

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALAR VE BİRİNCİ
DERECE AKRABALARINDA PROİNFLAMATUAR VE
ANTIİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Erdal EKİNCİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN**

**İZMİR
HAZİRAN-2015**

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALAR VE BİRİNCİ
DERECE AKRABALARINDA PROİNFLAMATUAR VE
ANTIİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Erdal EKİNCİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN**

**İZMİR
HAZİRAN-2015**

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından Desteklenmiştir.

TEZ KODU: 2014-1-TEZ-49



T.C.
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
TEZ SINAV TUTANAĞI



I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı : Dr.Erdal EKİNCİ	Tarih 19 / 06 / 2015
Anabilim / Bilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr.Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN	

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: "Bipolar Bozukluğu Olan Hastalar ve Birinci Derece Akrabalarında Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması"
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı : 107.
2- Tablo Sayısı : 4
3- Şekil Sayısı : 5
4- İstatistik Sayısı : 9
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 166
6- Yazı Tertibi : MEMORDE
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : YETER
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : YETER
9- Orijinal Olup Olmadığı : EVET, Orijinal

III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
 Kabulüne
 Reddine
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekeçli açıklamalarınızı buraya yazınız

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Lütfullah BEŞİROĞLU
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğit.Araş.Hast.
Ruh Sağ.Hast.Kln.Eğt.Sorm.

Jüri Üyesi
Yrd.Doç.Dr.Aybala SARIÇİÇEK AYDOĞAN
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğit.Araş.Hast.
Ruh Sağ.Hast.Kln.Eğt.Görs.

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Aysegül ÖZERDEM
İzmir Dokuz Eylül Üniv.Tıp.Fak.
Ruh Sağ. Hast.ABD Öğrt.Üyesi

ONAY
... / ... / 2015

Prof.Dr.M.Ali MALAS
Tıp Fakültesi Dekanı



I. TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince eğitim alma şansına sahip olduğum ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum değerli hocalarım idari sorumlumuz Doç. Dr. Levent Mete'ye ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Lütfullah Beşiroğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın her aşamasında emeği ve desteği ile yanımda olan danışman hocam Yard. Doç. Dr. Aybala Sarıçiçek Aydoğan'a,

İhtisasım boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum bilgi, birikim ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Şeref Gülseren'e, Doç. Dr. Leyla Gülseren'e, Doç. Dr. Almıla Erol'a, Doç. Dr. Demet Gülpek'e, Doç. Dr. Mustafa Güleç'e, Uzm. Dr. Nabi Zorlu'ya ve Uzm. Dr. Serhan Işıklı'ya,

Uzmanlık eğitimim içerisinde rotasyonlarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım nöroloji kliniğinden Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy'a, Doç. Dr. Yeşim Beckman'a ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hüseyin Burak Baykara'ya,

Zorlu tez hazırlama sürecinde kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum tıbbi biyokimya kliniğinden Uzm. Dr. Hülya Ünal Taş'a,

Süreç içerisinde birlikte çalıştığım diğer eğitim görevlisi hocalarıma ve uzman doktor, psikolog, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim, pek çok güzel anıyı, mutluluğu, dostluğu paylaştığım, sevgili asistan arkadaşlarıma,

Varlığı ile hayatımı güzelleştiren eşim Gülşen Ekinci'ye,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim annem Zehra Ekinci'ye, babam Mehmet Ekinci'ye, abilerim İbrahim ve Ahmet Şiyar'a, ablam Neval ve kardeşim Seval'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Erdal Ekinci

II. İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
I. TEŞEKKÜR	i
II. İÇİNDEKİLER	ii
III. KISALTMALAR	v
IV. TABLO LİSTESİ	vi
V. ŞEKİL LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 BİPOLAR BOZUKLUK	3
2.1.1 Tanım ve Sınıflandırma	3
2.1.2 DSM-5'e Göre İki Uçlu Bozukluk ve İlgili Bozukluklar	4
2.1.3 Bipolar Bozukluk ile İlgili Epidemiyolojik Özellikler	8
2.1.4 Bipolar Bozuklukta Seyir ve Prognoz	8
2.1.5 Bipolar Bozukluk Etiyolojisi	9
2.1.5.1 Biyokimyasal Nedenler	10
2.1.5.2 Nörogörüntüleme Çalışmaları	12
2.1.5.3 Genetik Nedenler	13
2.1.6 Bipolar Bozukluk Tanı ve Tedavisindeki Özgül Gereksinimler	16
2.2 BİPOLAR BOZUKLUK VE İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ	18
2.2.1 İmmün Sistem	18
2.2.1.1 Doğal Bağışıklık	18
2.2.1.2 Kazanılmış Bağışıklık	19
2.2.2 Sitokinler	19
2.2.2.1 Genel Özellikler	19
2.2.2.2 Sitokinlerin İşlevleri	20
2.2.3 Santral Sinir Sistemi ve İmmün Sistem	23
2.2.3.1 Sitokinler ve Nörotransmitter Metabolizması	23
2.2.3.2 Sitokinler ve HPA Eksenini	24
2.2.3.3 Sitokinler ve Hipokampal Nörogenesis	24
2.2.3.4 Sitokinler ve Nöral Döngüler	24

2.2.4 Bipolar Bozuklukta Sitokinler	25
2.2.4.1 Hayvan Çalışmaları	26
2.2.4.2 Psikiyatri Dışı İlaç Çalışmaları	27
2.2.4.3 İn Vitro Çalışmalar	27
2.2.4.4 Gen Çalışmaları.....	28
2.2.4.5 Klinik Çalışmalar	29
2.3 ENDOFENOTİP KAVRAMI	39
2.3.1 Endenotip Tanımı.....	39
2.3.2 Endofenotiplerin Temel Özellikleri	39
2.3.3 Duygudurum Bozukluklarındaki Endofenotip Adayları.....	40
2.3.3.1 Döngüsel Ritimler ve Uyku Bozukluğu	41
2.3.3.2 Kolinerjik Duyarlılık	41
2.3.3.3 P300 Ölçümleri	41
2.3.3.4 Beyaz Cevher Hiperintensiteleri	41
2.3.3.5 Serotonerjik Mekanizmalar	42
2.3.3.6 Gözün Düzgün İzleme Hareketindeki Bozukluk	42
2.3.3.7 Nörobilişsel Defisitler	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1 Çalışma Örnekleme	44
3.2 Gereçler	45
3.2.1 Sosyodemografik Bilgi Formu	45
3.2.2 Hasta Grubu İçin Bilgi Formu	45
3.2.3 Birinci Derece Akraba Grubu İçin Bilgi Formu.....	46
3.2.4 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	46
3.2.5 Young Mani Derecelendirme Ölçeği	47
3.3 İşlemler.....	47
3.3.1 Veri İşlemleri.....	47
3.3.2 Kan Alma ve Transferi	48
3.3.3 Örnek İşlem	48
3.4 İstatistiksel Yöntem.....	64
4. BULGULAR	65
4.1 Tüm Katılımcıların Demografik Özellikleri	65
4.2 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	65

4.3 Sitokin Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması	68
5. TARTIŞMA	74
6. ÖZET.....	80
7. SUMMARY	81
8. KAYNAKLAR	82
9. EKLER.....	93

III. KISALTMALAR

ANOVA	:Analysis of Variance
APC	:Antigen Presenting Cell
BB	:Bipolar Bozukluk
BDNF	:Brain-derived Neurotropic Factor
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
DSM	:Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DTI	:Diffusion Tensor İmaging
ELISA	:Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
fMRI	:Functional Magnetic Resonance Imaging
HDDÖ	:Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
GABA	:Gamma Aminobütirik Asit
HPA	:Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
IFN	:İnterferon
Ig	:İmmünglobülin
IL	:İnterlökin
MHC	:Major Histocompatibility Complex
MR	:Magnetic Resonance Imaging
NK	:Natural Killer Cell
PET	:Positron Emission Tomography
SCH	:Şizofreni
SCID-I	:Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
SPECT	:Single Photon Emission Computed Tomography
TNF	:Tumor Necrosis Factor
Th	:T Helper
TGF	:Transforming Growth Factor
YMDÖ	:Young Mani Derecelendirme Ölçeği

