



GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

İKİUÇLU BOZUKLUKTA TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ GENİ POLİMORFİZMİ: BİR ÖN ÇALIŞMA

TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat Eren ÖZEN

Aralık - 2004

**İKİÜÇLÜ BOZUKLUKTA TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ GENİ POLİMORFİZMİ:
BİR ÖN ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Murat Eren ÖZEN**

Aralık - 2004

ÖZ**İKİÜÇLÜ BOZUKLUKTA TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ GENİ POLİMORFİZMİ:
BİR ÖN ÇALIŞMA****ÖZEN, Murat Eren**

Uzmanlık Tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Haluk A. SAVAŞ

Aralık 2004, 43 sayfa

İkiüçlü bozukluk (İB), etiyojisinde genetik yatkınlığın esas etken olduğu düşünölen, daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlayan tekrarlayan hecmelerle seyreden kronik gidişli bir bozukluktur. Hastalık, hecmeler sırasında kişinin biliş, düşünme, algılama, duygulanım, yargılama, çevre ile uyum sağlama ve davranışların düzenlenmesi gibi temel merkezi sinir sistemi işlevlerini bozabilmektedir. Çeşitli klinik görünömlerle ortaya çıkabilir. Kadın ve erkekte eşit olarak, toplumda yaklaşık yaşam boyu % 0,5 ile %1,5 sıklıkta görülür.

Uzun süre, depresyon da dahil duygudurum bozuklukları, migren, obsesif kompulsif bozukluk, obezite, gibi birçok hastalık psikolojik zorlanmalara bağlanmıştır. Günümüzde, yapılan çalışmalar sonucunda, serotonin başta olmak üzere nörotransmitterlerin bu hastalıklarda rol oynadığı tespit edilmiştir. Serotonin göreceli olarak basit kimyasal yapısına karşın biyolojik sistemlerde karmaşık bir rol oynamaktadır. Serotonin seviyesindeki dengesizlikler birçok hastalığa yol açar.

Moleküler genetikteki son yıllardaki gelişmelerle ikiüçlü bozukluğun genetik kökeninin anlaşılmasında önemli bilgiler elde edilmiş ve araştırmacılara ileriye dönük yeni ümitler vermiştir. İB ile ilişkilendirilmiş birçok kromozomal bozukluk, gen lokusu ve anormallikleri bildirilmiştir. Ancak çalışmaların tamamı birbirini destekler nitelikte değildir.

Triptofan Hidroksilaz (TPH) enzimi serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) oluşumunda ilk basamağı katalizleyen enzimdir. Beyin ve beyin omurilik sıvısı (BOS) serotonin etkinliği ve düzeyi TPH genindeki polimorfizmden doğrudan

etkilenmektedir, TPH etkinliği de serotonin sentezini belirlemektedir. TPH genindeki polimorfizmin psikiyatrik hastalıklara etkisi de çalışılmıştır.

Bu alışmada (TPH gen polimorfizminin bazı psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğunun iddia edilmesi, serotoninin TPH geninin beyne ve beyindeki nörotransmitter monoaminlere etkisi ve ikiuçlu hastalarda BOS serotonin düzeyi ile ilgili çalışmaları göz önüne alarak) Türk toplumunda ilk kez ikiuçlu hastalar ve sağlıklı kontrol örneklerinde TPH geni /C polimorfizminin; A ve C allellerinin; AA, AC ve CC genotiplerinin sıklık ve dağılımını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla 116 İB hastası ve 150 sağlıklı kontrolde TPH A218C polimorfizmi dağılımını araştırdık. Kadın hastalarda AA genotipinin kadın kontrol vakalarına göre daha yüksek oranda görülmesi çalışmamızın en önemli bulgusudur. Hasta ve kontrol grupları arasında ne genotip ne de allel dağılımı farkı mevcut değildir.

Biz bu çalışmada TPH geni A218C polimorfizmi dağılımının hasta olan ve olmayan kadınlar arasında farklı olarak ortaya çıktığını bildiriyor ve bunun ikiuçlu bozukluğun erkek ve kadınlarda farklı klinik görünüm ve seyirin olası nedenlerinden biri olabileceği ile açıklıyoruz.

Sonuç olarak İB ile TPH geni A218C polimorfizmi ilişkisi birçok açıdan yeni incelemelere açıktır. Daha fazla sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak bağımsız örneklerde çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalığın fenotipik alt tipleri üzerinde odaklanma genetik olarak daha homojen gruplarda çalışma imkanı verecek ve karmaşık bir hastalıktaki genleri daha yüksek bir güçle saptama imkanı sunacaktır. TPH geni polimorfizmi açısından olası önemli alt tipler, intihar davranışı olan/olmayan ikiuçlu bozukluk, erken/geç başlangıçlı, hızlı döngülü, lityuma cevap veren/vermeyen ikiuçlu hastalıktır. Ayrıca hastalığın klinik grm ve belirtiler, seyre ilişkin veriler (atak sayısı ve tip vs.) ile bu genin ilişkisine dair çalışmalar yeni ufuklar açabilir.

Anahtar Kelimeler: İkiuçlu bozukluk, triptofan hidrosilaz, gen, polimorfizm, cinsiyet

ABSTRACT
TRYPTOPHAN HYDROXYLASE GENE POLYMORPHISM IN BIPOLAR
DISORDER: A PILOT STUDY

ÖZEN, Murat Eren

Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Haluk A. SAVAŞ

December 2004, 43 pages

Bipolar disorder (BD), mostly beginning in the late adolescence and early adulthood and with recurrent episodes during chronic illness course, genetic susceptibility is thought to play major role in the etiology. During the episodes, main functions of central nervous system as cognition, thinking, perception, affect, judgement, adjustment, and behaviour coordination may be derailed. BD may manifest in various clinical forms. It is seen in similar frequencies in both gender and lifetime prevalence is between 0,5 % and 1,5 %.

For long time, many illnesses including depression, mood disorders, migraine, obsessive compulsive disorder, obesity are thought to be caused by psychological stress. However, results of the recent studies increasingly detected role of the neurotransmitters, mainly serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT). Although relatively simple chemical structure, serotonin plays a complex role in biologic systems. Balance problems in serotonin levels may lead to many illnesses.

Advances within the molecular genetics acquired important data came out about the genetic etiology of BD and gave promises for researchers. Many chromosomal disorders, gene loci and anomalies associated with BD are reported. But, most of the studies lacking replication of the results.

Tryptophan hydroxylase (TPH), is the main enzyme catalyzing the first step in the formation and amount of serotonin. For this reason, brain and CSF activity and level of serotonin directly influenced by the polymorphisms in TPH gene.

Asserting the association of TPH gene polymorphism with some psychiatric disorders, considering the studies about serotonin's effect on TPH gene brain and the neurotransmitter monoamines and studies concerning the level of CSF serotonin in BD patients, for the first time in Turkish population we

aimed to investigate distribution of TPH gene A/C polymorphism; A and C alleles; AA, AC ve CC genotypes in BD patients and healthy control subjects. For this purpose, in our study, we have investigated the distribution of TPH A218C polymorphism in 116 BD and 150 healthy control subjects. In female patients, AA genotype is found to be higher than the female controls. Among subjects and controls there was no difference neither for genotype nor for allelic distribution. Also, no difference was detected allele and genotype distribution for gender among patient groups.

As a result, TPH gene A218C polymorphism distribution is found different among female patients and female controls. Depending on this finding, we report one of the possible reasons for different course and clinical presentation of the disease in male and female Bipolar patients.

In conclusion, association of BD and TPH gene A218C polymorphism, in different views, need to be detected in new researchs. In advancing years studies with independent sample groups containing more patients are needed. Focusing on phenotypic subtypes of the disorder, will give the possibility of studying in genetically homogenous groups and the genes in a complex disorder will be strongly detected. Possible important subtypes include BD with and without suicidal behaviour, BD with early/late beginning, rapid cycling, responding/nonresponding to lithium. Moreover, clinical presentation and signs, data concerning course (number of episodes and type etc.) of the disorder and researchs including the relation of the gene may give rise to new horizons.

Key Words: Bipolar disorder, tryptophan hydroxylase, gene, polymorphism, gender

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimini paylaşan, tüm emeğini benim için harcayan sayın Doç. Dr. Haluk A. Savaş'a, uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik olarak bu bilimi öğreten hocalarım sayın Doç. Dr. Hamdi Tutkun, sayın Doç. Dr. Hasan Herken, sayın Doç. Dr. Salih Zoroğlu'na, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen başta eşim Dr. Bengü Özen olmak üzere aileme ve paylaşımları için çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Murat Eren ÖZEN

KISALTMALAR

5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit

5-HT: Serotonin (5-hidroksitriptamin)

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme)

BD: Bipolar Disorder (İkiuçlu Bozukluk)

BDNF: Beyin kökenli nörotrofik etmen (Brain derived neurotropic factor)

BTA: Başka Türlü Adlandırılmayan

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CSF: Central Spinal Fluid (Beyin Omurilik Sıvısı)

COMT: Katekol-O-Metil Transferaz

DSM IV: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 4. Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV).

HLA: Human Lökosit Antijeni

HTTLPR: (Serotonin Taşıyıcı Gen Promoter Serotonin Transporter Gene Promoter)

İB: İkiuçlu bozukluk

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PCR: Polimeraz Zincir Tepkimesi (Polymerase Chain Reaction)

RFLP: Restriksiyon Enzimi Parça Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism)

SERT: Serotonin taşıyıcı geni (Serotonin Transporter Gene)

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotid Polimorphism)

TPH: Triptofan Hidroksilaz

VNTR: Değişken Sayıda Ardışık Tekrar (Variable Number of Tandem Repeat)

TABLO

Tablo 1. İB ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı	26
Tablo 2. İB ve kontrol örneklerinde genotip dağılımı	26
Tablo 3. İB ve kontrol grubunda A ve C allellerinin dağılımı	27
Tablo 4. Hasta grubunda genotiplere göre eğitim dağılımı	27
Tablo 5. Hasta ve kontrollerde C alleli içeren-içermeyenlerin dağılımı	28
Tablo 6. Hasta ve kontrollerde A alleli içeren-içermeyenlerin dağılımı	28
Tablo 7. Erkek hasta ve erkek kontrollerde genotip dağılımı	29
Tablo 8. Kadın hasta ve kadın kontrollerde genotip dağılımı	29
Tablo 9. Hastalarda genotipe göre bazı parametrelerin karşılaştırılması	30
Tablo10. Hasta gruplarında A alleli içeren-içermeyenlerin dağılımı	30
Tablo 11. Hasta gruplarında C alleli içeren-içermeyenlerin dağılımı	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serotonin sentezinde TPH'ın rolü	20
---	----

İÇİNDEKİLER

ÖZ	I
ABSTRACT	III
ÖNSÖZ	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2. 1. İKİUÇLU BOZUKLUK	4
2. 2. İKİUÇLU BOZUKLUK KLİNİK ŞEKİLLERİ	5
2. 3. İKİUÇLU BOZUKLUK EPİDEMİYOLOJİSİ	6
2. 4. İKİUÇLU BOZUKLUĞUN OLUMSUZ SONUÇLARI	8
3. İKİUÇLU BOZUKLUKLAR İÇİN DSM IV-TR TANI ÖLÇÜTLERİ	8
3. 1. İkiuçlu I Bozukluğu	8
3. 1. 1. İkiuçlu I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri	9
3. 1. 2. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri	9
3. 1. 3. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri	10
3. 1. 4. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri	11
3. 1. 5. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı Ölçütleri	11
3. 1. 6. İkiuçlu I Bozukluğu, Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri	12
4. İKİUÇLU BOZUKLUKTA GENETİK ETKENLER	13
4. 1. AİLE ÇALIŞMALARI	13
4. 2. İKİZ ÇALIŞMALARI	13
4. 3. EVLATLIK ÇALIŞMALARI	13
4. 4. BAĞLANTI (LINKAGE) ÇALIŞMALARI	14
4. 5. KROMOZOM ÇALIŞMALARI	14
4. 5. 1. Serotonin Taşıyıcı İle İlgili Çalışmalar	15
4. 5. 2. ACE Gen Çalışmaları	15
4. 5. 3. Triptofan Hidroksilaz Geni Çalışmaları	15

