolojisinde rolü olduğuna dair bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalarda hızlı döngülü BB hastalarında yüksek doz tiroid hormonunun (T_4) standart tedaviye cevap alınamayan hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığından söz edilmektedir (31). Subklinik hipotiroidizm BB'e en fazla eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğudur. Ayrıca subklinik hipotiroidizmin kadın cinsiyet ve hızlı döngülülükle ilişkili olduğu bilinmektedir (33).

2.1.5.2. Genetik Nedenler

BB etiyolojisinde genetik faktörlerin merkezi bir rolü olduğu bilinmektedir. BB ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olup; hastalığın genetik yatkınlığına dair ilk veriler aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile elde edilmiştir. Daha sonraları yapılan moleküler genetik araştırmalar da bu verileri desteklemiş ve pek çok kromozomal bölge BB ile ilişkili bulunmuştur fakat bu bozukluğa yol açan tek bir gen henüz saptanabilmiş değildir. Çünkü BB, birden fazla genin çevresel faktörlerle etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır ve bütün bu veriler hastalığın karmaşık bir genetiği olduğunu göstermiştir (34).

Birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk olan kişilerde hastalığın ortaya çıkma riski genel popülasyona göre 5-10 kat daha yüksektir (22). Bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan kişilerin çocukları arasında hastalığın görülme riskinin yaklaşık olarak %13 olduğu belirtilmiştir (35). Her iki ebeveynde de BB varsa, çocuklarında bu hastalığın görülme riski %75'e çıkmaktadır (22). Ailesel genetik aktarım çalışmaları ile birlikte ikiz çalışmaları hastalıkların genetik geçişi hakkında önemli bir veri kaynağı olup; aynı zamanda genetik etmenlerin çevresel etkenlere kıyasla ne denli etkin

olduğunu saptamada önemli kaynaklardan biridir. BB ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde hastalığın konkordansı %70-90 iken, çift yumurta ikizlerinde oran %16-35 düzeyindedir (36). Evlat edinme çalışmaları da yine genetik ve çevresel etkenleri ayırt etmede alternatif bir yaklaşım sağlar (23). Biyolojik anne-babasında BB öyküsü olan çocuklar, sağlıklı anne-babaya evlatlık verilseler de bu çocuklardaki bipolar bozukluk oranının yüksek olduğu görülmektedir (22).

Yapılan çalışmalarda BB'nin Mendel'in genetik yasalarıyla kalıtımsal geçiş göstermediği ve tek bir genetik alandaki dominant geçişle kalıtılmadığı gösterilmektedir (37). 2008 yılında yapılan bir çalışmada CACNA1C (alpha 1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel) genlerini BB açısından risk varyantı olarak tespit etmişlerdir (38). Ayrıca bu gen kardiyovasküler hastalık ile de ilişkili bulunmuştur (39). Sodyum kanallarının fonksiyonu ile ilgili olan ANK-3 (ankyrin G) genlerinin nöronal uyarılabilirlik ile ilişkili olduğu saptanmıştır (40). Fonksiyonu tam olarak bilinmeyen ZNF804a (C2orf10) geninin ise hem şizofreni hemde bipolar bozukluk için yatkınlığı arttırdığı belirtilmektedir. Bu gen aynı zamanda kognitif fonksiyonla da ilişkili bulunmuştur (41).

2.1.5.3. Perinatal Enfeksiyonlar

Gelişimsel süreçte fetusun çevresel faktörlere maruziyetinin, anormal immün yanıtı takiben nörogelişimsel bozukluklara yol açarak, genetik yatkınlık dahilinde yaşamın ilerleyen yıllarında şizofreniye yakalanma riskini arttırdığı bilinmektedir (42). Örneğin yapılan bir çalışmada maternal herpes simpleks virus tip-2 (HSV-2)'ye maruziyet psikoz gelişimi için artmış risk faktörü olarak bulunmuştur (43).

Perinatal enfeksiyonların BB açısından da artmış risk faktörü olduğuna dair araştırmalar giderek artmaktadır. Bu konu ile ilgili bir çalışmada, maternal influenza enfeksiyonuna maruziyetin yavruda psikotik özellikli BB gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (44). Yine başka bir çalışmada maternal influenza virüsüne maruziyetin çocukta BB gelişme riskini 4 kat arttırdığı tespit edilmiştir (45).

2.1.6. Bipolar Bozukluk Tedavisi

2.1.6.1. Biyolojik Tedaviler

Bipolar bozuklukta tedavide esas olarak lityum tuzları ve antikonvülzan/ duygudurum düzenleyicileri kullanılmaktadır (46).

Lityumun öncelikli tercih edildiği hastaların klinik özellikleri olarak öforik mani, atak sayısının az olması ve hızlı döngülü olmaması, anksiyete ve madde kötüye kullanımı komorbiditesi olmaması, ailede BB öyküsü ya da birinci derecede akrabalarda duygudurum bozukluğu öyküsü olması ve ailede lityuma iyi yanıt öyküsü olması şeklinde sıralanabilir. Ayrıca lityum kullanan hastalarda intihar girişimlerinin azaldığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir (30).

İlk olarak 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanan valproik asit BB koruma tedavisinde lityum ile birlikte birinci seçenek ilaçtır. Valproik asite iyi yanıt ölçütleri arasında hastaların klinik özellikleri, karma-disforik mani olması, hızlı döngü varlığı, öncesinde valproata iyi yanıt alınması, madde kötüye kullanımı, lityuma yanıtsızlık olarak sayılabilir (27).

Diğer antiepileptik/duygudurum düzenleyici ilaçlar karbamazepin ve lamotrijin olup; lamotrijin özellikle BB'de depresif dönemlerden korumak amacıyla idame tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (27, 47). İkinci kuşak antipsikotiklerin de duygudurum düzenleyici özelliklerinin olduğu, BB'de relapsları engellediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (48). Lityum, antiepileptik ilaçlar ve antipsikotiklerin etkisini gösterdiği reseptörler ve yolaklar farklıdır; fakat bu üç grup ilacın ortak özelliği olan glutamat üzerindeki etkilerinin önemi üzerinde durulmaktadır (49, 50, 51).

BB depresif dönemde duygudurum düzenleyici ajanın etkin kan düzeyine ulaşmasını takiben 2-3 hafta içinde yanıt alınamaması durumunda antidepresan tedavi eklenebilir. Ancak tedavi sırasında manik dönemin tetiklenme riskine karşı hasta yakından takip edilmelidir (27,52).

Elektrokonvülsif Tedavi (EKT), BB tedavisinde en etkili seçeneklerden birisidir ve özellikle medikal tedaviye yetersiz yanıt durumunda, intihar riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır/psikotik bulgusu olan olgularda ve gebelerde uygulanmaktadır (53).

2.1.6.2. Psikososyal Tedaviler

Psikoterapötik ve psikososyal sağaltımlar açısından psikoeğitimin, Kişilerarası sosyal ritimler terapisi (KASRT), Aile odaklı terapi (AOT) ve Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)'nin bipolar bozukluk hastalarında uzun dönemli faydalarından bahsedilmektedir. Psikoterapötik yaklaşımlar; hastalığı tanımak, farkındalığı ve tedaviye uyumu arttırmak, yinelemelere yatkınlığı arttıran stresörleri tanımak ve yönetmek gibi ortak öğeler üzerinde çalışır. Teknikler arasındaki farklılık, bu alanlara hangi oranda ağırlık verildiğine bağlıdır. Hastalık bilgisi ve ilaç uyumunda artma, haberci belirtilerin erken tanınması, uyku-uyanıklık döngüsü gibi günlük ritimlerin düzenlenmesi, aile içi iletişimde artış mani ve depresif yinelemeleri önlemede önemlidir. Psikososyal yaklaşımların mümkün olduğunca erken başlanması, hem ilaç sağaltımında hem de yaşam kalitesinde artışa neden olup; hastanın biyolojik, sosyal ve psikolojik kayıplar yaşamasına da engel olacaktır (54).

2.2. İMMÜN SİSTEM

İmmünite, yabancı ve zararlı olan her türlü maddeye karşı organizmanın verdiği reaksiyondur. İmmün yanıt normalde bireyi enfeksiyonlardan ve yabancı olan maddelerden korumak için vücudun hemen her yerinde karşılaştığı yabancı antijene karşı savunma yapmak zorundadır. Bu nedenle immün sistem hücrelerinin kan, lenf ve dokular arasında dolaşabilme ve gerekli alanlarda yerleşebilme özellikleri savunmada önemlilik arzeder. İmmün sistemin bütün hücreleri kemik iliğindeki pluripotent hemotopoetik kök hücreden köken alırlar. Bunlar myeloid progenitor hücre ve lenfoid progenitor hücredir. Myeloid progenitor hücre serisi eritrosit, trombosit, granülosit, monosit ve mast hücrelerine dönüşür. Lenfoid progenitor hücreden ise lenfositler (T ve B) oluşmaktadır. İmmün yanıtı sağlayan savunma sistemi başlıca iki ana grupta incelenir. Bunlar doğal (innate) ve edinsel (adaptif) immünitedir (55).

2.2.1. Doğal İmmünite

Ruhsal bozukluk ve immünoloji ilişkisi açısından en çok araştırılmış immünitedir (56). Doğal immünite spesifik olmayan yanıt özelliği taşır, hafızaları yoktur, bu nedenle yabancı ile tekrar karşılaştıklarında aynı şiddette karşılık verirler.

Deri ve mukoz membranların fiziksel bariyerleri, kan ve dokularda bulunan fagositik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, akut faz proteinleri, sitokinler ve kompleman sistemi doğal immün sistemin başlıca elemanlarıdır (55,57).

2.2.2. Edinsel İmmünite

Edinsel immünite antijene spesifiktir ve hafıza oluşturabilir. Ayrıca uzun süreli bağışıklık sağlar. Yabancı bir ajan ile karşılaştığında uyarılarak spesifik yanıt verir ve aynı ajanla daha sonra tekrar karşılaştığında tanıyıp daha kuvvetli yanıt verebilir. Edinsel immünite T ve B lenfositleri, antikorlar ve sitokinlerden oluşmaktadır (55). Antijenin yakalanması ve lenfoid organlara ulaşması edinsel immün yanıtı başlatan ilk adımdır. Bu antijenler, antijen sunucu hücreler (ASH) tarafından lenfositlere sunulur. Daha önce antijenle karşılaşmamış lenfositler antijenleri periferik lenfoid organlara getirirler ve böylece edinsel immün yanıt başlar. Efektör veya hafıza lenfosit oluşumu gerçekleşir. Efektör ve hafıza lenfositler kan dolaşımından periferal bölgelere göç ederler ve etkin olarak bu bölgelerde kalırlar. Bu olay immün yanıtın sistemik olduğunu göstermektedir (58).

2.2.3. Sitokinler

Sitokinler, zararlı uyaranlara karşı immün sistem hücreleri tarafından salgılanan ve sinyal oluşturabilen çözünebilir protein ya da glikoprotein yapısında moleküllerdir (59). Sitokinlerin immün sistem hücrelerinin gelişmesi, farklılaşması ve aktivasyonunda, antijen sunumu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, akut faz yanıtları gibi immün yanıtın ve inflamasyonun her safhasında, hücre ölümünde, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi birçok biyolojik olaylarda önemli rolleri vardır (55). Sitokinlerin varlığı, kendilerine özel sitokin reseptörleri tarafından algılanmaktadır. Bazı sitokin reseptörleri çözünür halde, bazıları ise hücre membranına yerleşik olarak bulunmaktadır. Sitokinlerin haberci olmanın yanında savunmada da doğrudan rolleri vardır. Günümüzde belli sitokinler ve sitokin antagonistlerinin tıbbi tedavide kullanımı artan bir şekilde devam etmektedir (60).

Proinflamatuar sitokinler**;** tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β), IL-2, IL-6, IL-12, interferon-α (IFN-α), IFN-γ olarak sayılabilir. TNF-α, IL-1β, IL-6 başlıca makrofajlar ve monositlerden sentezlenirler. Ayrıca CRP, serum amyloid A,

fibrinojen, kompleman, alpha 1-antitripsin gibi akut faz proteinlerinin sentezini arttırırlar (55). IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinler, patojenin hızlı bir şekilde ortadan kaldırılması ve inflamatuar sürecin hızlı bir şekilde çözülmesini sağlamak için pek çok mekanizmada görev almaktadır. Metabolizma uygun proinflamatuar yanıtın oluşması amacıyla ısıyı artırır ve böylece metabolizma hızlanır. Sitokinler doğrudan, dolaylı ve hem doğrudan hem de dolaylı etki gösterebilirler (60).

Antiinflamatuar sitokinler ise IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, transforming growth faktör-β (TGF-β) ve bazı solubl sitokin reseptörleri olarak sayılabilir (55). Bu sitokinler hücre fonksiyonlarının baskılanmasında ya da diğer sitokinlerin üretiminin baskılanmasında rol alırlar. Örneğin, IL-10 T hücre kökenli sitokinlerin üretiminin baskılanmasına neden olur. Sitokinler salgılandıkları T hücrelerine göre iki temel kategoriye ayrılabilir. Tip 1 T hücreleri IFN-γ, TNF-α ve IL-12 gibi sitokinlerin üretimini sağlayarak genel olarak hücresel fonksiyonların reaksiyonundan sorumludur. Tip 2 T hücreler ise antikor aracılı bağışıklıkta görev alıp; IL-4 ile IL-5'in salınımında rol alırlar (61).

Sitokinler inflamatuar durumlarda çözünür halde bulunan diğer mediatörlerle etkileşim içinde olurlar. TNF-α kronik inflamasyonda merkezi bir rol oynar, diğer sitokinlerin, kemokinlerin, proteolitik enzimlerin ve prostaglandinlerin üretimlerini arttırır. TNF-α dışındaki diğer sitokinler de kendi aralarında iletişim kurarlar. Bu ilişki inflamatuar bir durum varlığında proinflamatuar ve antinflamatuar sistem arasında dengenin korunmasını sağlamakta ve inflamasyona lökositlerin verdikleri yanıtı düzenlemektedir (62).

2.3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE İMMÜN SİSTEM

Nöroinflamasyon genel olarak santral sinir sisteminde meydana gelen bağışıklık ile ilişkili süreçleri ifade eden bir terim olarak tanımlanabilir. Nöroinflamasyonun bağlama göre değişken olduğunu ve nörolojik hastalıklarda, SSS hasarında ya da enfeksiyonlarında, fizyolojik streste ya da periferik enfeksiyonlarda oluşan inflamatuar süreçlerin her birinin kendine özgü olduğunu söylemek gerekir. Bunların hepsindeki ortak nokta inflamatuar uyarana karşı SSS bağışıklık hücrelerinin aktive olarak sitokin, kemokin ve ikincil mesajcılar oluşturmasıdır. Bu durumlara dair farklılığı yaratan ise

inflamatuar maruziyetin geçici ya da kronik olup olmamasıdır. Geçici inflamatuar yanıtlar organizma için yararlı iken; kronik inflamasyon maladaptiftir ve nöronal plastisite ve beyindeki homeostatik dengeyi bozar (63). Oluşan immün yanıt zihinsel fonksiyonları her yönüyle etkileyebilir. İmmünolojik süreçler beyin fonksiyonlarını hem hücresel düzeyde (sinaptik plastisite, nöroendokrin fonksiyonlar ve nörotransmitter metabolizması) hem de fonksiyonel olarak (motor aktivite, yorgunluk, uyku, iştah, motivasyon, anksiyete, duygudurum ve bellek) etkiler (64). Ancak, beyinde bağışıklık sistemi vücudun geri kalanından oldukça farklılıklar gösterir. Kan beyin bariyeri sayesinde beyin birçok antikordan korunmaktadır ve bu nedenle bağışıklık konusunda ayrıcalıklı organ olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca beyindeki immün sistemin bağışıklık sisteminden bağımsız olarak temel nöronal fonksiyonlarla ilgili ayrı bir rolü olduğu söylenmektedir (65).

2.3.1. Santral Sinir Sistemi ve Bağışıklık Hücreleri

Beyin ağırlıklı olarak nöronlar ve glial hücrelerden oluşur. Vücudun geri kalanında bulunan sıradan bağışıklık hücreleri beyinde genellikle mevcut değildir. Ancak beyindeki glial hücreler immünolojik özelliklere sahiptir. Mikroglia, SSS makrofajları ve astrositler SSS'de bulunan birincil bağışıklık hücreleridir. Mikroglial hücreler beynin en önemli doğal bağışıklık hücreleridir. Mikroglia hücreleri ilkel myeloid hücrelerin erken dönemde yolk kesesinden SSS'e göç etmesi sonucu oluşmuş ve sonrasında SSS'e yerleşmiş olan hücrelerdir. Bu hücreler nöronlar etrafında bulunurlar ve çevreyi özellikle tehlikeli uyaranlar açısından tarayıp bağışıklık tepkisi oluştururlar (63,66). Mikrogliaların aktivasyonu, dolaşımdaki immün hücrelerin aktivasyonunun bir parçası olarak kabul edilmektedir. Santral sinir sistemi inflamasyonu ile periferik inflamasyon arasında aracılık edebilmektedir. Sistemik enfeksiyonun SSS'de ortaya çıkardığı 'hastalık davranışı (sickness behaviour)' dediğimiz depresif semptomlara benzer klinik durum sistemik inflamatuar yanıtın santral etkisine örnek olarak verilebilir (67).