IV. TABLO LİSTESİ

TABLO 1: BAŞLICA SİTOKİNLER, ETKİ MEKANİZMALARI VE SALINIM KAYNAKLARI.....	21
TABLO 2: BİPOLAR BOZUKLUKTA KAN SİTOKİN DÜZEYLERİNİ ARAŞTIRAN KLİNİK ÇALIŞMALAR	35
TABLO 3: TÜM KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	67
TABLO 4: ÜÇ GRUPTAKİ SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ORTALAMA, STANDART DEVIASYON VE İSTATİSTİK SONUÇLARI.....	73

V. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ TGF- β DÜZEYLERİ.....	68
ŞEKİL 2: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ SIL-6R DÜZEYLERİ.....	69
ŞEKİL 3: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ SIL-2R DÜZEYLERİ.....	70
ŞEKİL 4: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ IL-1 α DÜZEYLERİ	71
ŞEKİL 5: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ IL-2 DÜZEYLERİ.....	72

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk genellikle erken erişkinlikte başlayan, ciddi işlev kaybına yol açabilen, manik, depresif, karma dönemler ve iyilik dönemleri ile karakterize, kronik bir psikiyatrik hastalıktır (1). Bipolar bozukluğun yaygınlığı %1'dir, çeşitli çalışmalarda %1-3,4 yaygınlık oranları gösterilmiştir (2). Bipolar spektrum bozuklukları da dâhil edildiğinde, bu oran yine farklı çalışmalara göre %4-7 düzeyine yükselmektedir (2). Bipolar bozukluk ciddi yetiyitimi ve sosyoekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bipolar bozukluk hastalarının 2/3'ünün işverimi düşmekte, 1/3'ünün sosyal işlevselliği azalmakta, %45'i de hastalıktan dolayı eşlerinden boşanmaktadır (3). Tedavi giderleri, sık hastaneye yatış-çıkışlar, iş gücü kaybı gibi nedenler ekonomik kayıplara yol açmaktadır (1).

Bipolar bozuklukta erken tanı konulması ve tedavi edilmesinin hastalığın kronikleşmesini ve atakların daha şiddetli geçirilmesini önleyebileceği ileri sürülmüştür (4). Ancak erken tanı ve yeterli tedavi yaygın değildir. Bipolar bozukluğun ilk atağıyla tanı konma arasındaki gecikmenin yaklaşık 10 yıl olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (4). Tanı koymakta yaşanan zorluklardan dolayı çoğu zaman yanlış teşhis konulabilmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastaların %69'una başlangıçta yanlış teşhis konduğu ve üçte birinden fazlasının 10 yıl veya daha fazla bu yanlış teşhis ile kaldığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (5). Yanlış teşhis konması ve uygun tedavinin gecikmesi, nüks ve kronikleşme riskini artırmaktadır. Hastaların %70'i düzenli olarak aldıkları koruyucu tedaviye rağmen tekrar yeni bir atak geçirebilmektedirler (2). Erken ve doğru teşhis için kolay saptanabilen, duyarlılığı yüksek, özgül tanısal araçlara ihtiyaç vardır.

Pek çok psikiyatrik hastalığın etyopatogenezinde immün sistem değişkenlerinin rol oynayabileceği öngörülmektedir (6-8). Bipolar bozukluk etyopatogenezinde de sitokinlerin rolüne işaret eden çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda genellikle bipolar bozukluk hasta grubu çeşitli sitokin düzeyleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu tür klinik çalışmalarda mani ve depresyon döneminin proinflatuar bir süreç olduğu (9-15), ötimik dönemde de proinflatuar bir sürecin devam ettiği gösterilmiştir (16-21). Örneklemelerin klinik açıdan heterojen olması, duygudurum belirtileri, hastalık süresi ve kullanılan ilaçlar bulguların yorumlanmasını güçleştirmekle birlikte, bipolar

bozuklukta immün sistem disregülasyonu olduğu sonucu bütün çalışmaların ortak fikridir. Çeşitli çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarındaki immün sistem değişiklikleri; semptom şiddeti (13,22,23), duygudurum dönemleri (10,13), hastalık evresi (12), ilaç etkisi (13,23-26) ve metabolik bozukluklar (16,23) ile ilişkili bulunmuştur. Birçok çalışmada lityum ve valproik asit gibi duygudurum düzenleyecilerin immünmodülatör etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür (25,28).

Bipolar bozukluk yüksek oranda kalıtılan bir hastalıktır. Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında, hastalığın görülme riskinin %3-8 arasında olduğu bildirilmiştir (29-30). Bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan kişilerin çocukları arasında bipolar bozukluğun görülme riskinin yaklaşık olarak %13 olduğu gösterilmiştir (32). Eğer her iki ebeveynde de bipolar bozukluk görülüyorsa, çocuklarında bu hastalığın görülme riski %50-75'e çıkmaktadır (30). Bu nedenle risk grubunda sitokin düzeylerinin incelenmesi bipolar bozukluğa yakınlıkta rol oynayan immün değişikliklerin ilaç ve hastalıktan bağımsız olarak ortaya konmasında önemli olabilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalar ile birinci derece akrabalarında sitokin düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak inceleyen başka çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol oynayan sitokinleri belirlemeyi ve bunlar arasında hastalığa yakınlıkla ilişkili endofenotip aday sitokinleri saptamayı amaçladık. Bu amaçla ötimik durumdaki bipolar bozukluk tip I tanılı hastalar, hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerde IL-1 α , IL-1 β , IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF- β düzeylerini karşılaştırmalı olarak inceledik. Çalışmada test ettiğimiz hipotezler şunlardı;

- 1) Bipolar bozuklukta klinik fenotiple ilişkili olabilecek sitokin düzeyleri, yalnızca bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol grubuna göre farklılık gösterecektir.
- 2) Bipolar bozukluk için ailesel geçişle ilişkili olabilecek sitokinler, klinik fenotipten bağımsız olarak, hem bipolar bozukluk hastalarında, hem hastaların sağlıklı birinci derece akrabalarında kontrol grubuna göre aynı yönde farklılık gösterecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1 Tanım ve Sınıflandırma

Bipolar bozukluk genellikle erken erişkinlikte başlayan, ciddi işlev kaybına yol açabilen, manik, depresif, karma dönemler ve iyilik dönemleri ile karakterize, kronik bir psikiyatrik hastalıktır (1).

Bipolar bozukluklar DSM-IV-TR’de duygudurum bozuklukları başlığı altında yer almaktadır. DSM-IV-TR’de duygudurum bozuklukları bölümü üç ana kısma ayrılmıştır. DSM-IV-TR'nin ilk kısmında duygudurum dönemlerinin tanı ölçütlerine yer verilmiştir. İkinci kısımda duygudurum bozukluklarına ait tanı ölçütlerine, son kısımda en son dönemin gidişatını tanımlayan belirleyici özelliklere yer verilmiştir. DSM-5’te “Duygudurum Bozuklukları” bölümü kaldırılmış onun yerine “İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar” ve “Depresif Bozukluklar” ismiyle iki ayrı bölümde tanı ölçütleri verilmiştir. DSM-IV-TR'deki Diğer Duygudurum Bozuklukları (Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozuklukları ve Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozuklukları) kaldırılıp, Genel Tıbbi Duruma veya Madde Kullanımına Bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablolar her iki tanı için alt grup olarak tanımlanmıştır (1,33). DSM-5 hastalık dönemlerine ait tanı ölçütlerinde kimi değişiklikler yapmıştır. Karma atak kaldırılmış bunun yerine “Karma Belirleyicisi (Mixed Feature)” tanımı getirilmiştir. Depresyon ve mani dönemlerinin özelliklerinden biri olarak tanımlanmıştır. DSM-5’te mani ve hipomani dönemlerinin A tanı ölçütlerinin karşılanması için yalnızca kabarmış bir duygudurum değil aynı zamanda etkinlik ve enerjide bir artışın bulunması gerekmektedir. DSM-5'teki bir diğer farklılık mani-hipomani belirtilerinin, antidepresan bir tedavi sırasında ortaya çıkması ve bu belirtilerin söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde sürmesi durumunda mani-hipomani dönemi için yeterli kabul edilmesidir (33).

2.1.2 DSM-5'e Göre İki Uçlu Bozukluk ve İlgili Bozukluklar (33)

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

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

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

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

Başka Bir Sağlık Duruma Bağlı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğunun başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyolojisi ile ilgili bir sonucu olduğuna dair kanıtlar vardır.