4. 5. 4. 18. Kromozomla İlgili Çalışmalar	15
4. 5. 5. 3, 5, 6, 12, 16, 21. Kromozomlarla İlgili Çalışmalar	15
4. 5. 6. Antisipasyon Fenomeni	16
4. 5. 7. Gen ve Çevre Etkileşimiyle İlgili Modeller	16
4. 5. 8. İntihar İle İlgili Genetik Çalışmalar	16
4. 5. 9. Sonuç	17
5. GENETİK POLİMORFİZM ÇALIŞMALARI (ASSOCIATION)	17
5. 1. Polimorfizmin tanımı	17
5. 2. Polimorfizm çeşitleri ve tıpta kullanım alanları	17
6. SEROTONİN BİYOSENTEZİ VE METABOLİZMASI	19
6. 1. Triptofan Hidroksilaz (TPH) Enzimi ve Genel Özellikleri	19
6. 2. Triptofan Hidroksilaz'ın Genetik Özellikleri ve Polimorfizmleri	21
7. GEREÇ VE YÖNTEM	23
7. 1. YÖNTEM	23
7. 1. 1. Genetik parametrelerin çalışılması	23
7. 1. 2. İstatistiksel Analiz	25
8. BULGULAR	26
9. TARTIŞMA	31
10. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
11. KAYNAKLAR	35

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İkiüçlü bozukluk (İB), etiyojisinde genetik yatkınlığın esas etken olduğu düşünölen, daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlayan tekrarlayan hecmelerle seyreden kronik gidişli bir bozukluktur. Hastalık, hecmeler sırasında kişinin biliş, düşünme, algılama, duygulanım, yargılama, çevre ile uyum sağlama ve davranışların düzenlenmesi gibi temel merkezi sinir sistemi işlevlerini bozabilmektedir. Çeşitli klinik görünömlerle ortaya çıkabilir. Kadın ve erkekte eşit olarak, toplumda yaklaşık yaşam boyu %0,5 ile %1,5 sıklıkta görülür (1).

İB, eski tarihlerden beri dikkati üzerine çekmiş, nedeni merak edilegelmiştir. Bu yönde özellikle 19. yüzyıl ortalarından sonra araştırmalar yapılmış ve kayda değer bilgiler elde edilmiştir. Varılan son nokta beynin yapısal ve işlevsel bozukluğunun en önemli etken olduğu yargısıdır. Beyin biyokimyası ve metabolizması üzerindeki çalışmalardan çok önemli bilgiler elde edilmiş ve bu noktadan hareketle geliştirilen ilaçlarla belirtilerde belirgin azalma ve hastaların yaşam kalitesinde önemli faydalar sağlanmıştır (2).

Bozukluğun etiyojisinde, enfeksiyöz ajanlar, doğum travmaları, çevresel etkenlerin etkili olduğu öne sürölse de temelde bir genetik yatkınlığın olduğu kabul edilmektedir (3).

Aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları sonucunda hastaların biyolojik akrabalarında anlamlı hastalık risk artışı bulunmuştur. Ancak genetik geçiş şekli halen tamamıyla açık olarak ortaya konabilmiş değildir. Daha çok birden fazla duyarlı genin etkisiyle yatkınlığın oluştuğu sonucuna varılmıştır (3).

Moleküler genetikteki son yıllardaki gelişmelerle ikiüçlü bozukluğun genetik kökeninin anlaşılmasında önemli bilgiler elde edilmiş ve araştırmacılara ileriye dönük yeni ümitler vermiştir. İB ile ilişkilendirilmiş birçok kromozomal bozukluk, gen lokusu ve anormallikleri bildirilmiştir. Ancak çalışmaların tamamı birbirini destekler nitelikte değildir (3, 4).

Triptofan Hidroksilaz (TPH) enzimi serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) oluşumunda ilk basamağı katalizleyen enzimdir. Farmakolojik olarak 5-HT en

aktif indol amindir. Bununla birlikte trombositlere ya da dokulara bağlandığında biyolojik aktivitesini hemen kaybeder. Triptofanın bulunabilirliği serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. Yani triptofan eksikliği oluşan durumlarda serotonin miktarı da azalmaktadır. Daha çok depresyon olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkili bulunmuştur. Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nde bulunur. Serotonin fonksiyonlarını yerine getiren, hepsi ayrı görevlere sahip 10 ayrı almaç (reseptör) tanımlanmıştır (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5HT_{1D}, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇). Serotonin bu almaçlar aracılığıyla; Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nın düzenlenmesi, uyku, analjezi, kalp damar sistemi, migren tipi baş ağrıları, gastrointestinal sistem ve damar düz kasları kasılması (tansiyon) trombosit kümelenmesi, ağrı ve bulantı refleksi gibi işlevlere katılmaktadır. Serotonerjik sistemin işlev bozukluğu ile ortaya çıkan klinik tablolar anatomik yerleşim ile de açıklanmaya çalışılmaktadır. Örneğin raphe bölgesinden prefrontal kortikal bölgeye uzanan serotonerjik nöronların işlev bozukluğu obsesif kompulsif bozukluğa, hipokampus ve limbik sisteme uzananların işlev bozukluğu panik bozukluğa, hipotalamusa uzananların işlev bozukluğu yeme bozukluklarına, beyin sapına uzanan nöronların işlev bozukluğunun uyku bozukluklarına neden olabileceği varsayılmaktadır. Uzun süre, depresyon da dahil duygudurum bozuklukları, migren, obsesif kompulsif bozukluk, obezite, gibi birçok hastalık psikolojik sebeplere bağlanmıştır. Günümüzde, yapılan çalışmalar sonucunda, serotonin başta olmak üzere nörotransmitterlerin bu hastalıklarda rol oynadığı tespit edilmiştir. Serotonin göreceli olarak basit kimyasal yapısına karşın biyolojik sistemlerde karmaşık bir rol oynamaktadır. Serotonin seviyesindeki dengesizlikler birçok hastalığa yol açar. Örneğin serotonin seviyesindeki artış iştahı azaltırken, düşük serotonin seviyeleri obsesif kompulsif bozukluğa neden olabilir. Yine serotonin eksikliğinin depresyon dahil duygudurum bozukluklarında anahtar rol oynadığı bulunmuştur. Depresyon hastalarında, serotonerjik hücre sayısının düşük olduğunu, belirli tipte serotonerjik almaçlarda eksiklik olduğunu ve dolayısıyla da BOS'da 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA)'in azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 6).

Beyin ve beyin omurilik sıvısı (BOS) serotonin etkinliği ve düzeyi TPH genindeki polimorfizmden doğrudan etkilenmektedir, TPH etkinliği de serotonin

sentezini belirlemektedir (5, 6). TPH genindeki polimorfizmin psikiyatrik hastalıklara etkisi de çalışılmıştır. TPH geninin ikiüçlü bozukluk (7, 8, 9), dürtüsel-öfkeli davranışlar (10), antidepresan tedaviyle aktivite değişikliği (11), intihar davranışı (12, 13, 14), şizofreni (15), nikotin bağımlılığı ve sigara içme davranışı (16) ve migren (17, 18) ile ilişkilendirme çalışmaları yapılmış olup, ikiüçlü bozukluk TPH geni ilişkilendirme çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir. Bellivier ve ark. (7) 'nın TPH geni allellerinin 152 ikiüçlü hasta ve 94 sağlıklı kontrolde kıyaslanması sonucunda; TPH geninin ikiüçlü bozukluğa yatkınlaştırıcı olmasına karşın intihara meyilde böyle bir eğilim olmadığı sonucuna varmıştır. Rietschel ve ark. (8) 95 ikiüçlü hasta grubunda A218C polimorfizminin bu hastalıkta sorumlu olmadığını bulmuşlardır. Serretti ve ark. (9) DSM IV tanı ölçütlerine uyan yatarak tedavi gören 1424 (major) psikoz hastasının (ikiüçlü bozukluk {n=627}, major depresyon {n=511}, şizofreni{n=210}, hezeyanlı bozukluk{n=48}, BTA [Başka Türü Adlandırılmayan] psikotik bozukluk {n=27}) 380 sağlıklı kontrole kıyasında TPH A218C gen varyantını araştırmıştır. TPH varyantı major psikozlar ile ilişkili bulunmazken ikiüçlü hastalarda TPH A/A genotipine aşırı bir meyil olduğu bulunmuştur. Semptomatoloji açısından TPH A218C geni varyantının farklılık göstermemesine rağmen TPH A genotipine sahip erkek hastalarda TPH C genotipine göre daha az depresif semptom eğilimi görülmüştür. En azından çalıştıkları kendi örnek grupları içinde TPH A218C varyantlarının psikozlar için temel duyarlılık etmeni olmadığını bildirmişler ancak TPH A içeren varyantların erkek hastalarda depresif semptomlara koruyucu bir faktör olabileceğini veya bu genotipin manik belirtileri ile giden bir duygudurum bozukluğu alttipi olabileceğini söylemiştir. Yaş, hastalığın başlangıç yaşı gibi farklılıklara yol açması muhtemel değişkenler gözlenen sonuçları etkilememiştir.

Biz de, TPH gen polimorfizminin bazı psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğunun iddia edilmesi, serotoninin TPH geninin beyne ve beyindeki nörotransmitter monoaminlere etkisi ve ikiüçlü hastalarda BOS serotonin düzeyi ile ilgili çalışmaları gözönüne alarak Türk toplumunda ilk kez ikiüçlü hastalar ve sağlıklı kontrol örneklerinde TPH geni A/C polimorfizminin; A ve C allellerinin; AA, AC ve CC genotiplerinin sıklık ve dağılımını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. İKİUÇLU BOZUKLUK

İB ("bipolar bozukluk" ya da daha önceki ismi ile "psikoz manik depresif") belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karışık hecmelerle giden ve bu hecmeler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği süregen seyirli ve hecmelerle seyreden bir duygulanım bozukluğudur (19).

Hastaların yaşamları süresince içine girdikleri tüm hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif, daha küçük bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır (20).

İki uçtaki hecmeleri oluşturan depresyon ve mani arasındaki ilişki 2000 yıldır bilinmektedir. Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren emosyonel bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen elem ve keder yönünde (disfori) ya da manik dönemde izlenen neşe tarzında bir artıştır (öfori) (21).

Mani belirtilerinin süre ve şiddet olarak daha hafif seyrettiği durumlar ise "hipomani" olarak adlandırılır (21).

Hem depresif hem de manik döneme ait belirtilerin bir arada bulunduğu karışık özellikli olgularda ise, tabloya neşeden çok irritabilite (huzursuzluk) hakim olup (disforik mani), bu tablolara da tipik görünümlü tablolar kadar sık rastlanmaktadır.

Manik ya da depresif hecmeler bir yıl içinde dörtten veya daha fazla izleniyorsa, bu duruma "Hızlı Döngülü İkiuçlu Bozukluk" adı verilmekte olup, bu tablolar kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (22).

2. 2. İKİÜÇLÜ BOZUKLUK KLİNİK ŞEKİLLERİ

İkiüçlü I bozukluk: Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir ya da daha fazla manik ya da karışık hecmelerle seyreden dönemler izlenir (tanı için manik hecmenin görülmesi gereklidir). Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir major depresif hecme izlenir (tanı için depresif hecmenin görülmesi şart değildir). Manik ya da depresif hecmeler, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı, ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. İkiüçlü I bozukluğa kadın ve erkeklerde benzer oranlarda rastlanır (23).

