



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
1. BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. Erol GÖKA

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM IL-4, 15d-
PGJ2, PPAR γ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze ERZİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ankara
2016**



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
1. BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. Erol GÖKA

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM IL-4, 15d-PGJ2, PPAR γ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Gamze ERZİN

**Tez Danışmanları:
Dr. Elif TATLIDİL YAYLACI
Doç. Dr. Çiğdem AYDEMİR**

**Ankara
2016**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım, Prof. Dr. Erol Göka, Doç. Dr. Çiğdem Aydemir, Doç. Dr. Tuncer Okay'a, psikoterapi eğitimlerimde katkıları bulunan Doç. Dr. Cebrail Kısa, Prof. Dr. Hürol Fıfıloğlu, Prof. Dr. Hakan Türkçapar, Doç. Dr. Altan Eşsizöğlü ve Dr. Ülku Gürışık hocalarıma, Nöroloji Kliniğinde rotasyon süresince eğitimime katkıda bulunan Dr. Fikri Ak, Doç. Dr. Zeynep Neşe Öztekin ve Doç. Dr. Şule Bilen hocalarıma, Çocuk Psikiyatrisi Kliniğinde rotasyonum süresince eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Tümer Türkbay, Yard.Doç. Koray Kara'ya, Doç. Dr. Ayhan Cöngöloğlu ve Doç. Dr. İbrahim Durukan 'a, klinik uzmanlarımız Dr. Sema Göka, Dr. Ozan Kotan, Dr. Şeyma Selen Sevinç'e ve diğer uzmanlarımıza, tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık memurlarımız, hemşirelerimiz ve tüm klinik çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimi hazırlarken destekleriyle yol aldığım, hiçbir yardımı benden esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Elif Tatlıdil Yaylacı ve tez konusunun seçmemden yazım sürecine kadar hep yanımda olan Dr.Rabia Nazik Kaya Yüksel'e, tezimin biyokimyasal değerlendirmesinde desteğini yakından hissettiğim Prof. Dr. Turan Turhan, Dr. Sevilay Sezer, Dr.Canan Topçuoğlu ve Dr. Bağdağül Çakır'a, veri toplama ve tez yazımı sırasında her an desteğini yanımda hissettiğim hocam Doç. Dr. Çiğdem Aydemir'e ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Benim için tıbbi öğrenen, benimle birlikte nöbet tutan eşim Yağmur'a, her zaman anlayışlı olan, fedakârlıklarıyla bana kendimi değerli hissettiren annem Nuran Erzin, babam Adnan Erzin'e, bana kardeş olmanın zorluğunu ve güzelliğini bir arada yaşatan kardeşlerim Halime Tekirdağ ve Alper Erzin'e, yeğenim Damla'ya hayatımı güzelleştirdikleri için ayrıca şükranlarımı sunuyorum.

Bana psikiyatriyi sevdiren, sanatla mesleği bir arada yürütmemde hep yol gösterici olan Doç. Dr. Gamze Özçürümez'e, bu sancılı dönemde yanımda olan Dr.Eylem Doğan ve Dr.Zeynep Atgüden'e, iki yıl boyunca severek çalıştığım Doç. Dr. Tuğba Özel Kızıl'a, Doç. Dr. Orhan Murat Koçak'a, Yrd. Dr. Ercan Altınöz'e, Doç. Dr. Kadir Özdel'e teşekkür etmek istiyorum. Türkiye Psikiyatri Derneği asistan hekim komitesindeki tüm asistanlara selam olsun...

**Dr. Gamze Erzin
Ankara, 2016**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı.....	3
2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihsel Gelişimi.....	4
2.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi.....	5
2.3.1. Sıklık ve Yaygınlık.....	5
2.3.2. Risk ve Koruyucu Etmenler.....	7
2.3.2.1. Cinsiyet ve Yaş.....	7
2.3.2.2. Aile Öyküsü.....	7
2.3.2.3. Sosyoekonomik ve Kültürel Durum.....	8
2.3.2.4. Medeni Durum.....	8
2.4. Bipolar Bozukluk Tanısı ve Sınıflandırması.....	8
2.5. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi.....	9
2.5.1. Genetik.....	9
2.5.2. Nörotransmitter.....	10
2.5.3. Nöropeptidler.....	12
2.5.4. Hücre İçi Sinyal İletimi.....	13
2.5.5. Ateşlenme (Kindling) Modeli.....	14
2.5.6. Psikososyal Etmenler.....	14
2.6. Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	15
2.7. Hüresel Patomorfoloji.....	15
2.8. Bipolar Bozukluk Tedavisi.....	16
2.9. Sitokinler.....	16
2.9.1. IL-4.....	18

2.9.2. Psikiyatrik Hastalıklarda Sitokin Seviyesi	18
2.10. Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptörler.....	19
2.10.1. PPAR'ların İzofomları.....	20
2.10.2. Ppar'ların Regülasyonu	21
2.10.3. PPAR'ların Sentetik Aktivasyonu.....	21
2.10.4. PPAR'ların Doğal Aktivatörleri.....	22
2.10.5. Psikiyatrik Hastalıklar ile Ppar İlişkisi.....	22
3. MATERYAL VE METOD.....	24
3.1. Örneklem.....	24
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	24
3.1.2. Dışlama Kriterleri.....	24
3.2. Yöntem.....	25
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler	26
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	26
3.3.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği.....	26
3.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	26
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme.....	27
3.5. İstatiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
ÖZET.....	43
SUMMARY.....	44
KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	64
Ek-1: Etik Kurul Onayı	64
Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu	67
Ek-3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.....	69
Ek-4: Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	70

KISALTMALAR

A: Asetilkolin

AC: Adenilat Siklaz

AMPK: 5'Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz

ANOVA: Varyans Analizi

APA: Amerikan Psikiyatri Birliği

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BPB: Bipolar Bozukluk

BT: Beyin Tomografisi

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

COX: Siklooksijenaz

CRF: Kortikotropin-Serbestletici Hormon

D: Dopamin

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

ELISA: Enzyme-linked immunsorbent assay

G proteini: Guanin Nükleotid Bağlayan Protein

GH: Büyüme hormonu

GTP: Guanozin Trifosfat

HDO: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamus- Hipofiz- Adrenal aksı

HVA: Homovalinik asit

IFN- γ : İnterferon gamma

IL-4: İnterlökin 4

IMP: İnositol Monofosfotaz

MAO: Monoamin Oksidaz

MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz
MDB: Major Depresif Bozukluk
MHPG: Metoksihidroksifenilglukol
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA: Mesajcı RNA
Na-K ATP'az: Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz
NE: Norepinefrin
NF- κ B: Nükleer Faktör kappa B
NMDA: N-metil- D-aspartat
NO: Nitrik Oksit
PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PI: Fosfoinositol
PKA: Protein Kinaz A
PKC: Protein Kinaz C
PLC: Fosfolipaz C
PPAR: Peroksisom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptörler
RXR: Retinoik X reseptör
S: Serotonin
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TCA: Trisiklik Antidepresan
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör alfa
TRH: Tirotropin-serbestletici Hormon
TZD: Thiazolidinedionlar
YMO: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
15d-PGJ2: 15-deoksi-delta 12,14-prostaglandin J2

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Kontrol ve vaka gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri ve değişkenler.....	30
Tablo-2. PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL4 değerlerinin korelasyon değerleri.....	31
Tablo-3. İki vaka grubunda PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 değerleri ile sosyodemografik veri değerleri arasındaki korelasyon.....	32
Tablo-4. İki vaka grubunda PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 değerleri ile farklı kan değerleri arasındaki korelasyon.....	33
Tablo-5. PPAR γ , 15d-PGJ2, IL-4 ve Young Mani Derecesi'nin kullanılan ilaçlara göre ortalama sırası açısından farklılaşması.....	34
Tablo-6. Vaka grubu içerisinde markerlerdeki değişimi tahmin etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle birlikte etkilerini incelenmesi.....	35
Tablo-7. PPAR γ , 15d-PGJ2, IL-4 ve Young Mani Derecesi'nin kullanılan ilaçlara göre değişimi.....	36

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil-1:** Mani grubu vakaları, remisyon grubu vakaları ve kontrol grubu katılımcılarının PPAR γ değerlerinin sıra ortalamaları..... 37
- Şekil-2:** Mani grubu vakaları, remisyon grubu vakaları ve kontrol grubu katılımcılarının 15d-PJG2 değerlerinin sıra ortalamaları..... 37
- Şekil-3:** Mani grubu vakaları, remisyon grubu vakaları ve kontrol grubu katılımcılarının IL-4 değerlerinin sıra ortalamaları..... 37
- Şekil-4:** Mani grubu vakaları ve remisyon grubu vakalarının Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanlarının sıra ortalamaları..... 38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BPB) toplumda sık görülür. BPB'nin mortalitesi ve morbiditesi yüksektir (1). Günümüze kadar bipolar bozukluğun etiyolojisine yönelik pek çok araştırma yapılmış olsa da bu hastalığın ortaya çıkmasına neden olan, katkıda bulunan faktörler hala önemli araştırma alanlarıdır. Bipolar bozukluğun etiyolojisiyle ilgili en çok ilgi çeken hipotezlerden biri, nöro-immuno-inflamatuar hipotezdir. Hipoteze göre bipolar bozukluğun fizyopatolojisinin önemli bileşenlerinden biri de immüno-inflamatuar disfonksiyondur. Bu sebeple interlökinler, sitokinler gibi çok çeşitli inflamatuvar marker son yıllarda bipolar bozukluk hastalarında araştırma konusu olmuştur (2).

Bu araştırmaların sayısı gün geçtikçe artsa da tutarlı sonuçlar elde etmek zordur. Antidepresan benzeri etkisi olan Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptörler (PPAR) de bunlardan bunlardan biri olmaya adaydır. PPAR bir grup nükleer reseptör proteindir olup anti-aterosklerotik ve antiinflamatuvar etkiye sahip oldukları düşünülmektedir (3,4).

PPAR'ların 3 alt tipleri vardır ve (PPAR alfa, beta ve gamma) (α , β ve γ) bunlar farklı metabolizma durumlarında aktifleşip, farklı görevlerde rol alsalar dahi alt tiplerin tümü inflamasyonda rol alır (5).

İnflamasyon ile olan ilişkileri, metabolik regülasyonda rol almaları (glukoz ve lipid metabolizmasında), nörotransmitter salınımı ve modülasyonları ile olan ilişkileri sebebiyle psikiyatrik hastalıklarda rolü olabilecekleri düşünülmüştür (3).

PPAR'ların yalnızca periferel değil aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de önemli etkileri bulunmaktadır (6). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, anti-inflamatuar bir prostaglandin olan 15-deoksi delta 12,14-prostaglandin J2 (15d-PGJ2) ve nükleer reseptör peroksizom proliferatör ile aktive edilen nükleer reseptör PPAR γ 'nın nörotransmitter sistemleri modüle ederek çeşitli psikiyatrik hastalıklar için biyolojik marker olarak düşünülmesi gerektiği bulunmuştur (7,8).

Günümüzde sitokinler depresyon, şizofreni, duygudurum bozuklukları ve OKB başta olmak üzere psikiyatrinin birçok alanında tanı, tedavi ve prognozun belirlenmesinde kullanılırlar (9,10). Manik dönem hastalarında yapılan çalışmalarda interlökin 4 (IL-4) düzeyi genel olarak sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmakla birlikte, IL-4 düzeyleri düşük olarak bulunan çalışma sonuçları da mevcuttur (11). Bu nedenle manik dönemdeki hastaların IL-4 düzeyi araştırma konusu olarak önemini korumaktadır.

Şu ana kadar bipolar bozukluk hastalarında yapılmış PPAR γ ve 15d-PGJ2 düzeylerini değerlendiren bir çalışma yoktur. Yine aynı şekilde bipolar bozuklukta bazı sitokin düzeylerinin arttığı bilinirken bu konuyla ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, bir etiyolojik sürecin aydınlatılması adına PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 serum düzeylerinin bipolar bozukluk hastalarında değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı

Bipolar bozukluk, tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) dönemlerle giden, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre toplumda yeti yitimi oluşturan hastalıklar arasında sekizinci sırada yer alan önemli bir psikiyatrik hastalıktır (12). Çeşitli araştırmalar bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansının %0.45 ve 5.5 arasında olduğunu, 12 aylık prevalansının ise %0.37 ve 1.3 arasında değişmekte olduğunu göstermektedir (13).

Bipolar Bozukluk DSM-V Sınıflandırmasına göre Bipolar I Bozukluğu, Bipolar II Bozukluğu, Siklotimik Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bipolar Bozukluğu, Tanımlanmamış Diğer Bipolar Bozukluğu olarak yer almaktadır (14).

Bipolar bozukluğun DSM-V'e göre tanısının konulabilmesi için çeşitli kriterlerin sağlanması gerekmektedir. Örneğin; manik dönem tanısı konması için en az bir hafta boyunca (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmesi durumunda herhangi bir süre) kabarmış, taşkın ya da iritabl duygudurumun bulunması gerekir (14).

Mani dönemlerde artan grandiyozite, uyku gereksiniminde azalma ve uzun süren uykusuzluk, hızlı ve durdurulamayan konuşma, bir fikirden diğerine geçme (fikir uçuşmaları), distraktibilite (dikkatin çelinebilirliği) amaca yönelik etkinliklerde artma gibi bir çok belirti görülürken, depresif epizod da ise uyku gereksiniminde artma ya da azalma, iştahta artma ya da azalma, kendini değersiz hissetme gibi bir çok belirtilerin bulunması ile seyreder (14). Manik döneme de depresif döneme de psikotik belirtiler eşlik edebilir. Farklı olarak depresif dönemin süresi daha uzun olabilir.

Bipolar bozukluğun depresif dönemi unipolar depresyondan bir çok farklı yönüyle ayrışır.

Bipolar bozukluğun depresif döneminde olan hastalar, major depresif bozukluğa sahip olan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla psikomotor retardasyona sahiptirler. Bipolar depresyonu olan hastaların toplam uyku süresi daha fazladır, intihar girişimleri daha fazladır, psikotik belirtilerin görülme olasılığı daha fazladır gibi bir çok farklılıklar gösterirler (15). Hastalığın aile öyküsünde bipolar bozukluk olanlarda hastalık genellikle daha erken yaşta (ergenlik döneminde) başlar. (16).

2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihsel Gelişimi

Bipolar bozukluğun tarihçesi eski Yunan ve Roma dönemine aittir. Melankoli kelimesinin kökeni “melas” yani “siyah”, ve “kole” yani “safra” kelimelerinden gelmektedir. Milattan Önce 3. yüzyılda yaşayan Hipokrat melankoliyi “iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk” hali olarak tanımlamıştır (17-20).