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

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

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

Yeğin (Majör) Depresyon Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri:

A. Aynı iki haftalık bir dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1.) çökkün duygudurum ya da (2.) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağan dışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa

herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikodevinimsel kışkırtma.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

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

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

Hipomani Dönemi için DSM-5 Tanı Ölçütleri:

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

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

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi

birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artmaya da psikodevinimsel kıskırma.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

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

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

Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM 5'te belirteç olarak yer almıştır. Bu belirteçler anksiyöz/sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler, duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, katotoni ile giden, peripartum başlangıçlı, mevsimsel patern gösteren olarak betimlenmiştir.

2.1.3 Bipolar Bozukluk ile İlgili Epidemiyolojik Özellikler

Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini bipolar bozukluk ve ilgili bozukluklar oluşturmaktadır (2). Bipolar bozukluğun yaygınlığı %1'dir, çeşitli çalışmalarda %1-3,4 yaygınlık oranları gösterilmiştir (2). Bipolar spektrum bozuklukları da dâhil edildiğinde, bu oran yine farklı çalışmalara göre %4-7 düzeyine yükselmektedir (2). Bipolar bozukluk her iki cinsiyette eşit oranda görülür (2). Prognoz açısından her iki cinsiyet arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bipolar bozukluk kadınlarda depresif ucun, erkeklerde manik ucun baskınlığında bir seyir izlemektedir (2). Kadınlarda bipolar bozukluğun erkeklere göre daha geç başladığı, daha fazla mevsimsel özellik ve hızlı döngülü seyir gösterdiği, tiroid hastalıkları, migren, obezite ve anksiyete bozuklukları ile birlikteliğin fazla olduğu ileri sürülmüştür (2). Kültürel ve etnik gruplar arasında fark yoktur (34). Başlangıç yaşı ile ilk tedavi veya hastaneye yatış arasında 5-10 yıllık bir süre vardır (35). Yapılan çalışmalarda mani dönemi için başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 24,4 ve kadınlarda 24,8 olarak bulunmuştur (36). Hastaların %20-30'unda ilk dönem 21 yaşından önce ortaya çıkarken, 50 yaşından sonra başlayan olgular %10 olarak bildirilmektedir (36). Bipolar bozukluk tip I boşanmış ve yalnız yaşayan bireylerde, evli kişilere kıyasla daha sık görülmektedir (3).

2.1.4 Bipolar Bozuklukta Seyir ve Prognoz

Hızlı döngülülük, hastalık öncesi düşük işlevsellik düzeyi, madde kötüye kullanımı eştanısı, erken başlangıç, erkek cinsiyet, düşük sosyo-ekonomik düzeyde olma, ailede bipolar bozukluk öyküsünün varlığı, ayrılmış ya da hiç evlenmemiş olma olumsuz bir hastalık gidişini öngörmektedir (36). Ortalama mani dönemi sayısı 9 olmakla birlikte hastalar 30 döneme kadar atak yaşayabilirler (37). Hastalarda ara dönemlerde tama yakın iyileşme beklenmesine karşın, sıklıkla duygudurumda dalgalanmalar ve diğer rezidü belirtiler devam edebilmektedir (38). Yüksek işsizlik oranı, sık hastaneye yatış, sık intihar girişimleri, depresif ve disforik duygudurum nedeniyle yaşam kalitesinin bozulması, tıbbi hastalıklarla birliktelik, madde kötüye kullanımının fazlalığı, bu kötü prognozda izlenen olumsuz durumlardır (39). Yaşam

boyu hastalık süresinin yaklaşık %20'si hastanede geçmekte ve ortalama 2,2 yılda bir hastalık dönemi ortaya çıkmaktadır (40). Hastaların 2/3'ünün işverimi düşmekte, 1/3'ünün sosyal işlevselliği azalmakta, %45'i hastalıktan dolayı eşlerinden boşanmaktadır. Hastaneye yatıştan 5 yıl sonra hastaların %60'nın işlevselliğinde bozulma gözlenmektedir. Hastaların %15'i bir yıl içinde 4 ya da daha fazla hastalık dönemi geçirmektedirler (3). Yapılan bir çalışmada koruyucu tedavi almayan hastalarda intihar riski %30-35, koruyucu tedavi alanlarda ise %5-10 olarak saptanmıştır (41). Yapılan başka bir çalışmada hastaların %27'sinde yinelemenin devam ettiği, %15 oranında kronikleşme olduğu ve %25 oranında da belirtilerde tamamen düzelme olduğu saptanmıştır (42). Hastalarda topluma göre boşanma oranının 3 kat, işsizlik oranının ise 2 kat olduğu bildirilmektedir. Bipolar bozukluğun mani dönemlerinde aşırı para harcama, trafik kazası geçirme, kendisine ya da çevresine zarar verici davranışlarda bulunma, alkol/madde kötüye kullanımı gibi kişinin yaşamında ciddi sorunlara yol açabilecek durumlar sıkça gözlenmektedir. Tedavi harcamaları, sık hastane yatışları ve iş gücü kaybı gibi nedenler ekonomik kayıpların oluşmasına yol açmaktadır (1).

2.1.5 Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

Hasta olan bireye, bireyin ailesine ve bütün topluma yüksek kişisel ve ekonomik maliyeti olan bipolar bozukluğun etiyolojisinde bir tek etkenden bahsetmek mümkün değildir. Biyolojik ve psikososyal etkenler birbirleri ile etkileşerek duygudurum bozukluklarına neden olabilirler. Psikososyal etkenler duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında önemli bir yordayıcı etken olarak belirlense de çoğu atak herhangi bir psikososyal etken olmaksızın da ortaya çıkabilmektedir. Mani ve yineleyici majör depresyonda biyolojik etkenlerin daha fazla rol aldığına dair görüşler vardır (43). Bipolar bozukluğun altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların ortaya çıkarılması son derece önemlidir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da, nörogörüntüleme çalışmaları, genetik ve biyokimyasal araştırmalar bipolar bozukluğun süreçlerini anlamamıza önemli katkılar sunmuştur. Bu bölümde biyolojik nedenler ele alınacaktır.

2.1.5.1 Biyokimyasal Nedenler

Noradrenerjik Sistem: Bipolar bozukluğun etiyolojisini araştıran monoamin çalışmalarında noradrenerjik sistemdeki değişikliklere dikkat çekilmiştir. Mani dönemi sırasında noradrenalinin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol'ün (MHPG) plazmada artış gösteriyor olması bu sonuçları desteklemektedir (44). Ayrıca sinaptik kolinerjik salınım yetersizliğinin mani etiyolojisinde önemli bir etken olabileceği, bu durumun da özellikle noradrenalin/asetilkolin oranındaki dengesizlik sonucu oluştuğu öne sürülmüştür (44). Majör depresif bozuklukta periferde ölçülen MHPG düzeylerinin düşüklüğü santral sinir sistemindeki noradrenalin aktivitesinin azalmış olduğunu yansıtmaktadır. Ayrıca kronik stresin noradrenalin nörotransmisyonunu azalttığı ve bu durumun da anhedoni, enerji ve libido azalmasını açıkladığı belirtilmiştir (45).

Serotonerjik Sistem: Uyku, iştah, beden ısısı, metabolizma ve libidonun düzenlenmesinde serotoninin önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Akut stres durumunda geçici olarak serotonin salınımı artarken, kronik stres durumunda ise serotonin aktivitesinin azalması ve depolarının boşalması meydana gelir. Majör depresif bozuklukta serotonin işlevlerinde bozukluğun varlığı birçok hastada serebrospinal sıvıda 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin düşük bulunmuş olmasından, D-fenfluramin gibi bir serotonin agonistine yanıt olarak bölgesel serebral metabolizmanın azalmasına kadar farklı birçok yöntemle gösterilmiştir (45). Serotoninin prekürsörü olan L-triptofanın yüksek dozda verilmesi ile mani benzeri etki yapması bipolar bozukluk etiyolojisinde serotonerjik sistemin etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan lityum tuzlarının, beyinde serotonerjik işlevi artırdığı bilinmektedir (44).