İkiüçlü II bozukluk: Geçmişte ya da şu anda bir ya da daha fazla major depresif hecme izlenmelidir ve en az bir hipomanik hecme bulunmalıdır. Duygudurum hecmeleri, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi ya da ilaç kötüye kullanımı, depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bu bozukluk, bazen "hipomanik hecmelerle giden tekrarlayıcı major depresif hecme" olarak da isimlendirilir. İkiüçlü II bozukluk, kadınlarda daha sık izlenir (24).

İB prevalansı: Amerika Birleşik Devletleri'nde ikiüçlü bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 1. 2- 2. 4 arasında bulunmuştur (24).

DSM IV sınıflandırmasında (1994) 4 tip İB yer almıştır; İkiüçlü I, İkiüçlü II, Siklotimi ve Başka Türlü Adlandırılmayan (BTA) İB. DSM IV antidepresan tedavinin yol açtığı manik nöbetleri "maddenin neden olduğu manik hecme" tanımı altında ayrıca ele alarak, bunları İkiüçlü I bozukluğunun içine dahil etmemiştir. Öte yandan karışık ve hipomanik hecmeler için de ayrı ölçütler getirmiştir (24).

DSM IV-TR sınıflandırması (2000) DSM IV'ten farklı olmayıp, burada yer alanlar;

I. İkiüçlü I ve İkiüçlü II bozukluk,

II. Siklotimik bozukluk,

III. Başka türlü adlandırılmayan (BTA) İB,

IV. ...'e bağlı duygudurum bozukluğu, (genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlıdır)

V. Başka türlü adlandırılmayan (BTA) duygudurum bozukluğu

Akiskal'ın İkiüçlü Bozukluk Alt tiplerini Sınıflandırması (2000) (21):

İkiüçlü I bozukluk: En az bir manik hecmenin varlığı gereklidir. İkiüçlü I hastalarda aşırı psikotik belirtiler ya da şizoaffektif varyantlar da izlenebilir.

İkiüçlü II bozukluk: Tekrarlayıcı kendiliğinden (spontan) hipomanik ve depresif hecmeler vardır. İkiüçlü II'nin de tekrarlayıcı kısa hipomani siklotimi ve depresyon atakları gibi çeşitli varyantları vardır.

Silik İB (soft bipolarity/pseudounipolar): Hipertimik mizaç ve ailede ikiüçlü öyküsü vardır.

İkiüçlü III bozukluk: Antidepresan ilaçlarla hipomanik nöbet izlenen depresif hastalardır. Bu ilaçları kullanan hastaların yaklaşık %10'u böyle hecmelerle karşılaşmaktadır.

Disforik mani: Mani belirtilerine, en az iki depresif belirti eşlik etmektedir.

Spontan hipomani: 1 -3 gün süren ve 4 günden kısa olan hipomanik ataklardır.

Tekuçlü depresyon: Hipomani, siklotimi, hipertimik bozukluk ya da ikiüçlü aile öyküsü olmayan depresif hastalardır.

2. 3. İKİÜÇLÜ BOZUKLUK EPİDEMİYOLOJİSİ

Epidemiyolojik araştırmalar, tüm duygudurum bozukluklarının 40 yaşın altında daha sık izlendiğini ortaya koymuştur. Major Depresif Bozukluk 20-40 yaş arasında başlarken, İB daha erken yaşta başlamakta olup, ortalama başlangıç yaşı 20 civarındadır. Kadın ve erkekte başlama yaşı önemli fark göstermemektedir (26, 27).

İkiüçlü bozukluğun yaşam boyu riski %0,5 ile %1,5 arasındadır. Hastaların %10'unda ilk hecme 50 yaşından sonra başlamaktadır. %20-30'unda ise ilk hecme 21 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (27).

Cinsiyet ve kültürel etkenlerin İB üzerine etkisi saptanmamıştır. Kadın/erkek oranı=1 olmasına rağmen, hecmeler cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin; erkeklerde ilk başlangıç hecmeleri daha çok manik olup, daha sonrasında da manik hecmeler kadınlara oranla daha siktir. Erkeklerde manik hecmeler daha sık, kadınlarda ise depresif hecmeler daha siktir. Kadınlar daha fazla karışık hecme yaşamaktadır (28).

Ailesinde ikiüçlü bozukluk olan hastalarda risk artarken, ayrı yaşayan ve boşanmış kişilerde risk ayrıca artmaktadır (27, 28).

Sosyoekonomik duruma ilişkin veriler kesin değildir. Kentlerin kenar mahallelerinde yaşayanlarda merkezi bölgelerde yaşayanlara göre risk daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanında, son yıllarda, daha çok şehirlerde ve üst sosyoekonomik düzeyde izlendiğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (28).

Erkek ikiüçlü hastalarda daha fazla madde kötüye kullanımı ve alkol kullanım bozukluğu bildirilmektedir (28).

İkiüçlü hastaların %66'sında bir diğer eksen I bozukluğu bulunmaktadır (29).

Hastalar yaşam boyu ortalama 8 -10 hecme geçirirler. Ancak hızlı döngülü ikiüçlü hastalarda olduğu gibi, bazı hastalar çok daha fazla sayıda atak geçirmektedir. Hastaların %28'inde hecmeler mevsimsel özellik göstermektedir (29, 30).

Hastalığın kalıtsal yüklülüğü sonucunda bir sonraki nesilde tekrarladığı zaman başlama yaşı daha erken, prognoz daha kötü seyretmektedir (19, 31).

Erken başlayan olgular (18 yaşından önce), geç başlayanlara göre (40 yaşından sonra) daha fazla psikotik hecme, daha fazla karma hecme, daha fazla oranda panik bozukluğu birlikteliği gösterirler. Yine erken başlayanların birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu öyküsü de daha fazladır. Bunlar genel olarak daha ağır seyreder ve koruyucu lityum tedavisine daha düşük yanıt verirler.

Hastaların % 40'ının tedavi görmediği ve % 15-25'inin intihar ettiği ileri sürülmektedir. Tüm duygudurum bozukluklarının % 10-20'sini ikiüçlü bozukluklar oluşturmaktadır (32).

İkiüçlü hastalardaki intihar girişimlerinin ölümcül sonuçlanma olasılığı, genel popülasyondaki oranlardan 15 kat fazladır (19, 31, 32). İkiüçlü depresyondaki hastalarda intihar davranışı ise ikiüçlü manidekinden 35 kat daha fazladır (33).

Özetle; ikiüçlü bozukluğun yaşam boyu riski: %0,5-1,5 olup, 20'li yaşlarda başlar, kadın erkek, oranı eşittir. Aile öyküsü olanda, ayrı yaşayanda, sıktır. %66 hastada bir başka eksen I bozukluğu olup, erkekte alkol madde kullanımı

sıktır (26, 28, 32, 33). İkiüçlü bozukluğu olan hastaların % 28'inde hecmeler mevsimsel özellik gösterir. Erkeklerde, genellikle ilk hecme ve sonraki hecmelerde mani sıklığıdır. Kadınlarda, genellikle ilk hecme ve sonrakilerde depresyon sıklığıdır. Kadınlarda daha fazla karışık hecme izlenir. Erken başlangıçlı (18 yaş öncesi) olgularda; psikotik, özellik, aile öyküsü ve karışık hecmeler sıklığıdır. Bunlar ağır seyreder, lityuma yanıt düşüktür (32, 33).

2. 4. İKİÜÇLÜ BOZUKLUĞUN OLUMSUZ SONUÇLARI

Genel topluma oranla; ikiüçlü hastalardaki boşanma oranı 3 kat daha fazladır. İşsizlik oranı 2 kat daha fazladır. İntihar oranı 30 kat daha fazla olup, hastaların %25-50'si yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunur ve %10-15'i intihar sonucu yaşamlarını kaybederler. Manik dönemde aşırı para harcama, trafik kazası yapma ya da suç işleme gibi kişinin kendine ve çevreye zarar verici olaylar ya da alkol madde kötüye kullanımı vb. durumlar da çok sık izlenebilir. Tedavi harcamaları, hastaneye yatırılma, iş gücü kaybı vb. nedenlerle ekonomik kayıplara neden olabilir (34).

İkiüçlü hastaları (kendi içinde ortak özellikleri taşıyanları) alt gruplara ayırma hem teorik hem de klinik pratikte önemlidir. Klinik olarak her bir alt grubun ilaçlara yanıtı değişkenlik gösterebilir. Kuramsal olarak bu ayrımların hastalığın etiyoloji ve patogenezinin anlaşılması açısından da ilerleme sağlayabileceği ileri sürülmektedir (34).

3. İKİÜÇLÜ BOZUKLUKLAR İÇİN DSM IV-TR TANI ÖLÇÜTLERİ

3. 1. İKİÜÇLÜ I BOZUKLUĞU

İkiüçlü I Bozukluğu için birbirinden ayrı altı tanı ölçütleri seti vardır: Tek Manik Hecme, En Son Hecme Hipomanik, En Son Hecme Manik, En Son Hecme Karışık, En Son Hecme Depresif ve En Son Hecme Belirlenmemiş. İkiüçlü I Bozukluğu, Tek Manik Hecme ilk mani hecmesini geçiren kişileri tanımlamak için kullanılır. Geriye kalan tanı ölçütleri setleri, tekrarlayıcı duygudurum hecmeleri olan kişilerde o sıradaki (ya da en son) hecmenin yapısını belirtmek için kullanılır (26).

3. 1. 1. İKİÜÇLÜ I BOZUKLUĞU, TEK MANİK HECME TANI ÖLÇÜTLERİ

A. Tek bir Manik Hecmenin varlığı ve geçmişte Major Depresif Hecmelerin olmaması.

Not: Rekürrens, ya depresyondan maniye bir değişme olması ya da manik semptomlar olmaksızın en az 2 ay süren bir ara dönemin olması olarak tanımlanır.

B. Manik hecme, Şizoaffektif Bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türlü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildir.

Varsa belirtiniz:

Karışık: Semptomlar Karışık Hecme için tanı ölçütlerini karşılıyorsa Manik, Karışık ya da Major Depresif Hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ve/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta Derecede/Psikotik Özellikleri Olmayan Ağır/Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Katatonik Özellikler Gösteren

Postpartum Başlangıçlı

Manik, Karışık ya da Major Depresif Hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa İkiüçlü I Bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz.

Kısmi Remisyonda, Tam Remisyonda

Katatonik Özellikler Gösteren

Postpartum Başlangıçlı (26).

3. 1. 2. İKİÜÇLÜ I BOZUKLUĞU, EN SON HECME HİPOMANİK TANI ÖLÇÜTLERİ

A. 0 sırada (ya da son zamanlarda) bir Hipomanik Hecmededir.

B. Daha önceden, en az bir Manik Hecme ya da Karışık Hecme geçirilmiştir.

C. Duygudurum semptomları klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozukluğa neden olur.

D. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri Şizoaffektif Bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildir.

Belirtiniz:

Uzunlamasına Gidiş Belirleyicileri (Hecmeler Arasında Düzelme Olan ve Olmayan)

Mevsimsel Yapı Gösteren (sadece Major Depresif Hecmeler için uygulanır)

Hızlı Döngülü (26).

3. 1. 3. İKİÜÇLÜ I BOZUKLUĞU, EN SON HECME MANİK TANI ÖLÇÜTLERİ

A. 0 sırada (ya da son zamanlarda) bir Manik Hecmededir.

B. Daha önceden, en az bir Major Depresif Hecme, Manik Hecme ya da Karışık Hecme geçirilmiştir.

C. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri Şizoaffektif Bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildir.