Mani ve melankoli kavramlarını ilk kez sistematik olarak tanımlayan ise Kapadokyalı Aretaeus'tur (21). Jules Baillarger ve 1862'de Griesenger mani ve depresyonun tek bir hastalığın parçası olduğunu söylemiş, Kraepelin ise 1895'de bipolar spektrum hastalıklarını tek bir çatı altında “manik depresif psikoz” olarak ilk defa tanımlamıştır (22).



2.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi

2.3.1. Sıklık ve Yaygınlık

Ülkemizde İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşam boyu yaygınlığını inceleyenve toplamda 4011 kişinin tarandığı bir çalışmada bipolar I bozukluk için %0.37 olarak saptanmıştır. (20).

Bipolar bozukluk ile ilgili yapılan cinsiyet çalışmalarında kadın ve erkeklerin oranı eşit saptanmıştır. Ortaya çıkma zamanı iki kez pik yapar; en sık 15-19 yaşları arasında ve ikinci olarak da 20-24 yaşları arasında ortaya çıkar (23-25). Cinsiyetler arasında başlama yaşı arasında fark bulunmamakla birlikte (depresyondan farklı olarak) kadın ve erkek arasında hemen hemen başlama yaşı açısından da fark bulunmaz (26-28).

Yapılan bir çalışmada, bipolar bozukluk başlangıç yaşının, olguların %33'ünde 15 yaş altı, % 27'sinde 15 ve 19 yaşları arası ve %39'unda 20 yaşın üzeri olarak bildirilmiştir (29). Yapılan çalışmalarda erken başlangıç yaşının prognozun kötü gideceği ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (30,31). Erken başlangıç gösteren BPB hastalarında işlevsellikte kısmi bozulmanın daha fazla olduğu ve dönemler arasında kalıntı belirtilerin daha fazla oranda görülmektedir (29).

Cinsiyet hastalığın seyri üzerinde yine erken başlangıç gibi etki gösterebilir örneğin hızlı döngülü seyir kadınlarda daha sık görülür (32,33). Bipolar bozukluk, mani dönemi, depresyon dönemi, karma dönem, ötimik dönem ve remisyon dönemi gibi dönemleri kapsayabilir. Depresyon ve mani dönemi için DSM-5'teki kriterleri karşılaması beklenir. Karma dönemde ise mani ve depresyon belirtilerinin büyük kısmının birlihte olduğu bir dönemdir (22,25). Karma dönemler gidişat açısından daha kötü seyre sahiptir. Yalnızca manik dönem ile kıyaslandığında daha yüksek oranda komorbidite ile, intihar riskiyle ve kötü seyirle ilişkili bulunmuştur (34-37).

Hızlı döngülü kavramı bir yılda en az dört dönemin (Major Depresif, Manik,karma ya da Hipomanik Epizod) ortaya çıktığı, belirtilerin olgularda yılın büyük kısmında var olduğu ve ciddi işlevsellik kaybının olduğu durumları ifade eder (38). Hızlı döngülünün yaygınlığı bipolar bozukluklar içinde %16.3 (%12-24) olarak bulunmuştur (39). Yapılan bir metaanalizde hızlı döngülülük için cinsiyetin (kadın olmanın) önemli bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (40).



2.3.2. Risk ve Koruyucu Etmenler

2.3.2.1. Cinsiyet ve Yaş

Major depresif bozukluk (MDB)'un sıklık ve yaygınlığı kadınlarda hemen hemen erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir. Literatüre göre hastalığın ilk dönemi %20-30'unda 21 yaşından önce başlamaktayken, manide başlangıç yaşı ortalama erkeklerde 24.4, kadınlarda 24.8 olarak gösterilmiştir (20,23). 191 hastayla yapılan bipolar bozukluğun başlangıç yaşının araştırıldığı çalışmada olguların 1/3'ünün erken başlangıç gösterdiği saptanmıştır (24). BPB II bozukluk başlangıç yaşı BPB I'e göre hafifçe daha yüksek olmaya eğilimlidir (41,42).

İspanya'da yapılan 10 yıllık bir takip çalışmasında yaşları birbirine yakın olan kadın ve erkeklerin semptomatolojisini araştıran bir çalışmada erkeklerin genellikle mani atağı sırasında başvurdukları, uyuşturucu kötüye kullanımı eşlik ettiği; kadınların ise başlangıçta daha çok major depresif epizod ile başlangıç yaşının daha geç olduğu, ilaca bağlı yan etkilerin kadınlarda daha fazla olduğu saptanmıştır (43). Kadın ve erkeklerde başlangıç yaşını araştıran başka bir izlem çalışmasında ise erkeklerde 16-25 yaş arasında bipolar bozukluk sıklığı daha fazla iken; daha ileri yaşlarda kadınlarda daha sık rastlanmaktadır (44). Bipolar bozukluğu depresif epizodlarının yaygın olduğu bipolar II bozukluk kadınlarda erkeklerden daha yaygın görünmektedir. Yine tıbbi ve psikiyatrik komorbiditeler kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında daha sıktır (45). Ergenlerle bipolar bozukluk hastalarında hipomani belirtilerini karşılaştıran bir çalışmada ise yine cinsiyet farklılığı olduğu gözlenmiştir (46). Sonuç olarak BPB I bozukluk kadın ve erkeklerde eşit olabileceği, semptomatolojiye göre, başlangıç yaşına göre farklılıklar gösterilebileceği düşünülmektedir (22).

Postpartum depresyon hastalarının çoğu bipolar bozukluğa sahip olup doğum sonrası dönemde BPB depresif dönemin sıklığı fazladır (22). BPB'da mani dönemi erkek hastalarda, depresif dönem ise kadınlarda daha sık olup; kadınlarda erkeklerden farklı olarak karma dönemler, hızlı döngü gibi hastalığın seyri ile ilgili durumlar daha sık görülmektedir (25-27, 47-51).

2.3.2.2. Aile Öyküsü

BPB ile yapılan moleküler- genetik çalışmaları kadar bir dizi aile ve ikiz çalışmaları da

genetik faktöre bađlı olduđu dűşűnűlen etiyolojik faktűrler konusunda űrtűşmektedir (52). İlişki ve bađlantı çalıřmaları ile de bu ailesel genetik yatkınlık çalıřmaları yol almıřtır (53,54,55). Genom apı İliřkili alıřmalar sonucunda BPB'nin en katılımsal psikiyatrik hastalıklardan biri olduđu dűşűnűlműştür (56).

BPB'da aile űykűsűnűn var olup olmaması klinik gidiři etkileyeceđinden űnemlidir. 2600 BPB hastasında yapılan çalıřmada aile űykűsű olanlarda daha erken yařta depresyon/mani epizodu gűrűldűđű, daha fazla intihar giriřimleri olduđu saptanmıřtır (57).

2.3.2.3. Sosyoekonomik ve Kűltűrel Durum

BPB'nin kűltűrel farklılıklardan etkilenip etkilendiđine dair çalıřma sayıları kısıtlı olması ve verilerin kısıtlı olması nedeniyle tutarlı řekilde bilgiler elde edilemese de; BPB sosyal sınıftan bađımsız olduđunu, hatta űst sosyoekonomik dűzeyde olanlarda daha sık gűrűlebileceđine dair çalıřmalar vardır; depresyon ise daha çok kűtű sosyoekonomik durum ile iliřkilidir (25,41,49).

2.3.2.4. Medeni Durum

Yapılan bir detaylı derleme sonucunda bipolar bozukluđun űnemli iřlevsel kaynı ve aile ve sosyal yařamda kayıplarla iliřkili olduđu saptanmıřtır. Normal nűfusla karřılařtırıldıđında BPB hastalarında ailesel iliřkilerde bozulmanın daha sık rastlandıđı gűrűlműştür (58,59). Ancak bu hastalıđın erken yařta bařlamasından ya da hastalıđın evlilikte uyumsuz seyre sebep olmasından olabilir (60).

2.4. Bipolar Bozukluk Tanısı ve Sınıflandırması

Bipolar bozukluk tanısı için herhangi bir laboratuvar testi bulunmadığından tanı, klinik olarak konmaktadır. DSM-5'te tanının doğruluğunu geliştirmek ve klinik ortamlarda erken saptanmasını kolaylaştırmak için, manik ve hipomanik atak için kullanılan Kriter A şimdi mood değişikliklerine ek olarak aktivite ve enerji değişikliklerine de bir vurgu

içermektedir. Bipolar I bozukluğun, DSM-4'te karışık dönemde aynı anda mani ve majör depresif nöbet için tam kriterlerini karşılamaını gerektiren belirteç kaldırılmıştır. Bunun yerine, "karışık özelliklere sahip" belirteci eklenmiştir. Bu belirteç mani veya hipomani ataklarına depresif özellikler olduğunda uygulanabilir ve depresyon ataklarına; majör depresif bozukluk ya da bipolar bozukluk özellikleri olduğunda mani/hipomani varken uygulanabilir (61).

Diğer Tanımlı Bipolar ve İlgili Bozukluklar: DSM-V, süre kriteri hariç (yani en az 4 ardışık gün) hipomaninin tüm kriterlerini sağlayan major depresif bozukluk tarihçesine sahip kişilerin kategorizasyonunu da içeren diğer tanımlı bipolar ve ilgili bozuklukların özel durumlarını tanımlamaya olanak sağlar. Diğer tanımlı bipolar ve ilgili bozuklukları oluşturan ikinci bir durum da süre kriteri 4 gün veya daha fazla olarak yeterli olmasına rağmen tam bipolar II bozukluğu için hipomaninin çok az sayıda semptomunun bulunmasıdır (14).

Bipolar bozukluk için DSM-V Tanı Ölçütleri: DSM-V'e göre Bipolar Bozukluk I tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani döneminden önce ya da sonrasında hipomani ya da major depresyon dönemi olması, klinisyenin tanı koymasını engellemez. Yalnızca tanı konulacak dönem bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumu ile ilgili etkilerine bağlanamaz (14).

Bipolar II Bozukluğu: Bipolar II bozukluğu tanısı koyabilmek için ise o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan major depresyon dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. En az bir hipomani dönemi için ve en az bir yeğin depresyon dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir (14).

2.5. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

2.5.1. Genetik

Bipolar bozukluğun etiyolojisi hala net değildir. Etiyolojiden sorumlu faktörler olarak; genetik, çevresel faktörler, nörobiyolojik ve hormonal ve nörokimyasal faktörlerden bahsedilmektedir (62).

Bipolar bozukluğa sahip olan erişkinlerin çocuklarında hastalığın görülme oranının daha fazla saptanması hastalığın etiolojisinde genetik yapının rolünü araştırmayı önemli kılmıştır. Örneğin, bipolar I bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında, sağlıklı bireylerin akrabaları ile karşılaştırıldığında bipolar I bozukluk 8-18 kat ve major depresif bozukluk 2-10 kat fazla görülmektedir (47). Bipolar bozukluğu olanların çocuklarında hastalığın görülme yüzdesi %5,7 olarak bulunmuştur (5).

Bipolar bozuklukla ilişkili birçok aday gen çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalardaki çelişkili sonuçlar nedeniyle yapılan meta analiz çalışmasında (487 makalenin dahil edildiği, 18 gendeki 33 polimorfizmin tespit edildiği) BDNF, DRD4, DAOA, TPH1'deki polimorfizmlerin anlamlı olduğu, fakat çoklu test düzeltmeleri sonucunda anlamlılığın ortadan kalktığını saptamışlardır (63). 7841 bipolar bozukluk, 9250 kontrolün dahil edildiği Psikiyatrik Genom Çapı İlişkilendirme Çalışması Konsorsiyumunun- bipolar bozukluk grup çalışmasında CACNA1C'nin anlamlı olduğu ve ODZ4 geni ile ilişkili olduğu saptandı (64).

Yapılan birçok çalışma sonucunda, bipolar bozukluğun etiolojisini tek bir gen bölgesi ile açıklamanın çok olası olmadığı bunun nedenlerinden birinin ilişkili olduğu düşünülen gen bölgelerinin diğer çalışmalarda tekrarlanamıyor olması, bipolar bozukluğun semptom örüntüsünün karmaşıklığı ve genetik dışı faktörlerin de etiolojiden sorumlu olması düşündürür (64).

2.5.2. Nörotransmitter

Yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen bipolar bozukluğun patofizyolojisi ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Bunun için yapılan biyokimyasal çalışmalarda; özellikle monoaminerjik sistem, bunların içinde de serotonin, noradrenalin ve dopamin üzerine odaklanılmıştır.

Norepinefrin (NE): Depresyon semptomlarının tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların etki mekanizmalarından biri noradrenalin üzerindedir. Bipolar bozukluğun depresyon döneminde kullanılan trisiklik antidepresanlar (TCA) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) hastaların hastalık durumunu mani dönemine kaydırabilir (65). Bu durum da norepinefrinin bipolar bozuklukta rolünü araştırmayı anlamlı kılar.

Hayvan deneylerinde norepinefrinin agresif davranışlar üzerine farklı etkileri olduğu

saptanmıştır. Örneğin norepinefrin aktivitesinin arttığı durumlarda artmakta, azaldığı durumlarda azalmaktadır (66). Bu durumun bir benzeri bipolar bozukluk için de geçerlidir. Bipolar bozukluğun mani döneminde depresyon epizoduna veya ötimik döneme göre plazma NE ve epinefrin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (67).

Dopamin (D): Bipolar depresyon tedavisinde deneysel seçeneklerden biri olan dopamin agonisti pramimeksolün düşük doz kullanımının etkinliği gösterilmiştir (68). Fakat bu tür çalışmalarda manik kaymayı önlemek için yüksek doz kullanımından kaçınılmıştır. Bazı MSS uyarıcı maddeler; amfetamin, kokain gibi temel etkilerini sinaptik aralıktan dopamin geri alımını inhibe ederek gerçekleştirirler. Bu uyarıcı maddeler mani benzeri tablo oluştururlar yine L-dopa manik belirtileri tetikleyebildiği gösterilmiştir (69).

Depresyon hastalarında psikotik belirtinin olup olmaması da dopamin ve onun metaboliti olan homovalinik asit düzeyini etkilemektedir. Örneğin psikotik belirtilerin bulunduğu depresyon hastalarında serum D ve HVA düzeyleri psikotik olmayan hastalara göre artmış düzeyde bulunmaktadır (70,71).

Serotonin (S): Serotonin beyinde en fazla Raphe çekirdeğinde üretilmektedir ve merkezi sinir sisteminde iştah düzenlenmesi, dürtü kontrolünde, cinsel istek, uykunun düzenlenmesi gibi bir çok fizyolojik ve davranışsal fonksiyonları düzenlemektedir (66). Serotoninin duygudurum düzenlenmesinde rolü olabileceği ile ilgili çalışmaların artması sonucunda; major depresyonda serotoninin öncülü olan L-triptofan düzeyinin normalden daha düşük olduğu saptanmıştır (72).

2.5.3. Nöropeptidler

Nöropeptidlerin birçok rolü vardır; Bunlar nöromodülatör, nörohormon ve lokal nörotransmitter işlevleridir (73).