Dopaminerjik Sistem: Mezokortikal ve mezolimbik dopamin aktivitesinin azalması majör depresif bozuklukta belirgin olan bilişsel, motor ve zevk alma ile ilgili bozukluklara yol açar (45). Kokain ve L-dopa gibi dopamin salınımını artıran ajanların mani benzeri bulgulara yol açması bipolar bozukluğun etiyolojisinde dopaminin de rol oynadığını göstermektedir. Dopaminerjik azalmaya yol açan antipsikotik ilaçların aynı zamanda antimanik etki göstermesi, manide dopaminerjik sistem aktivasyonu olduğunu kanıtlamaktadır. Mani döneminde beyin omurilik

sıvısında artışı gösterilen dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) de bu kanıtı desteklemektedir (44).

Diğer Nörotransmitter Sistemleri: Depresyon döneminde asetilkolin salınımının arttığı, mani döneminde ise azaldığı kabul edilmektedir. Gama amino bütirik asit (GABA) işlevinin artışı ile ilişkilendirilen antidepresan etki GABA'nın duygudurum kontrolündeki olası rolünü göstermektedir. Ayrıca santral sinir sistemindeki glutamat reseptörlerinin blokajının duygudurum düzenleyici etki oluşturduğu düşünülmektedir (2).

İkincil Haberciler ve İyon Kanalları: Hastalığın nörobiyolojisini ve özellikle lityum gibi duygudurum dengeleyici ilaçların etki düzeneklerini anlamak için; sinaptik aralıkta miktar olarak değişikliğe uğrayan norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterlere ek olarak, sinir hücresi membranında yerleşmiş olan G proteinlerinden başlayarak adenil siklaz, fosfatidil inositol ikincil ileti sistemlerinin, protein kinaz C, mitojen aktive edici protein kinazlar gibi hücre içi yolların ve çekirdek düzeyinde hücre sağ kalımını sağlayan ve hücre ölümünü engelleyen proteinlerin transkripsiyonunda farklılaşma ve düzenlenmesine ilişkin süreçlerin kavranması gerektiği öne sürülmüştür (46). İkincil haberciler nöron zarında iyon kanallarını, nörotransmitter sentez ve boşalımını ve protein kinaz aktivitesini düzenlerler. Bazı çalışmalarda depresif hastaların trombosit adenilat siklaz aktivitesinde, fosfo-iyonosit hidrolizinde, hücre içi kalsiyum metabolizmasında ve G protein işlevlerinde bir bozukluk olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda antidepresanlar, kortikotropin serbestleştirici hormon ve monoamin reseptörlerinin sentezini azaltan ve beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) gibi aktive edici proteinlerin sentezini artıran bir dizi hücre içi tepkiyi başlatabilir. Duygudurum dengeleyici ilaçların G proteinler ve diğer ikincil haberciler üzerinden etkisini gösterdiğine ilişkin kanıtlar vardır (45).

Hormonal sistem: Bipolar bozuklukta tiroid ve hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen aktivitesinin bozulduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Bunlardan subklinik hipotiroidizm bipolar bozuklukla en fazla ilişkili bulunan tiroid fonksiyon bozukluğudur. Özellikle subklinik hipotiroidizmin kadın cinsiyet ve hızlı döngülülükle ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine hızlı döngülülükle HPA eksen aktivitesindeki latent hipofonksiyon ilişkisi öne sürülmüştür (47).

2.1.5.2 Nörogörüntüleme Çalışmaları

Magnetik Rezonans (MRI) Çalışmaları: Yapılan bir metaanaliz çalışmasında duygudurum bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollerden daha geniş ventriküllere sahip oldukları belirtilmiştir (48). İlk manik atağını geçiren bipolar bozukluk hastalarını inceleyen bir çalışmada üçüncü ventrikül hacimleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede geniş saptanmıştır (49). Sık psikotik bulgulu atak geçiren bipolar bozukluk tanılı hastalarda da korpus kallosum hacimleri sağlıklı kontrollere oranla azalmış olarak bulunmuştur (50). Yapılan başka bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda subgenual prefrontal korteks yoğunluğunda azalma, prefrontal gri cevherde, toplam kortikal gri cevher hacminde ve serebellar hacimde azalma, amigdala hacminde artma şeklinde sonuçlar elde edilmiştir (51).

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Çalışmaları: Bipolar bozukluk hastalarında beyin kan akımı ile nörofizyolojik işlevler arasındaki bağlantının saptanması amacıyla yapılan SPECT çalışmasında yürütücü işlevlerle striatal, frontal, temporal, serebellar, pariyetal ve singulat beyin kan akımı; bellek ile striatal, frontal, temporal ve pariyetal beyin kan akımı; dikkat ile ilişkili ödevlerle striatal, temporo-medial ve pariyetal beyin kan akımı; sözel öğrenme ile frontal, posterior temporal, singulat ve oksipital beyin kan akımı; psikomotor bozukluklarla anterior temporal beyin kan akımı arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır (52). Aynı çalışmada hastalarda limbik sistem, serebellum ve fronto-subkortikal yapılarda işlevsel bozukluklar gösterilmiştir (52).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) Çalışması: PET ile yapılan bir çalışmada depresyon dönemindeki bipolar bozukluk hastalarının, ötimi veya mani dönemine geçince glikoz metabolizma hızlarının yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sol kaudat çekirdek başının glikoz metabolizma hızı unipolar depresyon hastalarında, bipolar bozukluk depresyon dönemindeki hastalara ve normal kontrollere göre önemli oranda düşük bulunmuştur (52).

Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI) Çalışmaları: Bipolar bozukluk beyaz cevher dansitesinde azalma (53) ve başta derin beyaz cevher olmak hiperintensitelerinde artış gibi makroyapısal beyaz cevher anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (54,55). Bunların patofizyolojik önemi henüz iyi anlaşılammıştır ama beyaz cevher

anormallikleri lif traktuslarında bir hasar ile ilişkilendirilmiştir (56). Bipolar bozuklukta DTI kullanılan ilk çalışmalarda FA'da azalma ve MD'de artış tespit edilmiştir (57,58). Sol süperior medyal frontal, sol pre ve postsantral, bilateral inferior pariyetal/preküneus ve bilateral süperior oksipital beyaz cevher FA değerleri bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı artmıştır (59). İlk atak mani yaşayan bipolar bozukluk adölesan hastalarda prefrontal bölgelerde beyaz cevher hiperintensitesi tespit edilmiştir (58).

2.1.5.3 Genetik Nedenler

Bipolar bozukluk, genetik mekanizmaların en sık araştırıldığı psikiyatrik hastalıklardan biridir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, hastalığın etiolojisinin anlaşılmasında büyük bir önem taşımaktadır. Bipolar bozuklukta yapılan moleküler genetik çalışmalar, hastalığın etiolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen aday genleri tanımlamayı amaçlamaktadır. Bugüne kadar bipolar bozukluk ile ilişkili birçok hedef gen çalışılmış olmasına rağmen hastalığın genetik özellikleri hakkında bilinenler çok azdır (60).

Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları: Bipolar bozukluk, ailesel geçişlerin önemli bir yer tuttuğu düşünülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. Bipolar bozuklukta genetik ve çevresel faktörlerin önemini anlamak ve hastalıkların genetik yapısını belirlemek için aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmaktadır (29,30). Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında, hastalığın görülme riskinin %3-8 arasında olduğu bildirilmiştir (29-30). Bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan kişilerin çocukları arasında bipolar bozukluğun görülme riskinin yaklaşık olarak %13 olduğu gösterilmiştir (32). Eğer her iki ebeveynde de bipolar bozukluk görülüyorsa, çocuklarında bu hastalığın görülme riski %50-75'e çıkmaktadır (30). İkiz çalışmaları ile bipolar bozuklukta genetik faktörlerin önemli bir yer tuttuğu desteklenmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalara göre tek yumurta ikizlerinde hastalığın görülme oranı yaklaşık olarak %79 iken, çift yumurta ikizlerinde ise bu oranın yaklaşık %19 düzeylerine düştüğü gözlenmiştir (30). Evlat edinme çalışmaları bipolar bozukluğun etiolojisindeki genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Bir çalışmada, bipolar bozukluk tanısı olan evlat edinmiş birey,

sağlıklı birey ve evlat edinmeyen bipolar bozukluk tanısı olan bireylerin biyolojik ve biyolojik olmayan aileleri izlenmiş, bipolar bozukluk tanısı olan bireylerin biyolojik ailelerinde hastalığın görülme oranı %18 bulunmuş ve bu oranın evlat edinen aileye göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (61).