Manik Hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ve/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta Derecede/Psikotik Özellikleri Olmayan Ağır/Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Katatonik Özellikler Gösteren

Postpartum Başlangıçlı

Manik Hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa İkiüçlü I Bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz:

1. Kısmi remisyonda, Tam Remisyonda 2.

Katatonik Özellikler Gösteren Postpartum Başlangıçlı 3. Belirtiniz:

1. Uzunlamasına Gidiş Belirleyicileri (Hecmeler Arasında Düzelme Olan ve Olmayan) 2. Mevsimsel Yapı Gösteren (sadece Major

Depresif Hecme için uygulanır) 4. Hızlı Döngülü (26).

3. 1. 4. İKİÜÇLU I BOZUKLUĞU, EN SON HECME KARIŞIK TANI ÖLÇÜTLERİ

A. 0 sırada (ya da son zamanlarda) bir Karışık Hecmededir.

B. Daha önceden, en az bir Major Depresif Hecme, Manik Hecme ya da Karışık Hecme geçirilmiştir.

C. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri Şizoaffektif Bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk Üzerine binmiş değildir.

Karışık Hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ve/ya da özelliklerini belirtiniz: 1. Hafif/Orta Derecede/Psikotik Özellikleri Olmayan Ağır/Psikotik Özellikleri Olan Ağır 2. Katatonik Özellikler Gösteren Postpartum Başlangıçlı

Karışık Hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa İkiüçlü I Bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz: 1. Kısmi Remisyonda, Tam Remisyonda 2. Katatonik Özellikler Gösteren 3. Postpartum Başlangıçlı

Uzunlamasına Gidiş Belirleyicileri (Hecmeler Arasında Düzelme Olan ve Olmayan)

Mevsimsel Yapı Gösteren (sadece Major Depresif Hecmeler için uygulanır)

Hızlı Döngülü (26).

3. 1. 5. İKİÜÇLU I BOZUKLUĞU, EN SON HECME DEPRESİF TANI ÖLÇÜTLERİ

A. 0 sırada (ya da son zamanlarda) bir Major Depresif Hecmededir.

B. Daha önceden, en az bir Manik Hecme ya da Karışık Hecme geçirilmiştir.

C. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri Şizoaffektif Bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildir.

Major Depresif Hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ve/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta Derecede/Psikotik Özellikleri Olmayan Ağır/Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Kronik / Katatonik Özellikler Gösteren / Melankolik Özellikler Gösteren / Atipik Özellikler Gösteren / Postpartum Başlangıçlı

Major Depresif Hecme için tanı ölçütleri o sırada tam

karşılanmıyorsa, İkiüçlü I Bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ve/ya da en son Major Depresif Hecmenin özelliklerini belirtiniz: 1.

Kısmi Remisyonda, Tam Remisyonda 2. Kronik 3. Katatonik Özellikler Gösteren 4. Melankolik Özellikler Gösteren 5. Atipik Özellikler Gösteren

Postpartum Başlangıçlı

Belirtiniz: 1. Uzunlamasına Gidiş Belirleyicileri (Hecmeler Arasında Düzelme Olan ve Olmayan) 2. Mevsimsel Yapı Gösteren (sadece Major Depresif Hecmeler İçin Uygulanır) 3. Hızlı Döngülü (26).

3. 1. 6. İKİÜÇLÜ I BOZUKLUĞU, EN SON HECME BELİRLENMEMİŞ TANI ÖLÇÜTLERİ

A. 0 sırada (ya da en son Hecmede) bir Manik, bir Hipomanik, bir Karışık yada bir Major Depresif Hecmenin tanı ölçütleri, süre dışında karşılanmaktadır.

B. Daha önceden en az bir Manik Hecme ya da Karışık Hecme geçirilmiştir.

C. Bu duygudurum semptomları klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum semptomları Şizoaffektif Bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmemiştir.

E. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum semptomları bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi

yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler Arasında Düzelmeye Olan ve Olmayan)

Mevsimsel gidiş gösteren (sadece Major Depresif Hecmeler için uygulanır)

Hızlı Döngülü (26).

4. İKİÜÇLÜ BOZUKLUKTA GENETİK ETKENLER

4. 1. AİLE ÇALIŞMALARI

İkiüçlü hastalarla yapılan aile çalışmaları hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir. İkiüçlü bozukluğu olan kişilerin I. derece akrabalarında İB riski % 4.5'tir. Normal popülasyonda ise bu oran çok daha düşüktür (% 0.4-1.6). Buna karşın ikiüçlü bozukluğu olanların akrabalarında tekuçlü bozukluk oranı daha yüksektir (% 14,8). İkiüçlü depresyon ile major depresif bozukluk arasında yapılan karşılaştırmalar ise, genetik etkenlerin ikiüçlü depresyonda daha önemli olduğunu göstermektedir (3).

İkiüçlü I bozukluğu olan hastaların, kardeşlerinde ya da ana-babalarında (I. derece akrabalarında) İB I görülme oranı çeşitli araştırmalarda % 4-24 arasında bulunmuştur. Her iki ebeveynde İB olması halinde çocukta ortaya çıkma olasılığı % 75'tir (3).

4. 2. İKİZ ÇALIŞMALARI

Bu çalışmalarda, monozygotik ve dizigotik ikizler karşılaştırılmış ve monozygotiklerde hastalığa dizigotlardan 3 kat daha fazla rastlandığı öne sürülmüştür (konkordans oranları 0,22'ye karşı 0,67). Bu da hastalığın genetik geçiş gücünün yüksek olduğunu göstermektedir. Yine konkordans oranlarındaki bu belirgin fark, major bir genetik bileşenin rol oynadığını desteklemektedir (3). monozygotiklerde hastalığa dizigotlardan 3 kat daha fazla rastlandığı öne sürülmüştür

4. 3. EVLATLIK ÇALIŞMALARI

Biyolojik anne-babasında duygudurum bozukluğu hikayesi olan çocuklar, sağlıklı anne-babaya evlatlık verilseler bile, bunlardaki İB oranının yüksek olduğu görülmektedir. Buna karşın sağlıklı anne-babadan doğup, duygulanım bozukluğu olan aileye evlatlık verilen çocuklarda ikiçülu hastalık oranı yüksek değildir. Bu veriler de hastalık oluşumunda genetik etkenlerin rol oynadığını desteklemektedir (35).

4. 4. BAĞLANTI (LINKAGE) ÇALIŞMALARI

Eğer iki genetik lokus bir kromozomda yakın olarak bir arada bulunuyorsa, genetik olarak bağlantıdan söz edilmektedir. Bağlantı analizlerinde gen haritalanması için bu ilişkiler üzerinde durulmaktadır (35).

Duygudurum bozuklukları ve özellikle de İB ile yapılan araştırmalar, ikiçülu bozukluğun güçlü bir genetik zemininin olduğunu göstermekte ve bir kaç kromozom alanında bozukluk olabileceğini göstermektedir. Duygudurum bozukluklarının karmaşık ve heterojen yapısı genetik araştırmalarda önemli bir sorun olup, bu da araştırmaların gücünü azaltmaktadır (35).

İkiçülu ailelerle yapılan bir araştırmada, kromozom 4p üzerinde Dopamin reseptörü D-5 geni ile alfa-2 reseptör geni arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (35).

4. 5. KROMOZOM ÇALIŞMALARI

X kromozomuyla ilgili çalışmalar: Önceleri X kromozomuyla ilgili olarak penetransı tam olmayan, X dominant kalıtımla geçişten söz edilmekteydi. X kromozomu üzerindeki tartışmaların başlangıçtaki kuvveti azalmakla beraber, bazı ailelerde hastalığın X kromozomu ile bağlantılı olabileceği bugün de ileri sürülmektedir. X kromozomu üzerinde yerleşmiş olan faktör IX (koagülasyon faktörü) ile ikiçülu hastalık arasında olası bir bağlantıdan söz edilmiştir (4).

Radhakrishna ve ark. (36)'nın yaşları 25-40 arasında değişen 13 ikiçülu bozukluğu olan Türk hastada yaptıkları çalışmada kromozom 20p11.2-q11.2 lokusunun bu bozukluğa güçlü bir şekilde yatkınlaştırıcı rol oynadığını bulmuşlardır.

11. kromozom ile ilgili çalışmalar: Nörotransmitter metabolizmasında rol alan genlerin 11. kromozomda yer alması, bu kromozoma ilgi duyulmasına

neden olmuştur. Tirozin hidroksilaz, tirozinaz enzimleri, dopamin D-2 reseptörü, dopamin D-4 reseptörü, triptofan hidroksilaz reseptörü genleri bu kromozom üzerinde yerleşmiştir. Bu genler monoaminerjik nöronal iletimde önemli rol oynadığından, bu alanların ikiçü ve tekuçlu bozukluklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tirozin hidroksilaz geni ile ikiçü bozukluk arasında ise zayıf bir ilişki kurulmuştur (4).

4. 5. 1. SEROTONİN TAŞIYICI İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Serotonin taşıyıcısı ile ilgili genetik bir anormallik üzerinde de durulmaktadır. Major depresyonda serotonerjik sistemdeki işlev bozukluğunun varlığı gösterilmiş ve serotonin almaçlarına seçici olarak etki eden ilaçların da depresyonu etkili olarak tedavi edebildiği izlenmiştir. Bu nedenle serotonin taşıyıcı ile ilgili genetik bir anormalliğin varlığı düşünülmüştür. Ancak taşıyıcı genin bir allelinin var olması tekuçlu depresyon için yüksek risk oluşturmaktaysa da, ikiçü hastalar için bu ilişki bulunamamıştır (37). Aynı gen Türkiye’de kliniğimizde ve bu teze de konu olan hasta popülasyonunun bir bölümünde çalışılmış ve hasta olan ve olmayan bireyler arasında fark bulunamamıştır (38).

4. 5. 2. ACE GENİ ÇALIŞMALARI

ACE geninin I/D polimorfizmi ile hastalık arasında ilişki saptamakla birlikte bizim çalışmamızın da içinde olduğu 5 çalışma bir ilişki saptayamamıştır (39).

4. 5. 3. TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ GENİ ÇALIŞMALARI

Bu gen, serotonin metabolizmasında hız sınırlayıcı basamaktaki enzimi kodlamaktadır. Dolayısıyla bu gen alanının duygudurum bozuklukları ve intihar davranışı için potansiyel olarak aday olabileceği düşünülmektedir (7, 8, 9).

4. 5. 4. 18. KROMOZOMLA İLGİLİ ÇALIŞMALAR

İkiçü ailelerde 18. kromozomda ortak aleller gösterildiğinden, 18p bölgesindeki bir lokusun hastalıktan sorumlu olabileceği de ileri sürülmektedir. Bu bölge, nöral ileti ve kortikotropin almaçlarında yer alan G proteinin alfa ünitesini kodladığı için bu ilişki dikkat çekicidir (40).

4. 5. 5. 3, 5, 6, 12, 16, 21. KROMOZOMLARLA İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Bu kromozomlardaki lokuslarla ikiüçlü ailelerdeki bağlantıdan söz eden araştırmalar da vardır (41).

4. 5. 6. ANTİSİPASYON FENOMENİ

Bu terim, genetik kaynağı olan bir hastalığın, sonraki nesillerde daha erken yaşlarda ortaya çıkacağını ve daha ağır biçimlerde seyredeceğini ifade eder. Bu özellik, Mendel yasalarına uyum göstermeden kalıtılan bazı hastalıkları anlamamıza yardım eder (örneğin; myotonik distrofi, frajil X, Huntington hastalığı, spinoserebellar ataksi, spastik parapleji gibi nörolojik hastalıklarda bu özellik gösterilmiştir). Trinükleotidlerin tekrarlayan serileri bu fenomen için bir göstergedir. İkiüçlü hastaların ailelerinde bu varsayım test edildiğinde, bir nesil sonra şiddetlenme gösteren ikiüçlü hastalarda sitozin-adenozin-guanin (CAG) trinükleotidlerinin ardı sıra tekrarlarında artma saptanmıştır. Bu tekrarlar anneden kalıtılan ikiüçlü hastalıklarda saptanırken, baba yolu ile kalıtılanlarda gösterilememiştir (4, 42).