Astrositler beyinde çok sayıda bulunan glial hücrelerdir ve MHC Klas II (Major Histocompatibility Complex klas II) moleküllerine sahip olan ve antijen sunumu yapan bir hücre grubudur. Ayrıca immün sistem aktivasyonu için kritik önemi olan sitokinler ve küçük moleküller için reseptör sunarlar (68). Astrositik uzantılar sinapslarla bağlantı

kurarak nörotransmitterlerle etkileşebilmektedir. Astrositlerin düzenlediği en önemli nörotransmitter glutamattır. Bu düzenleme önemlidir çünkü etkinleşen astrositler glutamat ve glutamin salgılayarak nöronal uyarılabilirliği ve nöroinflamasyonu arttırabilirler (63).

SSS makrofajları, doğal bağışıklık sistemi bileşenlerinden bir diğeridir. Dolaşımdaki monositlerden türerler, perivasküler boşlukta, meninkslerde veya koroid pleksusta yer alırlar. Bu hücreler SSS bağışıklık hücrelerinin küçük bir kısmını oluştursa da; patojen tanıma, hormon, nörotranmitter ve sitokinler için reseptör sunma gibi özelliklere sahiptir (63).

2.3.2. Kan Beyin Bariyerinin Rolü

Kan beyin bariyeri; sistemik dolaşımdan SSS'ye immün hücrelerin, mediatörlerin, antikorların geçişini sınırlandıran, endotel hücreleri, perisitler ve gliadan meydana gelen önemli bir nöroimmünite bileşenidir (63,69). Beyinde immün reaksiyon daha sınırlıdır, bu durum nöronların korunması için adaptif bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir (70).

Bununla birlikte kan beyin bariyeri sitokinlerin geçişine izin vererek sistemik dolaşım ve SSS arasında etkileşime olanak tanımaktadır (71). Ayrıca T hücrelerinin sağlıklı beyinde bozulmamış kan beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiştir. Fakat bu geçiş enfeksiyon gibi durumlarda aktive-T hücre gruplarında olmaktadır. Aktive T hücre, ilgili antijene SSS'de rastlamayınca kana veya lenfatik sisteme döner veya apoptoza uğrar. T hücreler ilgili antijenle karşılaşınca çoğalarak endotel üzerinde etki eden sitokin ve kemokinleri üretip diğer T hücreler, B hücreler ve monositler gibi diğer lökositlerin kandan geçişini sağlarlar. Üretilen proinflamatuar sitokinler ayrıca lokal mikroglia ve astrositlerin aktivasyonuna yol açar. Aktive olmuş mikroglia ve astrositlerin oluşturduğu ek proinflamatuar sitokinler, kemokinler ve proteazlar inflamatuar cevabı arttırırlar. Artmış olan perivasküler inflamasyon kan beyin bariyerini bozarak inflamatuar hücrelerin geçişini arttıran bir döngüye ve parankim hasarına sebep olurlar (72).

2.3.3. Santral Sinir Sistemi ve Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık hücreleri arasında hücrelerarası iletişimi sağlayan ve bu sayede bağışıklık yanıtını yönlendiren küçük moleküllerdir (63). Beyin hücrelerinin sitokinlerle iletişim halinde olduğu bilinmektedir. Bu iletişimle ilgili 4 farklı yolak tanımlanmaktadır. Bu yolaklar; 1-Sitokinlerin kan beyin bariyerinden yoksun sirkümventriküler alandan pasif difüzyon ile beyin hücrelerine ulaşmaları, 2- Serebral vasküler bariyerin endoteline bağlanarak prostaglandin ve nitrik oksid gibi ikincil haberciler vasıtasıyla beyinle etkileşime girmeleri, 3- Bir taşıyıcı aracılığıyla beyne taşınmaları ve kan beyin bariyerinden geçmeleri, ve 4- Sitokinlerin salgılandıkları yerde periferal sinir terminallerinde etkinlik göstermeleri şeklinde sayılabilir (73).

Sitokinlerin HPA ekseni, otonomik sistem ve nörotransmitter sistem (dopamin, serotonin ve glutamat) ile ilişkili olduğu söylenmektedir (74).

Sitokinler, serotonin başta olmak üzere monoamin metabolizmasında değişikliklere sebep olurlar. Serotonin transporter (SERT) mRNA ve proteinlerinde upregülasyona yol açarak serotonin nörotransmisyonunu artırır. Bu durum serotonin miktarında azalmayla sonuçlanır. Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde, serotonin/SERT ve inflamasyon arasındaki bağlantı, ortak ve önemli bir nokta olabilir (75). Ayrıca sitokinler 2,3-dioksijenaz (IDO) ve kinürenin 3-monooksijenaz (KMO) aktivasyonu ile de ilişkilidir. IDO aktivasyonu, serotonin nörotransmitterinin öncülü olan triptofanın yıkılarak kinürenine yıkımına sebep olur. Nöroinflamasyonu takiben artan IDO aktivasyonu triptofan ulaşılabililrliğini azaltarak serotonin seviyesinin düşmesine yol açar. Ayrıca kinürenin, KMO tarafından 3-hidroksi-kinürenine dönüştürülerek sonraki basamakta kinolinik asite çevrilir. Oluşan kinolinik asit glutamaterjik eksitotoksisiteyi başlatarak duyarlı dopaminerjik nöronların bozulmasına sebep olurlar. Sonuç olarak uzamış nöroinflamasyon doğrudan serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonun azalmasına neden olur (63). Ayrıca bir nörotrofik faktör olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) üretimi ve buna bağlı sinaptik plastisite azalır (76). Yapılan in vitro çalışmalar, lityumun etki mekanizmalarından birisi olarak; doğrudan glikojen sentaz kinaz-3β (GSK-3β) enzimini inhibe ederek BDNF sentezini arttırdığını belirtmektedir (77).

T hücreler, salgıladıkları sitokinlere ve bununla ilişkili fonksiyonlara göre başlıca iki alt gruba (Th1 ve Th2) ayrılırlar. Her iki hücre grubu ürettikleri sitokinlerle karşılıklı birbirlerini kontrol altında tutarlar. Örneğin; Th2 (T helper 2) hücreleri tarafından salgılanan IL-10, Th1 hücrelerce salgılanan sitokinler tarafından gelişen aşırı inflamasyonun zararlı etkilerini baskılar. Bu iki hücre grubu arasında dengenin bozulması patolojilerin gelişmesine yol açar (55).

Sitokinler, HPA eksen işlevlerini etkilemektedir. Glukokortikoid reseptörlerinde duyarsızlaşmaya yol açan sitokinler, HPA ekseninde negatif geri bildirimi engellerler. Sonuç olarak HPA eksen aktivitesi güçlü bir şekilde uyarılmış olur (76).

2.4. BİPOLAR BOZUKLUK VE İNFLAMASYON

Duygudurum bozukluklarında immün sistemin rolü giderek artmaktadır (51). Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluğun ilk ve son fazları arasında klinik, biyokimyasal ve beyinde yapısal değişiklikler açısından ilerleme olduğu saptanmıştır (78,79). Ayrıca bu hastalarda nöroplastisite ve nöronal sağ kalımda azalma olduğu bildirilmektedir (80). Nörotrofik faktörler, büyüme faktörleri ailesindendir ve nörogenezis, nöronal farklılaşma ve sağ kalımda önemli rol oynarlar. Nörotrofinler ayrıca sinaptik plastisite ve nöronal modülasyon içinde önemli moleküllerdir. BDNF, merkezi sinir sistemi içerisinde özellikle amigdala, hipokampus ve prefrontal kortekste duygu, bilişsel fonksiyonlar, dikkat, bellek gibi işlevlerde rol oynayan önemli bir nörotrofindir (81). BB patofizyolojisinde BDNF ile ilgili çalışmalar mevcut olup, manik ve depresif epizodda olan hastalarda BDNF kan konsantrasyonları, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olarak ölçülmüştür, ayrıca ötimik hastalar ile sağlıklı kontroller arasında BDNF kan konsantrasyonları açısından farklılık saptanmamıştır (82,83).

Birçok çalışmada, BB'de beyinde yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Çeşitli morfolojik çalışmalarda lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme saptanmıştır (84,85). Bir diğer çalışmada ise; hipokampal ve serebellar gri cevher hacminde azalma olduğu gözlenmiştir (86). Ek olarak BB tanılı hastalarda görüntüleme çalışmalarında amigdala boyutlarında artış olduğu belirtilmiştir (87).

Glial hücrelerin, sinaptik alana glutamat ve nötrotrofik faktörlerin salınımında, hücre yaşamının devamında önemli rolleri vardır (88). Yapılan çalışmalarda BB tanılı hastalarda dorsolateral prefrontal kortekste glial hücre azalmasının olduğu belirlenmiştir (89). Glial hücreler, merkezi sinir sisteminin enerji homeostasisinde, trofik faktörlerin düzenlenmesinde, serotonerjik ve noradrenerjik transmisyonda etkili hücrelerdir (90). Literatürde, BB patofizyolojisinde glial hücre kaybının rol oynadığı tahmin edilmektedir ve BB hastalarında nörodejenerasyon saptanmazken; nöroplastisitede belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir (91).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarında otoimmün hastalıkların görülme sıklığının yüksek olduğu, aynı şekilde otoimmün bozukluğu bulunan hastalarda da bipolar bozukluk riskinin arttığı saptanmıştır. Örneğin otoimmün hepatit, Guillain– Barré sendromu ve Crohn hastalığı öyküsü olan bireylerde bipolar bozukluk için riskin artmış olduğu belirtilmektedir (92). Diğer bir otoimmün hastalık olan otoimmün tiroidit bipolar bozukluk hastalarında yüksek oranlarda görülmekte, aynı zamanda hastaların çocuklarında da bu risk artmış olarak gözlenmektedir (93).

2.4.1. Bipolar Bozukluk ve Sitokinler

Bipolar bozukluk ve inflamasyon ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğu sitokinler üzerine yoğunlaşmıştır. Deneysel mani oluşturulan hayvan çalışmalarına bakıldığında TNF-α, IL-4, 6 ve 10 sitokinlerinin hem beynin belirli bölgeleri hem de serumda arttığı saptanmıştır (94). Yapılan klinik çalışmalarda; iki uçlu bozukluğun manik ve depresif dönemlerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslanması sonucu her iki hasta grubunda artmış TNF-α seviyeleri ve depresif hastalara kıyasla manik hastalarda yüksek IL-4 ile düşük IL-1β ve IL-6 bulunmuştur (95). Diğer bir çalışmada BB manik dönem hastalarında TNF-α ve IL-6 üretiminin normal kontrollere göre yüksek olduğu bildirmiştir. Aynı çalışmada IL-2 ve IFN-γ düzeylerinin manik dönem hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar BB manik dönemde Th1 ve Th2 sitokinleri arasındaki oranın bozulması olarak değerlendirilmiştir (96). Başka bir çalışmada hem manide hem de bipolar depresyonda, hastalar duygudurum düzenleyici ya da antipsikotik kullansın ya da kullanmasınlar IL-6 ve TNF-α düzeyleri yüksek olarak belirtilmiştir (3). Mani sonrası erken remisyon döneminde; geç remisyon (minimum 6 ay) dönemine kıyasla artmış IL-10 ve IL-6

saptanmış olup, depresyonun erken remisyon döneminde, geç remisyon ve sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek IFN-γ seviyeleri belirlenmiştir. TNF-α seviyeleri depresyon tedavisinin erken remisyon döneminde geç remisyona göre daha yüksektir (97). Plazmada çözünür sIL-2R düzeylerinin ölçüldüğü başka bir çalışmada bu sitokinin manik dönemde yükseldiği ve hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği ancak erken remisyon döneminde sağlıklı kontrollerle benzer düzeye gerilediği gözlenmiştir (98).

Ötimik dönemle ilgili yapılan bir çalışmada 30 erkek bipolar hastanın BOS sitokin seviyeleri ölçülmüş olup; IL-1β ve IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yükselmiş, IL-8 düzeylerinin değişmemiş olduğu bildirilmiştir (99). Başka bir çalışmada proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler (TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-10) birlikte değerlendirilmiş olup; hiçbir sitokin için ötimik ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunamamıştır (100). Çalışmaların çoğunda ötimik dönemde pro ve antiinflamatuar sitokinlerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte lityum monoterapisi alan ötimik hastaların, tedavi almayan ötimik hastalar ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı çalışmada lityum monoterapisi alan grupta diğer iki gruba kıyasla yüksek TNF-α ve IL-4 seviyeleri saptanmıştır (100).

Tüm bu bulguları ele aldığımızda öyle görünüyor ki; BB'de ortaya çıkan sitokin değişiklikleri; homeostatik mekanizmalar, immün sistem, nörotransmitter ve endokrin sistemlerinde bozulmaya neden olup nöron kaybı ve nörogenezisin azalmasına yol açmaktadır (96).

2.4.2. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler ve İnflamasyon İlişkisi

Bipolar bozuklukta bilişsel bozukluk oluşabildiği sıklıkla belirtilmiş olup etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte; dönem süresinin sıklığı, hastane yatışlarının sayısı ve hastalık süresiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Hem depresif hem de manik dönemler bilişsel işlevleri olumsuz etkilemektedir ancak manik dönemler sözel belleği ve sosyal işlevlerin yürütülmesini daha kötü etkilemektedir (101).

Hem havyan hem de insan çalışmalarında yüksek düzeyde sistemik inflamasyonun bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Enfeksiyon, yaralanma veya diğer stresli uyaranlar tarafından immün sistem güçlü bir şekilde aktive olur, sonrasında santral sinir sisteminde yer alan glia hücreleri bu durumu algılayarak

inflamasyon mediatörlerini üretirler. Beyinde oluşan bu inflamasyon, bilişsel fonksiyonlar için gerekli olan immün sistem içindeki dengeyi bozar, bunun sonucunda bellek, nöroplastisite ve nörogenezis zarar görmektedir (102). Bununla paralel olarak iskemik inme, Alzheimer, Parkinson hastalığı, multiple skleroz, amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda TNF-α düzeyleri yüksek bulunmuştur (103). Yapılan çalışmalarda HIV (Human Immmunodeficiency Virus) pozitif hastalarda, beyin omurilik sıvısında artmış TNF-α düzeylerinin olduğu ve bu yüksekliğin demansiyel bulgularla paralel olduğu saptanmıştır (104). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada TNF-α inhibitörünün demanslı hastalarda kullanılması sonucu mini mental test sonuçlarında düzelme olduğu bildirilmiştir (105). Ayrıca sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada yüksek inflamasyona sahip olan bireylerde, gelecek yıllarda bilişsel işlevlerde bozulma ve demans gelişimi riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir (106).

2.4.3. Bipolar Bozukluk Tedavisi ile İnflamasyon İlişkisi

GSK-3, glikojen sentazı fosforile ederek inaktive eden bir serin/treonin kinazdır. Reseptörler üzerinden etki gösteren GSK-3, glikojen metabolizması ile birlikte, nörotransmitter, büyüme faktörleri, nörotrofinler gibi birçok sistemi düzenleyici rol oynarlar. Bu molekülün diyabet, kanser, inflamasyon, Alzheimer, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi hastalıklarda rolü olduğu bilinmektedir (77).

Duygudurum düzenleyicileri olan lityum ve valproik asit, BB'de hem mani hem de depresif dönemde ilk tercih farmakolojik ajanlardır (107). Lityumun GSK-3 aktivitesi üzerine olan etkilerinden dolayı BB'nin patofizyolojisinde GSK-3 üzerinde özellikle durulmaktadır (77). Yapılan in vitro çalışmalar, lityumun etki mekanizmalarından birisi olarak doğrudan GSK-3β enzimini inhibe ederek BDNF sentezini arttırdığını belirtmektedir (77). Başka bir çalışmada lityumun frontal korteks ve hipokampüste BDNF düzeyini arttırdığı üzerinde durulmaktadır (108). Ayrıca yapılan diğer in vitro çalışmalarda lityumun lipopolisakkarid (LPS) kaynaklı inflamasyon üzerine de etkilerinin olduğu, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) seviyelerini azalttığı saptanmıştır (109).

Diğer duygudurum düzenleyici olan valproik asitin ise; histon deasetilaz inhibitörü olduğu ve mikroglia aşırı aktivasyonunun inhibisyonu sayesinde LPS indüklü dopaminerjik nörotoksititeyi azalttığı gösterilmiştir (110). Valproik asit verilen ratlarda

COX-2 enzim gen regülasyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerini (NF-κB, AP-1, AP-2, C/EBP, CREB, and ETS) ölçen bir çalışmada beyinde nükleer faktör kappa B (NF-κB) düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Buna sekonder olarak da COX-2 mRNA düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, valproik asidin bipolar bozukluktaki tedavi edici etki mekanizmalarından biri olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (111).