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile elde edilen veriler, duygudurum bozuklukların etiyolojisinde genlerin katkısının yaklaşık olarak %50-70 düzeylerinde olabileceğini göstermiştir (29). Duygudurum bozukluklarının genetik aktarımını zorlaştıran en önemli faktörlerden biri genetik heterojenitedir. Hastalığa neden olan çok fazla genin tespit edilmesi, genetik heterojeniteye sahip olabileceği fikrini akla getirmektedir (29).

Aday Gen Çalışmaları:

Bipolar bozukluk etiyolojisinde genetik faktörler önemli derecede rol oynamaktadır. Epistazis, lokus heterojenitesi, allellik heterojenite, mitokondriyal kalıtım gibi pek çok genetik faktörün hastalığın gelişimine katkıda bulunuyor olma ihtimali, hastalığın kalıtım şeklinin mendeliyen kalıtıma uymadığını düşündürmektedir (29,30,62). Bağlantı analizleri ile yapılan çalışmalar sonucu, araştırmacıların üzerinde tam anlamı ile fikir birliği oldukları tek bir gen gösterilememiştir. Bu çalışmalara göre; monoaminerjik sistemlerin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde önemli rolü nedeniyle, bu yolda bulunan birçok aday gen çalışılmıştır (30,63).

Serotonin Taşıyıcı (SERT) Protein Geni: Serotonin taşıyıcı proteinini kodlayan gen (5-HTT), kromozom 17 üzerinde (17q 11.1-12) yerleşmiştir. 5-HTT geninin uzunluğunda değişen 5-HTTLPR (5-HTT gene-linked polymorphiz region) bulunmaktadır. 5-HTTLPR'de 2 allelik varyant (kısa ve uzun allel) bulunmaktadır. Kısa allelin aktivitesi daha düşük olup, bazı psikiyatrik bozukluklar ve kişilik özellikleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Piccardi ve ark.'ı anne, baba ve çocuk üçlüsünde, serotonin geni 5-HTTLPR ile bipolar bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmış ancak bu allellerin anne-babadan çocuğa geçişini gösterememişlerdir (64,65).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Alleli: BDNF geni kromozom 11p13-14'de lokalize olup, nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir. Aile temelli bir bağlantı

çalışmasında 76 aday gen çalışılmış ve BDNF'nin potansiyel bir yüksek risk alleli olduğu belirlenmiştir (66,67).

Dopamin ve GABA Reseptör Genleri: Beyindeki serotonerjik sistemle bağlantılı olması nedeniyle, duygudurum bozuklukları ile dopamin D3 reseptör geninin (DRD3) ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dikeos ve ark.'ı DRD3 gen lokusu ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi incelemiş ve DRD3 geni ile bipolar bozukluk arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (68). De Bruyn ve ark.'ı bipolar bozukluğunun dopamin beta hidroksilaz (DBH) geni, dopamin transporter 1 (DAT1) geni ve GABA'nın çeşitli reseptör alt tiplerini kodlayan genlerle ilişkisini incelemişlerdir. Sonuçta bir çalışmada dopamin ile ilişki saptanırken diğer bir çalışmada GABA ile ilişki saptanmıştır (69).

Tüm-Genom Assosiasyon(GWA) Çalışmaları:

2007 yılından itibaren bipolar bozukluk hastalığında tüm genom bağlantı çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Nick Craddock ve ark.'ı 2007 yılında yaptıkları tüm-genom bağlantı çalışmasında 4387 bipolar bozukluk hasta ve 6209 sağlıklı kontrolü incelemişler ve bu çalışmada ANK-3 (ankyrin G) ve CACNA1C (alpha 1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel) genlerini risk varyantı olarak tespit etmişlerdir (70). Green ve ark.'ı ise 2013 yılında yaptıkları tüm-genom bağlantı çalışmasında 1218 bipolar bozukluk hastası ve 2913 sağlıklı kontrolü incelemişlerdir. Çalışmada CACNA1C ve ODZ4 (Protein Odd Oz/ten-m homolog 4) genleri risk varyantı olarak belirlenmiştir (71). 2011 yılında Cichon ve ark.'ı da 2411 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 3613 sağlıklı kontrolde NCAN (Genetic variation in the neurocan gene) genini risk varyantı olarak saptamışlardır (72). 2013 yılında yapılan bir tüm-genom bağlantı çalışmasında da bipolar bozukluk tanılı hasta ve sağlıklı kontrollerin bulunduğu yaklaşık 17700 katılımcıda TRANK1 (tetratricopeptide repeat and ankyrin repeat containing) geni risk varyantı olarak tespit edilmiştir (73). Muhleisen ve ark.'ı 2014 yılında yaptıkları tüm-genom bağlantı çalışmasında toplam 24025 bipolar bozukluk tanılı hasta ve sağlıklı kontrolde ANK3, ODZ4 and TRANK1 genleri ve ADCY2 (5p15.31) lokusunu risk varyantı olarak saptamışlardır (74).

2.1.6 Bipolar Bozukluk Tanı ve Tedavisindeki Özgül Gereksinimler:

Bipolar bozuklukta erken tanı konulması ve tedavi edilmesinin hastalığın kronikleşmesini ve daha şiddetli geçirilmesini önleyebileceği ileri sürülmüştür. Ancak erken tanı ve yeterli tedavi yaygın değildir. Bipolar bozukluk için erken tanı koyma önemli olmasına rağmen, hastalığın başlangıcıyla tanı ve tedavi alınması arasında epeyce gecikme olmaktadır. Hirschfeld ve ark.'ı yaptıkları bir çalışmada, bipolar bozukluğun ilk atağıyla tanı konma arasındaki gecikmenin yaklaşık 10 yıl olduğunu ileri sürmüşlerdir (4). Bir başka çalışmada ise, Baldessarini ve ark.'ı hastalığın başlangıcıyla lityum tedavisi arasında ortalama 8,3 yıl olduğunu saptamışlardır (75). Yapılan bazı araştırmalar, erişkinlerin %20-40'ının hastalığın başlangıç yaşı olarak çocukluk yıllarını bildirdiğini göstermektedir. Çocuk ve ergen yaş dönemlerinde mani tanısı koymanın güçlüğü bilinmektedir. Bu çağlarda ortaya çıkan bipolar bozukluk sıklıkla yanlış tanıları almakta ve bu da yanlış tedavi seçimlerine yol açmaktadır (76). Bipolar bozukluk tanılı ergenlerin yarıdan fazlasının ilk görüldüklerinde şizofreni teşhisi aldığı bildirilmektedir (77). Bipolar bozukluk hastalarında tanı gecikmesi yüksek tedavi maliyeti, intihar girişimi ve hastaneye yatış sayısı ile ilişkili bulunmuştur (78-80). Aynı zamanda işgücü kaybı ve hastaların mesleki verimliliğinde azalma ile bağlantılı bulunmuştur (81,82).

Tanı koymakta yaşanan güçlükler yanlış tanı oranını artırmaktadır. 1994 ve 2000 yıllarında yapılan iki ayrı çalışmada yanlış tanı oranlarının benzer saptanması bu sorunun devam ettiğini göstermektedir (4,5). Bipolar bozukluğu olan hastaların yüzde 69'una başlangıçta yanlış teşhis konduğu ve üçte birinden fazlasının 10 yıl veya daha fazla bu yanlış teşhis ile kaldığı saptanmıştır (5). Benzer şekilde Avrupa'da yapılan bir araştırmada bipolar bozukluğu olan hastaların ilk tanı olan yanlış tanısı ile doğru tanı arasında ortalama 5,7 yıl olduğu saptanmıştır (83). Başka bir çalışmada bu süre 7,5 yıl olarak bildirilmiştir (84). Bipolar bozukluğun diğer psikiyatrik ve tıbbi tanıları birlikte bulunması da tanı konmasını zorlaştırmaktadır (85). Yanlış tanı konması ve uygun tedavinin gecikmesi nüks ve kronikleşme riskini artırmaktadır (86). Bipolar bozukluk hastalarına konan en yaygın yanlış tanı unipolar depresif bozukluktur (87). 1999 ve 2000 yıllarında yapılan iki çalışmada bipolar bozukluk hastalarına başlangıçta %40 oranında unipolar depresif bozukluk tanısı konduğu saptanmıştır (84,88). Unipolar depresif bozukluk tanısının konması ile

başlanan antidepresan tedavi hızlı döngülü maniye tetikleyebilmektedir (88). Daha önce unipolar depresif bozukluk tanısı konmuş bipolar bozukluk hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %55'inin mani geliştirdiği ve toplam atakların %23'ünün hızlı döngülü mani olduğu belirlenmiştir (88).