4. 5. 7. GEN VE ÇEVRE ETKİLEŞİMİYLE İLGİLİ MODELLER

Gen ve çevre etkileşimiyle ilgili bazı modeller de ileri sürülmekte olup, bunlar içinde şu ikisi ön planda yer almaktadır: Birinci modele göre bireydeki hastalık ana-babadan kalıtılmakta, çevresel şartlar da hastalığın ortaya çıkmasında hazırlayıcı rol oynamaktadır. Bu modelde genlerin etkisi ile çevre etkisi bağımsız kuvvetler olarak ele alınmaktadır. İkinci modelde ise genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimi daha fazla olup, genetik kalıtım doğrudan çevresel etkenlerce etkilenmektedir. Örneğin depresif hecmenin ortaya çıkışı çevreden gelen etkiler zeminde var olan genlerin ifadesini (ekspresyon) etkilemektedir (41, 43).

4. 5. 8. İNTİHAR İLE İLGİLİ GENETİK ÇALIŞMALAR

Çalışmalar intihar davranışı ile genetik yapının ilgili olabileceğini desteklemektedir. İntihar davranışı ailesel geçiş göstermektedir. Ailede intihar öyküsünün varlığı hem intiharları hem de girişim sayısını artırmaktadır (41, 43).

Postmortem çalışmalar serotonin düzeyinin frontal korteks ve beyin sapında azaldığını desteklemektedir. Postmortem reseptör çalışmaları intihar kurbanlarında presinaptik ve postsinaptik serotonin almaçlarının etkilenmiş olduğunu göstermiştir (42, 43).

4. 5. 9. SONUÇ

Bütün bu araştırmalar, ikiçlü bozukluğun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalıtımsal geçiş göstermediğini ve tek bir genetik alanla belirlenen dominant geçişe de uymadığını göstermektedir (43).

Özetle, İB, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik -poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktoriyel) bir kalıtım ile genetik geçiş göstermektedir (42, 43).

5. GENETİK POLİMORFİZM ÇALIŞMALARI (ASSOCIATION)

5. 1. POLİMORFİZMİN TANIMI

Bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülemeyecek oranlarda varolan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşumuna polimorfizm denilmektedir. Eğer toplumun %2 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Polimorfizm tanımına uygun bir allel sıklığına ulaşmaya, seleksiyon neden olabilir. İnsanda polimorfik olan genetik özelliklere örnek olarak, Y kromozomu sentromerik heterokromatin boyutu, kan grupları, HLA, RFLP ve VNTR verilebilir (44). (VNTR, iki restriksiyon enzimi kesim noktası arasında bulunan ve ard arda (tandem) tekrarlayan (repeat) farklı sayıda (variable) DNA dizileridir. Bu diziler 2-60 nükleotid uzunluğunda olup, bir lokustaki allel sayısının 2-20 arasında değiştiği gözlenmiştir. Aynı genin değişik biçimleri (formları) alleller olarak adlandırılır). Aralarındaki değişim (varyasyon) özel (spesifik) gene ve diğer birçok etkene bağlı olarak açık bir fenotipik etkiye sahip değildir veya önemli bir olayla sonuçlanmaz. Eğer bir değişiklik (varyant) çok küçük (minimal) bir fenotipik etkiye sahipse buna polimorfizm denir. Enzim ve protein değişkenlikleri ile ilgili araştırmalar, insanda yapısal gen lokuslarının en az %30'unun polimorfik olduğunu göstermiştir (45).

5. 2. POLİMORFİZM ÇEŞİTLERİ VE TIPTA KULLANIM ALANLARI

Dengeli (balanced) ve geçici (transient) polimorfizmler arasındaki ayrımın yapılması önemlidir. Dengeli polimorfizmde iki veya daha fazla farklı allelik yapılar “heterozigot üstünlüğü” ve “etkilenmiş homozigotun uyum azalması” arasında bir dengede korunur. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde orak hücre anemisi allel sıklığının yüksek olması dengeli polimorfizme iyi bir örnektir. Böylece sıtmaya maruz kalmayan topluluklarda orak hücre anemisi allelinin sıklığı azalmaya meyil gösterir. Bu gibi durumlarda ise polimorfizm “geçici” olarak adlandırılır. Single Nucleotide Polymorphism (SNP)’ ler genomda özgül bir bölgedeki tek bir bazda meydana gelen değişikliktir. Çoğunlukla her iki allelde de meydana gelir. İnsanlarda her 1000 bazda bir görülme sıklığı vardır. Bugüne kadar insan genomunda milyonlarca SNP bulunmuş olması, hem doğal hem de hastalık fenotiplerine katkıda bulunan genetik etkenlerin tanımlanması açısından çok önemlidir (45, 46).

Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir işlev üstlenmiştir. Bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırdedilebilmesi önemli bir konudur. Bu açıdan şu anda DNA polimorfizm çalışmalarında ve bulunan polimorfizm sayısında bir patlama yaşanmaktadır. Polimorfizm bu bakımdan bir genetik işaretleyici gibi görev yapmaktadır. Bu açıdan şu alanlarda kullanıma girmiştir; ebeveynlik testi, suçluların tanımlanması, organ nakilleri için doku tiplemesi, yetişkin bireylerin diyabet ve kanser gibi toplumda sık görülen hastalıklara yatkınlıklarının düşük veya yüksek risk tarzında belirlenmesi, genetik hastalıklarının heterozigot taşıyıcılarının tespiti, bir kromozomun özel bir bölgesindeki bir genin bağlantı analizi ile haritalanması (45, 46).

Polimorfizm çalışmaları hastalığın alttiplerinde farklılıklar ortaya koyabilmektedir. Hızlı döngülülük, Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu hastaların cinsiyet farklılıklarına ilişkin sonuçlar buna örnek olarak verilebilir. SERT (Serotonin taşıyıcı geni; Serotonin transporter gene) ile yapılan çalışmalar hastalığın başlama yaşı ile ilişkili bulunmaktadırlar (hem VNTR hem de HTTPLR). Polimorfizm sonucunda ortaya çıkan fenotip tedaviye cevapla ve

bazen geçirilen atak sayısı ile ilişkili olabilmektedir. Polimorfizmler sonucunda hastalığın belirtileri ile ilişkili sonuçlar da elde edilmiştir. BDNF (Beyin kökenli nörotrofik etmen; Brain derived neurotrophic factor) ile yapılan çalışmalar sonucunda da bu etmenin hastalığıdaki kognitif performansla ilişkili olduğu gözükmetedir. Bunlardan ötürü polimorfizm çalışmaları iki uçlu bozukluk alanında yeni ufuklar açmaya aday gözükmetedir. Bundan sonrasında halen tedavi cevabı üzerinde çalışılmamış bulunan diğer mizaç düzenleyiciler ve atipik antipsikotiklerle tedavi yanıtı ilişkisini araştırarak çalışmalar önemli tedavi öngörülerini sağlayabilir (47).

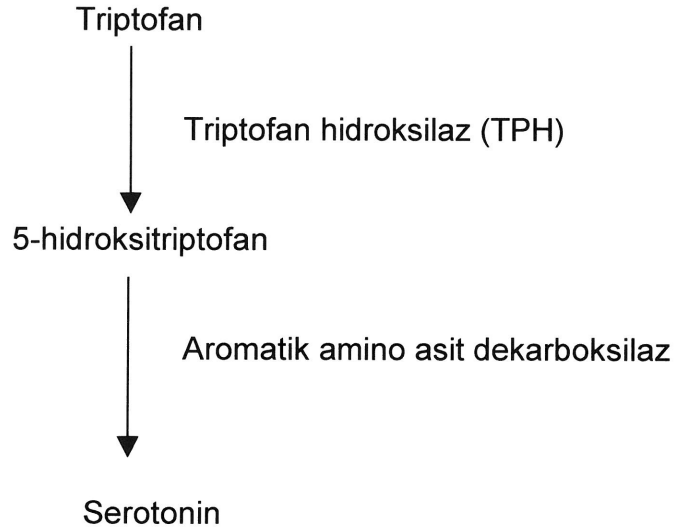
Gelecekte geniş bağımsız örneklerde hem vaka-kontrol hem de aile çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır. Şüphesiz bu durum alandaki gelecek için beklenen trenddir. Hastalığın fenotipik alt tipleri üzerinde odaklanma genetik olarak daha homojen gruplarda çalışma imkanı verecek ve karmaşık bir hastalığıdaki genleri daha yüksek bir güçle saptama imkanı sunacaktır. Halen dikkat çeken önemli alt tipler, post partum ikiüçlü bozukluk, hızlı döngülü, mevsimsel duygudurum bozukluğu ve lityuma cevap veren ikiüçlü hastalıktır (47).

6. SEROTONİN BİYOSENTEZİ VE METABOLİZMASI

6. 1. TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ (TPH) ENZİMİ VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Triptofan hidroksilaz (TPH, EC 1.14.16.4), serotonin (5-HT) biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak görev alır. TPH, triptofan-5-monooksijenaz, triptofan 5-hidroksilaz olarak da adlandırılır. TPH veya TRPH olarak bilinir (12).

Serotonerjik nöronlar triptofanı 5-hidroksitriptofana dönüştüren TPH enzimini içerirler. 5-hidroksitriptofan da dekarboksilazla serotonin nörotransmitterine çevrilir (Şekil 1). TPH için gen ifadesi ve dolayısı ile TPH'nın üretimi birkaç özel doku ile sınırlıdır. Bu dokular rafe hücreleri, pinealositler, mast hücreleri, mononükleer lökositler, Langerhans adacıklarının beta hücreleri ve barsak ve pankreasın enterokromafin hücreleridir. Bu enzim sadece serotonin sentezleyen hücrelerde bulunur (12, 48).



Şekil 1. Serotonin sentezinde TPH'nin rolü (12).

Beyinde serotonin, triptofan hidroksilaz (TPH) enzimini içeren nöronlarda sentez edilir. Triptofanın bu enzim aracılığıyla hidroksilasyonu, serotonin sentezinin başlangıcı ve hız kısıtlayıcı basamağıdır. L-triptofan, triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksi triptofana (5-HTP) ve 5-HTP aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz ile triptofana dönüştürülür. Triptofan hidroksilaz oksijene ve indirgenmiş kofaktör olan pterine gereksinim duyar (12,48).

Psikotrop ilaçlar; serotoninini

- 1- Serotonerjik nöronun depolama kapasitesini azaltarak,
- 2- Serotonin sentezini inhibe ederek,
- 3- Serotoninini metabolize eden monoamine oksidaz (MAO) enzimini inhibe ederek ya da,
- 4- Gerilim taşıyıcılarını inhibe ederek etkileyebilir.

Birçok ilaç; serotonin ve norepinefrin (NE) sentezini, depolanmasını, salınmasını ve gerilimini çeşitli yerlerde etkiler (48).

6. 2. TRİPTOFAN HİDROKSİLAZ'IN GENETİK ÖZELLİKLERİ VE POLİMORFİZMLERİ

TPH enzimi, 11p15.3-p14'de yerleşik gen bölgesi tarafından kodlanır. Bu gen polimorfizmi bölgesel triptofan yoğunluğunun artışına ve serotonin yoğunluğunun azalmasına neden olur. TPH geni 29 kilobaz (kb) uzunluğunda olup tek promoter ve tek transkripsiyonel başlama dizisi olan 11 eksondan oluşmuştur (11) .