Kortikotropin-Serbestleyici Hormon (CRF): Çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan prednizolon gibi kortizol ile ilişkili ilaçların psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Yine depresyon hastalarında hiperkortizolemi görülmesi, deksametazon supresyon testinde baskılanma olmaması, CRF sisteminin bu hastalarda bozuk olabileceğini düşündürmektedir (74-76).

Somatostatin: Somatostatin ise uykunun düzenlenmesinde, aktivite düzeyi gibi işlevlerin düzenlenmesinde işlevi vardır (77). BOS'da manide yükseldiği, depresyonda azaldığı bildirilmiştir (78).

Tirotropin-Serbestleyici Hormon (TRH): Hipotiroidili hastalarda en sık görülen psikiyatrik belirtiler depresif duygulanım ve bilişsel işlev bozukluklarıdır. Hipotalamo-hipofiz-tiroid aksında işlev bozukluğunun duygudurum bozukluğu patofizyolojisinde yeri vardır (79-81). Yine maniye yatkınlıkta tiroid hormon düzeylerinde bozulmanın etkisi vardır.

2.5.4. Hücre İçi Sinyal İletimi

Hücre içi birçok kimyasal sistem nörotransmitterlerin postsinaptik nöronal reseptörlere bağlanması ile harekete geçer. Hücre içi sinyal ileticilerinin en önemlilerinden biri GTP-bağlayan protein yani G proteinleridir (82). Biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar beş major G proteini göstermiştir. Bipolar bozukluğun fizyopatolojisinde etkili olduğu düşünülen üç ikincil mesaj sistemi vardır (83).

Beyindeki önemli ikincil habercilere örnek olarak ise; cAMP, cGMP, kalsiyum, araşidonik asit ve nitrik oksit verilebilir (82). Bipolar bozukluk tedavisinde sıklıkla kullanılan duygudurum düzenleyici lityumun da etkisini bu ikinci haberci sistem üzerinden gösterdiği gösterilmiştir. Lityum bu etkisini fosfoinositol (PI) sisteminde hız belirleyici enzim olan inositol monofosfataz (IMP) enzimini inhibe eder, inositol düzeyini azaltır ve protein kinaz C aktivitesinde azalmaya neden olarak gen ekspresyonunu değiştirir (84). Lityumun nitrik oksid ve hücre içi kalsiyum düzeyi ile ilişkisi vardır. Diğer duygudurum düzenleyici olarak kullanılan karbamazepin ve valproik asit gibi duygudurum düzenleyici ilaçların etki mekanizmaları hücre içi kalsiyum düzeyleri ile ilişkilidir (85).

2.5.5. Ateşlenme (Kindling) Modeli

Bipolar bozuklukta hastalık belirtilerini ve döngüsellığı açıklamaya yönelik geliştirilmiş bir modeldir. Bu modele göre göre atak gerçek veya beklenen bir olayın ardı sıra ortaya çıkar ve uyarının devam etmesi giderek artar (86,87).

2.5.6. Psikososyal Etmenler

Hastalığın oluşumu kadar yinelemenin nedenlerini de bulmak önemlidir. Hastalığın biyolojik temellerini ekleyen stresli yaşam olayları, aile içi çatışmalı ortam, sosyal ilişkilerde bozulma gibi prediktörler hastalık epizodlarının tekrarlanmasında rol alırlar (87). Sosyal, davranışsal ve travmatik deneyimler gen ekspresyonuna neden olur ve sonrasında ataklar, psikososyal bir kolaylaştırıcı olmaksızın kendiliğinden yineleyebilir (88).

2.6. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme çalışmaları, bipolar bozukluğa özgü sayılabilecek bir beyin bölgesi saptayamamışlardır. Örneğin bipolar bozuklukta sağlıklı kontrollere göre sol amigdala daha küçük, sağ anterior superior temporal girüs ise daha büyük olduğu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılan çalışmalarda gösterilmiştir, fakat bu bulgu şizofreni hastalarında da gözlenmemiştir (89). Bipolar bozuklukta en sık tekrarlanan görüntüleme bulgusu beyaz madde ve periventriküler hiperintensitenin artmasıdır (90,91).

Bipolar bozukluk hastalarında yapılan beyin görüntüleme çalışmaları da birbirleriyle farklı sonuçlar vermektedir. Bu bozukluğun farklı epizodlarında ya da hastalık süresi ile ilişkili olabilir. Örneğin ilk epizod mani hastalarında yapılan bir çalışmada üçüncü ventrikül volümü normal kontrollere göre daha büyük saptanmıştır (92,93).

Yapısal manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarını gözden geçiren bir çalışmada bipolar bozuklukta saptanan frontal-subkortikal beyin devrelerindeki anormalliklerin bu yapıların fonksiyonunu nasıl etiklediğini saptamak için fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir (94).

2.7. Hücresel Patomorfoloji

Bipolar bozukluğa özgü hücresel patomorfolojik değişim bulunmamaktadır. Bipolar bozuklukta hipokampusta non piramidal nöronal hücre sayısında ve yoğunluğunda azalma olduğu izlenmiştir (95).

Yapılan postmortem çalışmalarda nöronların ve glial hücrelerin yoğunluğundaki azalmanın yanı sıra büyüklüğünde ve şeklinde değişiklikler olduğu görülmüştür. Bu yalnızca bipolar bozuklukta da değil major depresyonda da bildirilmiştir (96).

Öngür ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sensorimotor kortekste glial hücre dansitesi ve sayısında bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk hastalarında farklılık saptamamışlardır (97). BPB'deki alan 9, III. tabakadaki azalmış nöronal yoğunluk (% 16-22) ve III ve V tabakalarındaki azalmış piramidal hücre yoğunluğu (%17-%30) ile karakterize edildi.

Genişleme ve birden fazla katmanı kapsayan glial çekirdeklerin şeklindeki değişiklikler ile birleştiğinde alt tabaka IIIc'de glial yoğunlukta% 19'luk bir azalma bulundu (98).

2.8. Bipolar Bozukluk Tedavisi

Bipolar bozukluğun tedavisi öncelikle hastalığı önlemeye yönelik olmalıdır. Hastalığın kürünü sağlayacak bir tedavi olmaması ile birlikte, uygulanan tedavi ile hastalığın olası morbiditesi ve mortalitesi azaltılabilir. Akut mani sağaltımının amaçları çok çeşitlidir. Bunlar; hastanın olası tehlikeli davranışlarının kontrol edilmesi, kendine ya da çevresine zarar vermesinin önlenmesi, semptomlarının yatışmasını sağlamaktır (99). Duygudurum dengeleyici ilaçlar ve antipsikotik ilaçlar tedavide kullanılan ilaçlardır. Lamotrijin, gabapentin ve topiramet gibi yeni antiepileptikler de duygudurum düzenleyicileri arasındadır; mani ve depresyon döneminde sıklıkla kullanılmaktadır (100).

Tedavide özellikle akut mani döneminde nöroleptiklerle de sıklıkla kullanılır. Benzodiazepinlerde de tedavide sıklıkla kullanılır. Klonazepam ya da lorazepam eklenmesi daha hızlı ve etkili bir yatışma sağlanmasında yardımcı olur (101).

2.9. Sitokinler

Sitokinler zararlı olabileceği görülen maddelere, uyarılara karşı immün sistem hücreleri tarafından salgılanan sinyal oluşturabilen, çözünebilir protein ya da glikoprotein yapısında moleküllerdir (102). Daha önceleri sitokinlerin sadece lenfositlerden salgılandığı sanılarak lenfokin adı verilmiş olsa da sonradan monositlerin de ürettiği fark edilerek monokin denilmiş, günümüzde ise daha çok sitokin ismi kullanılmaktadır.

Proinflamatuvar sitokinler: Bazı sitokinler patojen varlığında inflamatuvar sürecin hızlıca başlatılmasında rol alırlar. Bunlara örnek; interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler verilebilir (103).

Antiinflamatuvar sitokinler: Başlayan inflamasyon sürecinin baskılanmasında rol alan sitokinler ise antiinflamatuvar sitokinlerdir. Bu sitokinlere örnek interlökin 4 (IL-4), interlökin 10 (IL-10) ve interlökin 13 (IL-13) gösterilebilir (104).

Sitokinler salgılandıkları T hücrelerinin fonksiyonlarına göre de iki temel kategoriye ayrılabilir. Bunlar; Tip 1 T hücresi sitokinleri, Tip 2 T hücresi sitokinleridir (105).



2.9.1. IL-4

IL-4, T hücreleri kaynaklı bir antiinflamatuvar sitokin olup en önemli görevi B hücrelerinde IgE dönüşümünü sağlamaktır (106). CD4+ T hücrelerinden Th2 hücre gelişimini uyarır (107). Diğer önemli görevleri; monositlerde apoptozisi indüklemek, B hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve diferansiyasyonunu yapmaktır (108).

2.9.2. Psikiyatrik Hastalıklarda Sitokinlerin Rolü

BPB'da sitokin seviyelerini araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu çalışmalarda çıkan sonuçlar birbirinden oldukça farklıdır. Bu nedenle bu çalışmalar son zamanlarda hız kazanmıştır. Bu çalışmalardaki farklı sonuçların nedeni hastalığın semptomlarının heterojenliği ve hastalığın farklı epizodlarının bulunması sebebiyle olabileceğinden yapılan çalışmalarda daha çok epizodlardaki durumlara göre örneklem ayrılır (109). Örneğin depresyonda daha çok IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığını gösteren çalışmalar sebebiyle bipolar bozuklukta bu ilişkiyi inceleyen çalışmalar bu çalışmaları takip etmiştir. Bu çalışmalardan alınan sonuçlar ise proinflamatuvar sitokinler ve Th1 hiperaktivitesinin bipolar bozukluk hastalarında arttığı yönündedir (110-115).

Bu artışa sebep olan ya da bu artışı yordayan birçok faktör mevcuttur. Bu faktörlerden biri de ilaç kullanımınıdır. Özellikle duygudurum düzenleyici ilaçlar sitokinlerin seviyelerini etkileyebilirler (113). BPB hastalarında yapılan çalışmalarda bu konuda farklı sonuçlar bulunmasına rağmen, lityumun bozulmuş immün yanıt dengesinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu bulmuşlardır (116-118). Hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarında lityumun hafif düzey immün aktivasyonu dengelediği saptanmıştır (114).

Bipolar bozukluk hastalarının mani ve takip eden remisyon dönemini izleyen çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar saptamışlardır. Örneğin mani döneminde remisyon dönemine göre IL-2 seviyesinde artış saptamışlardır (119). Kontrol grubu ile mani grubunu karşılaştıran başka bir çalışmada ise mani grubunda kontrol grubuna göre daha düşük IL-4 seviyesi saptanmıştır (120).

2.10. Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptörler (PPAR)

PPAR'lar nükleer hormon reseptör ailesine dahildirler. Bu nükleer hormon reseptör süper ailesinin diğer üyeleri tiroid hormonları ve vitamin D reseptörleridir (123,124). PPAR'ların DNA ve ligand bağlanma alanları % 60-80 oranında tüm PPAR'lar arasında aynıdır (125).

Genel olarak hem periferik immün sistem hücrelerinde hem de merkezi sinir sistemindeki ekspresyonu sayesinde lipid metabolizmasında, inflamasyonda, hücre farklılaşmasında rol aldığı düşünülmektedir (126,127). Aynı zamanda PPAR-gamma agonistlerinin antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkisi vardır.

PPAR'ların bu etkilerinin ortaya çıkması sayesinde psikiyatrik hastalıklarda rolü olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Özellikle PPAR γ 'nın antiinflamatuvar etkisinin olduğu özellikle Alzheimer hastalığı ve Multiple skleroz gibi çeşitli hastalıkların hayvan modellerinde gösterilmiştir (126). Özellikle multiple sklerozda T hücre aktivasyonunu baskıladığı saptanmıştır (128).

Yapılan bir çalışmada IL-6 seviyesinde mani döneminde yükseklik saptanmış ve bu yüksekliğin duygudurum düzenleyici tedavi sonrasında düzelmesi nedeniyle IL-6'nın BPB'nin mani dönemi için bir state marker olabileceği düşünülmüştür (121).

Ötimik dönem ile lityumun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise sağlıklı kontroller ile ilaç kullanmayan BPB hastaları arasında TNF alfa açısından fark saptanmaması da ilaç kullanımının sitokin seviyelerinin etkileyebileceğinin göstergesi olarak düşünülmüştür (122).

2.10.1. PPAR'ların İzofomları

PPAR'lar psikiyatrik durumlarda daha çok gamma üzerinde çalışmalar yapılmış; PPAR'ların farklı genler üzerinde kodlanmış 3 alt tipi (α, β, γ) olduğu bulunmuştur (129). Bu üç alt tiplerin bir kısmı benzer de olsa bir çok farklı dokudan eksprese olup, birçok farklı işleve sahiptirler. Örneğin PPAR α daha çok lipid metabolizmasında rol alıp, lipid metabolizmasında önemli olan dokularda daha çok eksprese edilir (130).

PPAR β daha çok enerji metabolizması ile ilişki olduğu düşünülmektedir. Bir çok dokudan eksprese edilse de her dokudan aynı oranda eksprese edilmez. Daha çok karaciğerden eksprese edilir ve glukoz homeostazisinde rol alır (131).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PPAR β 'nın iskelet kasındaki ve yağ dokusundaki yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (132).

PPARgamma'nın MSS'de nöroprotektif etkisi olduğu bilinmektedir (133). Sentetik, yüksek afiniteli PPAR reseptör glandlarının NOS-2 aktivitesini ve lipid peroksidasyonun yükseldiği beyindeki akut stres durumunda farklı mekanizmalarla örneğin TNF salınımını azaltarak oksidatif/nitrozatif mediatörlerin birikimine karşı koruyucu olarak rol alır (134).

2.10.2. Ppar'ların Regülasyonu

Nükleer reseptör süper familyası, bir dizi lipit yapılı hormon ve metabolitin bağlanmasına yanıt olarak gen ekspresyonunu pozitif ve negatif olarak düzenleyen transkripsiyon faktörlerinden oluşur (135).

PPAR'ların ligant ile etkinleşimi liganda özgü reseptör proteinin liganda özgül olmayan retinoik reseptörü ile birleşerek etkin heterodimer biçimine döner, hedef genleri üzerindeki promoter bölgesinde bulunan spesifik PPAR cevap elementine (PPRE) bağlanır ve transkripsiyon başlar (134,136,137).

PPAR'ların transrepresyon mekanizması vardır; bu mekanizma ile DNA-bağlamadan bağımsız bir tarzda gen ekspresyonunu baskılayabilirler ve PPAR-aracılı anti-inflamatuvar etkileri bu mekanizma aracılığı ile olur (124,138).