Sitokinlerle ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda; lityumun sitokinler üzerindeki etkisinin incelendiği preklinik araştırmalarda deneysel olarak mani tetiklenen sıçanlarda pro ve antiinflamatuar sitokin seviyelerinin hem periferik hem de SSS'de arttığı, lityumun bu artışı anlamlı düzeyde düşürdüğü gözlenmektedir (94). Klinik çalışmalara baktığımızda; manik ve depresif dönemler sonrası çoğunlukla lityum idame tedavisi alan hastaların sitokin düzeylerine bakıldığında sağlıklı kontrollerle benzer düzeylere geldiği gözlenmiştir (97). Başka bir çalışmada sağlıklı insanların kanlarındaki sitokin seviyeleri in vitro koşullarda arttırılarak mevcut kanlara çeşitli duygudurum düzenleyici ve antiepileptik ilaçlar eklenip, sonrasında sitokin düzeyleri tekrar ölçülmüştür. IL-1β seviyelerinin lityum, karbamazepin ve lamotrijin ile azaldığı, IL-2 seviyelerinin valproik asit, karbamazepin ve lamotrijin ile azaldığı, IL-22'in ise valproik asit, karbamazepin ile arttığı belirlenmiştir. TNF-α seviyeleri ise bütün ilaçlarla azalmıştır (112). İn vitro bir çalışmada, lityum eklenmesinin monositler tarafından üretilen IL-1β ve IL-6 arasındaki dengesizliği (anormal IL-1β/IL-6 üretim oranı) düzelttiği saptanmış olup; monositlerin BB'de inflamasyonda dengesizliğe sebep olduğu, lityumun da bu dengesizliği düzeltici etkisiyle tedaviye katkıda bulunduğu belirtilmiştir (113).

2.4.4. Bipolar Bozukluk ve Antiinflamatuar Tedaviler

Bipolar bozuklukta immün sistem değişiklikleri ile ilgili yapılan çalışmalardan yola çıkarak hastalığın tedavisine antiinflamatuar ilaçların eklenmesi üzerine araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapılan bir çalışmada EKT alan BB hastalarında COX-2 inhibitörü olan celecoxib tedavisi eklenen grupta plasebo alan gruba göre TNF-α düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır (114). Başka bir çalışmada BB'nin depresif veya karma döneminde olan 28 hastanın tedavisine celecoxib eklenmesiyle plasebo grubuna kıyasla ilk haftada HMDÖ puanlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir (115). Bu

konu ile ilgili çalışmaların henüz sayılarının az ve örneklem büyüklüğünün yetersiz olması dolayısıyla elimizdeki veriler sınırlıdır.

2.5. SUPAR'IN İNFLAMASYON VE DOKU İYİLEŞMESİNDEKİ ROLÜ

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör sistemi; bir proteaz sistemi olup, serin proteaz ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA), uPA reseptörü (uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden oluşur. Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü ve uPAR, genellikle nötrofil, monosit, makrofaj gibi hücreler tarafından üretilir ve hücre adezyonu, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli immün fonksiyonlarda görev alırlar. İnflamatuar uyarı sonucu aktive olan birçok yolak hücre yüzeyinden dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan suPAR oluşumuna neden olurlar (11).

SuPAR, serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü olarak adlandırılan, GPI reseptörüne bağlı bir zar proteini olup; plazma, idrar, serum ve BOS gibi çeşitli vücut sıvılarında ölçülebilir bir moleküldür ve bu ölçülen konsantrasyonlar, immün sistemin aktivasyonu ile ilişkilidir (12,13,14). İmmün yetmezlik sonucu ortaya çıkan viral enfeksiyonlar, sıtma, pnömokok ve streptokok pnömonisi, sepsis, bakteriyel ve viral SSS enfeksiyonları ve aktif tüberküloz gibi birçok hastalıkta yükselmiş suPAR seviyeleri saptanmış olup; aynı zamanda bu sonuçlar suPAR'ın inflamasyon açısından iyi bir belirteç olacağını düşündürmektedir (12).

UPAR'ın enfeksiyon hastalıklarında ve inflamatuar süreçlerdeki rolü ile birlikte aynı zamanda doku rejenerasyonu sürecindeki rolü üzerinde durulmaktadır (15). UPAR oluşumu bir yaralanma sonrası artar (15) ve sinyal oluşturarak doku yenilenmesi, inflamasyon, kemotaksis, hücre proliferasyonu, adezyon ve migrasyon gibi fonksiyonları başlatır (16). Hücre migrasyonu normal gelişim ve doku yenilenmesi için önemli bir fonksiyon olup, migrasyon sürecinde meydana gelen bozuklukların çok sayıda hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. UPAR sisteminin de migrasyon sürecindeki önemli rolüne dikkat çekilerek, uPAR'ın doku yenilenmesi üzerindeki önemi ve bununla ilişkili hastalıklar üzerinde durulmaktadır (15). Birçok kötü prognoz gösteren kanser hastalıklarında uPAR oluşumunun inflamasyon ve doku yenilenme sürecini başlatması nedeniyle düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir (116). Yine bununla bağlantılı olarak uPAR'ın iskemik inme sonrası dendritik uzantılarda meydana

gelen hasarlanmayı aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini teşvik ederek merkezi sinir sisteminin onarımında merkezi rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (117). Yapılan çalışmalar uPAR ile integrinlerin ilişkili olduğunu göstermektedir (118). İntegrinler ise laminin, kollajen, fibronektin, vitronektin ve tenasin gibi ekstrasellüler matriks bileşenleriyle birlikte bağlantı oluşturabilir (119) ve bu durum SSS'de akson büyümesi ve yenilenmesinde merkezi rol oynamaktadır. Bununla bağlantılı olarak yapılan bir çalışmada in vitro ve in vivo veriler uPA/uPAR sisteminin SSS'de aksonal rejenerasyonu indüklediğini ortaya koymaktadır (120). Bu çalışmaya göre; uPA ve uPAR sistemi LRP1(low-density lipoprotein receptor related protein-1) aracılığıyla β1 integrinlerin aktivasyonuna sebep olur. Sonrasında Rac1 aktivasyonu ve Rac1 ile de aksonal rejenerasyon indüklenmesi meydana gelir. Bu sonuçlara bağlı olarak SSS'de yaralanma sonrası aksonal iyileşmeyi teşvik etmek için terapotik stratejilerin geliştirilmesi açısından uPA/uPAR/LRP1 sisteminin hedef alınabileceği önerilmiştir (120).

Diğer bir çalışmada nörodejeneratif bir hastalık olan sporadik Alzheimer hastalığının patogenezinde ürokinaz-tip plazminojen gen polimorfizminin etkili olduğu saptanmıştır. Çalışmada ürokinaz-tip plazminojen aktivatörünün Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli rol oynayan Aβ **(**amyloid β-peptide**)** birikimi sonucu nöronlarda oluşan hasarı önemli ölçüde engelleyebildiği, polimorfizm sonucu uPAR yeterli miktarda oluşmadığı için nöronal hasarın engellenemediği üzerinde durulmaktadır (17). SuPAR, birçok hastalıkta çalışılmış olup; psikiyatri alanında da son dönemde suPAR ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Örneğin; Nielsen ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada şizofreni tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda kanda suPAR düzeyleri çalışılmış olup; hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde suPAR kan konsantrasyonları saptanmıştır (18). Çalışmada suPAR'ın inflamatuar süreçlerde önemli rol oynadığı, inflamasyon için nonspesifik bir belirteç olduğu, şizofreni hastalarının ek dahili hastalıklar ve mortalite açısından taranması için yararlı olabileceği, bunun için başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğu üzerinde durulmaktadır (18). Diğer bir çalışma Genç ve ark. tarafından Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde yapılmış olup; yine şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubu serum suPAR düzeyleri açısından kıyaslanmıştır (19). Çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup, Nielsen ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı

olarak bu çalışmada antipsikotik kullanımı, alkol-madde kullanım öyküsü, karaciğer hastalığı, kolesterol, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi ve bel çevresi gibi karıştırıcı faktörler suPAR seviyelerini etkileyebileceği için özellikle dikkate alınmış ve ek dahili hastalık bulunması dışlayıcı faktör olarak kabul edilmiştir (19).

UPA ve uPAR sisteminin, inflamasyon, doku yenilenmesi ve SSS'deki nöral rejenerasyon üzerine etkileri ile birlikte; BB ve inflamasyon ilişkisine dair literatürler de dikkate alınarak, bu çalışmada BB tanılı hastalarda ve yaş-sigara kullanımı açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunda serum suPAR düzeylerini karşılaştırdık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamızda Ağustos 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniklerinde yatırılarak ve ayaktan tedavi gören, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk-1; manik dönem tanılı, depresif dönem tanılı ve ötimik dönem tanılı erkek hastalar rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya alındı. Polikliniklerimize başvurmuş (evlat edinme, göreve başlama vb. nedenlerle), kendisinde ve birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalığı olmayan, yaş ve sigara içim durumu eşleştirilmiş, sağlıklı gönüllüler çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi. Bütün katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu okunarak doldurmaları istendi.

Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Egitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan 31.08.2015 tarih ve 2015/167 protokol ile onay alındı.

3.2. YÖNTEM

Çalışmamızda Ağustos 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniklerinde yatırılarak ve ayaktan tedavi gören, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk-1; manik dönem tanılı 44, depresif dönem tanılı 35 ve ötimik dönem tanılı 42 erkek hasta rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya alındı. Polikliniklerimize başvurmuş (evlat edinme, göreve başlama vb. nedenlerle), kendisinde ve birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalığı olmayan, yaş ve sigara içim durumu eşleştirilmiş, sağlıklı 41 gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi. Bütün katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu okunarak doldurmaları istendi. Sosyodemografik bilgileri içeren soruların olduğu form klinisyen tarafından doldurudu. Hastalar Young Mani

Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HMDÖ) ile değerlendirildi. Ötimik dönem için en az 8 hafta boyunca YMDÖ≤8, HMDÖ<7 olacak şekilde belirlendi. Çalışmaya alınan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden 10 cc. biyokimya tüplerine en az 8 saat açlıktan sonra kan alındı. Bu kanların serumları ayrıldı ve serumlar -80ºCde derin dondurucuda saklandı. Daha sonra bu kanlarda serum suPAR düzeyleri, biyokimya ve hemogram tetkikleri çalışılmış olup, elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler yapıldı.

İçerme Ölçütleri:

1- 18-65 yaş aralığında DSM-5 tanı kriterlerine göre Bipolar Bozukluk manik dönem-depresif dönem ve ötimik dönem tanısı almış olan hastalar

2- Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra katılım için yazılı onay veren kişiler çalışmaya alındı.

Dışlama Ölçütleri:

Aşağıdaki ölçütlerden herhangi bir özellikte olan hastalar çalışma dışında tutuldu:

1-Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı.

2-Alkol-madde kullanım bozukluğu olması.

3-Devam eden enfeksiyon ve allerjinin varlığı.

4-Otoimmün hastalıkların varlığı veya immünsupresif tedavi altında olunması.

5-Hastanın öyküsünde nörolojik veya santral sinir sistemini etkileyen tıbbi durumlar; atipik baş ağrısı, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, aktif kanser varlığı, serebrovasküler hastalık, epilepsi, nöbetler veya akut inflamasyon olması

6-Sağlıklı kontrol grubunda birinci derece yakınlarında psikiyatrik bir bozukluk olması.

3.3. GEREÇLER

Sosyodemografik veri formu:

Çalışmamızda olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere göre, çalışmanın amaçlarına uygun olarak hazırlanan sosyodemografik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, çalışma durumu, sigara kullanımı, ek tıbbi hastalık öyküsü, bipolar bozukluğun başlangıç yaşı, atak sayıları, ilaç kullanım süresi, psikotik belirtilerin eşlik edip etmediği, mevsimsellik, hastanede yatış öyküsü, özkıyım öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, ilaçların düzenli kullanımı ile ilgili soruları kapsamaktadır. Sosyodemografik veri formu klinisyen tarafından doldurulmuştur.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği:

Young ve arkadaşları tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (121). Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (122).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği:

Max Hamilton tarafından, depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (123,124,125).

Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya alınan hastaların ve sağlıklı kontrollerin venöz kanları, bu amaçla kullanılan tüplere alınarak (13x100'lük 5 mL Vacutainer plastik SST jelli tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson), +4°C koşullarında laboratuvara transportu sağlanmış; 4000

g'de 5 dk. çevrilmiş; ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Malzemeler

Human Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) ELISA Kiti (Human Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) ELISA kit, R&D System, DUP00)

Kurutma kağıdı

Parafilm

Pipet ucu (100, 200, 1000 µl. Fıratmed)

Cam test (deney) tüpleri

Yapıştırıcı film

Steril ependorf tüpler (1.5 ml)

Kullanılan Cihazlar:

Çoklu pipet (100,200.1000 µl, Socorex)

ELISA Pleyt Okuyucusu(Epoch Mikroplaka Spektrometresi SN:242136, Biotek Winooski, VT, USA)

Shaker (Karıştırıcı, Nüve)

Etüv (37° C İnkübatör Heraeus)

Otomatik pipet (Socorex)

Santrifüj (Nüve, NF 800)

Vorteks (Nüve, NM 110)

Derin Dondurucu (ULTF80 (-40/-85°C),DAI 200)

Supar Ölçümü ve Hesaplanması:

Bu tez çalışması kapsamında hastalardan alınan serum örneklerinden Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) ölçümleri gerçekleştirildi. Her bir test parametresi kolorimetrik ölçüm prensibi ve üretici firmanın önerisi doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

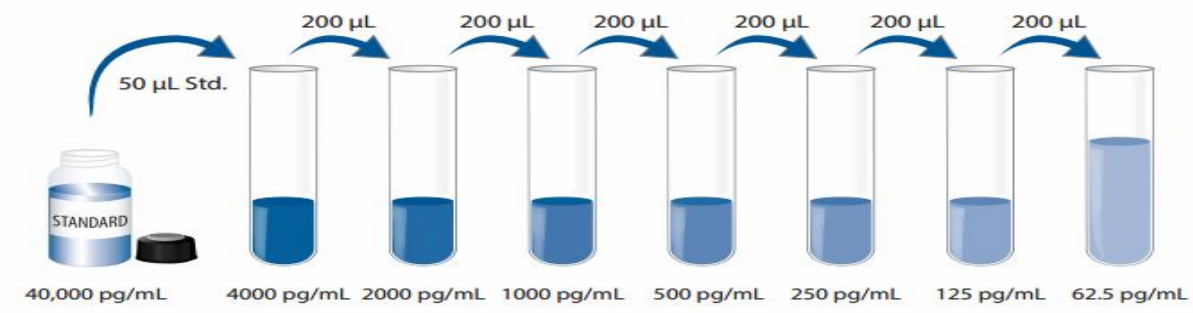
Yöntem özetle in vitro deney ortamında insan serum örneklerinde kantitatif olarak uPAR düzeyinin spektrofotometre aracılığı ile kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Bu amaçla çalışmada 160 serum örneği çalışılmıştır.

Deneyin Yapılışı:

Ön Hazırlık

- Öncelikle serum örnekleri oda ısısına getirilerek, vortekslendi ve 1/5 Clibrator Diluent RD6P ile dilüe edildi.
- Yıkama solüsyonu 1/25 oranında distile su ile sulandırıldı.
- Reagen A ve B eşit hacimde kullanımdan 15 dakika önce karanlıkta hazırlandı ve bekletildi.
- Standart 1.0 ml distile su ile sulandırılarak stok solüsyon hazırlandı.
- 4000 pg/ml olan epondorf tüpüne 450 µl Calibrator Diülent RD6P pipetlendi. 200 µl Calibrator Dilent RD6P diğer tüplere aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde seri standartlar hazırlandı.



Deney

- Öncelikle her hastanın serum örneğinin ve standartların çalışılmasını sağlayacak şekilde çalışma taslağı oluşturulmuştur.
- Tüm kuyucuklara 100µlAssay Dilent RD1W eklendi.
- Standart kuyucuklarına çalışma taslağı uyarınca 50 µl hazırlanan seri dilüsyonlardan ve örnek kuyucuklarına 50µl dilüe edilen serum örnekleri eklenmiştir.
- Kuyucukların üzeri yapıştırıcı film ile kaplanarak 2 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 400 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile iki kez yıkanmıştır.
- Tüm kuyucuklara 200 µl Human uPAR konjugat eklenerek 2 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 400 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile iki kez yıkanmıştır.
- Sonraki aşamada enzim işaretli antijen-antikor kompleksinin oluşturduğu kromojenik reaksiyonu ölçmek için, her bir kuyucuğa 200 µl hazırlanan Substrat solüsyonu eklenmiştir.
- Plaklar 30 dakika oda ısısında karanlıkta inkübe edilmiştir.
- İnkübasyon sonrası ELISA reaksiyonu, her bir kuyucuğa 50'er µl Stop Solüsyonu eklenip durdurulmuştur.
- Reaksiyon sonrası oluşan kolorometrik renk değişikliği (absorbans değeri), üretici firmanın önerileri doğrultusunda 450 nm'lik filtereler kullanılarak spektrofotometre (ELISA okuyucusu) ile ölçüldü.