Ledley ve ark. (49) yaptığı bir çalışmada TPH geninin 11. kromozomda olduğunu tespit ettiler. Bu çalışmada 11p15.5'te yerleşik tirozin hidroksilaz (TH) ve 12q24.1'de yerleşik fenilalanin hidroksilazı da içeren aromatik aminoasit hidroksilaz üst ailesinin oluşumu tartışılmıştır. Ledley ve ark. (49) en az 3 farklı genetik olayın meydana geldiğini göstermiştir. Daha sonra TPH'nin 11p15.3-p14'te olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da TPH'nin D11S151 ve D11S134 arasında olduğu gösterilmiştir (48).

Hayvan deneyleri TPH geni olmayan fareler üretilerek yapılmış ve TPH'nin serotonin aktivitesini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonunda fare beyininde TPH2'nin predominant izoform olduğu açıklanmıştır (48, 49).

TPH geni üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda 12 tane polimorfizm tanımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda belirlenen polimorfizmler şunlardır:

1. TPH promoter (TPH-P) bölgesinde, TPH gen transkripsiyonunu düzenleyen polimorfizmler:

-7180. pozisyonda T→G dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim (Single Nükleotid Polymorphism, SNP) polimorfizmi (TNP).

-7065. pozisyonda C→T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

-6526. pozisyonda A→G dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

-5806. pozisyonda G→T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

2. İntron 1b'de iki polimorfizm:

4 (GTT) üçlüsü içinde bir (GTT) delesyonuna karşılık gelen 2581. (-GTT) polimorfizmi.

3792. pozisyonda T→A dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

3. Ekson 1c'de 3804. pozisyonda T→C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

4. İntron 7'de güçlü bir eşitlik gösteren biallelik polimorfizmler:

218. pozisyonda A→C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

779. pozisyonda A→C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

5. İntron 8'de -465. pozisyonda T→C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

6. İntron 9'da -160. pozisyonda C→T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

7. 3' bölgesinde [(CT)_n (CA)_n (CT)_n] polimorfizmi, ekson 11'den 5657 bp uzakta bulunan polimorfizm.

Yapılan çalışmalar sonucu belirlenen polimorfizmlerden A218C, GATA transkripsiyon faktör bağlama bölgesinde yerleşik olduğundan gen ifadesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle psikiyatrik ve davranışsal hastalıklarla daha çok bu gen arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada intron 7'deki TPH gen polimorfizmleri arasında güçlü bir denge olduğu bulunmuştur (46).

İntron 7'deki A218C polimorfizmine göre belirlenen genotipler A/A, C/C ve A/C olarak değerlendirilmektedir. Kesici enzim içeren polimorfik allel C alleli (L alleli), kesici enzim içermeyen polimorfik allel A alleli (U alleli) olarak belirtilmiştir (49, 50).

7. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimine tedavi amacıyla başvuran hastalardan ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre ikiçülu bozukluk tanısı alan toplam 116 erişkin hasta ile çalışmanın yapıldığı Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi hastanesi çalışanlarından psikiyatrik açıdan sağlıklı olan gönüllüler arasından 150 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. Hasta ve yakınlarından bilgilendirilmiş yazılı onay alınmıştır. Tanılar en az iki uzman hekim tarafından konulmuştur. Hastalardan ve kontrol örneklerinden DNA izolasyonu için 5'er mililitre (ml) venöz kan EDTA'lı tüplere alınarak DNA izolasyonuna kadar -20°C'de saklanmıştır. Hastalardan alınan kan örneklerinde genetik inceleme Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu; Polymerase chain reaction) yöntemi ile yapılmıştır. Klinikte ikiçülu bozukluk tanısı ile takip ve tedavileri yapılanlar ile ilk defa kliniğe başvuran ikiçülu bozukluk tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Yapılan değerlendirmede zeka geriliği (mental retardasyon) ve süregen fiziksel hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

7. 1. YÖNTEM

7. 1. 1. GENETİK PARAMETRELERİN ÇALIŞILMASI

TPH geninin intron 7'deki 218. pozisyonda A→C dönüşümünün neden olduğu polimorfizm, PCR yöntemiyle belirlendi. TPH geninin intron 7'deki 1024 bp'lik tekli nükleotid değişim polimorfizmi için belirlenen primerler kullanıldı. Bu primerler şunlardır (51):

Forward 5' TTC CAT CCG TCC TGT GGC TGG TTA 3'

Reverse 5' TTT GAA CAG CCT CCT CTG AAG CGC 3'

Thermal Cycler cihazı 60 örnek kapasitesindedir. Her 10 örnek için PCR reaksiyon karışımı aşağıdaki gibi hazırlandı.

Bidistile su.....175 µl

10x PCR tampon (NH ₂ (SO ₄)).....	25 µl
2 mM dNTP karışım.....	25 µl
Primer F.....	5 µl
Primer R.....	5 µl
Taq DNA Polimeraz (MgCl ₂).....	2 µl
Hedef DNA.....	0,9 µl

Elde edilen bu karışım vortekste karıştırıldıktan sonra her bir örneğe ait numaralı, steril 0,5 ml'lik PCR tüplerine 22'şer µl konuldu. Thermal cycler cihazında, önce 1 döngü 3 dakika 95°C de ilk denatürasyon gerçekleştirildi. Sonra, 35 döngü; 45 saniye 95 °C'de denatürasyon, 45 saniye 68°C'de bağlanma ve 1 dakika 72°C'de sentez aşamaları gerçekleştirildi. Son olarak, 1 döngü 7 dakika 72°C'de son sentez aşaması gerçekleştirildi.

PCR ürünleri elektroforez işlemlerinde kullanılmak üzere +4°C'de buzdolabında saklandı (51).

Elektroforezde Yürütme İşlemi: PCR'da amplifiye edilen gen bölgelerinin uzunluğunu saptamak için agaroz jel elektroforez tekniği kullanıldı. Jel elde etmek için önce 2.1 g agaroz, 140 ml 1X Tris borat EDTA solüsyonu içinde, mikrodalga fırında şeffaflaşana kadar ısıtıldı. Isıtma işlemi bitince yaklaşık 200 dev/dak, 10-15 dakika karıştırıldı. Karıştırma sırasında 14 µl Etidyum Bromür eklendi. Erimiş haldeki jel uygun ısıya düşünce tarakların yerleştirildiği jel tepsisine yavaşça döküldü. Jel içerisinde hava kabarcıklarının kalmamasına dikkat edildi. Jel soğuduktan sonra elektroforez tankına yerleştirilerek PCR örneklerinin yüklenmesine hazır hale getirildi (50, 51).

Daha önceden PCR işlemi yapılmış örnekler alınıp üzerlerine 9 µl Orange-G eklendi. Birkaç saniye 3500 rpm'de mikro santrifüjde iyice karışması için santrifüj edildi. Daha sonra bir mikropipet yardımıyla jelin kuyucuklarına örnekler konuldu. DNA parçalarının boylarının tespiti için DNA işaretleyicisi konuldu. Daha sonra 120 V elektrik akımı kullanılarak elektroforez işlemi yapıldı. Örnekler 40-45 dakika yürütüldü (51, 52).

PCR ürünleri görüntüleme cihazı kullanılarak belirlendi. PCR ürünlerinin boylarına göre değerlendirme yapıldı (53).

Kesme işlemi sonunda A alleleline sahip gen bölgeleri kesilmezken C alleleline sahip gen bölgeleri kesildi. Görüntüleme sisteminde marker ile kıyaslama yapıldığında 1024 bp, 660 bp ve 364 bp'lik fragmentler gözlemlendi. Örneklere ait 1024 bp hizasında tek bir bant varsa A/A; 1024bp, 660 bp ve 364 bp hizasında üç bant varsa A/C; 660 bp ve 364 bp hizasında bir bant varsa C/C olarak genotiplendirme yapıldı ve kaydedildi (51, 52).

7. 1. 2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta ve kontroller arasındaki TPH genotipleri ve alelleri dağılımı farklılıkları ki-kare analizi ile ve Fischer Exact Testi ile değerlendirilmiştir. Yaş dağılımı, eğitim süresi gibi nicelik değişkenlerin hasta alt gruplarında ortalamalarının tesbitinde ikili grup karşılaştırmalarında Student-t testi, çok sayıda grubun olduğu yerde ise ANOVA analizi kullanılmıştır. Anlamlılık limiti 0,05 olarak kabul edilmiştir.

8. BULGULAR

Hasta grubu 52 kadın ve 64 erkek olmak üzere 116 olgudan, kontrol grubu ise 62 kadın ve 88 erkek olmak üzere 150 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Cinsiyet ve yaş dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 36.62 ± 12.98 olup en genci 20 en yaşlısı 73 yaşındadır. Kontrol grubunda ise 34.65 ± 11.24 olup en genci 21 en yaşlısı 71'dir (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p \geq 0.05$).

Tablo 1. İB ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı

	N	Kadın (%)	Erkek (%)	Yaş Ortalaması	Toplam (%)
İB	116	52 (44.8)	64 (55.1)	36.62 ± 12.98	116 (100.0)
Kontrol	150	62 (41.3)	88 (58.6)	34.65 ± 11.24	150 (100.0)

İB grubunda TPH geninde görülen genotipler; AA: 18 (%15.5), AC: 49 (%42.2), CC: 49 (%42.2) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise genotipler; AA: 20 (%13.3), AC: 69 (%46.0), CC: 61 (%40.6) şeklinde dağılmaktaydı (Tablo 2). Hasta ve kontrol gruplarında AA, AC ve CC genotipleri benzer oranlarda dağılmaktaydı (%15.5, %13.3; %42.2, %42.2; %46.0, %40) ($\chi^2=.466$, $p=0.792$, $df=2$).

Tablo 2. İB ve kontrol örneklerinde genotip dağılımı.

		AA	AC	CC	Toplam
İB	N	18	49	49	116
	%	15.5	42.2	42.2	100.0
Kontrol	N	20	69	61	150
	%	13.3	46.0	40.6	100.0
Toplam	N	38	118	110	266
	%	14.2	44.3	41.3	100.0

($\chi^2=.466$ $p=0.792$ $df=2$)

İkiüçlü hasta grubunda A alleli: 85 (%36.6), C alleli 147 (%63.3), kontrol grubunda ise A alleli 109 (%36.3), C alleli 191 (%63.6) vardı (Tablo 3).

Tablo 3. İB ve kontrol grubunda A ve C allellerinin dağılımı.

	A (%)	C (%)	Toplam (%)
İB	85 (36.6)	147 (63.3)	232 (100.0)
Kontrol	109 (36.3)	191 (63.6)	300 (100.0)
Toplam	194(36.4)	338 (63.5)	532 (100.0)

(P=0.98, df=1, $\chi^2=0.00$).

İkiüçlü hasta grubunun eğitim durumuna göre genotip dağılımı ise şu şekildedir; AA: ilkokul (11; %61,1), ortaokul (2; %11,1), lise (4; %22,2), üniversite (0; %0.0) ve eğitimsiz (1; %5,5); AC: ilkokul (18; %39,1), ortaokul (2; %4,3), lise (13; %28,2), üniversite (11; %23,9) ve eğitimsiz (2; %4,3); CC: ilkokul (16; %34.0), ortaokul (6; %12.7), lise (10; %21.2), üniversite (11; %12.7) ve eğitimsiz (4; %8.5) şeklinde dağılmaktaydı(df=8, p=.283 $\chi^2=9.74$) (Tablo 4).

Eğitim düzeyi yıl olarak hesaba katıldığında da hastalarda genotipler arasında fark olmadığı anlaşılmaktadır (df=2 F=2.29, P=.105).