2.10.3. PPAR ların Sentetik Aktivatörleri

Sentetik ligandlar (fenofibrat ve gemfibrozil gibi) PPAR'ları aktive eder. PPAR agonistlerinden TZD'ler de PPAR γ 'yı aktive eder. Bu aktivasyon glikoz regülasyonun sağlanmasını, insülin duyarlılığında artış sağlar (133).

2.10.4. PPAR'ların Doğal Aktivatörleri

PPAR'ların aktivasyonunu sağlayan doğal ligandlar da bulunmaktadır. Örneğin PPAR α için çoklu doymamış yağ asitlerinden; deoksoheksanoik asit (DHA), eikosapentaenoik asit (EPA) gibi okside fosfolipidler, lipoprotein lipolitik ürünleri doğal ligandlardır ve PPAR α 'yı aktive ederler (129).

PPAR γ 'nın doğal ligandlarına örnek ise prostaglandin D2 türevi olan 15-deoksi- Δ 12,14-prostaglandin J2 ve okside linoleik asit formları olan 9- ve 13-(S)-HODE verilebilir (139). Bu doğal ligandlar örneğin çoklu doymamış yağ asitleri PPAR γ 'nın aktivitesini ve gen ekspresyonunu arttırmaları (140).



2.10.5. Psikiyatrik Hastalıklar ile PPAR İlişkisi

PPAR'ların antiinflamatuvar etkileri, nöroprotektif etkileri sayesinde psikiyatrik hastalıklarda yeni tedavi hedefleri olabileceği şeklinde düşünölmeye başlanmış ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Özellikle psikotrop ilaçların sıklıkla metabolik yan etkilerinin bulunması ve bu metabolik durumlarda PPAR'ların düzenleyici rolünün olduğunun bilinmesi sebebiyle son dönemdeki çalışmalar farklılaşmıştır (141).

PPAR gamma agonistlerinin depresyonda adjuvanda tedavide faydalı olduğunu gösteren çalışmalar bunun iki yolla mümkün olduğunu belirtmişlerdir; bunlardan biri insülin duyarlaşması diğeri de antiinflamatuvar etkidir (142).

Randomize, çift kör bipolar bozukluk depresif epizottaki hastalarda yapılan bir çalışmada lityum tedavisi yanına ek olarak verilen 6 hafta boyunca 30 mg/gün pioglitazon alan grupta placebo alan gruba göre depresif semptom şiddetinde azalma olduğu saptanmıştır (143).

PPAR agonistlerinin bu etkilerine çeşitli reseptörler aracılık edebilir. Örneğin; Pioglitazon, antidepresan benzeri etkisinde NMDA reseptörü aracılık eder (144). Bu sonuçlar PPAR'ların bipolar bozuklukta da önemli olabileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır.

Örneğin epilepsi ve BPB tedavisinde kullanılan valproatın PPARgamma sinyalinde azalmaya sebep olması da bipolar bozuklukta PPAR'ların önemli olabileceğini düşünmemizi sağlamıştır (140).

PPAR ve şizofreni ile ilişkili yapılan çalışmalarda ise stres sonrasında ratlarda artan nöroinflamasyonun PPAR gamma aktivasyonu ile azaldığını saptamışlardır. Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada ise anti-inflamatuvar bir prostaglandin olan 15d-PGJ2'nin ve onun nükleer reseptörü olan PPARγ'nın kontrollere göre daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır (145).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Örneklem

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği'ne başvuran, DSM-V ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı olan mani veya remisyon dönemindeki hastaların çalışmaya alınması planlandı. Şubat 2015 – Ekim 2015 tarihleri arasında Psikiyatri kliniğine bipolar bozukluk tanısıyla başvuran mani ve remisyon döneminde olan ardışık 95 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu için bilinen psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olmayan gönüllülerden 44 tanesi ardışık olarak çalışmaya alındı.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. 18-65 yaş arasında olmak
2. En az 5 yıl süreyle eğitim almış olmak
3. DSM-V tanı ölçütlerine göre Bipolar bozukluk tanısı almak
4. Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra katılım için yazılı onay vermek.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

Çalışmadan dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı.
2. Alkol-madde bağımlılığının olması
3. Komorbid bir psikiyatrik bozukluk ve kişilik bozukluğunun olması
4. Epilepsi, Multipl Skleroz gibi nörolojik hastalıkların bulunması
5. Yakın dönemde elektrokonvulzif tedavi almış olması
6. Akut ya da sistemik bir inflamatuvar hastalığının olması
7. Bilinen sistemik ve metabolik hastalığının olması

3.2. Yöntem

DSM-V'e göre bipolar bozukluğu tanısı almış hastaların, gönüllü olur formu alınarak yapıldı. Bütün katılımcılara önceden, deneyimli bir klinisyen tarafından klinik görüşme ve yapıldı. Katılımcılara ve birinci derece yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formunu okuyarak doldurmaları istendi. Sosyodemografik bilgileri içeren soruların olduğu form klinisyen tarafından dolduruldu. Araştırmaya katılan bipolar bozukluk mani ve remisyon dönemindeki hastalardan 5 cc venöz kan alındı. Kanların serumları ayrılarak -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Hekim tarafından hastaların hastalık belirtilerinin hastalığın şiddetlenme ve iyileşme dönemlerinden hangisinde olduğunun anlaşılması için Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği dolduruldu. Yatan hastalarda rutinde kontrol edilen tam kan sayımı, kan lipid değerleri, açlık kan şekeri ve C-Reaktif Protein (CRP) değerleri de çalışma kapsamında kaydedildi. Rutin olarak uygulanan laboratuvar testleri arasında yer almayan serum insülin düzeyi ölçümünün bedeli araştırma bütçesinden karşılandı. Psikiyatri kliniğine ayaktan başvuran her bipolar bozukluk remisyon dönemi hastasından belli aralıklarla rutin istenen biyokimya, lipitler, CRP, tam kan sayımı değerlerinin sonuçları kaydedildi. Hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevreleri, tansiyon arteriyel değerleri ölçüldü. Kontrol vakaları için sağlıklı gönüllülerin onamı alındıktan sonra 5 cc periferik venöz kan alındı, kanların serumları ayrılarak -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Gönüllülerin yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Daha sonra bu kanların biyokimyasal (PPAR γ , 15d-PGJ2, IL-4) olarak analizi yapıldı.

Etik Kurul Onayı (Bkz. EK-1):

Etik Konular: Tez çalışması için 435/2015 sayılı ve 19.02.2015 tarihli Etik Kurul onayı ve hastaların bilgilendirilmiş onayı alınmıştır.

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmada, hastaların, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, şizofreni hastalığı ile ilgili tedavi süreleri, almakta olduğu tedaviler, bilinen tıbbi hastalıklar, ailede tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı, sigara, alkol ve madde kullanımının olup olmadığının sorgulandığı, klinisyen tarafından doldurulan bir veri formu kullanıldı (Bkz. EK-2).

3.3.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyonun şiddetinin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçek Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'dir. 17 maddeden oluşan ve her madde için 0-4 arası puanlar verilen bir ölçek olup, Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği yapılmıştır (146,147). (Bkz. EK-3).

3.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Maninin tanısını koymaya yönelik değil, şiddetini ölçmeye yönelik olan bu ölçeği Young ve arkadaşları 1978 yılında Young Mani Derecelendirme Ölçeği geliştirmişlerdir. Günümüzde manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik en yaygın olarak kullanılan 11 maddelik bir ölçektir olup Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği yapılmıştır (148). (Bkz. EK-4).

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm numuneler antekübital venden alındıktan sonra serumları 3000 devirde/15 dakika santrifüj edilerek eppendorf tüplerine alınarak ayrılmış ve analiz süresine kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

Numunelerin toplanma işleminin bitimini takiben PPAR γ seviyeleri, ELISA (Enzyme linked immunsorbent assay) tekniği ile, Synergy Biotek cihazında, (ÇİN,201-125622) insan PPAR γ (SunRed, Lot No.201512, Ref No. DZE201124528) kiti ile ölçüldü. Tüm ölçümler aynı gün içinde yapıldı. PPAR γ 'nın minimal ölçülebilen değeri: 2,554 ng/mL idi.

Serum 15d-PGJ2 seviyeleri, ELISA (Enzyme-linked immunsorbent assay) tekniği ile, Synergy Biotek cihazında, (ÇİN,201-125622)15d-PGJ2 (SunRed, Lot No.201512, Ref No. DZE201125622) kiti ile ölçüldü. Tüm ölçümler aynı gün içinde yapıldı. 15d-PGJ2 'nin minimal ölçülebilen değeri: 0,725 ng/L idi.

Serum IL-4 seviyeleri, ELISA (Enzyme-linked immunsorbent assay) tekniği ile, Synergy Biotek cihazında, Boster (USA, EKO404) kullanarak, insan IL-4 (Lot No.12611921008,Ref No. PRD-001629) kiti ile ölçüldü. Tüm ölçümler aynı gün içinde yapıldı. IL-4'ün minimal ölçülebilen değeri: 1.5pg/mL idi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS Windows 23 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uyup uymadığını test etmek için Shapiro-Wilk kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum – maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve “%” biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ya da Varyans Analizi (ANOVA) ile, sıra ortalaması (mean rank) yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Vaka gruplarında 15d-PGJ2, PPAR γ ve IL-4 düzeylerinde değişimi tahmin etmede en fazla

belirleyici olan etkenleri belirlemek için Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda belirlenen tüm değişkenler aday faktörler olarak çoklu değişkenli modellere dahil edildi. 15d-PGJ2, PPAR γ ve IL-4 düzeyleri ile Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanları normal dağılım göstermediği için bu regresyon ve korelasyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı. Olası Tip I hatayı kontrol altında tutabilmek için tüm çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.



4. BULGULAR

Katılımcıların 70'i (%46,7) kadın, 69'u (%46) erkekti. Katılımcıların 84'ü (%56) sigara kullanırken 55'i (%36,7) sigara kullanmıyordu. Sadece hasta gruplarından (mani ve remisyon grupları) toplanan demografik veriye göre, katılımcıların 53'ü (%35,3) çalıştığını belirtirken 39'u (%26) herhangi bir işte çalışmadığını ifade etmiştir, ayrıca örnekleme 2 öğrenci ve 1 emekli bulunmaktadır. 35 (%22,7) kişi bekâr, 55 (%36,7) evliyken 5 (%3,3) kişi de boşandığını belirtmiştir. Gelir durumu açısından incelendiğinde ise katılımcıların 32'sinin (%21,3) ayda 1500 TL ve altında bir gelirleri olduğu, 21'inin (%14) 1500 TL ile 3000 TL arasında ve 1'inin (%0,7) de 3000 TL'nin üzerinde geliri olduğu görülmüştür, 41 (%27,3) kişi ise hiç gelir bildirmemiştir.

Demografik verilerin gruplar arasındaki dağılım farkına Tekli Varyans Analizi ve Pearson Ki Kare testi ile bakıldı (Tablo-1). Katılımcıların yaş ortalaması (38.11 ± 10.70) olarak bulundu ve mani (ort.= $39.46, \pm 11.31$), remisyon (ort.= $36.69, \pm 10.35$) ve kontrol (ort.= $38.02, \pm 10.37$) grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($F(2,136) = 0.79, p > .05$).

Mani, remisyon ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı ($\chi^2(2) = 4.33, p = .115$) ve sigara kullanımı ($\chi^2(2) = 2.43, p = .297$) açısından anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Mani grubu ile remisyon grubu diğer demografikler açısından karşılaştırıldığında, çalışma durumunun dağılımı ($\chi^2(3) = 8.02, p = .046$) ve ailede psikiyatrik öykü dağılımı ($\chi^2(2) = 7.39, p = .025$) açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir. Buna göre remisyon grubundaki hastaların birinci dereceden ailelerinde daha fazla sayıda psikiyatrik öykü geçmişi kaydedilmiştir. Ancak bu gruplarda medeni durum ($\chi^2(3) = 6.04, p = .11$), aylık gelir ($\chi^2(3) = 2.37, p = .50$), bipolar bozukluk dışında ek hastalık olup olmadığı ($\chi^2(5) = 4.29, p = .368$) ve ailedeki tıbbi hastalık öyküsü ($\chi^2(1) = 0.28, p = .596$) açısından dağılımlar farklılaşmamıştır.

Yine iki hasta grubu geçirilen depresif atak sayısı, manik atak sayısı, hastalık süreleri ve ilaç kullanımı açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar depresif atak sayısı ($\chi^2(1) = 1.29, p = .256$), manik atak sayısı ($t(93) = 1.73, p = .87$), kullanılan duygudurum düzenleme ilaçları ($\chi^2(4) = .76, p = .944$) ve hastalık tanısı aldıktan sonra geçen süre ($t(93) = 1.08, p = .282$) açısından farklılık göstermemiştir. Ancak, mani grubundaki hastaların anlamlı olarak daha fazlasının antipsikotik ilaç kullandığı görülmüştür ($\chi^2(1) = 9.68, p = .002$).

Tablo 1. Kontrol ve vaka gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri
Değişkenler

	Mani Grubu (n=50)	Remisyon Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=44)	p-değeri
Yaş (yıl)	39.46 ±11.31	36.69±10.35	38.022±10. 37	.454 †
Cinsiyet				.115 ‡
Kadın	31	19	20	
Erkek	19	26	24	
Çalışma Durumu				.046 ‡
Çalışıyor	23	30		
Çalışmıyor	26	13		
Öğrenci	0	2		
Emekli	1	0		
Medeni Durum				.110 ‡
Bekâr	18	16		
Evli	26	29		
Boşanmış	5	0		
Aylık Gelir				.500 ‡
0	24	17		
0-1500 TL	16	16		
1500-3000 TL	9	12		
3000 TL ve üzeri	1	0		
Sigara İçiyor mu?				.297 ‡
Evet	34	27	23	
Hayır	16	18	21	
Ek Hastalık				.368 ‡
Yok	42	41		
DM	3	2		
HT	2	0		
HiperK	2	0		
HipoT	1	2		
Depresif Atak Sayısı				.256 ‡
Hiç	30	32		
1-2 Kez	20	13		
Manik Atak Sayısı	3.92 ±2.51	3.09 ±2.12		.087 ¶
Kullandığı Duygudurum ilacı				.944 ‡
Yok	7	6		
Valproat	34	29		

Lityum	4	6	
Karbonazepin	4	3	
İkili	1	1	
Anti-Psikotik			.002‡
Yok	2	12	
Var	12	33	

	Mani Grubu (n=50)	Remisyon Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=44) p-değeri
Hastalık Süresi	12.22 ±9.36	10.33 ±7.36	.282¶
Ailede Psikiyatrik Hastalık			.025‡
Yok	48	35	
Birinci Derece	2	8	
İkinci Derece	0	2	
Ailede Diğer Tıbbi Hastalık			.596‡
Yok	39	33	
Birinci Derece	11	12	

‡ Tekli Varyans Analizi, † Pearson Ki Kare Testi, ¶ Student's T Testi

Korelasyon katsayıları incelendiğinde bütün örnekleme 15d-PJG2 hem PPAR γ (r =.89) hem de IL-4 (r =.21) ile anlamlı olarak ilişkili bulundu (Bkz. Tablo 2).