Hastaların %70'i düzenli olarak aldıkları koruyucu tedaviye rağmen tekrar yeni bir atak geçirebilmektedirler. 2 yıllık izlem sonucu hastaların %48-57'sinde rekürrens ya da kayma geliştiği görülmektedir. Mani dönemindeki hastaların %60'ı iki yıl içinde tekrar mani atağı geçirebilmektedir (2).

Erken ve doğru teşhis için kolay saptanabilen, duyarlılığı yüksek, özgül tanısal araçlara ihtiyaç vardır. Fakat diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi bipolar bozuklukta da tanı için özgül bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır. Hastalık ortaya çıkmadan saptanabilecek bir biyolojik belirteç erken ve doğru teşhis konulmasına olanak sağlayacaktır.

2.2 BİPOLAR VE BOZUKLUK VE İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ

2.2.1 İmmün Sistem

Bağışıklık sistemi, özellikle enfeksiyonlara karşı direnci sağlayan karmaşık bir savunma sistemidir. Bağışıklık sisteminin hücreleri kemik iliğindeki hematopoetik kök hücreden köken alırlar. Sitokin ve hormon gibi uyarıcı moleküllerin etkilemesiyle myeloid ve lenfoid hücrelere ayrışırlar. Myeloid hücre serisi monositler ve nötrofil, bazofil ve eozinofil gibi granüositlerden oluşmaktadır. Periferde monositler makrofajlara, bazofiller mast hücrelerine dönüşür. Lenfoid hücre serisi; T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerden (natural killer-NK) oluşmaktadır. T hücreleri timusta, B hücreleri kemik iliğinde olgunlaşır. Maturasyona uğrayan hücreler kana salınarak, dolaşımdaki patojenlerle rahat etkileşim alanları sağlayan dalak ve lenf nodları gibi sekonder immün dokulara göç ederler (89).

Savunma mekanizması iki sistemden oluşmaktadır. Bunlardan birincisi enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu bariyeri oluşturan, patojenleri tanıyıp onları yıkım amaçlı doğal olarak organizmada hazır bulunan doğal bağışıklıktır. İkincisi patojenle karşılaştıktan sonra doğal direnci takiben ortaya çıkan, enfeksiyonlara karşı daha spesifik ve etkili savunmayı sağlayan kazanılmış bağışıklıktır. Doğal bağışıklığın başlıca elemanları epitel tabakası, NK hücreleri, kompleman sistemi, fagositik hücreler ve sitokinlerdir. Kazanılmış bağışıklığın elemanları ise T ve B lenfositler ve bu iki hücre grubunun ürünleridir. T lenfositleri hücresel bağışıklık, B lenfositleri ise humoral bağışıklığın ana hücreleridirler (90).

2.2.1.1 Doğal Bağışıklık:

Güçlü bir erken savunma sistemidir. Kazanılmış bağışıklık aktiflenmeden önce birçok enfeksiyonu kontrol altına alıp etkisiz hale getirebilir. Ayrıca kazanılmış bağışıklığın etkili şekilde farklılaşmasına yardımcı olur. Kazanılmış bağışıklık enfeksiyonlarla mücadelede doğal bağışıklığın mekanizmalarını kısmen de olsa kullanır. Doğal bağışıklık ile kazanılmış bağışıklık arasında karşılıklı bir etkileşim vardır (91). Doğal bağışıklığın elemanları konak hücresinde bulunmayıp, değişik

mikroorganizmalar üzerinde ortak olarak bulunan yapıları tanırlar. Doğal bağışıklık aynı etken ile her karşılaşmada aynı yanıtları oluşturur, kazanılmış bağışıklık ise bir kez karşılaştığı mikroorganizma ile sonraki karşılaşmasından çok daha spesifik ve etkili yanıt oluşturur (91).

2.2.1.2 Kazanılmış Bağışıklık:

Antijenin yakalanması ve lenfoid organlara taşınması kazanılmış immün yanıtı başlatan ilk adımdır. Antijenler, antijen sunan hücrelerin yardımıyla lenfositlere sunulurlar (92). Kazanılmış bağışıklık yanıtının iki fazı bulunmaktadır. Tanıma fazında antijen sunan hücreler ve T lenfositler, efektör fazda ise antikorlar ve efektör T lenfositler antijenin ortadan kaldırılmasında etkilidir (90). Hücresel bağışıklık dört farklı aşamadan oluşmaktadır: Antijenin tespit edildiği induksiyon aşaması, immün hücrelerin çoğaldığı ve harekete geçtiği aktivasyon aşaması, antijenin nötralize edildiği efektör aşaması, yeniden karşılaşma durumunda hızlıca cevap verme yeteneğinin oluştuğu hafıza aşamasından oluşmaktadır (89).

2.2.2 Sitokinler

2.2.2.1 Genel Özellikler:

Sitokinler ilk defa 1926 yılında Zinsser ve Tamiya tarafından tanımlanmış ve lökositlerden salınan çözünür ürünler oldukları ve damar duvarını etkiledikleri bildirilmiştir. 1966 yılında uygun bir şekilde uyarılmış lenfositlerden salınan bir faktörün makrofaj göçündeki inhibisyona neden olabileceği gösterilmiştir. Sonraki yıllarda birden çok sitokinin tek hücre yerine, birden çok hücreden salındıkları belirtilmiştir.

Bağışıklık sisteminin farklı hücreleri arasında karmaşık bir etkileşim içinde oldukları vurgulanmıştır (93). Özellikle aktive olmuş lenfosit ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin düzenlenmesinde rol oynayan peptid yapısındaki maddelere sitokin denilmektedir. Sitokinlerin infeksiyöz hastalıklarda, hücreler arası iletişimde, hücrelerin farklılaşması ve aktivasyonunda, doku onarılmasında önemli rolleri bulunmaktadır (114).

Sitokinler üretildikleri hücrelere (otokrin etki) ve yakınındaki diğer hücreler üzerine (parakrin etki) etkili olabilirler. Aynı zamanda sistemik etki de

gösterebilirler. Hücresel immün cevap üzerine etkilidirler. Özellikle IL-1, TNF- α , TNF- β , IFN- γ ve kemokinler inflamatuvar yanıt oluşumunda etkilidirler (94). Sitokinler hedef hücrede kendi reseptörlerine bağlanırlar. Yarı ömürleri kısadır, bu nedenle sınırlı bir zaman diliminde etkili olurlar (94). Bir sitokin başka bir sitokinin salgılanmasını ve etkisini artırabilir veya inhibe edebilir (95).

Sitokinler lökositlerin ve diğer hücrelerin hareketlerine, gelişmelerine ve farklılaşmalarına etki ederler. Bu etkiyle vücudun yabancı antijenlere ve zarar verici etkenlere karşı reaksiyonları düzenlerler (96). İmmün yanıtta yer alan lenfoid, hematopoetik ve inflamatuvar hücreler arasındaki ilişki sitokinlerce sağlanır. Hematopezin kontrolünde de sitokinlerin aktif görevleri vardır (96). Sitokinler lenfositlerin yanı sıra, granülosit ve mast hücrelerince de sentezlenebilirler. Lökositlerce üretilen sitokinlere interlökin adı verilir ve ana hedefleri T ve B lenfositleri dışında fibroblast ve endotel hücreleri de olabilir (96).

2.2.2.2 Sitokinlerin İşlevleri:

Sitokinler işlevlerine göre dört ana başlıkta toplanabilir (90,92):

1. Mononükleer fagositler tarafından salınıp bağışıklıkta etkili olanlar; IFN- γ , TNF α , IL-1, IL-6 ve IL-8
2. Lenfosit aktivasyonu, gelişimi ve farklılaşmasında etkili olanlar; IL-2, IL-4, TGF- β
3. İnflamatuvar hücreleri aktive edenler: IFN- γ , lenfotioksin (LT), IL-5, migrasyon inhibe edici faktör (MIF)
4. Hematopoezi uyaranlar; IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), monosit-makrofaj stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve IL-7.