Tablo 4. Hasta grubunda genotiplere göre eğitim dağılımı

	AA (%)	AC (%)	CC (%)	Toplam
İlkokul	11 (61.1)	18 (39.1)	16 (34.0)	45
Ortaokul	2 (11.1)	2 (4.3)	6 (12.7)	10
Lise	4 (22.2)	13 (28.2)	10 (21.2)	27
Üniversite	0 (0.0)	11 (23.9)	11 (12.7)	22
Eğitimsiz	1 (5.5)	2 (4.3)	4 (8.5)	7
Toplam	18 (16.2)	46 (41.4)	47(42.3)	111

(df=8, p=.312, $\chi^2=9.37$)

Hasta ve kontrol gruplarını C alleli içeren (CC ve AC genotipi) ve C alleli içermeyen (AA genotipi) gruplara ayırdığımızda hasta grubunda 58 (%90.6), kontrol grubunda 72 (%82.7) C alleli içeren; hasta grubunda 6 (%9.3) ve kontrol grubunda 15 (%17.2) C alleli içermeyen kişinin olduğu görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrollerde C alleli içeren ve içermeyenlerin dağılımı

	AC/CC genotipi (%)	AA genotipi (%)	Toplam
Hasta	58 (90.6)	6 (9.3)	64
Kontrol	72 (82.7)	15 (17.2)	87
Toplam	130 (86.0)	21 (13.9)	151

($\chi^2=1.90$ df=1 p=.126)

Hasta ve kontrol gruplarını A alleli içeren (AA ve AC genotipi) ve A alleli içermeyen (CC genotipi) gruplara ayırdığımızda hasta grubunda 35 (%54.6), kontrol grubunda 51 (%58.6), A alleli içeren; hasta grubunda 29 (%45.3) ve kontrol grubunda 36 (%41.3) A alleli içermeyen kişinin olduğu görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrollerde A alleli içeren ve içermeyenlerin dağılımı

	AA/AC genotipi (%)	CC genotipi (%)	Toplam
Hasta	35 (54.6)	29 (45.3)	64
Kontrol	51 (58.6)	36 (41.3)	87
Toplam	88 (58.2)	65 (43.0)	151

($\chi^2=.233$ df=1, p=.376)

Erkek hasta ve erkek kontrol gruplarında genotip dağılımına bakıldığında; AA (6: %9.3; 16: %18.1), AC (29: %45.3; 36: %40.9) ve CC (29: %45.3; 36: %40.9) şeklinde dağılmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarında AA genotipi belirgin oranda düşük bulundu. Erkek hasta grubunda kadın hasta grubu ve erkek kontrol grubuna göre oranla daha az AA genotipine hasta bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Erkek hasta ve erkek kontrollerde genotip dağılımı

	AA (%)	AC (%)	CC (%)	Toplam
Hasta	6 (9.3)	29 (45.3)	29 (45.3)	64
Kontrol	16(18.1)	36 (40.9)	36 (40.9)	88
Toplam	22(14.4)	65 (42.7)	65 (42.7)	152

($\chi^2=2.32$ df=2 p=.313)

Kadın hasta ve kadın kontrol gruplarında genotip dağılımına bakıldığında; AA (12: %23.0; 4: %6.4), AC (20: %38.4; 33: %53.2) ve CC (20: %38.4; 25: %40.3) şeklinde dağılmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarında AA genotipi belirgin oranda düşük bulundu. Kadın kontroller ise tüm gruplar içinde en az AA genotipi görülen gruptu (Tablo 8).

Tablo 8. Kadın hasta ve kadın kontrollerde genotip dağılımı

	AA (%)	AC (%)	CC (%)	Toplam
Hasta	12 (23.0)	20 (38.4)	20 (38.4)	52
Kontrol	4 (6.4)	33 (53.2)	25 (40.3)	62
Toplam	16 (14.0)	53 (46.4)	45 (39.4)	114

($\chi^2=6.92$ df=2 p=.031)

Hasta kadın ve hasta erkekler arasında genotip dağılımı açısından fark bulunamadı ($p=.128$).

Ayrıca aynı gruplar arasında yaş ve eğitim yılları açısından da anlamlı farklılık bulunamadı ($p=.704$ ve $p=.105$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta grubunda genotipe göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

	AA (%)	AC (%)	CC (%)	P
Cinsiyet				
Kadın	12 (23.07)	20 (38.46)	20 (38.46)	.128
Erkek	6 (9.3)	29 (45.3)	29 (45.3)	
Yaş(yıl ortalama)	38.94 ±15.47	36.40 ±12.27	35.95±12.81	.704
Eğitim(yıl ortalama)	6.38 ±2.99	8.95 ±4.49	8.42 ± 4.65	.105

Hasta olan erkek ve kadınlar arasında allel dağılımı bakımından fark bulunamadı (Tablo 10, Tablo 11).

Tablo 10. Hasta gruplarında A alleli içeren ve içermeyenlerin dağılımı

	AA/AC genotipi (%)	CC genotipi (%)	Toplam
Kadın	35 (54.6)	29 (45.3)	64
Erkek	51 (58.6)	36 (41.3)	87
Toplam	88 (58.2)	65 (43.0)	151

($\chi^2=0.208$ df=1 $p=.722$)

Tablo 11. Hasta gruplarında C alleli içeren ve içermeyenlerin dağılımı

	AC/CC genotipi (%)	AA genotipi (%)	Toplam
Kadın	58 (90.6)	6 (9.3)	64
Erkek	72 (82.7)	15 (17.2)	87
Toplam	130 (86.0)	21 (13.9)	151

($\chi^2=2.02$ df=1 $p=.232$)

9. TARTIŞMA

İkiüçlü hastalarla yapılan nörobiyolojik ve genetik çalışmalar hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir. Bu amaçla COMT, 5HTT, ve nihayet TPH geni çalışılmıştır.

Serretti ve ark. (54) en az bir ciddi mani veya hipomani hecmesi geçirmiş 169 İB hastasının (103 tip I, 66 tip II) geriye dönük incelemesinde hastaların SERT, TPH, COMT, 5HT2A genleri polimorfizmi bakımından hasta ve kontrollerin farklı olmadığını göstermiştir. Ayrıca manik/hipomanik kayma gösteren depresif hastaların da aynı gen polimorfizmleri bakımından farklı olmadığını göstermişlerdir. Zill ve ark. (55) TPH2 geni genetik varyantlarının major depresyonla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Eley ve ark. (56) ergenlik depresyonlarında gen çevre etkileşimini 5HTT, 5HTR2A, 5HTR2C, MAOA (monoamin oksidaz A alttip) ve TPH genleri çalışılmıştır. Depresif hasta grubu için çevresel riskin özellikle kadın cinsiyeti için SERT geniyle birlikte önemli olduğu bulunmuştur. HTR2A ve TPH genlerinin depresyon için çevresel risk ve cinsiyet etkilerinden ve onların etkileşiminden bağımsız olarak önemli bir öngörücü olduğunu göstermişlerdir. Rotondo ve ark. (57) TPH polimorfizminin panik bozukluğu olan İB hastalarında olmayanlardan farklı olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca panik bozukluğu olanların İB için ayrı bir alttip olabileceği hipotezini desteklediğini söylemiştir.

Cusin ve ark. (58) tekuçlü depresyonlular, İB ve hızlı döngülü İB hastalarda TPH geni sıklığının farklı olmadığını bulmuştur. Serretti ve ark. (9) belirtiler açısından TPH A218C geni varyantının farklılık göstermemesine rağmen TPH A genotipine sahip erkek hastalarda TPH C genotipine göre daha az depresif belirti eğilimi görülmüştür. TPH A içeren varyantların erkek hastalarda depresif belirtilere koruyucu bir etmen olabileceğini veya bu genotipin manik belirtilerle ile giden bir duygudurum bozukluğu alttipi olabileceğini söylemiştir.

Furlong ve ark. (59) duygudurum bozukluğunda intihar girişimi olan ve olmayan hastalar arasında TPH geni polimorfizmi açısından fark bulamamıştır.

Souery ve ark. (60) tekuçlu ve ikiuçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda TPH A218C polimorfizminin farklı olmadığını, ancak intihar girişimi hikayesi olan tekuçlu duygudurum bozukluğu hastalarının kontrol grubuna oranla CC genotipinin daha fazla tespit edildiğini bildirmiştir. Serretti ve ark. (61) ikiuçlu ve depresif bozukluğu olan hastalarda TPH AA genotipli hastaların diğer genotiplilere göre daha kötü lityum cevabı gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Serretti ve ark. (62) serotonin gerialım inhibitörleri ile tedavi edilen depresif ve ikiuçlu depresif hastalardan TPH A/A genotipine sahip olanların tedaviye daha kötü cevap verdiklerini göstermişlerdir.

Mizuno ve ark. (63) TPH C218A polimorfizminin Japon popülasyonunda sigara içme ile ilişkisinin olmadığını gösterirken A/A genotipine sahip kişilerin daha erken sigara içmeye başladıklarının ise doğrulandığını vurgulamışlardır. Sekizawa ve ark. (64) TPH A/A genotipine sahip çocukların diğer genotip gruplarına kıyasla erken başlangıçlı şizofreni için iki kat fazla risk taşıdıklarını göstermiştir.

Bizim çalışmamızın en önemli bulgusu; kadın hastalarda AA genotipinin kadın kontrol vakalarına göre daha yüksek oranda görülmesidir. Bunun dışındaki veriler açısından hasta ve kontrol grupları arasında ne genotip ne de allel dağılımı farkı mevcut değildir. Ayrıca cinsiyete göre de hasta grubunun kendi içinde allel ve genotip dağılımı açısından fark saptanmamıştır.

Her ne kadar trisiklik antidepresanlar ile monoamin oksidaz inhibitörlerinin serotonin gerialım inhibitörlerine göre depresif hastalarda daha fazla manik kaymaya yolaçtıkları bildirilse de (65) serotonin sistemi üzerinden etki eden antidepresan ilaçların mani ve hipomaniyi uyarma ve İB'ta döngü sıklığını artırma riski bilinmekte ve giderek önem kazanmaktadır (66, 67). Bu nedenlerle serotonin üretiminde yer alan düzenekler ile İB arasındaki olası ilişki genetik açıdan da araştırılmaya değerdir.

Yıldız ve ark. (68) İB hastalarının ilk manik/hipomanik ve hızlı döngülü atakları öncesinde antidepresan kullanımı ile cinsiyet arasında ilişki saptamıştır. Antidepresan kullanımının kadın hastalarda erkeklere oranla hızlı döngülüye yol açma riskinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu da cinsiyet ile serotonerjik sistemin İB bozukluk bağlamında dikkate alınması gerektiğini

düşündürmektedir. TPH'nın serotonin üretimindeki kritik önemi giriş kısmında belirtilmişti.

Biz bu çalışmada TPH geni A218C polimorfizmi dağılımının hasta olan ve olmayan kadınlar arasında farklı olarak ortaya çıktığını bildiriyor ve bunun ikiüçlü bozukluğun erkek ve kadınlarda farklı klinik görünüm ve seyrinin olası nedenlerinden biri olabileceği ile açıklıyoruz. Ayrıca kadınlarda bu gen polimorfizminin hastalığın oluşumuna katkı sağlayan etkenlerden biri olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak İB ile TPH geni A218C polimorfizmi ilişkisi bir çok açıdan yeni incelemelere açıktır. Daha fazla sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak bağımsız örneklemelerde çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalığın fenotipik alt tipleri üzerinde odaklanma genetik olarak daha homojen gruplarda çalışma imkanı verecek ve karmaşık bir hastalıktaki genleri daha yüksek bir güçle saptama imkanı sunacaktır. TPH geni polimorfizmi açısından olası önemli alt tipler, intihar davranışı olan olmayan ikiüçlü bozukluk, erken başlangıçlı geç başlangıçlı, hızlı döngülü, lityuma cevap veren/vermeyen ikiüçlü hastalıktır. Ayrıca hastalığın klinik görünümü ve belirtiler, seyre ilişkin veriler (atak sayısı ve tip vs.) ile bu genin ilişkisine dair çalışmalar yeni ufuklar açabilir.