Tablo 2. PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 değerlerinin korelasyon değerleri

	1	2	3
1. PPAR γ	1		
2. 15d-PGJ2	.89*	1	
3. IL-4	.10	.21*	1

* p<.05, ** p <.01

PPAR γ , 15d-PJG2 ve IL-4 ile Young Mani Derecelendirme Ölçeği değerleri, bedensel ölçümler (boy, kilo, bel ve kalça çevresi), bazı demografikler, hastalıkla ilgili değişkenler (hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ve geçirilen manik atak sayısı) ve içilen sigara miktarı arasındaki ilişkilere mani ve remisyon vakaları için ayrı ayrı bakılmıştır (Tablo 3). Sonuçlar mani grubunda, PPAR γ (r = -.36), 15d-PGJ2 (r = -.48) ve IL-4 (r = -.33) ile Young

Mani Derecelendirme Ölçeği puanları arasında anlamlı ve negatif bir ilişki gösterirken, Remisyon Grubunda bu ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Remisyon grubunda ise vakaların yaşı ile PPAR γ (r = -.43) ve 15d- PGJ2 (r = -.38) arasında anlamlı ve negatif bir ilişki bulunmuştur. Remisyon grubunda PPAR γ (r = -.32) ve 15d-PGJ2 (r = -.31) ile vakaların kiloları arasında da negatif bir ilişki marjinal düzeyde gözlenmiştir. Diğer bütün korelasyon katsayıları anlamlı bir ilişkiye işaret etmemiştir.

Tablo 3. İki vaka grubunda PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 değerleri ile sosyodemografik veri değerleri arasındaki korelasyon

	Mani Grubu			Remisyon Grubu		
	PPAR γ	15d-PGJ2	IL-4	PPAR γ	15d-PGJ2	IL-4
Cinsiyet	-.12	-.11	.10	-.1	-.12	-.03
Yaş	.13	.08	.20			
Çalışma Durumu	.13	.10	.15	-.48*	-.33*	.00
Young Hastalık Süresi	-.115	-.46*	-.23*	.04	.05	.09
Hastane Yatış Sayısı	.05	.05	.00	-.18	-.21	.04
Mani Atak Sayısı	.07	.13	.15	-.19	-.15	-.12
İçilen Sigara Miktarı	.05	.05	.00	-.09	-.03	-.07
Boy	.11	.14	.14	-.07	-.02	-.04
Kil	.06	-.05	.05	-.07	-.02	-.04
Bel Çevresi	.15	.07	-.04	-.14	-.08	-.21
Kalça Çevresi	.06	.1	-.03	.00	.00	-.06
	-.06	.09	.11	-.32†	-.31†	.00
	.03	.16	.19	-.27	-.25	-.08
				-.10	-.05	-.17

*Spearman's Korelasyon Testi sonuçları Bonferroni düzeltmesi sonrası p <.025 değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. * p<.025, † p <.04.*

PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 ile diğerk kan değerleri arasındaki ilişki yine Spearman's Korelasyon testi ile incelenmiştir (Tablo 4). Mani grubunda 15d-PGJ2 ile insulin (r = -.36) ve IL-4 ile TG (r = -.35) değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Remisyon grubunda ise sistolik kan basıncı (SistolKB) ile PPAR γ (r=.40) ve 15d-PGJ2 (r =.45) arasındaki ilişkiler anlamlı olarak bulunmuştur.

Tablo 4. İki vaka grubunda PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 değerleri ile farklı kan değerleri arasındaki korelasyon.

	Mani			Remisyon		
	PPAR γ	15d- PGJ2	IL-4	PPAR γ	15d- PGJ2	IL-4
sistolkb	.13	.20	.15	.40*	.45*	.30
diastoklb	-.11	.03	-.10	.21	.20	.13
Açlık Kan	-.03	.02	.14	-.15	-.15	-.12
insulin	-.12	-.36*	-.29	-.31	-.31	-.24
LDL	-.03	-.05	-.13	-.03	.05	-.06
HDL	-.13	-.30	.09	.02	-.02	-.17
TG	-.06	-.24	-.35*	-.06	.01	-.06
T_Kolesterol	-.12	-.17	-.23	.02	.08	-.07
CRP	-.09	.03	.04	-.22	-.18	-.27

*Spearman's Korelasyon Testi sonuçları Bonferroni düzeltmesi sonrası p <.025 değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. * p<.025.*

Vaka gruplarının PPAR γ , 15d-PGJ2, IL-4 ve Young Mani Derecelendirme Puanı kullandıkları duygudurum düzenleme ilaçları ve antipsikotik ilaçlara göre dağılımının farklılaşıp farklılaşmadığına Bağımsız Gruplar Kruskal-Wallis Testi ile bakıldı (Tablo 5). Sonuçlara göre bipolar katılımcılar PPAR γ ($\chi^2(4) = 4.60$, p =.331), 15-PGJ2 ($\chi^2(4) = 2.43$, p =.657), IL-4 ($\chi^2(4) = 1.18$, p =.770) ve mani dereceleri ($\chi^2(4) = 2.617$, p =.624) açısından duygudurum ilaçlarına göre farklı dağılımlar göstermedi. Antipsikotik kullanımı açısından karşılaştırıldığında kan değerleri açısından bir fark gözlenmezken, katılımcıların Young Mani Derecelendirmesi puanlarının sıra ortalamaları anlamlı olarak farklılaşma görölmüştür (Mann-Whitney U = 312.00, Z = 2.69, p =.007). Sonuçlara göre antipsikotik kullanan vakaların mani derecelerinin sıra ortalaması kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 5. PPAR γ , 15d-PGJ2, IL-4 ve Young Mani Derecesi'nin kullanılan ilaçlara göre ortalama sırası açısından farklılaşması

Değişkenler	Duygudurum İlaçları					p-değeri
	Yok	Valproat	Lityum	K.azepin	İkili	
PPAR γ	49.88	45,31	62.70	42.64	65.75	.331†
15-PGJ2	45.00	46.75	.59.40	45.21	59.75	.657†
IL-4	56.92	46.90	48.10	43.21	40.75	.770†
Young Mani Derecesi	54.15	48.82	36.30	47.64	42.00	.624†
Anti-Psikotil						
	Yok	Var	p-değeri			
PPAR γ	55.75	46.66	.255‡			
15d-PGJ2	51.04	47.48	.655‡			
IL-4	55.75	46.66	.254‡			
Young Mani Derecesi	29.79	51.15	.007‡			

Not: Sayısal değerler sıra ortalamasıdır (Mean Rank), † Kruskal-Wallis Testi, ‡ Mann-Whitney U

Pearson Korelasyon katsayıları ve grupların hastalıkla ilgili değişkenlerle ilişkileri incelendiğinde katılımcıların kilosu, antipsikotik ilaç kullanma durumu, ne kadar sigara içtikleri, SİSTOLKB, trigliserid(TG), CRP, insulin değerleri ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanları PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 değerleri ile en yüksek ilişkili değişkenler olarak öne çıkmıştır (üç kan değerinden herhangi birisi ile en az.20 korelasyon katsayısı ile ilişkili olan değişkenler ve kontrol amacıyla cinsiyet regresyon modeline dahil edilmiştir). Bu değişkenleri kullanarak üç farklı çoklu regresyon analizi ile PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 değerlerini en iyi yordayacak değişken(ler) bulunmaya çalışılmıştır (Tablo 6). Üç farklı regresyon analizinde Tip I hata olasılığını düşürmek için Bonferroni düzeltmesi yapılarak modelleri değerlendirilirken p değeri .017 olarak kabul edilmiştir.

Çoklu regresyon analizleri bu değişkenlerin oluşturduğu modelin PPAR γ değerini anlamlı olarak yordadığını ve %39'luk bir varyansı açıkladığını göstermiştir ($R^2 = .46$, $R^2_{adjusted} = .39$, $F(10, 84) = 7.09$, $p < .001$). Tek tek değişkenlerin regresyon

katsayısına katkısı incelendiğinde Young Mani derecelendirme ölçeği puanlarının ($\beta = -.59, p < .001$) ve SiSTOKLB değerinin ($\beta = .17, p = .046$) anlamlı etkide buldukları görülmüştür. Aynı modeli kullanarak 15d-PGJ2 değerlerini yordamak için test edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuştur ($R^2 = .45, R^2_{\text{adjusted}} = .38, F(10, 84) = 3.24, p < .001$). Tek tek değişkenler incelendiğinde ise Young Mani derecelendirme ölçeği ($\beta = -.53, p < .001$), SiSTOKLB değeri ($\beta = .22, p = .013$) ve insülin değerinin ($\beta = -.26, p = .01$) 15d-PGJ2 değerini yordamada etkili değişkenler olmuşlardır. Son olarak, aynı model IL-4 değerlerini yordamak için test edilmiştir. Sonuçlar bu değişkenlerin oluşturduğu modelin IL-4 değerleri ile anlamlı olarak ilişkilendirmediğini göstermiştir ($R^2 = .15, R^2_{\text{adjusted}} = .05, F(10, 84) = 1.52, p = .145$).

Tablo 6. Vaka grubu içerisinde markerlerdeki değişimi tahmin etmede belirleyici olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin çoklu değişkenli doğrusal regresyon analiziyle birlikte etkilerinin incelenmesi

	PPAR γ				15d-PGJ2				IL-4			
	β	p	B için %95 Güven Aralığı		β	p	B için %95 Güven Aralığı		β	p	B için %95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Yaş	-.10	.308	-.03	.10	-.12	.230	-.24	.01	.13	.262	-.01	.03
Cinsiyet	-.09	.473	-.74	.35	-.06	.630	-.52	.31	-.02	.878	-.51	.44
Kilo	-.13	.237	-.04	.01	-.07	.538	-.03	.01	-.02	.892	-.02	.02
Antipsikotik Kullanımı	.06	.501	-.40	.80	.11	.242	-.19	.72	-.10	.387	-.75	.29
Sigara içme miktarı	.01	.946	-.03	.03	-.03	.793	-.02	.02	-.07	.584	-.03	.02
CRP	-.12	.163	-.07	.01	-.04	.648	-.04	.02	-.07	.502	-.05	.02
TG	-.002	.981	-.004	.004	.02	.856	-.003	.003	-.09	.470	-.004	.002
SİSTOLKB	.17	.046	.000	.05	.22	.013	.01	.05	.23	.033	.002	.05
İNSULİN	-.13	.193	-.05	.01	-.26	.010	-.06	-.01	-.17	.168	-.5	.01
Young Mani	-.99	<.001	-.43	-.23	-.53	<.001	-.20	-.15	.05	.630	-.07	.11
	$R^2 = .46, p < .001$				$R^2 = .45, p < .001$				$R^2 = .15, p = .145$			

Note: β = standardize regresyon katsayısı, B = standardize edilmemiş regresyon katsayısı

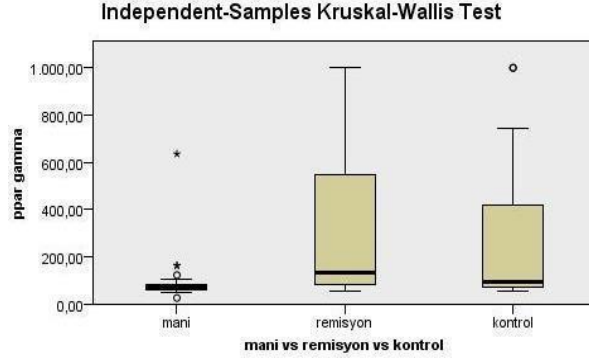
Temel analizlerde mani grubu, remisyon grubu ve kontrol grubu PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 değerleri açısından nasıl farklılaştığı ve mani grubu ile remisyon grubu arasında Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanları açısından bir fark olup olmadığı test edildi (Tablo-

7). Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre PPAR γ ($\chi^2(2) = 36.94$, $p < .001$) ve 15d-PGJ2 ($\chi^2(2) = 19.15$, $p < .001$) değerlerinin sıra ortalamaları üç grup arasında anlamlı olarak farklılık göstermiş, ancak IL-4 ($\chi^2(2) = 0.65$, $p = .723$) değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Grupların sıra ortalamaları karşılaştırıldığında, mani grubundaki vakaların PPAR γ sıra ortalaması (42.96) hem remisyon grubu vakalarından (90.74) hem de kontrol grubundan (79.51) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur, ancak remisyon grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Figür 1). Benzer şekilde, mani grubundaki vakaların 15d-PGJ2 değerlerinin sıra ortalaması (50.07), remisyon grubunun sıra ortalamasından (81.16) ve kontrol grubunun sıra ortalamasından (81.24) anlamlı olarak daha düşüktür (Figür 2). Yine remisyon ve kontrol grupları arasındaki fark anlamsızdır. Üç grup arasındaki farklar IL-4 için anlamsız olduğundan gruplar arasındaki sıra ortalamaları karşılaştırılmamıştır (Figür 3). Figür 4'te de gösterildiği gibi, Mann-Whitney U sonuçları incelendiğinde mani grubundaki vakaların Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanlarının sıra ortalamaları (70.50) remisyon grubundaki vakaların sıra ortalamalarından (23) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($Z = -8.41$, $p < .001$).