Sonuçların Analizi

- Çalışmanın verifikasyonu ve test edilen insan serum örneklerinin uPAR düzeylerinin belirlenmesi için standartların OD'si (optik dansite) ile standart bir grafik elde edildi.
- Test edilen örnekler elde edilen standart eğri ve üretici firmanın önerdiği formül doğrultusunda hesaplandı.
- Test edilen insan serum örneklerinin uPAR sonuçları pg/ml cinsinden hesaplandı.
- Üretici firmanın önerdiği şekilde en düşük okuma 33pg/ml olarak belirtilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, Windows için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22. sürümü kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, kategorik değişkenler yüzdelik olarak, sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik değerler için gruplar arasında sürekli değişkenleri karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey'in post-hoc analizi yapıldı. Parametrik olmayan veriler için gruplararası karşılaştırmada ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Parametrik olmayan sürekli değişkenlerin ikili-grup karşılaştırması için Mann Whitney-U testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson ve Spearman'ın bağıntı analizleri yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmada; Ağustos 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında hastanemiz psikiyatri kliniklerinde yatırılarak ve ayaktan tedavi gören, içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk-1; manik dönem tanılı 44, depresif dönem tanılı 35, ötimik dönem tanılı 42 erkek hasta çalışma grubunu oluşturdu. Polikliniklerimize başvurmuş (evlat edinme, göreve başlama vb. nedenlerle), kendisinde ve birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalığı olmayan, yaş ve sigara içim durumu eşleştirilmiş, sağlıklı 41 gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun tamamı erkeklerden oluşmaktadır. Manik dönem tanılı hasta grubunun yaş ortalaması 38.22 ± 11.37 yıl (n=44), depresif dönem tanılı hasta grubunun yaş ortalaması 41.54±10.29 yıl (n=35), ötimik dönem tanılı hasta grubunun yaş ortalaması 40.52±10.90 yıl (n=42), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 39.02 ± 10.69 yıl (n=41) idi. Manik-depresif-ötimik dönem tanılı hastalar ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark gözlenmedi (p=0.53). Manik dönem tanılı hasta grubunun %70.5'i, depresif dönem tanılı hastaların %68.6'sı, ötimik dönem tanılı hasta grubunun yarısı ve kontrol grubunun %63.6'sı sigara kullanıyordu(χ^2=4.561, p=0.207). Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Manik Atak Döneminde Olan Hastalara Ait Sosyodemografik Veriler

		Sayı (n=44)	%
Medeni durum	**Evli**	16	36.4
	Bekar	25	56.8
	Boşanmış –Dul	3	6.8
Yaşadığı yer	**Köy**	1	2.3
	İlçe	2	4.5
	Şehir merkezi	41	93.2
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	1	2.3
	İlkokul	19	43.2
	Ortaokul	9	20.5
	Lise	8	18.2
	Üniversite	7	15.9
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	18	40.9
	Emekli	5	11.4
	İşsiz	8	18.2
	Çalışamıyor	13	29.5
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozukluk**	16	37.2
	Şizofreni	4	9.3
	Depresyon	5	11.6

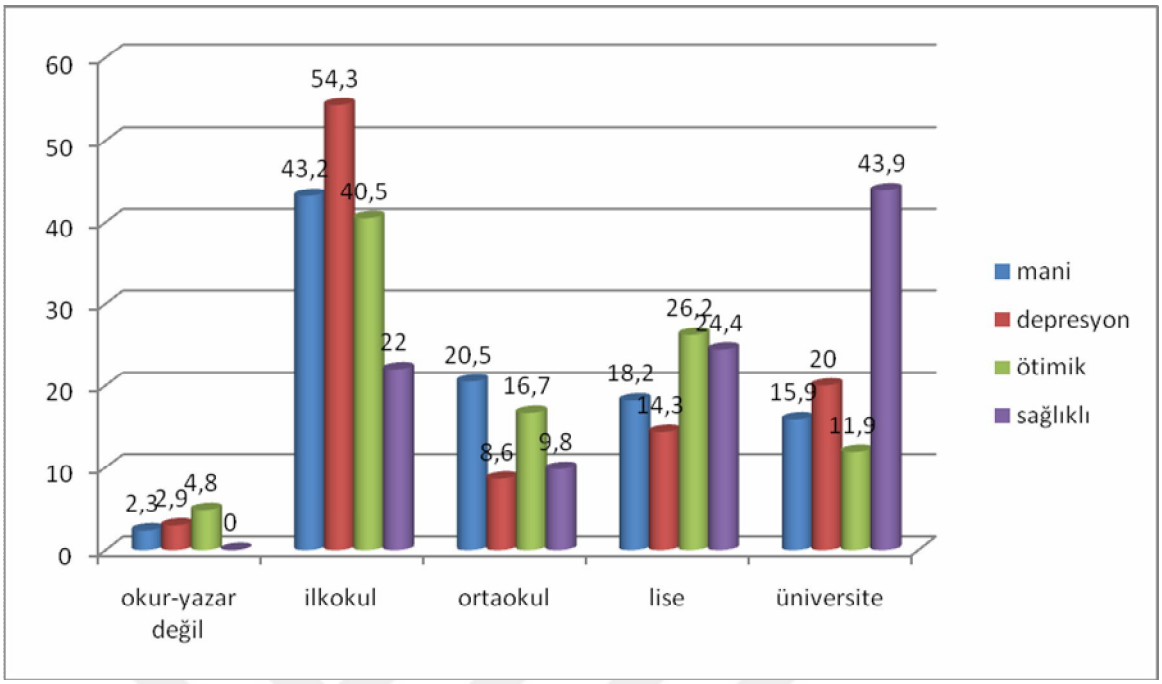
Birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında; manik dönem tanılı hastaların %37.2'sinin yakınında BB, %11.6'sının yakınında depresyon ve %9.3'ünün yakınında şizofreni olduğu gözlendi. Depresif dönem tanılı hastaların %25.7'sinin yakınında BB, %2.9'unun yakınında depresyon ve %8.6'sının yakınında şizofreni olduğu bulundu. Ötimik dönem tanılı hastaların %19'unun yakınında BB, %4.8'inin yakınında depresyon ve %7.1'inin yakınında şizofreni olduğu gözlendi (Tablo 1,2,3, Şekil 3).

Tablo 2:Çalışmaya Katılan Depresif Atak Döneminde Olan Hastalara Ait Sosyodemografik Veriler

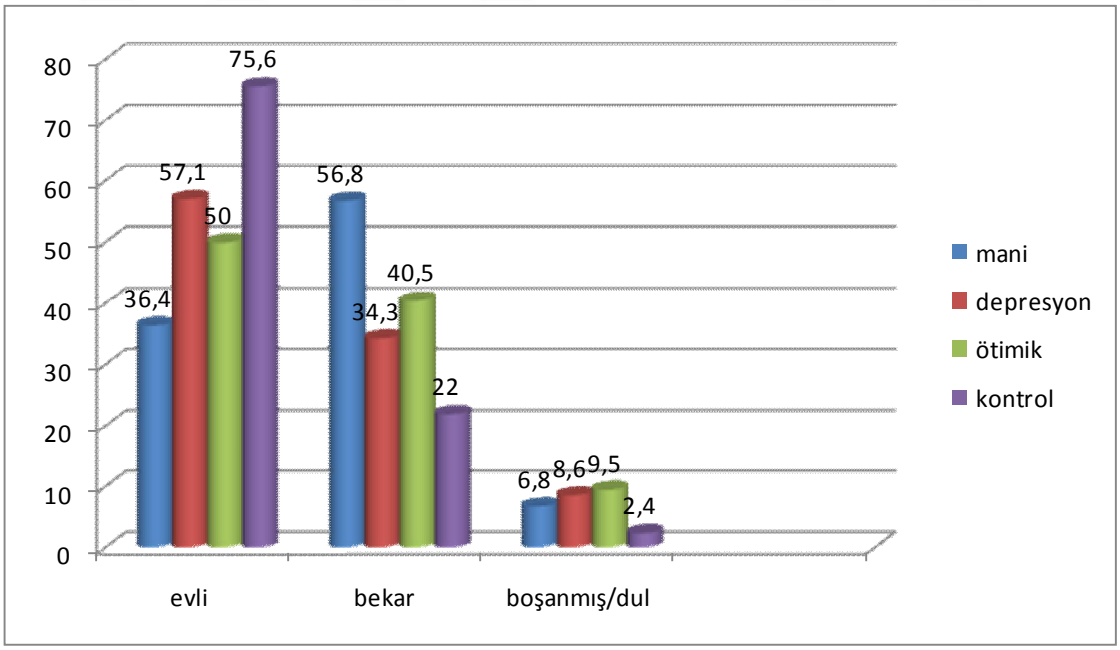
		Sayı (n=35)	%
Medeni durum	**Evli**	20	57.1
	Bekar	12	34.3
	Boşanmış –Dul	3	8.6
Yaşadığı yer	**Köy**	-	-
	İlçe	1	2.9
	Şehir merkezi	34	97.1
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	1	2.9
	İlkokul	19	54.3
	Ortaokul	3	8.6
	Lise	5	14.3
	Üniversite	7	20.0
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	12	34.3
	Emekli	8	22.9
	İşsiz	4	11.4
	Çalışamıyor	11	31.4
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozukluk**	9	25.7
	Şizofreni	3	8.6
	Depresyon	1	2.9

Tablo 3: Çalışmaya Katılan Ötimik Dönemde Olan Hastalara Ait Sosyodemografik Veriler

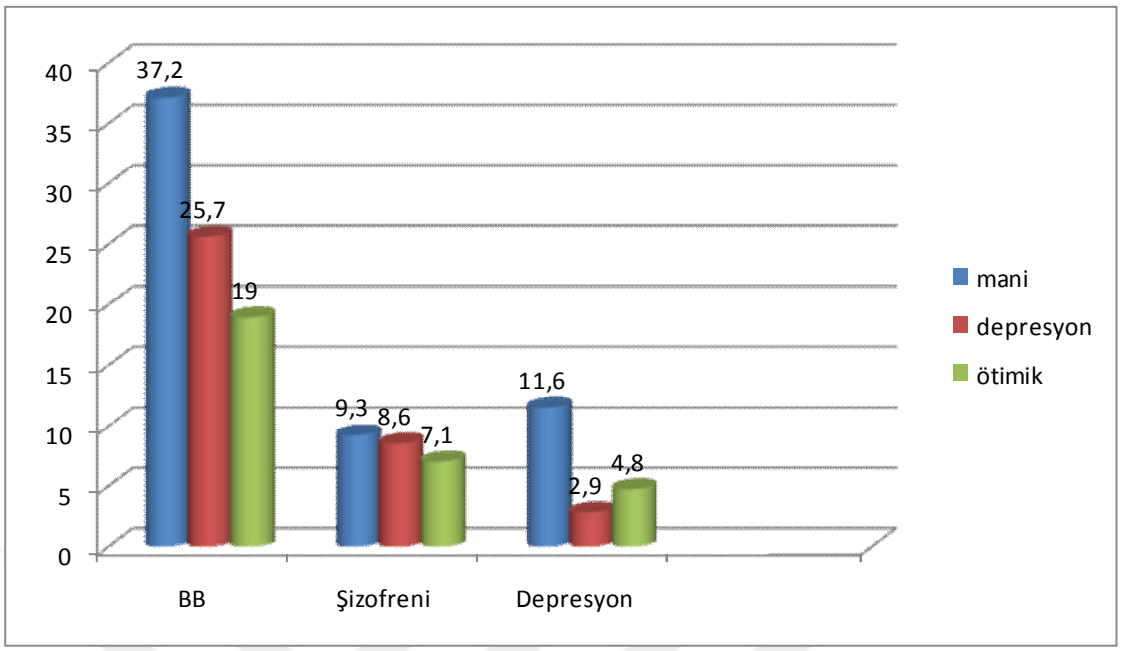
		Sayı (n=42)	%
Medeni durum	**Evli**	21	50.0
	Bekar	17	40.5
	Boşanmış –Dul	4	9.5
Yaşadığı yer	**Köy**	-	-
	İlçe	6	14.3
	Şehir merkezi	36	85.7
Eğitim durumu	**Okur-yazar değil**	2	4.8
	İlkokul	17	40.5
	Ortaokul	7	16.7
	Lise	11	26.2
	Üniversite	5	11.9
Çalışabilirlik	**Çalışıyor-Öğrenci**	32	76.2
	Emekli	6	14.3
	İşsiz	-	-
	Çalışamıyor	4	9.5
Birinci Derece Akrabada hastalık	**Bipolar bozukluk**	8	19.0
	Şizofreni	3	7.1
	Depresyon	2	4.8



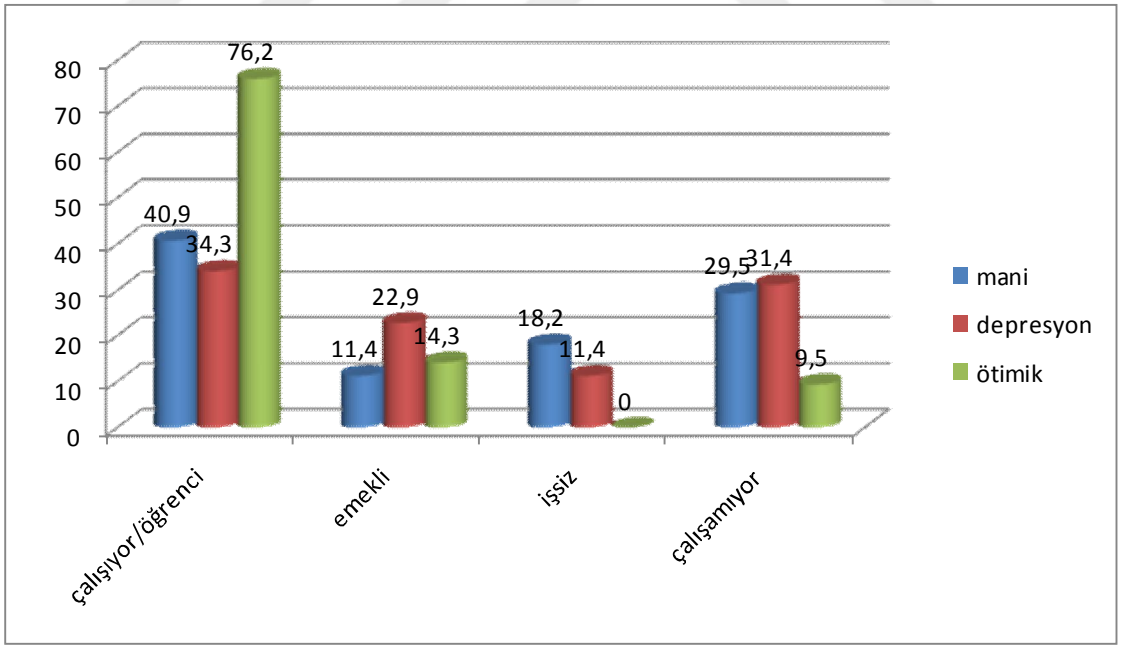
Şekil 1: Çalışmaya Katılan Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Eğitim Durumlarına Ait Veriler(%)



Şekil 2: Çalışmaya Katılan Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Medeni Durumlarına Ait Veriler(%)



Şekil 3: Çalışmaya Katılan Hastaların Soygeçmişlerine Ait Veriler(%)



Şekil 4: Çalışmaya Katılan Hastaların Çalışabilirlik Durumlarına Ait Veriler(%)

Hastaların ortalama hastalık sürelerine bakıldığında; manik dönem tanılı hastaların ortalama hastalık süresi 11.6±9.4 yıl, hastalığın başlangıç yaşı 26.3±9.2, ilk tedavi yaşı 26.8±9.2 idi. Depresif dönem tanılı hastaların ortalama hastalık süresi 17.5±9.5 yıl, hastalığın başlangıç yaşı 23.9±7.3, ilk tedavi yaşı 26.7±9.0 idi. Ötimik dönem tanılı hastaların ortalama hastalık süresi 14.9±9.1 yıl, hastalığın başlangıç yaşı 25.5±11.4, ilk tedavi yaşı 25.6±10.7 idi (Tablo 4).

Hastaların ilk epizodlarına bakıldığında; manik dönem tanılı hastaların ilk ataklarının %67.9'unun manik hecme, %25.6'sının depresif hecme, % 2.3'ünün ise hipomani olduğu görüldü. Depresif dönem tanılı hastaların ilk ataklarının %40'ının manik hecme, %51.4'ünün depresif hecme, % 2.9'unun ise karma olduğu görüldü. Ötimik dönem tanılı hastaların ilk ataklarının %71.4'ünün manik hecme, %26.2'sinin depresif hecme olduğu görüldü. Ortalama hastane yatışı; manik dönem tanılı hastalar için 5.4±5.1, depresif dönem tanılı hastalar için 4.1±4.3, ötimik dönem tanılı hastalar için 3.3±3.4 kez idi (Tablo 4).