10.SONUÇLAR

1. Türkiye'de ilk kez ikiüçlü bozukluğu olan hastalarda TPH geni polimorfizmi dağılımı araştırıldı.
2. İB olan kadın hastalarda AA genotipinin kadın kontrol vakalarına göre daha yüksek oranda görülmesi çalışmamızın en önemli bulgusudur.
3. Hasta ve kontrol grupları arasında ne genotip ne de allel dağılımı farkı mevcut değildir.
4. Cinsiyete göre de hasta grubunun kendi içinde allel ve genotip dağılımı açısından fark saptanmadı.
5. Serotonin üretiminde yer alan düzenekler ile İB arasındaki olası ilişki gelecekte araştırmaya değer alan olacaktır.
6. Bulgularımız cinsiyet ile serotonerjik sistemin İB bozukluk bağlamında dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.
7. TPH geni A218C polimorfizmi dağılımının hasta olan ve olmayan kadınlar arasında farklı olarak ortaya çıktığını bildiriyor ve bunun ikiüçlü bozukluğun erkek ve kadınlarda farklı seyretmesinin olası nedenlerinden biri olabileceği ile açıklıyoruz.
8. İB ile TPH geni A218C polimorfizmi ilişkisi bir çok açıdan yeni incelemelere açıktır.
9. İlerleyen yıllarda daha fazla sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak birbirinden bağımsız örneklemelerde çalışmalara ihtiyaç vardır.
10. Hastalığın fenotipik alttipleri üzerinde odaklanma genetik olarak daha homojen gruplarda çalışma imkanı verecek ve karmaşık bir hastalıktaki genleri daha yüksek bir güçle saptama imkanı sunacaktır. Olası önemli alt tipler, intihar davranışı olan olmayan ikiüçlü bozukluk, erken başlangıçlı geç başlangıçlı, hızlı döngülü, lityuma/vermeyen cevap veren ikiüçlü hastalıktır.

11. KAYNAKLAR

1. Meiser B, Mitchell PB, McGirr H, Van Herten M, Schofield PR. Implications of genetic risk information in families with a high density of bipolar disorder: an exploratory study. *Soc Sci Med* 2005; 60: 109-8.
2. Mitchell PB, Malhi GS, Ball JR. Major advances in bipolar disorder. *Med J Aust* 2004; 181: 207-10.
3. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004; 351: 476-86.
4. Porteous DJ, Evans KL, Millar JK, Pickard BS, Thomson PA, James R, et al. Blackwood DH. Genetics of schizophrenia and bipolar affective disorder: strategies to identify candidate genes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2003; 68: 383-94.
5. Hoogendoorn B, Coleman SL, Guy CA, Smith SK, O'Donovan MC, Buckland PR. Functional analysis of polymorphisms in the promoter regions of genes on 22q11. *Hum Mutat* 2004; 24: 35 -42.
6. Kelsoe JR, Niculescu AB 3rd. Finding genes for bipolar disorder in the functional genomics era: from convergent functional genomics to phenomics and back. *CNS Spectr* 2002; 7: 215-26.
7. Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, et al. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* Jan 1998; 55; 1 ProQuest Medical Library pg.33.
8. Rietschel M, Schorr A, Albus M, Franzek E, Kreiner R, Held T, et al. Association study of the tryptophan hydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal controls. *Am J Med Gen (Neuropsych Gen)* 2000; 96: 310-311.

9. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene and major psychoses *Psych Res* 2001; 103: 79-86.
10. Staner L, Uyanik G, Correa H, Tremeau F, Monreal J, Crocq MA, et al. A dimensional impulsive-aggressive phenotype is associated with the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene: A pilot study in well-characterized impulsive inpatients. *Am J Med Gen (Neuropsych Gen)* 2002; 114: 553 -557.
11. Serretti A, Zanardi R, Cusin C, Rossini D, Lorenzi C, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychophar* 2001; 11: 375-380.
12. Nielsen DA, Jenkins GL, Stefanisko KM, Jefferson KK, Goldman D. Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7. *Mol Brain Res* 1997; 45: 145-148.
13. Zalsman G, Frisch A, King RA, Pauls DL, Grice DE, Gelernter J, et al. Case control and family-based studies of tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and suicidality in adolescents. *Am J Med Gen (Neuropsych Gen)* 2001; 105: 451-457.
14. Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: A meta-analysis. *Am J Med Gen Part B (Neuropsych Gen)* 2004; 124B: 87-91.
15. Hong CS, Tsai SJ, Wang YC. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders. *Schizophr Res* 2001; 49: 59-63.

16. Lerman C, Caporaso NE, Bush A, Zheng YL, Audrain J, Main D, et al. Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *Am J Med Gen (Neuropsych Gen)* 2001; 105: 518-520.
17. Estevez M, Estevez AO, Cowie RH, Gardner KL. The voltage-gated calcium channel UNC-2 is involved in stress-mediated regulation of tryptophan hydroxylase. *J Neurochem* 2004; 88: 102-113.
18. Erdal N, Erdal ME, Çamdeviren H, Gökdoğan T, Herken H. Bir grup sağlıklı gönüllüde katekol-O-metiltransferaz (COMT) gen polimorfizmi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 2: 20-23.
19. Angst J, Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 211-215.
20. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 15: 445-457.
21. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. *Psychiatric Ann* 1987; 17: 33-37.
22. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59 Suppl 1: 5-30.
23. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 658-62.
24. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997; 27: 1079-89.

25. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washington DC, American Psychiatric Association 1994; 151-189.
26. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed.IV-TR. Washington DC, American Psychiatric Association 2000; 151-189.
27. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 517-34.
28. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 143-151.
29. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar disorder. *Soc Psychiatry Epidemiology* 1995; 30: 279-92.
30. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293-9.
31. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 1995; 55: 27-32.
32. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs* 2001; 10: 1407-1414.
33. Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl: 46-52.
34. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML. Gender, temperament, and the clinical Picture in dysphoric mixed mania: findings from french national study. *J Affect Disord* 1998; 50: 175-186.

35. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 Suppl 4: 109-12.
36. Radhakrishna U, Senol S, Herken H, Gucuyener K, Gehrig C, Blouin JL, Akarsu NA, et al. An apparently dominant bipolar affective disorder (BPAD) locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 39-44.
37. Guitierrez B, Arranz MJ, Collier DA. Serotonin transporter gene and risk for bipolar affective disorder: an association study in Spanish population. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 843-847.
38. Barlas Ö, Savaş HA, Çataloluk O, Herken H, Arslan A, Tutkun H, et al. Bir grup Türk ikiüçlü bozukluk hastasında serotonin taşıyıcı protein gen polimorfizmi: Ön çalışma, 38. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Marmaris, Kongre Kitabı, 2002. sayfa 34-36.
39. Çataloluk O, Nacak M, Savaş HA, Tutkun H, Zoroğlu SS, Herken H, ve ark. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and its association to bipolar affective disorder in Turkish patients. *Neurol Psychiatry Brain Res* 2003; 10: 129-132.
40. Claes S, Raeymaekers P, van den Boreck M, Diependaele S, De Bruyn A, Verheyen G, et al. A chromosome 18 study in three large Belgian pedigrees with bipolar disorders. A chromosome 18 genetic linkage study in three large Belgian pedigrees with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1997; 43: 195-205.
41. Blackwood DH, Visscher PM, Muir WJ. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *Br J Psychiatry* 2001; Suppl, 41: 134-36.

42. Berettini WH, Ferraro TN, Goldin LR. A linkage study of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 27-31.
43. Sourney D, Masat I, Mendlewicz J. Genetics of bipolar disorders. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12: 65-68.
44. Akın H. Tıbbi Genetik Terimleri Sözlüğü. "Tıp Terimleri Sözlüğü", Sendrom III, Logos Tıp Yayınları, 2003; 1: 1-24.
45. Kruglyak L. The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies. *Nat Genet* 1997; 17: 21-24.
46. Shen P, Buchholz M, Sung R, Roxas A, Franco C, Yang W-H et al. Population genetic implications from DNA polymorphism in random human genomic sequences. *Human Mutat* 2002; 20: 209-217.
47. Savaş HA. İki uçlu bozuklukta genetik polimorfizm çalışmaları. *3P Dergisi* 2004; 12 Ek (2): 39-48.
48. Miller SA, Dykes, DD, and Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988; 16: 1215-1217.
49. Ledley FD, Grenett HE, Bartos DP, van Tuinen P, Ledbetter DH, Woo SL. Assignment of human tryptophan hydroxylase locus to chromosome 11: gene duplication and translocation in evolution of aromatic amino acid hydroxylases. *Somat Cell Mol Genet* 1987; 13: 575-80.
50. Sun HS, Tsai HW, Ko HC, Chang FM, Yeh TL. Association of tryptophan hydroxylase gene polymorphism with depression, anxiety and comorbid depression and anxiety in a population-based sample of postpartum Taiwanese women. *Genes Brain Behav* 2004; 3: 328-36.

51. McKinney J, Knappskog PM, Pereira J, Ekern T, Toska K, Kuitert BB, et al. Expression and purification of human tryptophan hydroxylase from *Escherichia coli* and *Pichiapastoris*. *Protein Expr Purif* 2004; 33: 185-94.
52. Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, Selmin O, et al. An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 5493-7.
53. Parker G, Parker K. Which antidepressants flick the switch? *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37: 464-8.
54. Serretti A, Artioli P, Zanardi R, Lorenzi C, Rossini D, Cusin C, et al. Genetic features of antidepressant induced mania and hypo-mania in bipolar disorder. *Psychopharmacol (Berl)* 2004; 174: 504-11.
55. Zill P, Baghai TC, Zwanzger P, Schule C, Eser D, Rupprecht R, et al. SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1030-6.
56. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 908-15.
57. Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, et al. Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 23-9.
58. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Lilli R, Lorenzi C, Mandelli L, et al. Influence of 5-HTTLPR and TPH variants on illness time course in mood disorders. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 217-23.

59. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. No association of the tryptophan hydroxylase gene with bipolar affective disorder, unipolar affective disorder, or suicidal behaviour in major affective disorder. *Am J Med Genet* 1998; 81: 245-7.
60. Souery D, Van Gestel S, Massat I, Blairy S, Adolfsson R, Blackwood D, et al. Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: a multicenter association study. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 405-7.
61. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Gasperini M, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 371-7.
62. Serretti A, Cusin C, Rossini D, Artioli P, Dotoli D, Zanardi R. Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRIs response in mood disorders. *Am J Med Genet* 2004; 129B: 36-40.
63. Mizuno S, Ito H, Hamajima N, Tamakoshi A, Hirose K, Tajima K. Association between smoking habits and tryptophan hydroxylase gene C218A polymorphism among the Japanese population. *J Epidemiol* 2004; 14: 94-9.
64. Sekizawa T, Iwata Y, Nakamura K, Matsumoto H, Suzuki A, Suzuki K, et al. Childhood-onset schizophrenia and tryptophan hydroxylase gene polymorphism. *Am J Med Genet* 2004; 128B: 24-6.
65. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 773-80.

66. Amsterdam JD, Shults J, Brunswick DJ, Hundert M. Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression-low manic switch rate. *Bipolar Disord* 2004; 6: 75-81.

67. Morishita S, Arita S. Induction of mania in depression by paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 565-8.

68. Yıldız A, Sachs GS. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 814-8.