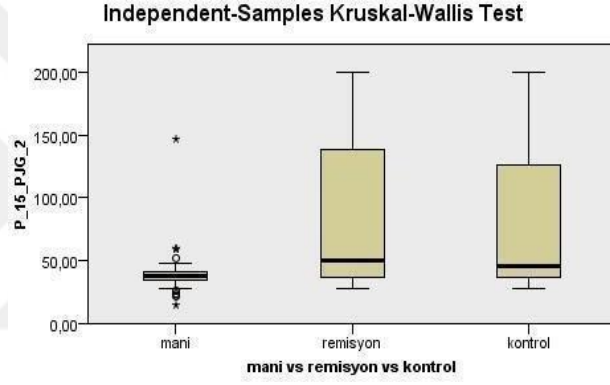
Tablo 7. PPAR γ , 15d-PGJ2, IL-4 ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği puanlarının gruplara göre dağılımı

	Mani Grubu (n=50)	Remisyon Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=44)	p-değeri
PPARγ	42.96	90.74	79.51	<.001
15d-PGJ2	50.07	81.16	81.24	<.001
IL-4	73.24	66.59	69.81	.723
	Mani Grubu (n=50)	Remisyon Grubu (n=45)		p-değeri
Young Mani Derecesi	70.50	23.00		<.001 ‡

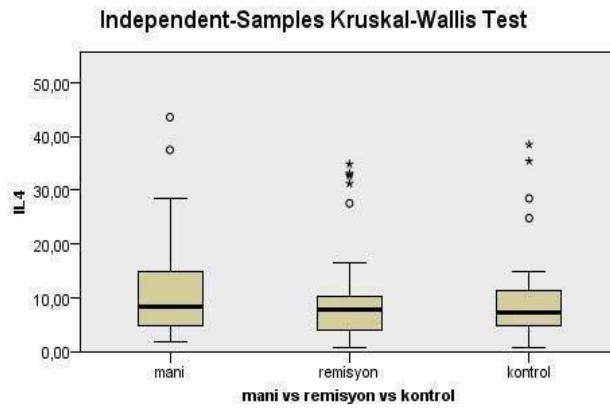
Not: Sayısal değerler sıra ortalamasıdır (Mean Rank), † Kruskal Wallis Testi, ‡ Mann-Whitney U



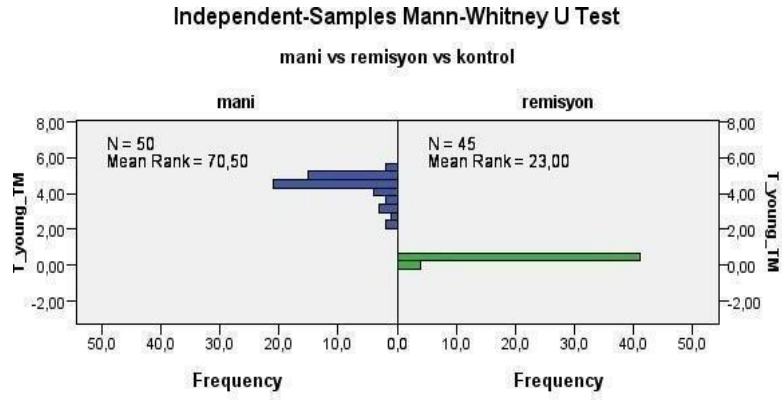
Şekil 1. Mani grubu vakaları, remisyon grubu vakaları ve kontrol grubu katılımcılarının PPAR γ değerlerinin sıra ortalamaları.



Şekil 2. Mani grubu vakaları, remisyon grubu vakaları ve kontrol grubu katılımcılarının 15d-PGJ2 değerlerinin sıra ortalamaları.



Şekil 3. Mani grubu vakaları, remisyon grubu vakaları ve kontrol grubu katılımcılarının IL-4 değerlerinin sıra ortalamaları.



Şekil 4. Mani grubu vakaları ve remisyon grubu vakalarının Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanlarının sıra ortalamaları.



5. TARTIŞMA

Kronik gidişli birçok psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde, nöroinflamasyona yol açan bağışıklık sistemi bozukluğu olduğu bulunmuştur. (149,150) Horrobin ve Lieb (1983)'in bağışıklık sistemi modülasyonunun bipolar bozukluktaki lityumunun etkileriyle ilişkili olabileceğini öne sürmesiyle inflamasyonun BPB'daki rolüne dair ilgi artmıştır (151). BPB hastalığında inflamatuvar tıbbi rahatsızlıkların artış oranlarına ait epidemiyolojik kanıtlar, BPB ve inflamasyon arasındaki etkileşimin incelenmesi çalışmalarını motive etmiştir (152). Şu anda kanıtlar doğal bağışıklık-inflamatuvar sistemde değişikliklerin BPB patofizyolojisi için kritik olduğu hipotezini güçlü biçimde desteklemektedir. Bu nedenle doğuştan gelen bağışıklık bozukluğu, halen devam eden klinik çalışmalarda kullanılan anti-inflamatuvar maddelerle birlikte BPB tedavisi için yeni bir hedef olarak tanımlanmıştır (149,153-156). Bipolar bozukluk mani ve remisyon dönemindeki hastalarda PPAR γ , 15d-PGJ2 ilişkisi bilinmemekte, IL-4 ölçümü ile ilgili çalışmalarda ise çok farklı sonuçlar bulunabilmektedir (140).

IL-4, 15d-PGJ2 ve PPAR γ düzeyleri

Çalışmamızda, bipolar bozukluğu olan mani ve remisyon dönemindeki hastalarda anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-4, anti-inflamatuvar bir prostaglandin olan 15d-PGJ2'nin nükleer reseptörü olan PPAR γ 'nın serum düzeyleri ölçülmüş, mani ve remisyon dönemindeki hastalar ile sağlıklı kontrollerde IL-4, PPAR γ ve 15d-PGJ2'nin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bizim çalışmamızda yapılan ölçümler ve istatistiksel incelemeler sonucunda mani dönemindeki hastalarda, remisyon dönemindeki hastalar ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında 15d-PGJ2 ve PPAR γ düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu üç grup arasında IL-4 düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalardan birinde antiepileptik olan ve aynı zamanda duygudurum stabilizatörü olarak da bilinen valproatın PPAR γ yolaklarını modüle ettiği bildirilmiştir (145). Şizofreni hastalarında yapılan psikiyatrik hastalıklarda inflamatuvar süreçlerin rol almasıyla ilgili bir çalışmada; antiinflamatuvar prostaglandin 15d-PGJ2'nin ve onun nükleer reseptörü olan PPAR γ 'nın azalmış olduğu görülmüştür (157). Bizim çalışmamızda da mani grubundaki vakaların PPAR γ ve 15d-PGJ2 düzeyi, hem remisyon

grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu durum mani döneminin hastalığın alevli dönemi olması ve bu dönemde anti-inflamatuar markerların azalmış olması bakımından önemlidir.

Sonuçlar mani grubunda, PPAR γ , 15d-PGJ2 ve IL-4 ile Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanları arasında anlamlı ve negatif bir ilişki göstermektedir. Young Mani Derecelendirme ölçeği mani döneminde hastalığın şiddetini ölçen bir ölçek olup, hastalık şiddeti yüksek olanlarda bu üç marker daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç da hastalığın şiddetlendikçe anti-inflamatuar markerların da buna korele olarak düştüğü olarak yorumlanabilir.

Remisyon grubunda vakaların yaşı ve kilosu ile PPAR γ ve 15d-PGJ2 arasında anlamlı ve negatif bir ilişki bulunmuştur. Remisyon grubundakilerde yaş ve kilonun artışı ile birlikte anti-inflamatuar prostaglandinlerin düzeyleri azalmış bulunmuştur. Yaş ile inflamasyonu engelleyen prostaglandinlerin düşmesi, inflamasyonun kronik bir süreç olmasıyla bağlantılı olabilir. Ancak yaş ile birlikte kronik gidiş sırasında mı prostaglandinler düşmektedir yoksa sistemik bir inflamasyon sebebiyle mi hastalık kronik bir gidişat kazanmaktadır; bunu açıklamak günümüz verileri ile mümkün görünmemektedir. Kilo ile birlikte remisyon hastalarında bu iki anti-inflamatuar markerın düşüşü birçok çalışmada gösterildiğinden ve PPAR γ agonisti tiazolidinin, diabetes mellitus hastalığının tedavisinde kullanıldığından bu sonuç olağandır.

Bipolar bozukluğun etiolojisini aydınlatmada hangi sitokinin rolünün daha fazla olduğu halen tartışmalıdır. Örneğin yapılan bir çalışmada, lityum tedavisini Th2'yi arttırdığı rapor edilirken , Kim ve arkadaşları (2007)'nin çalışmasında ise Th2 sitokinlerinden biri olan IL-4'de bir değişiklik bulunmamıştır (120). Yapılan üç diğer çalışmada BPB'da mani döneminde IL-4 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (111,158). Remisyon dönemindeki hastalarda IL-4 düzeyi kontrollere göre yüksek bulunan (120,157), değişiklik bulunmayan veya daha düşük bulunan çalışmalarda vardır (121,159). Bizim çalışmamızda ise IL-4 düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada bu üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Korelasyon katsayıları incelendiğinde bütün örnekleme 15d-PGJ2 hem PPAR γ hem de IL-4 ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu da bu üç markerın da anti-inflamatuar etki göstermesiyle ilişkilendirilebilir.

Anti-inflamatuar markerların mani döneminde remisyon ve kontrollere göre düşük

bulunması nedeniyle hastalığın mani döneminde inflamatuvar süreçlerin daha aktif olduğu ve hastalığın remisyona girmesiyle bu inflamatuvar süreçlerin daha yatıştığı hipotezi öne sürülebilir. Ayrıca remisyon ve kontroller arasında fark bulunmaması nedeniyle inflamatuvar süreçlerin daha çok hastalık aktivitesiyle ilgili olabileceği düşünülebilir. Bu da PPAR γ ve 15d-PGJ2'nin trait marker olmaktan çok state marker olduğu şeklinde yorum yapmamıza olanak sağlamaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bipolar bozukluk hastalığı için biyolojik markerların tespit edilmesi, hastalığın tanısının konmasında, hastalığı ve risk altındaki bireyleri izlemede yararlı olacaktır.

Bu konuda yapılmış çalışmalar ve çalışmamızın sonuçlarının ışığında, 15d-PGJ2 ve IL-4 gibi anti-inflamatuar markerların ve nükleer PPAR γ reseptörlerinin bipolar bozukluk için potansiyel birer biomarker olabileceği ve gelecekteki bu markerların umut vaat eden terapötik hedefler olduğu söylenebilir. Ancak tüm bunların söylenebilmesi açısından çalışmamızın önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle aynı hastaların hastalık ve remisyon döneminde değerlendirildiği uzunlamasına bir çalışma olmaması, bipolar depresyon dönemindeki hastalarla karşılaştırma yapılmamış olması nedeniyle bu markerların state mi yoksa trait marker mı olduğu net biçimde söylenememektedir. Bu açılardan kontrol edilmiş ve daha fazla sayıda olguyu içeren gelecek çalışmalar bipolar bozukluktaki inflamatuvar süreçlerin rolüne ilişkin bilgilerimize katkıda bulunabilecektir.

ÖZET

Gamze Erzin, Bipolar Bozukluk Hastalarında Serum IL-4, 15d-PGJ2, PPAR γ Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Ankara 2016.

Amaç: Literatürde, bipolar bozukluğun gelişimi ile ilgili pek çok hipotez vardır. Bipolar bozukluğun gelişiminde rol alabilecek hipotezlerden biri inflamatuvar süreçlerdir. Bu çalışma, bipolar bozukluğun gelişiminde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı hipotezine dayanarak dizayn edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, bipolar bozukluğun etiyolojisinin anlamaya yönelik, bipolar bozukluk remisyon ve mani dönemi hastalarında serum anti-inflamatuvar prostaglandin 15d-PGJ2 ve nükleer reseptörü PPAR γ ile IL-4 düzeylerinin değerlendirmektir.

Method: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğine mani ve remisyon döneminde başvuran, DSM-V tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı konmuş 95 hasta ve 44 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Her iki grupta da serum IL-4, 15d-PGJ2, PPAR γ düzeyleri ölçüldü. Hasta grubu için demografik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği dolduruldu.

Bulgular: Çalışmamızda mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında, sağlıklı kontrollere göre ve remisyon dönemindeki hastalara göre 15d-PGJ2 ve PPAR γ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu.

Sonuç: Sigara kullanımı, yaş ve cinsiyet açısından üç grup arasında fark olmamasına rağmen, mani dönemindeki bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontroller ve remisyon dönemindeki hastalar arasında anti-inflamatuvar prostaglandin seviyelerinde farklılık bulunmaktadır. Bu durum ile 15d-PGJ2 ve PPAR γ düzeylerinin manide trait marker olmak için iyi birer aday olduğu söylenebilir. Gelecekteki çalışmalar ile uzunlamasına elde edilen verilerle hastaların birinci derece yakınlarını ve risk altındaki popülasyonu incelemek, inflamasyonun hastalık sürecinde ve hastalığın etiyolojisinde nasıl bir etkisi olduğunu anlamak açısından yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, PPAR, sitokin, inflamasyon

SUMMARY

Gamze Erzin, Assessment of Serum IL-4, 15d-PGJ, PPAR Gamma Levels in Patients With Bipolar Disorder, Ankara 2016.

Aim: There are many hypotheses in the literature about the development of bipolar disorder. Inflammatory processes might have a role in the development of bipolar disorder is one of those hypotheses. This study was designed to be based on the hypothesis that inflammatory processes have a role in the development of bipolar disorder. The aim of this study was to evaluate serum anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPAR γ and IL-4 levels in patients with bipolar disorder remission and mania in order to understand the etiology of bipolar disorder.

Method: 95 patients who were diagnosed with bipolar disorder according to DSM-V diagnostic criteria and applied to Ankara Numune Training and Research Hospital Psychiatry Clinic during their mania and remission periods and 44 healthy controls were included in the study. Serum IL-4, 15d-PGJ2, PPAR γ levels were measured in both groups. Demographic data form, Hamilton Depression Rating Scale and Young Mania Rating Scale were filled in for the patient group.

Result: In our study, 15d-PGJ2 and PPAR γ levels were found to be statistically significantly lower in patients with bipolar disorder in mania than in healthy controls and patients in remission.

Conclusion: Although there is no difference between the three groups in terms of smoking, age and gender, there is a difference in anti-inflammatory prostaglandin levels in bipolar patients with mania compared to healthy controls and patients in remission. Thus, it can be said that 15d- PGJ2 and PPAR γ levels are good candidates for being a trait marker in mania. With the data obtained longitudinally in future studies, it will be useful to examine the first-degree relatives of the patients and the population at risk, to understand how inflammation has an impact on the course and the etiology of the disease.