Başlıca sitokinler, etki mekanizmaları ve salınım kaynakları Tablo 1'de özetlenmiştir (97).

TABLO 1: BAŞLICA SİTOKİNLER, ETKİ MEKANİZMALARI VE SALINIM KAYNAKLARI
(97)

Sitokinler	Salınım kaynakları	Etkinlikleri
IL-1 α ve β	Makrofajlar, diğer antijen sunucu hücreler ve diğer vücut hücreleri	-APC ve T lenfositlerini uyarmak, B lenfositlerin çoğalmasını ve Ig yapmalarını etkilemek -Karaciğerde akut faz yanıtı sağlamak -Fagosit aktivasyonunu sağlamak -Yangısal tepkime ve ateş oluşturmak -Hematopoiezis
IL-2	Aktive Th1, Tc ve NK hücreleri	-Aktive T hücrelerinin proliferasyonunu artırmak -NK ve Tc fonksiyonlarını arttırmak -B hücre proliferasyonunu ve IgG2 oluşturmalarını arttırmak
IL-3	T lenfositleri	-Erken hematopoietik ana hücrelerini geliştirmek
IL-4	Th2 hücreleri ve mast hücreleri	-B hücrelerinin çoğalmasını, IgE ve MHC oluşturmalarını sağlamak -Th2 ve Tc proliferasyonunu artırmak -Eozinofil ve mast hücrelerinin gelişmesi ve fonksiyonlarını baskılamak -Monokin üretimini baskılamak
IL-5	Th2 ve mast hücreleri	-Eozinofillerin gelişmesini ve fonksiyonunu baskılamak
IL-6	Aktive Th 2, APC ve diğer somatik hücreler	-T hücre stimülasyonu için IL-1 ve TNF- α ile sinerjik etki göstermek -B hücre proliferasyonu ve Ig oluşturmalarını artırmak -Trombopoiezis
IL-7	Timus ve stroma hücreleri	-T ve B lenfopoiezi ve Tc fonksiyonlarına etki
IL-8	Makrofaj ve diğer somatik hücreler	-Nötrofil ve T hücreleri için kemoatraktan etki
IL-9	Kültür hücreleri	-Bazı hematopoietik ve timopoietik etki
IL-10	Aktive Th2, CD8 T ve B lenfosit, makrofaj	-Th1, NK ve APC'lerin sitokin üretimini inhibe etmek -B hücre çoğalmasını ve antikor yapmalarını artırmak -Hücrel bağışıklığı baskılamak
IL-11	Stroma hücreleri	-Hematopoiez ve trombopoiez üzerine sinerjistik etki

TABLO 1: BAŞLICA SİTOKİNLER, ETKİ MEKANİZMALARI VE SALINIM KAYNAKLARI (devamı)

Sitokinler	Salınım kaynakları	Etkinlikleri
IL-12	B hücreleri ve makrofajlar	-Aktive Tc ve NK proliferasyon ve fonksiyonunu artırmak -INF- γ üretimini artırmak -Th1 indüksiyonu, Th2 fonksiyon inhibisyonu -Hücrel bağışıklık yanıtını ilerletmek
IL-13	Th2 hücreleri	-IL-4 benzeri etkiler
TNF- α	Aktive makrofajlar ve diğer somatik hücreler	-IL-1 benzeri etkiler -Vasküler tromboz ve tümör nekrozu
TNF- β	Aktive Th1 hücreler	-IL-1 benzeri etkiler -Vasküler tromboz ve tümör nekrozu
IFN α ve β	Makrofajlar, nötrofiller ve diğer somatik hücreler	-Antiviral etkinlik -Tüm hücrelerde MHC-1 oluşumunu uyarmak -Makrofaj ve NK aktivasyonu
IFN- γ	Aktive Th1 ve NK hücreleri	-Tüm hücrelerde MHC-1 oluşumunu teşvik etmek -APC ve diğer hücrelerde MHC-2 oluşumunu teşvik etmek -Makrofaj, nötrofil ve NK aktivasyonu -Hücrel bağışık yanıtı ilerletmek -Antiviral etkinlik
TGF- β	Aktive T lenfositler, plateletler, makrofajlar ve diğer hücreler	-Antiinflamatuvar etki (sitokin ve MHC-2 oluşumunu baskılayarak) -Makrofaj ve lenfositler için antiproliferatif etki -B hücrelerinin Ig A oluşurmasını ilerletmek -Fibroblast çoğalmasını ve yara iyileşmesini ilerletmek

2.2.3 Santral Sinir Sistemi ve İmmün Sistem

Beynin lenfatik sisteminin olmaması, dolaşım sistemindeki sitokinlerin kan-beyin bariyeri, dolayısıyla santral sinir sistemine (SSS) etki etmemesi ve beyinde klasik inflamatuvar yanıtın izlenmemesi nedeniyle uzunca bir süre SSS immünojenik olarak korunmuş bir alan olarak değerlendirilmiştir. Öte yandan bu konuda giderek artan kanıtlar, sitokinlerin beyin aktivitesi üzerine çok çeşitli etkileri olduğunu göstermektedir (98). Nöronlar, astrositler ve mikroglialar beyinde sitokinlerin başlıca üretildiği hücrelerdir. Periferdeki sitokinler göreceli olarak büyük olduklarından kan-beyin bariyerini geçemezler. Ancak aktive monosit ve makrofajlardan salınan sitokinlerin beyne geçişleri koroid pleksus, sirkumventriküler organ aracılığıyla ve aktif transportla olabilmektedir. Ayrıca sitokinler ikincil haberciler aktivasyonu (nitrik oksit, prostaglandin E2) ve vagal sinir aracılığıyla da santral sinir sistemini etkileyebilmektedirler (99). Sitokinler etkilerini nöroendokrin sistem, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks, nörotransmitter metabolizması, sinaptik plastisite ve hipokampal nörojenesis, duygudurum, motor aktivite, motivasyon, anksiyete ve alarm sistemini düzenleyen nöral döngüler üzerinden göstermektedir (98,100).

2.2.3.1 Sitokinler ve Nörotransmitter Metabolizması

Sitokinler özellikle serotonin başta olmak üzere monoamin metabolizmasında değişikliklere yol açmaktadırlar. Özellikle IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler serotonin transporter (SERT) mRNA ve proteinlerinde upregülasyonuna sebep olurlar. Sonuçta, serotonin nörotransmisyonu artıp, serotonin miktarı hızlıca azalır. Serotonin/SERT ve inflamasyon arasındaki bağlantı duygudurum bozukluklarının etyopatogenezinde ortak ve önemli bir nokta olabilir (101). Proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, INF- γ) triptofan metabolizmasını etkileyerek triptofanın potansiyel nörotoksik ürünlerinin (kinürenik asit, kinolinik asit) artmasına neden olurlar (102). Bu etkilerini merkezi ve periferik indolamin 2,3-dioksijenaz enzim aktivitesini indükleyerek yaparlar. İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzimi aracılığı ile triptofandan kinürenin ve kinolinik asit oluşmaktadır. Ayrıca triptofandan serotonin üretimi azalmaktadır. Bu metabolitler glutamata bağlı nörotoksisiteye de artışa yol açarlar. Glutamat salınımının artması, glutamat geri

alımının azalıp, glutaminerjik aktivitenin artışı meydana gelir. Ayrıca BDNF gibi nörotropik faktörlerin salınımı ve sinaptik plastisite azalır. Sonuç olarak, inflamasyonda glutamata bağlı nörotoksisite artmakta ve proinflamatuvar sitokinler buna aracılık etmektedir (98,103).

2.2.3.2 Sitokinler ve HPA Eksen

Sitokinler glukokortikoid reseptörlerinde duyarsızlaşmaya yol açarak HPA ekseninde negatif geri bildirim mekanizmasının işlemlerini engellerler. Bu durum HPA eksen aktivitesini güçlü bir şekilde uyarılması ile sonuçlanır. Akut strese yanıt HPA eksenin aktivasyonu ile olmakta, ancak stres kronikleştiğinde uzun süreli sorunlar ortaya çıkmaktadır (16,102,103).