İntihar teşebbüsü açısından; manik dönem tanılı hastaların %23.3'ünün hayatında en az bir kez intihara teşebbüs ettiği ve bu teşebbüslerin %30'unun ası ile, %20'sinin ilaç içerek, %20'sinin ise yüksekten atlayarak gerçekleştiği görüldü. Depresif dönem tanılı hastaların %42.9'unun hayatında en az bir kez intihara teşebbüs ettiği ve bu teşebbüslerin %6.7'sinin ası ile, % 46.7'sinin ilaç içerek, %33.3'ünün ise yüksekten atlayarak gerçekleştiği görüldü. Ötimik dönem tanılı hastaların %16.7'sinin hayatında en az bir kez intihara teşebbüs ettiği ve bu teşebbüslerin %28.6'sının ası ile, %14.3'ünün ilaç içerek, %42.9'unun ise yüksekten atlayarak gerçekleştiği görüldü (Tablo 4).

Hastaların adli öykülerine bakıldığında; manik dönem tanılı hastaların %23.3'ünün, depresif dönem tanılı hastaların %5.7'sinin, ötimik dönem tanılı hastaların %21.4'ünün yaşam boyu en az bir kez adli olarak suç sayılabilecek bir olaya karıştığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri

N		ortalama±SS	min-max
Yaş	**Mani**	38.2±11.3	18-62
	Depresyon	41.5±10.2	21-64
	Ötimik	40.5±10.9	24-65
Hastalık süresi/yıl	**Mani**	11.6±9.4	İlk atak-40
	Depresyon	17.5±9.5	3-40
	Ötimik	14.9±9.1	1-36
Başlangıç yaşı	**Mani**	26.3±9.2	15-52
	Depresyon	23.9±7.3	14-38
	Ötimik	25.5±11.4	14-60
İlk tedavi yaşı	**Mani**	26.8±9.2	15-52
	Depresyon	26.7±9.0	14-47
	Ötimik	25.6±10.7	14-60
Manik hecme sayısı	**Mani**	5.5±4.5	1-24
	Depresyon	3.8±3.8	1-19
	Ötimik	4.5±3.6	1-15
Depresyon sayısı	**Mani**	1.6±1.3	Yok-5
	Depresyon	4.8±3.6	1-15
	Ötimik	2.0±1.6	1-7
Hipomani sayısı	**Mani**	1.9±1.3	1-4
	Depresyon	2.1±1.6	1-7
	Ötimik	2.8±2.2	1-8
Toplam hastane yatışı	**Mani**	5.4±5.1	1-24
	Depresyon	4.1±4.3	Yok-20
	Ötimik	3.3±3.4	Yok-15

SS: Standart Sapma

Tablo 4: Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri (devamı)

			Sayı (n)	%
İlk atak	**Mani Grubu**	**Mani**	29	67.4
		Depresyon	11	25.6
		Hipomani	1	2.3
	Depresyon Grubu	**Mani**	14	40.0
		Depresyon	18	51.4
		Karma	1	2.9
	Ötimik Grubu	**Mani**	30	71.4
		Depresyon	11	26.2
		Ayırtedilemedi	1	2.4
Psikotik özellik (Yaşamboyu)	**Mani**	**Var**	39	90.7
		Yok	4	9.3
	Depresyon	**Var**	27	77.1
		Yok	8	22.9
	Ötimik	**Var**	32	76.2
		Yok	10	23.8
Mevsimsel özellik	**Mani**	**Yok**	26	60.8
		Var	16	37.2
		Yetersiz bilgi	1	2.3
	Depresyon	**Yok**	25	71.4
		Var	9	25.7
		Yetersiz bilgi	1	2.9
	Ötimik	**Yok**	23	54.8
		Var	18	42.9
		Yetersiz bilgi	1	2.4

Tablo 4: Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri (devamı)

			Sayı (n)	%
Adli öykü	**Mani**	**Yok**	33	76.7
		Var	10	23.3
	Depresyon	**Yok**	33	94.3
		Var	2	5.7
	Ötimik	**Yok**	33	78.6
		Var	9	21.4
İntihar girişimi	**Mani**	**Yok**	33	76.7
		Var	10	23.3
	Depresyon	**Yok**	20	57.1
		Var	15	42.9
	Ötimik	**Yok**	35	83.3
		Var	7	16.7
İntihar şekli	**Mani**	**Ası**	3	30.0
		İlaç	2	20.0
		Kesici alet	1	10.0
		Yüksekten atlama	2	20.0
		Diğer	2	20.0
	Depresyon	**Ası**	1	6.7
		İlaç	7	46.7
		Kesici alet	1	6.7
		Yüksekten atlama	5	33.3
		Diğer	1	6.7
	Ötimik	**Ası**	2	28.6
		İlaç	1	14.3
		Yüksekten atlama	3	42.9
		Diğer	1	14.3
Koruma altında epizod varlığı	**Mani**	**Yok**	30	75.0
		Var	10	25.0
	Depresyon	**Yok**	17	48.6
		Var	18	51.4
	Ötimik	**Yok**	30	71.4
		Var	12	28.6

4.2. KLİNİK VERİLER

Çalışmamızda manik-depresif-ötimik dönem tanılı hasta gruplarında ve sağlıklı kontrol grubunda serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) düzeyleri bakılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001) (Tablo 5).

Tablo 5: Manik-Depresif-Ötimik Dönem Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubunun SuPAR Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Manik	**Depresyon**	**Ötimik**	**Kontrol**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**P**
suPAR$^{\alpha}$	676.8±79.8	675.6±66.5	757.6±83.4	752.9±76.4	<0.001**

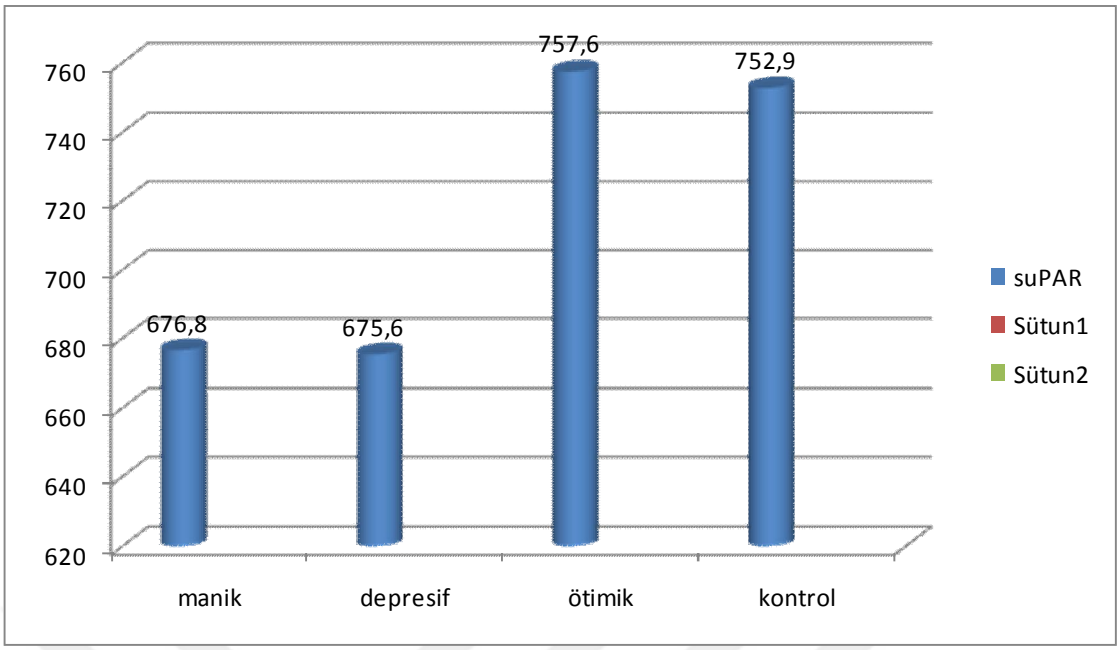
$^{\alpha}$One-way ANOVA, ** p<0.001, suPAR: serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör

SuPAR değerleri açısından; manik ve depresif dönem tanılı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,944). Ötimik dönem tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,778). Manik ve ötimik dönem tanılı hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.001). Manik dönem tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.001). Depresif ve ötimik dönem tanılı hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.001). Depresif dönem tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu (p<0.001) (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplar Arası SuPAR Verilerinin Karşılaştırılması (p değerleri)

	Manik-depresif	**Manik-ötimik**	**Manik-kontrol**	**Depresif-ötimik**	**Depresif-kontrol**	**Ötimik kontrol**
suPAR$^{\alpha}$	0.944	<0.001**	<0.001**	<0.001**	<0.001**	0.778

$^{\alpha}$ Post-hoc Tukey analizi , *p<0.05, **p<0.001
suPAR: serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör



Şekil 5: Manik-Depresif-Ötimik Dönem Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubunun SuPAR Düzeylerinin Karşılaştırılması (Ort)

Çalışmamızda, suPAR düzeyleri ile hastalık süresi (r_o=0.142, p=0.125), toplam epizod sayısı (r_o=0.104, p=0.262), mani atak sayısı (r_o=0.163, p=0.077), depresyon atak sayısı (r_o=-0.091, p=0.407), toplam yatış sayısı (r_o=0.101, p=0.277), Young mani skoru (r_o=-0.291, p=0.058) ve Hamilton depresyon skoru (r_o=0.055, p=0.667) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: SuPAR'ın Hastaların Klinik Özellikleriyle İlişkisi.

	r_o	p
Hastalık süresi(yıl)	0.142	0.125
Toplam epizod sayısı	0.104	0.262
Manik atak sayısı	0.163	0.077
Depresyon atak sayısı	-0.091	0.407
Toplam yatış sayısı	0.101	0.277
Young mani skoru	-0.291	0.058
Hamilton depresyon skoru	0.055	0.667

Pearson korelasyon analizi

Çalışmamızda, suPAR düzeyleri ile sedimantasyon (r_o=0.156, p=0.049) ve lenfosit (r_o=0.174, p=0.028) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. SuPAR seviyeleri ile WBC (White Blood Cells) (r_o=0.148, p=0.063), CRP (r_o=-0.016, p=0.837) ve nötrofil (r_o=0.124, p=0.119) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

Ayrıca suPAR değerleri ile total kolesterol (r_o=0.211, p=0.007), LDL(low density lipoprotein) (r_o=0.180, p=0.023), HbA1c (Glikozile Hemoglobin) (r_o=0.166, p=0.037) ve K (potasyum) (r_o=0.160, p=0.043) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 9).

Tablo 8: SuPAR'ın İnflamatuar Belirteçler ile İlişkisi.

	r_o	**p**
WBC	0.148	0.063
Sedimantasyon	0.156	0.049*
CRP	-0.016	0.837
Nötrofil	0.124	0.119
Lenfosit	0.174	0.028*

Pearson korelasyon analizi, *p<0.05, **p<0.001
WBC: White Blood Cells, CRP: C-Reaktif protein

Tablo 9: SuPAR ile İstatistiksel Olarak Anlamlı Korelasyonu Bulunan Diğer Laboratuvar Verileri

	r_o	**P**
Tkolest	0.211	0.007*
LDL	0.180	0.023*
HbA1c	0.166	0.037*
K	0.160	0.043*

Pearson korelasyon analizi, *p<0.05, **p<0.001
Tkolest: Total kolesterol, LDL: low density lipoprotein
HbA1c: Glikozile Hemoglobin, K: Potasyum

Tablo 10: Grupların Klinik ve Laboratuvar verileri

	Manik ort ± SS	Depresif ort ± SS	Ötimik ort ± SS	Kontrol ort ± SS	p
Yaş[α]	38.2±11.3	41.5±10.2	40.5±10.9	39.0±10.6	0.530
Hastalık süresi (yıl) [β]	11.6±9.4	17.5±9.5	14.9±9.1	-	0.009**
Başlangıç Yaşı (yıl) [β]	26.3±9.2	23.9±7.3	25.5±11.4	-	0.495
İlk Tedavi Yaşı [β]	26.8±9.2	26.7±9.0	25.6±10.7	-	0.554
Toplam Epizod Sayısı [β]	7.0±5.2	9.6±6.4	6.8±4.2	-	0.079
Manik Atak Sayısı [β]	5.5±4.5	3.8±3.8	4.5±3.6	-	0.034*
Depresif Atak Sayısı [β]	1.6±1.3	4.8±3.6	2.8±1.6	-	<0.001**
Karma Atak Sayısı [β]	1.6±1.1	1.1±0.4	1.2±0.4	-	0.744
Hipomani Sayısı [β]	1.9±1.3	2.1±1.6	2.8±2.2	-	0.628
Toplam Yatış Sayısı [β]	5.4±5.1	4.1±4.3	3.3±3.4	-	0.088
Beden- Kitle İndeksi (kg/m2) [β]	27.5±6.5	27.5±4.0	27.2±5.1	26.0±3.4	0.503
Bel Çevresi (cm) [β]	104.2±17.4	102.8±11.2	98.9±14.9	96.4±11.1	0.041*
Sistolik TA (mmHg) [β]	118.1±8.9	116.8±8.6	120.7±13.3	119.3±10.6	0.661
Diyastolik TA (mmHg) [β]	73.4±6.8	75.7±6.0	77.1±8.3	75.6±7.0	0.165
AKŞ (mg/dl) [β]	96.8±25.2	95.2±18.3	99.4±26.1	93.1±23.7	0.153
Total kolesterol (mg/dl) [β]	163.7±27.9	188.8±57.8	186.5±43.9	199.7±38.2	<0.001**
Low density lipoprotein (mg/dl) [β]	91.7±27.6	111.9±60.0	109.4±39.8	127.7±34.7	<0.001**
High density lipoprotein (mg/dl) [β]	43.3±12.3	38.2±11.0	44.7±12.5	43.9±11	0.054
Trigliserid (mg/dl) [β]	141.1±94.8	217.1±159.6	160.9±99.9	138.1±66.1	<0.014*
Ca (mg/dl) [β]	9.3±1.1	9.7±0.3	9.5±0.8	9.3±0.3	<0.001**

Tablo 10: Grupların Klinik ve Laboratuvar Verileri (devamı)

	Manik ort ± SS	**Depresif ort ± SS**	**Ötimik ort ± SS**	**Kontrol ort ± SS**	**P**
AST (IU/L) $^{\beta}$	37.6±17.1	21.2±7.9	22.2±10.4	19.5±5.8	<0.001**
ALT (IU/L) $^{\beta}$	32.3±20.1	24.7±13.1	27.5±18.3	23.4±14.4	0.044*
Albumin (g/dl) $^{\beta}$	4.3±0.3	4.5±0.2	4.7±0.2	4.7±0.2	<0.001**
WBC (10^3 /uL) $^{\beta}$	8.9±2.3	8.1±1.7	8.4±2.1	7.8±1.9	0.137
Sedimentasyon (mm/saat) $^{\beta}$	7.5±10.5	5.7±5.9	4.8±7.9	3.9±5.6	0.122
CRP (mg/L) $^{\beta}$	0.8±1.1	0.4±0.6	0.2±0.3	0.2±0.5	<0.001**
Nötrofil (10^3 /uL) $^{\beta}$	5.4±2.0	4.6±1.2	5.0±1.7	4.4±1.3	0.051
MPV (fL) $^{\beta}$	7.0±1.4	7.8±1.8	7.7±1.5	8.0±1.4	0.002**
HbA1c $^{\beta}$	5.5±0.7	5.6±0.9	5.3±0.5	5.6±1.1	0.122
Lenfosit (10^3 /mm^3) $^{\alpha}$	2.4±0.7	2.5±0.6	2.4±0.8	2.6±0.7	0.680
K (mEq/L) $^{\alpha}$	4.3±0.4	4.4±0.3	4.6±0.3	4.4±0.3	0.006**
Hemoglobin (g/dl) $^{\alpha}$	14.8±1.3	14.9±0.9	14.7±1.0	15.0±1.3	0.807
Hematokrit (%) $^{\alpha}$	44.3±3.6	44.2±2.7	44.5±2.9	45.6±3.5	0.199
sT3 (ng/dl) $^{\alpha}$	3.4±0.5	3.0±0.4	3.3±0.4	3.4±0.4	0.002**
sT4 (ng/dl) $^{\alpha}$	1.3±0.2	1.2±0.2	1.1±0.1	1.2±0.1	0.045*

$^{\alpha}$ One way ANOVA ve $^{\beta}$ Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır, *p<0.05, **p<0.001

5. TARTIŞMA

Nöroinflamasyon genel olarak santral sinir sisteminde meydana gelen bağışıklık ile ilişkili süreçleri ifade eden bir terim olup meydana gelen immün yanıt zihinsel fonksiyonları her yönüyle etkileyebilir. İmmünolojik süreçler beyin fonksiyonlarını hem hücresel düzeyde (sinaptik plastisite, nöroendokrin fonksiyonlar ve nörotransmitter metabolizması) hem de fonksiyonel olarak (motor aktivite, yorgunluk, uyku, iştah, motivasyon, anksiyete, duygudurum ve bellek) etkiler (63,64). BB ve inflamasyon ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğu sitokinler üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan klinik çalışmalarda, BB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin dengesinin bozulduğuna dair sonuçlar bulunmaktadır (96). Yine BB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre inflamasyon belirteçlerinin (akut faz reaktanı olan CRP) artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5).