Keywords: bipolar disorder, PPAR, cytokine, inflammation

KAYNAKLAR

1. Bauer, M., & Pfennig, A. (2005). Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*, 46 Suppl 4, 8–13. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.463003.x>
2. Hamdani, N., Doukhan, R., Kurtlucan, O., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2013). Immunity, inflammation, and bipolar disorder: Diagnostic and therapeutic implications. *Current Psychiatry Reports*, 15(9), 387. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0387-y>
3. Gervois, P., Fruchart, J.-C., & Staels, B. (2007). Drug Insight: Mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*, 3(2), 145–156. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0397>
4. Bensinger, S. J., & Tontonoz, P. (2008). Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature*, 454(7203), 470–477. <https://doi.org/10.1038/nature07202>
5. Rolland, B., Deguil, J., Jardri, R., Cottencin, O., Thomas, P., & Bordet, R. (2013). Therapeutic prospects of PPARs in psychiatric disorders: A comprehensive review. *Current Drug Targets*, 14(7), 724–732. <https://doi.org/10.2174/1389450111314070002>
6. Ertuğrul, A. (2010). Şizofreninin Nörobiyolojisi (1. Baskı). *Temel Psikofarmakoloji*.
7. Cimini, A., Benedetti, E., Cristiano, L., Sebastiani, P., D'Amico, M. A., D'Angelo, B., & Di Loreto, S. (2005). Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and retinoic acid receptors (RXRs) in rat cortical neurons. *Neuroscience*, 130(2), 325–337. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.043>
8. García-Bueno, B., Pérez-Nievas, B. G., & Leza, J. C. (2010). Is there a role for the nuclear receptor PPAR γ in neuropsychiatric diseases? *The International Journal of*

9. Begolka, W. S., McMahon, E. J., & Miller, S. D. (2005). Cytokines and immune regulation in the nervous system. In *Cytokines and the CNS* (pp. 137–162). CRC Press.
10. Ando, T., Ishikawa, T., Kawamura, N., Karibe, M., Oba, M., Tatsuta, N., Hara, S., Takii, M., Naruo, T., & Takei, M. (2001). Analysis of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphisms in anorexia nervosa. *Psychiatric Genetics*, 11(3), 161–164.
11. Barbosa, I. G., Bauer, M. E., Machado-Vieira, R., & Teixeira, A. L. (2014). Cytokines in bipolar disorder: Paving the way for neuroprogression. *Neural Plasticity*, 2014.
12. Sachs, G. S., Thase, M. E., Otto, M. W., Bauer, M., Miklowitz, D., Wisniewski, S. R., Lavori, P., Lebowitz, B., Rudorfer, M., & Frank, E. (2003). Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry*, 53(11), 1028–1042.
13. Morgan, V. A., Mitchell, P. B., & Jablensky, A. V. (2005). The epidemiology of bipolar disorder: Sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disorders*, 7(4), 326–337.
14. Amerikan Psikiyatri Birliği (2014). *DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı*. 1. Baskı. Köroğlu E, Çev. Editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 226–8.
15. Vahip, S. (1999). Araştırmalardan klinik uygulamaya bipolar depresyon tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9(4), 213–221.
16. Angst, J., & Marneros, A. (2001). Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*, 67(1–3), 3–19.

17. Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2000). *Bipolar Disorders: Comprehensive textbook of psychiatry* (Vol. 1). Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA.
18. Askland, K., & Parsons, M. (2006). Toward a biaxial model of “bipolar” affective disorders: Spectrum phenotypes as the products of neuroelectrical and neurochemical alterations. *Journal of Affective Disorders*, 94(1-3), 15-33.
19. Oral, T. (2002). İki Uçlu Bozukluk. İstanbul: WPA Serisi. CSA Medikal Yayın Ajansı, 441-503.
20. Binbay, T., Alptekin, K., Elbi, H., Zağlı, N., Drukker, M., Tanık, F. A., Özkınay, F., Onay, H., & Van Os, J. (2012). İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. *Türk Psikiyatri Derg*, 23, 149-60.
21. Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2003). *Kaplan and Saddock’s Comprehensive textbook of psychiatry: Lippincott Williams and Wilkens*. Philadelphia, 2005, 2878.
22. Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2006a). *Kaplan and Saddock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry (çeviri ed) Aydın H, Bozkurt A. 8. Baskı. İstanbul, Güneş Kitabevleri*, 1559-1800.
23. Bellivier, F., Golmard, J.-L., Rietschel, M., Schulze, T. G., Malafosse, A., Preisig, M., McKeon, P., Mynett-Johnson, L., Henry, C., & Leboyer, M. (2003). Age at onset in bipolar I affective disorder: Further evidence for three subgroups. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 999-1001.
24. Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Arvilommi, P., Leppämäki, S., Paunio, T., & Isometsä, E. (2007). Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disorders*, 9(7), 698-705.
25. Işık, E. (2003). *Depresyon ve bipolar bozukluklar*. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 5-11.

26. Güleç, C., & Köroğlu, E. (1997). *Psikiyatri Temel Kitabı*. Hekimler Yayın Birliği.
27. Hirschfeld, R., Calabrese, J. R., Weissman, M. M., Reed, M., Davies, M. A., Frye, M. A., Keck Jr, P. E., Lewis, L., McElroy, S. L., & McNulty, J. P. (2003). Screening for bipolar disorder in the community. *The Journal of Clinical Psychiatry*.
28. Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 30(6), 279–292.
29. Jairam, R., Srinath, S., Girimaji, S. C., & Seshadri, S. P. (2004). A prospective 4–5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 6(5), 386–394.
30. Perlis, R. H., Miyahara, S., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Ostacher, M., DelBello, M. P., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., & Investigators, S.-B. (2004). Long-term implications of early onset in bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry*, 55(9), 875–881.
31. Ernst, C. L., & Goldberg, J. F. (2004). Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 82(1), 21–27.
32. Leibenluft, E. (1996). Women with bipolar illness: Clinical and research issues. *The American Journal of Psychiatry*.
33. Viguera, A. C., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2000). Sex differences in response to lithium treatment. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1509–1511.
34. Goldberg, J. F., Garno, J. L., Leon, A. C., Kocsis, J. H., & Portera, L. (1998). Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *American Journal of Psychiatry*, 155(12), 1753–1755.
35. Cohen, S., Khan, A., & Robison, J. (1988). Significance of mixed features in acute mania. *Comprehensive Psychiatry*, 29(4), 421–426.

36. Boland, R. J., & Keller, M. B. (1999). Mixed-state bipolar disorders: Outcome data from the NIMH collaborative program on the psychobiology of depression. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*, 115–128.
37. Bräunig, P., Krüger, S., & Shugar, G. (1998). Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Comprehensive Psychiatry*, 39(1), 35–46.
38. Soares, J. C. (2000). Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. *International Clinical Psychopharmacology*, 15(4), 183–196.
39. Kupka, R. W., Luckenbaugh, D. A., Post, R. M., Leverich, G. S., & Nolen, W. A. (2003). Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: A meta-analysis of clinical studies.
40. Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (1998). Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1434–1436.
41. Köroğlu, E., Güleç, C., & Şenol, S. (2007). *Psikiyatri temel kitabı*. Baskı Ankara: HYB Basım Yayın, 273.
42. Kaplan, H. I., Sadock, B. J., & Grebb, J. A. (1994). *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry*. Williams & Wilkins Co.
43. Vega, P., Barbeito, S., De Azúa, S. R., Martínez-Cengotitabengoa, M., González-Ortega, I., Saenz, M., & González-Pinto, A. (2011). Bipolar disorder differences between genders: Special considerations for women. *Women's Health*, 7(6), 663–676.
44. Kennedy, N., Boydell, J., Kalidindi, S., Fearon, P., Jones, P. B., van Os, J., & Murray, R. M. (2005). Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 257–262.

45. Benazzi, F. (2006). Gender differences in bipolar-II disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(2), 67-71.
46. Brand, S., Angst, J., & Holsboer-Trachsler, E. (2010). Is the increase of hypomanic stages during adolescence related to gender and developmental tasks? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(3), 594-602.
47. Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2005). *Kaplan ve Sadock klinik psikiyatri*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi, 418-506.
48. Kessler, R. C., Rubinow, D. R., Holmes, C., Abelson, J. M., & Zhao, S. (1997). The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological Medicine*, 27(5), 1079-1089.
49. Köroğlu, E. (1996). *Duygudurum Bozuklukları*. Hekimler Yayın Birliği.
50. Öztürk, M. (2001). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 8. Baskı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 291-342.
51. Angst, J., Gamma, A., Sellaro, R., Lavori, P. W., & Zhang, H. (2003). Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253(5), 236-240. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0437-2>
52. Maier, W., Höfgen, B., Zobel, A., & Rietschel, M. (2005). Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(3), 159-166.
53. Berrettini, W. (2002). Bipolar disorders: Review of molecular genetic linkage studies, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* 1027-1038. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Edited by Kenneth L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology.

54. Savaş, H. A., & Yumru, M. (2006). Bipolar (ikiüçlü) bozuklukta genetik çalışmalar. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2(29), 10–16.
55. Merikangas, K. R., Chakravarti, A., Moldin, S. O., Araj, H., Blangero, J., Burmeister, M., Crabbe Jr, J. C., Depaulo Jr, J. R., Foulks, E., & Freimer, N. B. (2002). Future of genetics of mood disorders research. *Biological Psychiatry*, 52(6), 457–477.
56. Barnett, J. H., & Smoller, J. W. (2009). The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 164(1), 331–343.
57. Antypa, N., & Serretti, A. (2014). Family history of a mood disorder indicates a more severe bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 156, 178–186.
58. Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2006b). Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (çeviri ed) Aydın H, Bozkurt A. 8. Baskı, Cilt 2, Bölüm 13: Duygudurum Bozuklukları. İstanbul, Güneş Kitabevleri, 1559–1800.
59. Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(5), 285–297.
60. Szadoczky, E., Papp, Z. S., Vitrai, J., Rihmer, Z., & Füredi, J. (1998). The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary: Results from a national epidemiologic survey. *Journal of Affective Disorders*, 50(2–3), 153–162.
61. American Psychological Association (APA). (n.d.). Retrieved January 06, 2016, from <https://www.apa.org/>
62. Baytunca, M. B., Aydın, R., & Erermiş, S. (2014). Bipolar bozukluğun genetik altyapısı. *The Journal of Pediatric Research*, 1(2), 49–53.
63. Seifuddin, F., Mahon, P. B., Judy, J., Pirooznia, M., Jancic, D., Taylor, J., Goes, F. S., Potash, J. B., & Zandi, P. P. (2012). Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric*

Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 159B(5), 508–518. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32057>

64. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. (2011). Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature Genetics*, 43(10), 977–983. <https://doi.org/10.1038/ng.943>
65. Akdemir, D. (2002). Bipolar affektif bozukluğun nörobiyolojisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 9, 110–117.
66. Yüksel, Nevzat. (2001). İntiharın Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4(Supp: 2), 5–15.
67. Maj, M., Ariano, G., Arena, F., & Kemali, D. (1984). Plasma cortisol, catecholamine and cyclic AMP levels, response to dexamethasone suppression test and platelet MAO activity in manic-depressive patients. *Neuropsychobiology*, 11(3), 168–173.
68. Akdeniz, F., Aldemir, E., & Vahip, S. (2009). Tedaviye dirençli bipolar depresif dönemlerin tedavisinde düşük doz pramipeksolün yeri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20(1), 94–8.
69. Murphy, D. L., Brodie, H. K. H., Goodwin, F. K., & Bunney, W. E. (1971). Regular induction of hypomania by L-dopa in “bipolar” manic-depressive patients. *Nature*, 229(5280), 135–136.
70. Devanand, D. P., Bowers Jr, M. B., Hoffman Jr, F. J., & Nelson, J. C. (1985). Elevated plasma homovanillic acid in depressed females with melancholia and psychosis. *Psychiatry Research*, 15(1), 1–4.
71. Rothschild, A. J., Langlais, P. J., Schatzberg, A. F., Walsh, F. X., Cole, J. O., & Bird, E. D. (1984). Dexamethasone increases plasma free dopamine in man. *Journal of Psychiatric Research*, 18(3), 217–223.

72. Maes, Michaël, Jacobs, M.-P., Suy, E., Minner, B., Leclercq, C., Christiaens, F., & Raus, J. (1990). Suppressant effects of dexamethasone on the availability of plasma L-tryptophan and tyrosine in healthy controls and in depressed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81(1), 19–23.
73. Yüksel, N. (1998). *Beyin biyokimyası ve davranış, Psikofarmakoloji*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 55–56.
74. Nemeroff, C. B., Widerlov, E., Bissette, G., Walleus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., & Vale, W. (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226(4680), 1342–1344.
75. Nemeroff, C. B., Bissette, G., Akil, H., & Fink, M. (1991). Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy: Corticotrophin-releasing factor, β -endorphin and somatostatin. *The British Journal of Psychiatry*, 158(1), 59–63.
76. De Bellis, M. D., Gold, P. W., Geraciotti, T. D., Listwak, S. J., & Kling, M. A. (1993). Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *The American Journal of Psychiatry*.
77. Rubinow, D. R. (1986). Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biological Psychiatry*, 21(4), 341–365.
78. Dubovsky, S. L., Davies, R., & Dubovsky, A. N. (2003). *Mood disorders*.
79. Bauer, M., Goetz, T., Glenn, T., & Whybrow, P. (2008). The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(10), 1101–1114.
80. Sathya, A., Radhika, R., Mahadevan, S., & Sriram, U. (2009). Mania as a presentation of primary hypothyroidism. *Singapore Med J*, 50(2), e65–7.

81. Stowell, C. P., & Barnhill, J. W. (2005). Acute mania in the setting of severe hypothyroidism. *Psychosomatics*, 46(3), 259–261.
82. Sevinçkök, L. (n.d.). Depresyonda Hücre İçi Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(Supp: 4), 57–67.
83. Risby, E. D., Hsiao, J. K., Manji, H. K., Bitran, J., Moses, F., Zhou, D. F., & Potter, W. Z. (1991). The mechanisms of action of lithium: II. Effects on adenylate cyclase activity and β -adrenergic receptor binding in normal subjects. *Archives of General Psychiatry*, 48(6), 513–524.
84. Manji, H. K., Potter, W. Z., & Lenox, R. H. (1995). Signal transduction pathways: Molecular targets for lithium's actions. *Archives of General Psychiatry*, 52(7), 531–543.
85. Dubovsky, S. L., Christiano, J., Daniell, L. C., Franks, R. D., Murphy, J., Adler, L., Baker, N., & Harris, R. A. (1989). Increased platelet intracellular calcium concentration in patients with bipolar affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 46(7), 632–638.
86. Yüksel, N. (n.d.). Hızlı Sikluslu Bipolar Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2(3), 167–171.
87. Hays, J. C., Krishnan, K. R. R., George, L. K., & Blazer, D. G. (1998). Age of first onset of bipolar disorder: Demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depression and Anxiety*, 7(2), 76–82.
88. Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*.
89. Pearlson, G. D., Barta, P. E., Powers, R. E., Menon, R. R., Richards, S. S., Aylward, E. H., Federman, E. B., Chase, G. A., Petty, R. G., & Tien, A. Y. (1997). Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 41(1), 1–14.

90. Soares, J. C., & Mann, J. J. (1997). The anatomy of mood disorders—Review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 41(1), 86–106.
91. Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Adler, C., Cecil, K. M., & Sax, K. W. (2000). Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2(3), 148–164.
92. Dupont, R. M., Jernigan, T. L., Heindel, W., Butters, N., Shafer, K., Wilson, T., Hesselink, J., & Gillin, J. C. (1995). Magnetic resonance imaging and mood disorders: Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, 52(9), 747–755.
93. Strakowski, S. M., Wilson, D. R., Tohen, M., Woods, B. T., Douglass, A. W., & Stoll, A. L. (1993). Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biological Psychiatry*, 33(8–9), 602–609.
94. Monkul, E. S., & Özerdem, A. (2003). Bipolar Bozuklukta Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları. *Türk Psikiyatri Derg*, 14, 225–232.
95. Benes, F. M., Kwok, E. W., Vincent, S. L., & Todtenkopf, M. S. (1998). A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biological Psychiatry*, 44(2), 88–97.
96. Rajkowska, G. (2002). Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 4(2), 105–116.
97. Öngür, D., Drevets, W. C., & Price, J. L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(22), 13290–13295.
98. Rajkowska, G., Halaris, A., & Selemon, L. D. (2001). Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 49(9), 741–752.
99. Eroğlu, M. Z., & Özpoyraz, N. (2010). Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(2), 206–236.

100. Köroğlu, E. (2004). PsikoNozoloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri. Hekimler yayın birliği.
101. Öztürk, M., & Uluşahin, A. (2004). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları.(10. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri: Ankara, 291–342.
102. Brietzke, E., & Kapczinski, F. (2008). TNF- α as a molecular target in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(6), 1355–1361.
103. Delves, P. J., & Roitt, I. M. (2000). The immune system. *New England Journal of Medicine*, 343(1), 37–49.
104. Kılıçturgay, K. (1997). Sitokinler, İmmunoloji. 1. Baskı. Bursa: Güneş&Nobel Kitapevleri, 147–52.
105. Kronfol, Z., & Remick, D. G. (2000). Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 683–694.
106. Tuğlu, C., & SH, K. (2003). Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 13, 142–150.
107. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (1994). Cellular and molecular immunology. Elsevier Health Sciences.
108. Abramson, S., & Gallin, J. (1990). IL-4 inhibits superoxide production by human mononuclear phagocytes. *The Journal of Immunology*, 144(2), 625–630.
109. Soczynska, J. K., Kennedy, S. H., Goldstein, B. I., Lachowski, A., Woldeyohannes, H. O., & McIntyre, R. S. (2009). The effect of tumor necrosis factor antagonists on mood and mental health-associated quality of life: Novel hypothesis-driven treatments for bipolar depression? *Neurotoxicology*, 30(4), 497–521.

110. Kupka, R., Breunis, M., Knijff, E., Ruwhof, C., Nolen, W., & Drexhage, H. (2002). Immune activation, steroid resistancy and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 4, 73–74.
111. O'Brien, S. M., Scully, P., Scott, L. V., & Dinan, T. G. (2006). Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. *Journal of Affective Disorders*, 90(2–3), 263–267.
112. Breunis, M. N., Kupka, R. W., Nolen, W. A., Suppes, T., Denicoff, K. D., Leverich, G. S., Post, R. M., & Drexhage, H. A. (2003). High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 53(2), 157–165.
113. Maes, Michael, Bosmans, E., Calabrese, J., Smith, R., & Meltzer, H. Y. (1995). Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: Effects of neuroleptics and mood stabilizers. *Journal of Psychiatric Research*, 29(2), 141–152.
114. Rapaport, M. H., Guylai, L., & Whybrow, P. (1999). Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 33(4), 335–340.
115. Tsai, S.-Y. M., Yang, Y.-Y., Kuo, C.-J., Chen, C.-C., & Leu, S.-J. C. (2001). Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *Journal of Affective Disorders*, 64(2–3), 185–193.
116. Rapaport, M. H., & Manji, H. K. (2001). The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biological Psychiatry*, 50(3), 217–224.
117. Boufidou, F., Nikolaou, C., Alevizos, B., Liappas, I. A., & Christodoulou, G. N. (2004). Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *Journal of Affective Disorders*, 82(2), 309–313.
118. Knijff, E. M., Nadine Breunis, M., Kupka, R. W., De Wit, H. J., Ruwhof, C., Akkerhuis, G. W., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2007). An imbalance in the

production of IL-1 β and IL-6 by monocytes of bipolar patients: Restoration by lithium treatment. *Bipolar Disorders*, 9(7), 743–753.

119. Tsai, S.-Y., Chen, K.-P., Yang, Y.-Y., Chen, C.-C., Lee, J.-C., Singh, V. K., & Leu, S.-J. C. (1999). Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biological Psychiatry*, 45(8), 989–994.
120. Kim, Y.-K., Jung, H.-G., Myint, A.-M., Kim, H., & Park, S.-H. (2007). Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 104(1–3), 91–95.
121. Guloksuz, S., Cetin, E. A., Cetin, T., Deniz, G., Oral, E. T., & Nutt, D. J. (2010). Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 126(3), 458–462.
122. Houseknecht, K. L., Cole, B. M., & Steele, P. J. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and its ligands: A review. *Domestic Animal Endocrinology*, 22(1), 1–23.
123. Issemann, I., & Green, S. (1990). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, 347(6294), 645–650.
124. Kota, B. P., Huang, T. H.-W., & Roufogalis, B. D. (2005). An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacological Research*, 51(2), 85–94.
125. Heneka, M. T., & Landreth, G. E. (2007). PPARs in the brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1771(8), 1031–1045.
126. Kapadia, R., Yi, J.-H., & Vemuganti, R. (2008). Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 13, 1813.

127. Steinman, L., Martin, R., Bernard, C., Conlon, P., & Oksenberg, J. R. (2002). Multiple sclerosis: Deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 491–505.
128. Kliewer, S., Forman, B., Blumberg, B., Ong, E., Borgmeyer, U., Mangelsdorf, D., Umesono, K., & Evans, R. (1994). Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(15), 7355–7359.
129. Desvergne, B., & Wahli, W. (1999). Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews*, 20(5), 649–688.
130. Liu, S., Hatano, B., Zhao, M., Yen, C.-C., Kang, K., Reilly, S. M., Gangl, M. R., Gorgun, C., Balschi, J. A., Ntambi, J. M., & others. (2011). Role of peroxisome proliferator-activated receptor δ/β in hepatic metabolic regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 286(2), 1237–1247.
131. Luquet, S., Gaudel, C., Holst, D., Lopez-Soriano, J., Jehl-Pietri, C., Fredenrich, A., & Grimaldi, P. A. (2005). Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: A new target for the treatment of type 2 diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1740(2), 313–317.
132. Galea, E., Heneka, M. T., Russo, C. D., & Feinstein, D. L. (2003). Intrinsic regulation of brain inflammatory responses. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23(4–5), 625–635.
133. García-Bueno, B., Madrigal, J. L., Lizasoain, I., Moro, M. A., Lorenzo, P., & Leza, J. C. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats. *Biological Psychiatry*, 57(8), 885–894.
134. Li, A. C., & Glass, C. K. (2004). PPAR-and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, 45(12), 2161–2173.

135. Grygiel-Górniak, B. (2014). Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Nutritional and clinical implications-a review. *Nutrition Journal*, 13(1), 17.
136. Wright, M. B., Bortolini, M., Tadayyon, M., & Bopst, M. (2014). Minireview: Challenges and opportunities in development of PPAR agonists. *Molecular Endocrinology*, 28(11), 1756–1768.
137. Lee, C.-H., Chawla, A., Urbiztondo, N., Liao, D., Boisvert, W. A., & Evans, R. M. (2003). Transcriptional repression of atherogenic inflammation: Modulation by PPAR δ . *Science*, 302(5644), 453–457.
138. Itoh, T., Fairall, L., Amin, K., Inaba, Y., Szanto, A., Balint, B. L., Nagy, L., Yamamoto, K., & Schwabe, J. W. (2008). Structural basis for the activation of PPAR γ by oxidized fatty acids. *Nature Structural & Molecular Biology*, 15(9), 924.
139. Khan, S. A., & Heuvel, J. P. V. (2003). Reviews: Current topics role of nuclear receptors in the regulation of gene expression by dietary fatty acids. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 14(10), 554–567.
140. Lan, M. J., Yuan, P., Chen, G., & Manji, H. K. (2008). Neuronal peroxisome proliferator-activated receptor γ signaling: Regulation by mood-stabilizer valproate. *Journal of Molecular Neuroscience*, 35(2), 225–234.
141. Rasgon, N. L., Kenna, H. A., Williams, K. E., Powers, B., Wroolie, T., & Schatzberg, A. F. (2010). Rosiglitazone add-on in treatment of depressed patients with insulin resistance: A pilot study. *The Scientific World Journal*, 10, 321–328.
142. Kemp, D. E., Schinagle, M., Gao, K., Conroy, C., Ganocy, S. J., Ismail-Beigi, F., & Calabrese, J. R. (2014). PPAR- γ agonism as a modulator of mood: Proof-of-concept for pioglitazone in bipolar depression. *CNS Drugs*, 28(6), 571–581.
143. Zeinoddini, A., Sorayani, M., Hassanzadeh, E., Arbabi, M., Farokhnia, M., Salimi, S., Ghaleiha, A., & Akhondzadeh, S. (2015). Pioglitazone adjunctive therapy for

- depressive episode of bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Depression and Anxiety*, 32(3), 167–173.
144. Salehi-Sadaghiani, M., Javadi-Paydar, M., Gharedaghi, M. H., Zandieh, A., Heydarpour, P., Yousefzadeh-fard, Y., & Dehpour, A. R. (2012). NMDA receptor involvement in antidepressant-like effect of pioglitazone in the forced swimming test in mice. *Psychopharmacology*, 223(3), 345–355.
145. Martínez-Gras, I., Pérez-Nievas, B. G., García-Bueno, B., Madrigal, J. L., Andrés-Esteban, E., Rodríguez-Jiménez, R., Hoenicka, J., Palomo, T., Rubio, G., & Leza, J. C. (2011). The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 128(1–3), 15–22.
146. Aydemir, Ö., Deveci, A., & İçelli, İ. (2006). Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği Yapılandırılmış Görüşme Kılavuzu Mevsimsel Duygu Durumu Bozukluğu Versiyonu'nun Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Psychiatry in Türkiye*, 8(1).
147. Akdemir, A., Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, H., İşcan, N., & Özbay, H. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251–259.
148. Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F., & Erten, E. (2001). Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 107–114.
149. Rosenblat, J., & McIntyre, R. (2015). Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132(3), 180–191.
150. Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). Malaise, melancholia and madness: The evolutionary legacy of an inflammatory bias. *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, 1–8.

151. Horrobin, D. F., & Lieb, J. (1981). A biochemical basis for the actions of lithium on behaviour and on immunity: Relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system. *Medical Hypotheses*, 7(7), 891–905.
152. Munkholm, K., Braüner, J. V., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2013). Cytokines in bipolar disorder vs. Healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 47(9), 1119–1133.
153. Ayorech, Z., Tracy, D. K., Baumeister, D., & Giaroli, G. (2015). Taking the fuel out of the fire: Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 174, 467–478.
154. Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2016). Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatric Clinics*, 39(1), 125–137.
155. Bezchlibnyk, Y. B., Wang, J.-F., McQueen, G. M., & Young, L. T. (2001). Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 79(4), 826–834.
156. Manji, H. K., Moore, G. J., & Chen, G. (2001). Bipolar disorder: Leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. *The British Journal of Psychiatry*, 178(S41), s107–s119.
157. Kauer-Sant'Anna, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Bond, D. J., Lam, R. W., Young, L. T., & Yatham, L. N. (2009). Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early-vs. Late-stage bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(4), 447–458.
158. Mota, R., Gazal, M., Acosta, B. A., de Leon, P. B., Jansen, K., Pinheiro, R. T., Souza, L. D., Silva, R. A., Oses, J. P., Quevedo, L., & others. (2013). Interleukin-1 β is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47(12), 2011–2014.

159. Hope, S., Dieset, I., Agartz, I., Steen, N. E., Ueland, T., Melle, I., Aukrust, P., & Andreassen, O. A. (2011). Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 45(12), 1608–1616.



EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

EK-2: Sosyodemografik Veri Formu

EK-3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

EK-4: Young Mani Derecelendirme Ölçeği



EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E.Kurul -E-15-435
Konu:

435-no'lu çalışma

Psikiyatri Kliniği'nden "Bipolar bozukluk hastalarında, serum anti-inflamatuar prostaglandin 15d-PGJ2 ve nükleer reseptörü PPAR gamma ile IL-4 düzeylerinin değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

19.02.2015


Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İrtibat; Etik Kurul TÇırakoğlu
Talatpaşa Bulvarı No:5 Altındağ/Ankara
Tel: 0 (312) 508 5174

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 435/2015	Tarih: 18.02.2015				
	Yukarıda bilgileri verilen Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nden Uzm. Dr. Elif Tatlıdil Yaylaç sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Gamze Erzin'in tez çalışması olan "Bipolar bozukluk hastalarında, serum anti-inflamatuar prostaglandin 15d-PGJ2 ve nükleer reseptörü PPAR gamma ile IL-4 düzeylerinin değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Numune EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Adil ERYILMAZ	Kulak Burun Boğaz	Ankara Numune EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	Ankara Numune EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	Ankara Numune EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	Ankara Numune EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	Ankara Numune EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Betül BOZKURT	Genel Cerrahi	Ankara Numune EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Doğan UNCÜ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Numune EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Numune EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Ecz. Dilek ATABEY	Eczacılık	Ankara Numune EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müftü Yard. M. Münip ŞALLIOĞLU	İlahiyat	Ankara İl Müftülüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

EK-2: Sosyodemografik Veri Formu

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PSİKİYATRİ KLİNİĞİ DEMOGRAFİK VERİ FORMU

Çalışmanın Adı:

Bipolar bozukluk Hastalarında 15d-PGJ2, PPAR γ IL-4 düzeylerinin değerlendirilmesi

GAMZE ERZİN

Hastanın Adı:**Protokol Numarası:****Vaka No:****Yaşı:**

Cinsiyeti: 1) Erkek 2) Kadın

Etnik Kökeni: 1)Türk: 2) Diğer:.....

Çalışma Durumu: 1) Çalışıyor 2) Çalışmıyor 3) Öğrenci 4) Emekli

Medeni Durumu : 1) Bekar 2) Evli 3) Boşanmış

Kaç Yıl Eğitim Aldığı (Sayı ile):

Gelir Düzeyi: 1)0 2)0-1500 3)1500-3000 4)3000
ve üzeri

Sigara: 1) evet 2) hayır 3) evet ise kaç paket/ yıl

Boy:	Kilo:
Bel Çevresi:	Kalça Çevresi:
Kan Basıncı:	AKŞ:

Ek Hastalık:

DM:	HT:	Hiperkolesterolemi:
Hipotiroidi:	Hipertiroidi:	KAH:
KY:	BY:	Aritmi:

Hastalık kaç yıl önce tanı almış (Sayı ile) :

Kaç kez hastanede yatmış (Sayı ile):

Kaç kez manik epizod geçirmiş:

Kaç kez depresif epizod geçirmiş:

Kullandığı ilaçlar:mg.....

.....mg.....

.....mg.....

Ailede Psikiyatrik hastalığı olan var mı?

1) Yok 2) 1. Derece Akrabada Var.....

3) 2. Derece ve daha uzak yakınında Var.....

Ailede Tıbbi hastalığı olan var mı?

1) Yok 2) 1. Derece Akrabada Var..... 3) 2. Derece ve daha uzak

yakınında Var.....

AKŞ:	Açlık İnsülin:	LDL:	HDL:
TG:	T. Kolesterol:	CRP:	

15-D-PGJ2:	IL4:	PPAR-gamma:
------------	------	-------------

Young mani:

Hamilton:



EK-3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

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

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

EK-4: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirilmeye 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.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye 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