SuPAR, serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü olarak adlandırılan, glikosil-fosfatidil inositol reseptör (GPI)'üne bağlı bir zar proteini olup; plazma, idrar, serum ve BOS gibi çeşitli vücut sıvılarında ölçülebilir bir moleküldür ve bu ölçülen konsantrasyonlar, immün sistemin aktivasyonu ile ilişkilidir (12,13,14). İmmün yetmezlik sonucu ortaya çıkan viral enfeksiyonlar, sıtma, pnömokok ve streptokok pnömonisi, sepsis, bakteriyel ve viral SSS enfeksiyonları ve aktif tüberküloz gibi birçok hastalıkta yükselmiş olan suPAR seviyeleri saptanmış olup aynı zamanda bu sonuçlar suPAR'ın inflamasyon açısından iyi bir belirteç olacağını düşündürmektedir (12).

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'nün enfeksiyon hastalıklarında ve inflamatuar süreçlerdeki rolü ile birlikte aynı zamanda doku rejenerasyonu sürecindeki rolü üzerinde durulmaktadır (15). Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) oluşumu bir yaralanma sonrası artar (15) ve sinyal oluşturarak doku yenilenmesi, inflamasyon, kemotaksis, hücre proliferasyonu, adezyon ve migrasyon gibi fonksiyonları başlatır (16). Aynı zamanda ürokinaz-tip plazminojen

aktivatör (uPA)'ünün ve uPA reseptörü (uPAR)'nün SSS'de aksonal rejenerasyon sürecindeki rolünden bahsedilmektedir (120).

Son yıllarda BB ve inflamatuar süreçlerin ilişkisine dair artan literatür, inflamasyonda ve SSS'de doku rejenerasyonunda rolü olduğu gösterilen suPAR'ın da hastalığın etiyolojisinde katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, BB manik-depresif-ötimik dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda serum suPAR değerlerinin bakıldığı çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın ilk olarak sosyodemografik verilerine bakacak olursak; hastaların yaş ortalaması, evlilik durumu, ilk başvuru yaşı, ilk tedavi yaşı, ortalama hastalık süresi gibi özelliklerin, İbiloğlu ve arkadaşlarının 2011'de baktıkları BB tip I hastalarının sosyodemografik verileri ile yakın değerde olduğu görülmektedir(126). Çalışmamızda birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında; manik dönem tanılı hastaların %37.2'sinin, depresif dönem tanılı hastaların %25.7'sinin, ötimik dönem tanılı hastaların %19'unun yakınında BB saptanmış olup, en sık görülen psikiyatrik hastalık olarak önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur (127).

Çalışmamızda hastaların ilk epizodlarına bakıldığında; manik dönem tanılı hastaların ilk ataklarının %67.9'unun manik hecme, %25.6'sının depresif hecme; depresif dönem tanılı hastaların ilk ataklarının %40'ının manik hecme, %51.4'ünün depresif hecme olduğu görülmüştür. Toplam geçirilen manik atak sayıları açısından kıyaslandığında ise manik dönem tanılı hastaların hayatları boyunca geçirdikleri manik atak sayısının depresif dönem tanılı hastalara kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur. Toplam geçirilen depresif atak sayılarının ise depresif dönem tanılı hastalarda manik dönem tanılı hastalara kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. Karababa ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı bir çalışmada, BB tip 1 tanılı hastalarda klinik özellikler ve hastalığın seyri arasındaki ilişkiye ait veriler çalışılmış olup, 179 BB-1 tanısı olan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İlk olarak depresyon tanısı aldıktan sonra BB tanısı almış olan 61 hastanın yaşamları boyunca geçirdikleri depresif atak sayısının manik atak sayısından daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan ilk olarak BB tanısı almış olan 58 hastanın yaşamları boyunca geçirdikleri manik atak sayısının depresif atak sayısından daha fazla olduğu bulunmuştur (128). Çalışmamız, manik-depresif-ötimik

dönemlerinde olan hastaların kendi aralarında karşılaştırılmasına olanak tanımış olup bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Literatür taramalarından edinilen bilgilerimize göre çalışmamız, BB manik-depresif-ötimik dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda suPAR değerlerinin bakıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın ilk bulgusu serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) düzeylerinin manik ve depresif dönem tanılı hastalarda, ötimik dönem tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmasıdır. Manik ve depresif dönemde olan hastalar arasında serum suPAR düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yine ötimik hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum suPAR konsantrasyonları açısından farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu suPAR'ın BB'nin akut alevlenme dönemlerine özgü bir özelliği olduğunu, hastalığın kendine özgü (trait) olmayıp dönemsel (state) bir biyobelirteç özellik gösterdiği görüşünü önermektedir.

SuPAR ile ilgili literatür taramalarına bakıldığında nöropsikiyatrik hastalıklar içerisinde Alzheimer hastalığında çalışıldığı saptanmış olup; bununla ilgili yapılan bir çalışmada nörodejeneratif bir hastalık olan Sporadik Alzheimer hastalığının patogenezinde ürokinaz-tip plazminojen gen polimorfizminin etkili olduğu bulunmuştur. Sporadik Alzheimer hastalığı tanısı olan 157 kişi ve sağlıklı kontrol grubu olarak 128 kişi çalışmaya dahil edilmiş olup; çalışmada ürokinaz-tip plazminojen gen polimorfizminin Sporadik Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli rol oynayan Aβ **(**amyloid β-peptide**)** birikimi sonucu nöronlarda oluşan hasarı önemli ölçüde engelleyebilen ürokinaz-tip plazminojen aktivatörünün azalması ile ilişkili olarak yorumlanmıştır (17). İnflamatuar hastalıklarda genel olarak inflamasyonla uyumlu bir artış gösteren suPAR'ın Alzheimer hastalığında azaldığının gösterilmesi ve bu azalmanın nöronlardaki hasarı engellemedeki yetersizlikle ilişkili bulunması, suPAR'ın SSS'de farklı mekanizmalarla da fonksiyon gösterdiğini düşündürmektedir.

SuPAR psikiyatrik hastalıklar içerisinde sadece şizofreni hastalığında çalışılmıştır. Nielsen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 105 şizofreni hastası ve 904 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş olup; kan suPAR düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (18). Çalışmada suPAR'ın inflamatuar süreçlerde önemli rol oynadığı, inflamasyon için nonspesifik bir belirteç olduğu,

şizofreni hastalarının ek dahili hastalıklar ve mortalite açısından taranması için yararlı olabileceği, bunun için başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğu üzerinde durulmaktadır(18).

Diğer bir çalışma ise Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde yapılmış olup yine şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubu serum suPAR düzeyleri açısından kıyaslanmıştır(19). Çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre serum suPAR seviyeleri daha düşük ölçülmüştür. Genç ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Nielsen ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak antipsikotik kullanımı, alkol-madde kullanım öyküsü, karaciğer hastalığı, kolesterol, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi ve bel çevresi gibi karıştırıcı faktörler suPAR seviyelerini etkileyebileceği için özellikle dikkate alınmış ve ek dahili hastalık bulunması dışlayıcı faktör olarak kabul edilmiştir (19).

Merino ve ark.'nın 2016'da yapmış olduğu çalışmada, uPA ve uPAR sisteminin SSS'de aksonal rejenerasyonda merkezi rol oynadığı üzerinde durulmaktadır (120). Bu çalışmaya göre; uPA ve uPAR sistemi LRP1(low-density lipoprotein receptor related protein-1) aracılığıyla β1 integrinlerin aktivasyonuna sebep olur. Sonrasında Rac1 aktivasyonu ve Rac1 ile de aksonal rejenerasyon indüklenmesi meydana gelir. Bu sonuçlara bağlı olarak SSS'de yaralanma sonrası aksonal iyileşmeyi teşvik etmek için terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından uPA/uPAR/LRP1 sisteminin hedef alınabileceği önerilmiştir (120). Ayrıca Wu ve ark.'nın 2014'te yapmış olduğu bir çalışmada, iskemik inme ya da hipoksi sonrası iyileşme aşamasında serebral kortikal nöronların uPA salgıladığı rapor edilmiş olup; uPAR'ın iskemik inme sonrası dendritik uzantılarda meydana gelen hasarlanmayı aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini teşvik ederek merkezi sinir sisteminin onarımında merkezi rol oynadığı üzerinde durulmaktadır (117).

Powell ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, uPAR'dan yoksun farelerde embriyonik ve perinatal dönemde neokortikal GABAerjik internöronların gelişiminde belirgin azalma olduğu ve bu azalmanın uzun dönemde kortikal fonksiyonlarda bozulmalarla kendini gösterdiği saptanmıştır. Bu farelere yapılan davranışsal testlerde, motor aktivitelerinin normal olduğu fakat anksiyete paradigmalarında artış olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yine uPAR yoksun farelerde spontan myoklonik nöbetlerin olduğu ve farmakolojik olarak uyarılmış konvülsiyonlara daha fazla duyarlılık

gösterdiği gözlenmiştir. Bu verilere dayanarak uPAR'ın biyokimyasal yolaklardaki rollerinin yanı sıra, kortikal gelişim aşamasında da kritik rol oynadığı üzerinde durulmaktadır (129).

Büyük ölçekli moleküler bir çalışmada epileptogenez sırasında ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ekspresyonunda yedi kat artma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, normal ve epileptojenik sıçan hipokampusundaki uPA'nın ekspresyonunun ve aktivitesinin, epilepsi ile ilgili devrelerin yeniden yapılanmasına tabi tutulmuş beyin bölgelerinde değiştiği hipotezini test etmek için yapılmış olup; elektriksel uyarı ile oluşturulan status epileptikusun ardından iyileşme döneminde hayvan beyinleri incelenmiş ve hipokampal astrositler, nöronlar, beyaz madde ve kan damarlarında artmış bir uPA ekspresyonunun olduğu saptanmıştır. UPA ekspresyonu ve enzimatik aktivitesi, status epileptikusun ardından 1-4 gün sonra maksimum seviyeye ulaşmış, spontan nöbetler başlamadan önce ve en az 2 hafta boyunca yükselmiş olarak kalmıştır. Bu verilere dayanarak, uPA'nın epileptojenik süreç boyunca nöronal dokunun yeniden düzenlenmesinde önemli rol oynayabileceğine dikkat çekilmiştir (130).

Çalışmamızın ana bulgusu suPAR'ın, BB hastalarında manik ve depresif atak dönemlerinde düşük bulunmasıdır. Shao ve ark.'nın 2016'da yapmış olduğu bir çalışmada; prefrontal beyaz cevherdeki aksonal transportta rol alan tanımlanmış 6 protein; BB ve şizofreni tanılı hastalarda ve eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunda immunoblotting ve ELISA(an enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemleriyle bakılmış olup; BB tanılı hastalarda akson ilişkili proteinler sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Şizofreni tanılı hastalarda da bu proteinler sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. Bu veriler BB'de prefrontal beyaz cevherde akson ile ilişkili proteinlerde defisit olduğuna dair kanıtlar olarak yorumlanmış olup; bu hastalıkta SSS'de aksonal yoğunlukta azalma veya aksonal fonksiyon bozukluğu olabileceğine dikkat çekilmektedir (131). UPAR'ın son yıllarda SSS'de aksonal rejenerasyonda görevi olduğunun gösterildiği çalışmalarla, yakın zamanda bipolar bozuklukta aksonal proteinlerdeki hasarlanmanın gösterildiği çalışmalar birlikte ele alındığında; çalışmamızda BB akut dönemlerinde düşük saptanan suPAR seviyelerinin bu aksonal bozulma-onarım sürecindeki yetersizlikle ilişkili bir bulguyu yansıtmış olabileceğini öngörmekteyiz.

Çalışmamızda; suPAR'ın hastaların klinik özellikleriyle ilişkisine baktığımızda, hastalık süresi/yıl, toplam epizod sayısı, manik ve depresif atak sayıları ve toplam yatış sayısı ile suPAR arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Ayrıca Young mani ve Hamilton depresyon skorları ile de suPAR değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızın bulgularından diğeri; suPAR ile total kolesterol, LDL ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmasıdır. Eugen-Olsen ve ark.'nın yapmış olduğu suPAR'ın ek tıbbi hastalıklarla ilişkisine dikkat çeken 12 yıllık bir izlem çalışmasında, yüksek suPAR seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, kanser ve erken mortalite riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (132). Bizim çalışmamızda da 12 yıllık izlem çalışmasında olduğu gibi kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörleri olan total kolesterol, LDL, HbA1c düzeyleri ile suPAR seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış olması literatür bilgileriyle uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda suPAR seviyelerinin korelasyon gösterdiği diğer laboratuvar parametreleri sedimantasyon ve lenfosit değerleri olmakla birlikte; suPAR seviyeleri ile CRP değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Donadello ve ark.'nın 2012'de yaptığı bir gözden geçirme yazısında inflamasyon parametreleri olan CRP ve prokalsitoninin suPAR seviyeleri ile korelasyon gösterdiği üzerinde durulmaktadır (133). Koch ve ark.'nın 2011'de yapmış oldukları bir çalışmada, toplam 273 hastada (sepsis tanılı 197, sepsis tanısı olmayan 76 hasta) ve 43 sağlıklı kontrol grubunda inflamasyon parametreleri çalışılmış olup; suPAR düzeyleri ile CRP ve TNF-α arasında korelasyon saptanmıştır (134). Bizim çalışmamızda suPAR'ın; inflamasyon parametreleri açısından sedimantasyon ve lenfosit değerleri ile korelasyonu bulunmakla birlikte literatürde sedimantasyon ve lenfositle korelasyonuna dair bilindiği kadarıyla bir çalışma yoktur. CRP düzeyleri ile korelasyonunun olmaması literatürle uyumsuz bulunmuştur.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu CRP düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasıdır. CRP düzeyleri, manik dönem tanılı hastalarda, depresif ve ötimik dönemde olan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Yine depresif dönem tanılı hastalarda CRP düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olarak ölçülmüştür. Depresif ve ötimik dönemde olan hastalar arasında ve ötimik dönemde olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında CRP kan konsantrasyonları açısından farklılık saptanmamıştır.

Dargél ve ark.'nın 2015'te yapmış olduğu bir metaanalizde; CRP düzeyleri ile BB-atak dönemleri ve tedavi süreci ile ilişkisine bakılmıştır. Bu metanalizde, 1618 özne içeren 11 çalışma incelenmiş olup; BB tanılı hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Manik ve ötimik dönemde olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre CRP düzeyleri daha fazla bulunurken, depresif dönemde olan hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. CRP seviyelerinin, lityum ya da antipsikotik kullanımı ile ilişkisiz olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, CRP düzeylerindeki artış ile BB ilişkisini doğruladığı şeklinde yorumlanmıştır. Aynı zamanda, CRP'nin yükselmiş seviyeleri düşük seviyeli inflamasyonun göstergesi olduğundan, bu durumun kardiyovasküler ve malign hastalıklar için risk faktörü olması nedeniyle CRP'nin ölçümünün bipolar hastaların klinik bakımı için uygun olabileceği üzerinde durulmuştur (135).

Bizim çalışmamızda da manik ve depresif atak döneminde olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek CRP seviyelerinin saptanmış olması; CRP yüksekliği ile BB ilişkisinin olabileceğini düşündürmesi açısından literatürle uyumlu gözükmektedir.

Nöroinflamasyonun genel olarak santral sinir sisteminde meydana gelen bağışıklık ile ilişkili süreçleri ifade eden bir terim olduğunu, meydana gelen immün yanıtın zihinsel fonksiyonları her yönüyle etkileyebileceğini biliyoruz (63,64). Bununla bağlantılı olarak, nöroinflamasyonun devamında bir nörotrofik faktör olan BDNF'nin üretiminin ve buna bağlı sinaptik plastisitenin azaldığı üzerinde durulmaktadır (76). BDNF, nöronların canlı kalması ve farklılaşmasında önemli rol oynayan bir moleküldür (136). Prickaerts ve ark.'nın yapmış olduğu bir in vitro çalışmada, lityumun etki mekanizmalarından birisi olarak doğrudan GSK-3β enzimini inhibe ederek BDNF sentezini arttırdığı belirtilmektedir (77).

Fernandes ve ark.'nın yapmış olduğu sistematik bir gözden geçirme ve meta-regresyon analizinde, bipolar bozukluk hastalarında periferik (plazma/serum) BDNF düzeylerini ölçen çalışmaların metaanalizi yapılmıştır. Bu metanalizde, 1113 özne içeren 13 çalışma incelenmiş olup; manik ve depresif epizodda olan hastalarda BDNF düzeyleri, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olarak ölçülmüştür, ayrıca ötimik hastalar ile sağlıklı kontroller arasında BDNF düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır (82).

UPA ve uPAR sisteminin SSS' de aksonal rejenerasyonda merkezi rol oynadığı göz önüne alındığında(120); bizim çalışmamızda da suPAR düzeylerinin manik ve depresif dönem tanılı hastalarda, ötimik dönem tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük değerde olması, sinaptik plastisite ve nörogenezisde merkezi bir rol oynayan BDNF ile ilgili sonuçlarla benzer gözükmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda manik ve depresif hasta grubunda suPAR düzeylerinin düşük bulunması, CRP düzeylerinin hasta grubunda daha yüksek bulunması inflamatuar durumun BB'de değişik özellikler gösterebileceğini düşündürmektedir. İnflamasyon birçok sistemin birlikte rol aldığı bir süreç olduğundan ve çalışmalarda inflamatuar belirteçlerin tek bir yolak üzerinden değerlendirilmeleri toplam inflamatuar süreç hakkında yorum yapmayı güçleştirmektedir. Ayrıca beyindeki immün sistemin bağışıklık sisteminden bağımsız olarak temel nöronal fonksiyonlarla ilgili ayrı bir rolü olduğu söylenmektedir (65). Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA) ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) sisteminin; inflamasyon, doku yenilenmesi ve SSS'deki nöral rejenerasyon üzerine etkileri dikkate alındığında, BB atak dönemlerinde inflamatuar süreçlerin ve yetersiz suPAR düzeylerinin rol oynayabileceği, iyileşme dönemi olarak tanımladığımız ötimik dönemlerde ise suPAR düzeylerinin sağlıklı kontrollerle benzer seviyelere yükseldiği söylenebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve avantajlı yönleri bulunmaktadır. Örneklemi yalnız erkek hastalardan oluşturmamızın sebebi kadınlara özgü hormonal değişikliklerin inflamatuar süreçler üzerindeki olası etkilerini karıştırıcı faktör olmaktan çıkarmaktır (137). Yine yaş ortalaması ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması yaş ve sigaranın inflamatuar süreçler üzerindeki olası etkilerini ortadan kaldırmış olup çalışmamızın avantajları arasında sayılabilir (138,139). BB tanılı manik, depresif ya da ötimik dönemlerinde olan hastaların ayrı gruplar olarak çalışmaya dahil edilmiş olması ve her bir grubun kendi arasında ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasına olanak tanıması çalışmamızın avantajları arasında belirtilebilir. Diğer yandan sadece erkek hastalardan oluşan bir çalışma grubu, genel evreni temsil etmiyor olabilir. Katılımcı sayısının azlığı çalışmamızın kısıtlılıkları arasında bulunabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, BB tanılı hastaların manik-depresif-ötimik dönemlerinde ve sağlıklı kontrol grubunda suPAR değerlerinin bakıldığı ilk çalışmadır. Yaptığımız çalışmadaki bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

Çalışmamızın ana bulgusu, inflamasyon sürecinde ve nöral rejenerasyonda önemli rol oynayan suPAR'ın; BB tanılı hastalarda manik ve depresif atak dönemlerinde, ötimik dönemde olan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmasıdır. Bu bulgu suPAR'ın BB'nin akut alevlenme dönemlerine özgü bir özelliği olduğunu, hastalığın kendine özgü (trait) olmayıp, dönemsel (state) bir biyobelirteç özellik gösterdiği görüşünü önermektedir.

Manik ve depresif atak döneminde olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek CRP seviyelerinin saptanmış olması; CRP yüksekliği ile BB ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Manik ve depresif hasta grubunda suPAR düzeylerinin düşük bulunması, CRP düzeylerinin hasta grubunda daha yüksek bulunması inflamatuar durumun BB'de değişik özellikler gösterebileceğini düşündürmektedir. İnflamasyon birçok sistemin birlikte rol aldığı bir süreç olduğundan ve çalışmalarda inflamatuar belirteçlerin tek bir yolak üzerinden değerlendirilmeleri toplam inflamatuar süreç hakkında yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA) ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) sistemi; inflamasyon dışında doku yenilenmesi ve SSS'deki aksonal rejenerasyon sürecinde önemli rol oynamaktadır. BB'de, SSS'de aksonal yoğunlukta azalma veya aksonal fonksiyon bozukluğu olabileceğine dikkat çeken çalışmalar dikkate alındığında; çalışmamızda BB atak dönemlerinde suPAR düzeylerinin daha düşük saptanmış olması BB'de, SSS'de aksonal rejenerasyon yapan bir molekül olan suPAR'ın azalması olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda; BB tanılı manik, depresif ya da ötimik dönemlerinde olan hastaların ayrı gruplar olarak ele alınmış olmasının ve her bir grubun kendi arasında ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasına olanak tanımasının, suPAR ve BB ilişkisini anlamamızda avantaj sağladığını düşünmekteyiz. Ancak yine de suPAR'ın etiyolojideki rolünü anlamak açısından daha geniş ve tüm BB evrenini temsil edebilecek hasta gruplarıyla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders epidemiology: Sadock BJ, Sadock VA (editors). Comprehensive Textbook of Psychiatry; Cilt I, 8.baskı Philedelphia: Lippincott Williams & Wilkins., 2005,1575-1582.

2. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Katsafanas E, Khushalani S, Yolken R. A combined marker of inflammation in individuals with mania. PLoS One, 2013; 8(9): e73520.

3. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolaraffective disorder: focus on acutely ill patients. J Affect Disord. 2006; 90(2-3): 263-267.

4. Munkholm K, Weikop P, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients. Brain Behav Immun. 2015; 43: 205-213.

5. Huang TL, Lin FC. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 30; 31(2): 370-372.

6. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. Psychiatr. Serv. 2009; 60 (2): 147–156.

7. Lasser K, Boyd JW, Woolhnader S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. JAMA 2000; 284: 2606–2610.

8. Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J, Leon AC, Li C, Rice JP, Coryell WH. Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. Psychosom. Med. 2009; 71 (6): 598–606.

9. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. J. Clin. Psychiatry 2009; 70 (8): 1078–1090.

10. Drake C, Boutin H, Jones MS, Denes A, McColl BW, Selvarajah JR, Hulme S, Georgiou R, Hinz R, Gerhard A, Vail A, Prenant C, Julya P, Maroy R, Brown G, Smigova A, Herholz K, Kassiou M, Crossman D, Francis S, Proctor S, Russel JC, Hookins SL, Tvrrell P, Rothweil N, Alllan S. Brain inflammation is induced by co-morbidities and risk factor for stroke. Brain Behav. Immun. 2011; 25: 1113–1122.

11. Bilgili B, Cinel İ. Yoğun Bakım Hastalarında 'Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)'ın Önemi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2013; 11.

12. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. SuPAR: the molecular crystal ball. Dis. Markers. 2009; 27:157–172.

13. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, Gomes VF, Lisse I. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. Int. J.Tuberc. Lung Dis. 2002; 6(8):686–692.

14. Persson M, Engström G, Björkbacka H, Hedblad B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. Atherosclerosis. 2012; 220(2): 502–505.

15. Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. Nature reviews. Molecular cell biology 2002; 3: 932-943.

16. Alfano D, Franco P, Vocca I, Gambi N, Pisa V, Mancini A, Caputi M, Carriero MV, Iaccarino I, Stoppelli MP. The urokinase plasminogen activator and its receptor: role in cell growth and apoptosis. Thrombosis and haemostasis 2005; 93: 205-211.

17. Ji X, Jia L, Jia J, Qi L. Genetic association of urokinase-type plasminogenactivator gene rs2227564 site polymorphism with sporadic Alzheimer's disease inthe Han Chinesepopulation. Neural regeneration research 2012; 7(30): 2377-2383.

18. Nielsen J, Røge R, Pristed SG, Viuff AG, Ullum H, Thørner LW, Werge T, Vang T. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels in Patients With Schizophrenia. Schizophr Bull 2014; 41(3): 764-771.

19. Genc A, Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Tasdemir A, Genc ES, Akkus M, Emul M. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in male patients with acute exacerbation of schizophrenia. Psychiatry research 2016; 236: 179-181.

20. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000, Köroğlu E (çeviri ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007; Duygudurum bozuklukları: 489-615.

21. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5), tanı ölçütleri başvuru elkitabından, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013; İkiuçlu (bipolar) ve İlişkili Bozukluklar: 63-91.

22. Işık E. İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar: Işık E. Işık U. Işık Y (ed.). Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Rotatıp, Ankara, 2013, 325-382.

23. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock, Davranış Bilimleri/ Klinik Psikiyatri. Bozkurt A(Çeviri Ed.), Ankara: Güneş Kitapevi; 2016. s. 347-386.

24. Akarsu S, Erdem M, Bolu A, Günay H, Garip B, Ak M, Zincir S. Bipolar bozuklukta cinsiyete göre klinik ve sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması. Gülhane Tıp Dergisi 2012; 54: 279-283.

25. Kennedy N, Murray RM. The clinical epidemiology of bipolar disorder: a 35-year incidence study in southeast London: In McDonald C, Schulze K, Murray RM, Tohen M (ed). Bipolar Disorder: The Upswing in Research and Treatment, 1st edition. Taylor and Francis in OX, UK, 2005: 1-8.

26. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64: 161-174.

27. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008, 337-427.

28. Akkaya, C, Deniz G, Cangür Ş, Kırlı S. Bipolar Bozukluk Hastalarının İlaç Kullanım Sürelerinin Sosyodemografik ve Hastalık Özellikleri ile İlişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi 2013; 24.

29. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biological psychiatry 2000; 48(6): 445-457.

30. Kaplan & Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H, Bozkurt A, (Çeviri Ed.) 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007; 2: 1559-1717.

31. Kay J, Tasman A. Mood Disorders: Bipolar (Manic–Depressive) Disorders. Essentials of Psychiatry. John Wiley & Sons, Ltd. 2006, 556-573.

32. Cervantes P, Gelber S, Kin FN. Circadian secretion of Cortisol in bipolar disorder. J Psych Neurosci 2001; 26: 411-416.

33. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Franco C, Pacchiarotti I, Vieta E. Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitarythyroid axis. Actas Espanolas de Psiquiatria 2010; 38(4): 223–228.

34. Arisoy Ö, Oral ET. Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araşrmalar: Bir Gözden Geçirme. Türk psikiyatri dergisi 2009; 20(3): 282-293.

35. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberger JI Jr, Goldin LR, Bunney WE Jr. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. Arch Gen Psychiatry 1982; 39(10):1157-1167.

36. Baytunca MB, Aydın R, Erermiş S. Bipolar bozukluğun genetik altyapısı. The Journal of Pediatric Research 2014; 1.2: 49-53.

37. Sourney D, Masat I, Mendlewicz J. Genetic of Bipolar Disorder. Acta Neuropsychiatrica 2000; 12: 65-68.

38. Curtis D, Vine AE, McQuillin A, Bass NJ, Pereira A, Kandaswamy R, Puri V. Case-case genome-wide association analysis shows markers differentially associated with schizophrenia and bipolar disorder and implicates calcium channel genes. Psychiatric genetics 2011; 21(1): 1-4.

39. Beitelshees AL, Navare H, Wang D, Gong Y, Wessel J, Moss JI, Schork NJ. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. Circulation. Cardiovascular genetics 2009; 2(4): 362-370.

40. Shirahata E, Iwasaki H, Takagi M, Lin C, Bennett V, Okamura Y, Hayasaka K. Ankyrin-G regulates inactivation gating of the neuronal sodium channel, Nav1. 6. Journal of neurophysiology 2006; 96(3): 1347-1357.

41. Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Yamamori H. The impact of a genome‐wide supported psychosis variant in the ZNF804A gene on memory function in schizophrenia. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics 2010; 153(8): 1459-1464.

42. Erkmen T, Şahin C, Arıcıoğlu F. Şizofreni'de İnflamatuvar Mekanizmaların Yeri. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences 2015; 5(2): :134-139.

43. Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH, Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric Disorders. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. Biological psychiatry 2008; 63(8): 809-815.

44. Canetta SE, Bao Y, Co MDT, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, Brown AS. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring. American Journal of Psychiatry 2014; 171(5): 557-563.

45. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. JAMA psychiatry 2013; 70(7): 677-685.

46. Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR, Goodwin GM, Andersen PK. Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. The British Journal of Psychiatry 2011; 199(1): 57-63.

47. Bülbül F, Savaş E , Savaş HA , Selek S, Kaya C. İkiuçlu ve Tek Uçlu Bozuklukta Lamotrijin Kullanımı: Geriye Dönük Bir Çalışma. Türkiye'de Psikiyatri 2005; 7: 88-90.

48. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. Journal of psychopharmacology 2009; 23(5): 574-591.

49. Sourial-Bassillious N, Rydelius PA, Aperia A, Aizman O. Glutamate-mediated calcium signaling: a potential target for lithium action. Neuroscience 2009;161(4): 1126-1134.

50. Savina TA, Balashova OA, Shchipakina TG. [Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II--a target for sodium valproate?]. Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni IM Sechenova/Rossiiskaia akademiia nauk 2006; 92(10):1260-1264.

51. De Bartolomeis A, Fiore G, Iasevoli F. Dopamine-glutamate interaction and antipsychotics mechanism of action: implication for new pharmacological strategies in psychosis. Current pharmaceutical design 2005; 11(27): 3561-3594.

52. Vahip S, Yazıcı O. Bipolar duygudurum bozuklukları sağaltım kılavuzu. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Ankara., 2003, 23-74.

53. Vahip S. İkiuçlu Duygudurum Bozukluğunda Depresif Epizot Sağaltımı. Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi 2000; 8: 13-19.

54. Çakır S, Özerdem A. İki uçlu bozuklukta psikoterapötik ve psikososyal sağaltımlar: sistematik bir gözden geçirme. Türk Psikiyatri Dergisi 2010; 21(2): 143-154.

55. Düzgün, N. İmmün sistemin tanıtımı. Available from: https://personel.omu.edu.tr/docs/ders_dokumanlari/1329_1307_305.pdf

56. Dantzer R. Innate immunity at the forefront of psychoneuroimmunology. Brain Behav Immun 2004; 18(1): 1-6.

57. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. Annu Rev Immunol 1997; 15: 675-705.

58. Camcıoğlu Y, Bağışıklık sistemi ve yetersizlikleri, İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum dizisi no:80, 2013.

59. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32(6):1355-1361.

60. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. New England Journal of Medicine 2000; 343(1): 37-49.

61. Kılıçturgay K. Sitokinler. İmmunoloji. 1.baskı. Güneş&Nobel kitapevleri; Bursa, 1997, 147-152.

62. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines: In Stites DP, Terr AI (Eds). Basic and Clinical Immunology .70th ed. Appleton & Lange. 1991, 78-85.

63. Halaris A, Leonard B.E (eds): İnflammation in Psychiatry. Mod Trends Pharmacopsychiatry. Basel, Karger, 2013, vol 28, pp. 1-19.

64. Capuron, L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. Pharmacology & therapeutics 2011; 130(2): 226-238.

65. Shatz CJ. MHC class I: an unexpected role in neuronal plasticity. Neuron 2009; 64(1): 40-45.

66. Kofler J, Wiley CA. Microglia: key innate immune cells of the brain. Toxicologic pathology 2011; 39(1): 103-114.

67. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduin J, Klein HC, Steiner J, Connor TJ, Harkin A, Versnel MA, Drexhage HA. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. J Leukoc Biol. 2012 Nov;92(5):959-975.

68. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. Glia 2001; 36(2): 180-190.

69. Muldoon LL, Alvarez JI, Begley DJ, Boado RJ, Del Zoppo GJ, Doolittle ND, Engelhardt B, Hallenbeck JM, Lonser RR, Ohlfest JR, Prat A, Scarpa M, Smeyne RJ, Drewes LR, Neuwelt EA. Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2013; 33(1): 13-21.

70. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. Immunol Rev. 2006; 213: 48-65.

71. Chen G, Reichlin S. Clearance of [125I]-tumor necrosis factor-alpha from the brain into the blood after intracerebroventricular injection in rats. Neuroimmunomodulation 2016; 5(5): 261–269.

72. David S. Neuroinflammation: new insights into beneficial and detrimental functions. John Wiley & Sons, 2015, 1-15.

73. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry 2000; 157(5): 683-694.

74. Kim YK, Lee SW, Kim SH, Shim SH, Han SW, Choi SH, Lee BH. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32(2):356-361.

75. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. J Affect Disord 2012; 136: 386-392.

76. Sözeri-Varma, G. Major Depresif Bozuklukta Nöroinflamatuar Hipotez. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2014; 6(1): 1-9.

77. Prickaerts J, Moechars D, Cryns K, Lenaerts I, van Craenendonck H, Goris I, Daneels G, Bouwknecht JA, Steckler T. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3beta: a putative model of hyperactivity and mania. J Neurosci 2006; 26(35): 9022-9029.

78. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep 2012; 14(6): 667-675.

79. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2009; 12(4): 447-458.

80. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 2008; 33(1): 110-133.

81. Roda Â, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. Trends in psychiatry and psychotherapy 2015; 37(1): 03-11.

82. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kunz M, Gomes FA, Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. J Psychiatr Res. 2011; 45(8): 995-1004.

83. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. Neurosci Lett. 2009; 466: 139-143.

84. Soares JC, Kochunov P, Monkul ES, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Lancaster J, Fox P. Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry. Neuroreport. 2005; 16(6): 541-544.

85. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2002; 159(11): 1841-1847.

86. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2007; 62(8): 894-900.

87. Beyer JL, Krishnam KR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. Bipolar Disord. 2002; 4: 89-104.

88. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, Zarate CA. The underlying neurobiology of bipolar disorder. World Psychiatry 2003; 2(3): 136-146.

89. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2001; 49(9): 741-52.

90. Manji HK, Duman RS. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. Psychopharmacol Bull 2001; 35(2): 5-49.

91. Rajkowska G. Depression: what we can learn from postmortem studies. Neuroscientist 2003; 9(4): 273-84.

92. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. Bipolar Disord. 2010; 12(6): 638-646.

93. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA, Drexhage HA. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. Eur Neuropsychopharmacol. 2007; 17(6-7): 394-399.

94. Valvassori SS, Tonin PT, Varela RB, Carvalho AF, Mariot E, Amboni RT, Bianchini G, Andersen ML, Quevedo J. Lithium modulates the production of peripheral and cerebral cytokines in an animal model of mania induced by dextroamphetamine. Bipolar Disord. 2015; 17(5): 507-517.

95. Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavón L. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. Bipolar Disord. 2007; 9(6): 596-602.

96. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. J Affect Disord 2007; 104(1-3): 91-5.

97. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. Neuropsychobiology. 2012; 66(3): 193-198.

98. Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, Leu SJ. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. Biol Psychiatry. 1999; 45(8): 989-994.

99. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, Landén M, Engberg G. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1ß in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 2011; 36(2): 114-118.

100. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. J Affect Disord. 2010 Nov; 126(3): 458-462.

101. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. Bipolar Disord 2006; 8(2): 103-16.

102. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. Brain Behav Immun. 2011; 25(2): 181-213.

103. McCoy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. J Neuroinflammation. 2008; 5: 45.

104. Seilhean D, Kobayashi K, He Y, Uchihara T, Rosenblum O, Katlama C, Bricaire F, Duyckaerts C, Hauw JJ. Tumor necrosis factor-alpha, microglia and astrocytes in AIDS dementia complex. Acta Neuropathol. 1997; 93(5): 508-517.

105. Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. Med Gen Med 2006; 8(2): 25.

106. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, Benjamin EJ, Au R, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. Neurology. 2007; 68(22): 1902-1908.

107. Watkins CC, Sawa A, Pomper MG. Glia and immune cell signaling in bipolar disorder: insights from neuropharmacology and molecular imaging to clinical application. Transl Psychiatry. 2014; 4: e350.

108. Jacobsen JP, Mork A .The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels. Brain Res 2004; 1024: 183–192.

109. Nahman S, Belmaker RH, Azab AN. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells. Innate Immun 2012; 18: 447–458.

110. Chen PS, Wang CC, Bortner CD, Peng GS, Wu X, Pang H, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS. Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity. Neuroscience. 2007; 149(1): 203-212.

111. Rao JS, Bazinet RP, Rapoport SI, Lee HJ. Chronic treatment of rats with sodium valproate downregulates frontal cortex NF-kappaB DNA binding activity and COX-2 mRNA. Bipolar Disord. 2007; 9(5): 513-520.

112. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, Munzer A, Kirkby KC, Bauer K, Sack U. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. J Psychiatr Res. 2013; 47(11): 1751-1759.

113. Knijff EM, Breunis MN, Kupka RW, de Wit HJ, Ruwhof C, Akkerhuis GW, Nolen WA, Drexhage HA. An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. Bipolar Disord. 2007; 9(7): 743-753.

114. Kargar M, Yousefi A, Mojtahedzadeh M, Akhondzadeh S, Artounian V, Abdollahi A, Ahmadvand A, Ghaeli P. Effects of celecoxib on inflammatory markers in bipolar patients undergoing electroconvulsive therapy: a placebo-controlled, double-blind, randomised study. Swiss Med Wkly. 2014; 144: w13880.

115. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, Bowden CL, Soares JC. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Hum Psychopharmacol. 2008; 23(2): 87-94.

116. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010; 11(1): 23-36.

117. Wu F, Catano M, Echeverry R, Torre E, Haile WB, An J, Chen C, Cheng L, Nicholson A, Tong FC, Park J, Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator promotes dendritic spine recovery and improves neurological outcome following ischemic stroke. J Neurosci. 2014; 34(43): 14219-14232.

118. Wei Y, Lukashev M, Simon DI, Bodary SC, Rosenberg S, Doyle MV, Chapman HA. Regulation of integrin function by the urokinase receptor. Science. 1996; 273(5281): 1551-1555.

119. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell. 2002; 110(6): 673-87.

120. Merino P, Diaz A, Jeanneret V, Wu F, Torre E, Cheng L, Yepes M. Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) Binding to the uPA Receptor (uPAR) Promotes Axonal Regeneration in the Central Nervous System. J Biol Chem. 2016; pii: jbc.M116.

121. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133: 429-435.

122. Karadağ F, Oral T, Yalçin FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13: 107-114.

123. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmokoloji Dergisi 1996; 4: 251–259.

124. Pijl H, Meinders AE. Body weight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. Drug Safety 1996; 14: 329-334

125. McArdle WB, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology – Energy, nutrition and human performance. Fifth Edition. Lippincott, Williams and Wilkins 2001.

126. İbiloğlu AO, Çayköylü A. Bipolar-I, bipolar-II ve majör depresif bozuklukta ayrışan sosyodemografik, klinik ve mizaç özellikleri. Turk Psikiyatri Derg 2011; 22: 159-165.

127. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, Kurt E. Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2012; 22(1): 31-42.

128. Karababa İF, Çiçek E, Çiçek İE, Kayhan F, Aşkın R. Bipolar–I bozukluğu olan hastalarda klinik özellikler ile hastalığın seyri arasındaki ilişki. Selçuk Tıp Dergisi 2012; 28: 9-12.

129. Powell EM, Campbell DB, Stanwood GD, Davis C, Noebels JL, Levitt P. Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. J. Neurosci. 2003; 23: 622-631.

130. Lahtinen L, Lukasiuk K, Pitkänen A. Increased expression and activity of urokinase-type plasminogen activator during epileptogenesis. Eur. J. Neurosci. 2006; 24: 1935-1945.

131. Shao L, Golbaz K, Honer WG, Beasley CL. Deficits in axon‐associated proteins in prefrontal white matter in bipolar disorder but not schizophrenia. Bipolar disorders 2016; 18(4): 342-351.

132. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, Petersen J, Pielak T, Møller LN, Jeppesen J, Lyngbaek S, Fenger M, Olsen MH, Hildebrandt PR, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Haugaard SB. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. J Intern Med. 2010; 268(3): 296-308.

133. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. SuPAR as a prognostic biomarker in sepsis. BMC Medicine 2012; 10:2.

134. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, Yagmur E, Zimmermann H, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. Crit Care 2011; 15(1): R63.

135. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2015; 76(2): 142-150.

136. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. J Neurosci. 2009; 29: 12764-12767.

137. Agarwal SK, Marshall GD Jr. Perimenstrual alterations in type-1/type-2 cytokine balance of normal women. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 222-228.

138. Laan M, Qvarfordt I, Riise GC, Anderson BA, Larsson S, Linden A. Increased levels of interleukin-16 in the airways of tobacco smokers: relationship with peripheral blood T lymphocytes. Thorax 1999; 54: 911-916.

139. Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, Wilson PW, Dallal GE, Dinarello CA. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 1998; 53(1): M20-M26.

8. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

K - Q TSE-ISO-EN 9000

BAŞVURU BİLGİLERİ					
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik-Depresif-Ötimik Dönemlerde Serum Çözünebilir Ürokinaz-tip Plazminojen Aktivatör Reseptör (supar) Düzeyleri**			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	**2015/167**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç.Dr.Nesrin Karamustafaoğlu,Ast.Dr.Pelin Ünalan,Ast.Dr.Tevfik Kalelioğlu**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Psikiyatri**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi**			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer ise belirtiniz:Prospektif Çalışması			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.08.2015	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	27.08.2015	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	27.08.2015	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Bütçe Yardımcı araştırmacı Ast.Dr.Pelin Ünalan tarafından karşılanacaktır
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No:2015/14/16	**Tarih: 31.08.2015**
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına **bütçe desteğinin onayının alındıktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna** toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

BEAH KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL	Anesteziyoloji	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Hastalıkları	BEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Ayşe KAVAK	Dermatoloji	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Fatma Tülin KAYHAN	K.B.B.	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Özlem KAPTANOĞULLARI	İç Hastalıkları	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Osman KARAKAYA	Kardiyoloji	BEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Ufuk EMEKLİ	Plastik Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Gülsüm Nurhan İNCE	Halk Sağlığı	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz. Dr. Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Abdülbaki KUMBASAR	İç Hastalıkları	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Can ÇELİK	Biyomedikal	Dijimed Bil.Çöz.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Rana KONYALIOĞLU	Biyoistatistik	ARK İst. Danış.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Selim ÖZDEMİR	Eğitim Görevlisi	Şükrü Balcı MYO	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

EK 2 – BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir. Formda anlamadığınız ifadeler varsa çalışmada yer alan doktorlara sorarak bilgi edininiz.

Çalışmanın adı "Bipolar Bozukluk Manik-Depresif-Ötimik Dönemlerde Serum Çözünebilir Ürokinaz-tip Plazminojen Aktivatör Reseptör(suPAR) Düzeyleri" dir. Bu çalışmanın amacı, Bipolar Bozukluk manik-depresif-ötimik dönem tanısı almış hastalarda serum çözünebilir ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör(suPAR) düzeylerindeki değişimin incelenmesidir.

Bu araştırmada size hastanede yattığınız süre içerisinde kan tetkikleri yapılacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki muayene ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.Bu araştırmaya katılacak gönüllü sayısı en az 160 kişidir.

Bu araştırmanın tedaviniz için öngörülen ek şimdilik bir yararı yoktur ve tedavinizin seyrinin değişeceği beklenmemelidir. Ancak bu araştırmanın sonuçları, bu konudaki araştırmalar arttıkça bu hastalıktaki sorunların ve rahatsızlıkların saptanmasına ve tedavilerine yardımcı olabilir.

Bu araştırma sizin için herhangi bir risk içermemektedir. Kan alma işlemi ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı herhangi bir ilaç/besinler yoktur. Uygulanan tedavi şemasını yerine getirmemeniz, bizim müdahalelerimiz haricinde herhangi bir yan etkiye maruz kalmanız durumunda doktorunuz sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışma ile ilgili herhangi bir olumsuzluk durumunda Dr.Pelin Ünalan'a 05058381244 numaralı telefondan ulaşabilir, uygulama süresi boyunca zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda, araştırma hakkında ek bilgiler almak ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için yine aynı araştırmacı doktor ile iletişime geçebilirsiniz. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırıcının

Adı-Soyadı:

Tarih ve İmza:

Onam alma işleminin başından sonuna kadar yer alan kuruluş görevlisinin

Adı-Soyadı:

Görevi:

Tarih ve İmza:

EK 3 – SOSYODEMOGRAFİK VERİ ve KLİNİK TAKİP FORMU

Dosya No:
Yatış Tarihi:
Yatış epizodu:
Yatışta psikotik özellik 1)yok 2)var

Oturduğu yer: a)İstanbul b) Şehir dışı

1. **Adı- Soyadı:**
2. **Cinsiyet:**
3. **Yaş:**
4. **Doğum Yeri:**
5. **Yaşadığı Yer:** a) Köy b) İlçe c) Şehir içi
6. **Adres:**
7. **Telefon:**
8. **Medeni Durum:** a) Evli b) Bekar c) Boşanmış d) Dul e) diğer
9. **Çocuk:** a) Var (sayısı……) b) Yok
10. **Birlikte Yaşadığı Kişiler:** a) Anne-baba b) Eş+çocuk c) Sadece eş d) Sadece çocuklar e)Arkadaş f)Partner g)Yalnız h) Kardeş i) Akraba
11. **Eğitim Durumu:** a) Yok b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite
12. **Çalışabilirlik:** a) Çalışıyor/öğrenci b) Emekli (malulen……./emekli……..) c) İşsiz d) Çalışamıyor
13. **Sosyal Güvence:** a) Var (……) b) Yok
14. **Aşağıda kodlanmış hastalıkların akrabalarda varlık durumu:** 1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4)Distimi 5) Siklotimi 6) Alkol Kullanımı 7) PAM Kullanımı 8) İntihar girişimi 9) Anksiyete bozukluğu 10) Yeme bozukluğu 11) Diğer

1° akrabalar: Anne (……/……) Baba (……../……..)

Erkek kardeş (……../……) Kız kardeş (……/……)

Oğlu (……/……) Kızı (……/…….)

2° akrabalar: (……:……) (……..:……..)

(……..:……)

15. Alışkanlıklar, miktar ve süresi: a) Sigara (,)

b) Alkol (,) c) PAM (,) d) Yok

16. Bilinen sürekli hastalık: a) Yok b) Psikiyatrik (……..)

c) Tıbbi (……..)

17. Sürekli tıbbi İlaç Kullanımı: a) Yok b) Var (……)

18. Psikiyatrik hastalık süresi:

19. Başlangıç yaşı: ……..

20. İlk hastalık epizodu: a) Mani b) Depresyon c) Karma epizod

d) Hipomani e)Distimi f) Ayırt edilemedi

(açıklayınız……..)

21. Ortaya çıkışta yaşam olayı: a) Yok b) Var (……..)

c) Yetersiz bilgi

22. İlk tedavi yaşı: ……..

23. Toplam epizod sayısı:…… a) Mani……. b) Depresyon…….. c)Mikst……

d) Hipomani……

24. Ortalama epizod süresi: ……..

25. Epizodlar arası tam düzelme: a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi

26. Sıklık: Yılda …… epizod

27. Toplam hastaneye yatış: ……..

28. Kronik gidiş (2 yıl<epizod): a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi

29. Hızlı döngülülük: a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi

30. Antidepresan ile kayma: a) Yok b) Var (Antidepresan ismi……..)

c) Yetersiz bilgi

31. Mevsimsel özellik: a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi

32. Katatonik özellik: a) Yok b) Var

33. Psikotik özellik (en az bir atakta): a)Yok b) Var (varsanı……..hezeyan…….)

34. Psikotik bulguların duygudurum ile ilişkisi: a) D.uyumlu b) D.uyumsuz

35. Adli/şiddet öyküsü: a) Yok b) Var (……...)

36. İntihar öyküsü: a) Yok b) Var

37. İntihar girişimi varsa sayısı: ……..

38. İntihar girişimi varsa şekli: a) Ası b) İlaç c) Kesici alet

d) Ateşli silah e) Araç önüne atlama

f) Yüksekten atlama g) Diğer

39. Hastaneye yatışından önce almakta olduğu sağaltım: a) Yok b) Var

40. Hastaneye yatıştan kaç gün önce ilaç kullanımını bırakmış:….

41. Sağaltıma Uyumu: a) Yok b) İyi c) Kısmen

42. Koruma altında epizod varlığı: a) Yok b) Var (sayısı, türü

….....)

43. Halen almakta olduğu tedavi: 1) ……(…....mg) 2) ……(…….mg)

3)……. (…….mg) 4) …….. (……mg) 5) ……(…….mg)

44. Aynı ilaçları aldığı süre toplamı:……(hafta) (özellikle ötimik hastalar için)

45. Ötimik ise ne zamandan beri:……..(hafta)

46. Young-Mani Ölçeği: 1.ölçüm: ……. 2. ölçüm: ……...

Ham-D Ölçeği : 1.ölçüm: ……. 2. ölçüm: ……...

47. Boy(cm): **Kilo:** **BMI:** **Bel Çevresi:** **Sistolik TA:**

Diastolik TA:

	BAZAL DEĞERLER		BAZAL DEĞERLER
SuPAR		**Üre**	
AKŞ		**Kreatinin**	
T. Kolesterol		**AST**	
LDL-Kolesterol		**ALT**	
HDL-Kolesterol		**Hb**	
Trigliserid		**Htc**	
Na+		**Plt**	
K+		**WBC**	
Cl-		**Sedimentasyon**	
Ca++		**CRP**	
Albumin		**sT3, sT4, TSH**	
Nötrofil		**HbA1c**	
Lenfosit		**MPV**	

EK 4 – YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılınan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali

3. Yükselmiş; yersiz şakacılık

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme

2. Canlılık; jestlerde artış

3. Artmış enerji; zaman zamanhiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden

belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık

atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

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

4. Tehdide varacak derecede talepkar

6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç

8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

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

3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj

4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

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

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

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

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

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK 5 – HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		.....