2.2.3.3 Sitokinler ve Hipokampal Nörogenezis

İnflamatuvar aktivite ve proinflamatuvar sitokinler hipokampal nörogenezisi etkin bir şekilde inhibe ederler (104). Duygudurum bozukluklarında, beyin inflamatuvar süreçlerinde önemli rol oynayan mikrogliaların etkinliği artmakta, böylece mikroglialardan IL-6 salınmakta ve artan IL-6 antinörojenik uyarımda önemli bir rol almaktadır. TNF- α nöronal progenitör hücreler üzerinde antiproliferatif aktivite göstermektedir. Özellikle IL-6 ve TNF- α erişkin hipokampal nörogenezis üzerinde olumsuz etki etmektedir (98,103,104).

2.2.3.4 Sitokinler ve Nöral Döngüler

Duygudurumun düzenlenmesinde kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri arasındaki nöral döngülerin önemli işlevleri olduğu bilinmektedir (105). Yapılan çalışmalarda, IFN- γ ve bakteriyal endotoksin verilmesinden sonra bazal ganglionlarda metabolik aktivitenin ve kan akımının değiştiği, ortaya çıkan motor yavaşlamanın sitokinlerin bazal ganglionlardaki dopamin nörotransmisyonunu değiştirmesine bağlı olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca bakteriyal endotoksin verildikten sonra subgenual anterior singulat korteks ve dorsal anterior singulat korteks aktivitesi artmaktadır (98,106).

2.2.4 Bipolar Bozuklukta Sitokinler

Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar bipolar bozuklukta immün sistem disregülasyonunun ve inflamasyonun etkisi olduğunu göstermiştir (22). Bipolar bozukluğun erken safhalarında multisistemik inflamatuvar tutulumunun olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır (107).

Bipolar bozuklukta inflamatuvar sistemin etkisi hakkındaki bir teori olan makrofaj-T lenfosit teorisi başlangıçta depresyon ve şizofreni için öne sürülmüştür. Fakat son zamanlarda bipolar bozukluk içinde makrofaj-T lenfosit teorisinden bahsedilmeye başlanmıştır (108,109). Bu teorinin temel fikri T lenfositlerin etkisi ile makrofajların (beyinde mikroglia) aracılık ettiği kronik olarak aktive edilmiş immün sistem cevabının ve ürettiği sitokin ile inflamatuvar maddelerin beyin dokusunda anormalliklere ve hassasiyete neden olması, çevresel stresörlere yatkınlığı artırması, duygudurum düzensizliklerine yol açması olarak açıklanmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarındaki immün sistem değişiklikleri; semptom şiddeti (13,22,23), duygudurum dönemleri (10,13), hastalık evresi (12), ilaç etkisi (13,23-26) ve metabolik bozukluklar (16,23) ile ilişkili bulunmuştur.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarının otoimmün hastalıklar ile yüksek komorbiditeye sahip olduğu, benzer şekilde otoimmün bozukluğu bulunan hastalarda da bipolar bozukluk riskinin arttığı gösterilmiştir. Örneğin otoimmün hepatit, Guillain– Barré sendromu ve Crohn hastalığı öyküsü bipolar bozukluk için yüksek risk teşkil etmektedir (110). Benzer şekilde Sistemik Lupus Eritematozis (111) ve Multipl Sklerozis (112) hastalarında bipolar bozukluk görülme insidasında artış saptanmıştır. Aynı zamanda hastalarda otoimmün tiroidit yüksek oranlarda görülmekte, hatta hastaların çocuklarında bile bu risk artmış olarak saptanmıştır (113).

Birçok çalışmada farklı ataklarda inflamatuvar sitokin düzeylerinin döneme özgü belirteçler (state) veya hastalığa özgü belirteçler (trait) olup olmadığı çalışılmış. Fakat sonuçların büyük bir kısmı tutarsız olarak saptanmıştır (22).

Bipolar bozukluk patofizyolojisinde inflamatuvar sistemin rolünü araştıran çalışmaları yöntemlerine göre hayvan çalışmaları, psikiyatri dışı ilaç çalışmaları, in

vitro çalışmalar, gen çalışmaları ve klinik çalışmalar şeklinde farklı başlıklar altında incelemek mümkündür.

2.2.4.1 Hayvan Çalışmaları

Bipolar bozukluk ve immün sistem etkileşimini araştıran hayvan çalışmalarının büyük kısmı hastalıkta etkili olduğu bilinen duygudurum düzenleyici ilaçların etki mekanizmalarını araştırmaları ile ilgilidir. Lityum verilen ratların beyin fosfolipidlerindeki araşidonik asid düzeyi, sitozolik fosfolipaz A2 sentezlenmesine aracılık eden mRNA, protein düzeyleri ve enzim aktivitesinde azalmanın saptandığı bir çalışmada bu sonuçların lityumun bipolar bozukluk hastalarındaki terapötik etki mekanizmalarından biri olabileceği görüşünden bahsedilmiştir (114). 2005 yılındaki benzer çalışmada karbamazepin alan ratlarda beyin fosfolipidlerindeki araşidonik asid düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (115). Başka bir çalışmada lityum verilen ratlarda hücre ölümünün azaldığı, düşük siklooksijenaz etkinliği ve düşük mikroglia aktivitesinin olduğu saptanmıştır (116). Xuan ve ark.'nın yaptığı çalışmada da valproik asidin ratlarda hipokampüsteki hücre kaybına karşı koruyucu olduğu gözlemlenmiştir (117). Antiinflamatuvar sitokinler arasında IL-10'un hayvan modellerindeki depresyon ile bağlantısı olan en önemli sitokin olduğu gösterilmiştir (118). Tonin ve ark. 2014 yılında intraserebral ouabain enjekte ederek mani benzeri bulgular gözledikleri bazı ratlarda SSS bölgelerinde (hipokampus, striatum, frontal korteks, amigdala), BOS'da ve serumda IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α düzeylerine bakmışlar ve sadece striatumda IL-6 düzeylerinde azalma şeklinde değişiklik saptamışlardır. Diğer kısımlarda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmanın bipolar bozukluk hastalarındaki sitokin düzeylerinin değişimini göstermek için iyi bir örnek olmadığını belirtmişlerdir (119). Sodyum valproat verilen ratların beyinlerinde siklooksijenaz-2 enzim (COX-2) gen regülasyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin (NF- κ B, AP-1, AP-2, C/EBP, CREB, and ETS) düzeylerini ölçen bir çalışmada NF- κ B düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bu düşüşe sekonder olarak da COX-2 mRNA düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçların sodyum valproatın bipolar bozuklukta tedavi edici etki mekanizmalarından biri olabileceği belirtilmiştir (120). Lityum verilen ratlarda TNF- α , IL1- β , PGE2 ve NO düzeylerinin ilaç öncesi döneme göre azalmış olduğu

saptanmıştır. Lityum aynı zamanda COX-2 ekspresyonunda da azalmaya neden olmuştur (121).

2.2.4.2 Psikiyatri Dışı İlaç Çalışmaları

Bipolar bozukluk tanılı hastalara immün sistem üzerine etkisi olduğu bilinen ilaçlar verilerek yapılmış çalışmalardır. Çift-kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada duygudurum düzenleyici ve/veya antipsikotik ile tedavi altında olan depresyon ve karma dönemdeki hastalara 6 hafta boyunca celecoxib verilmiştir. Celecoxibin depresyon ve karma dönemdeki bipolar bozukluk hastaların depresif semptomlarındaki hızlı düzelme ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir. Non-steroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçların depresif ve karma dönemin depresif semptomlarında kullanılabileceği belirtilmiştir (122). Randomize kontrollü yapılan başka bir çalışmada adjuvan aspirin tedavisinin bipolar bozukluk hastalarının depresyon döneminde etkili olabileceği belirtilmiştir (123). İnflximab (anti TNF- α) ile tetiklenen mani atağı olgu bildirimleri bulunmaktadır (124).

2.2.4.3 İn Vitro Çalışmalar

Sağlıklı insanların kanlarındaki sitokin düzeylerinin in vitro koşullarda artırıldığı bir çalışmada mevcut kanlara çeşitli duygudurum düzenleyici ve antiepileptik ilaçlar eklenip sitokin düzeyleri tekrar ölçülmüştür. IL-1 β düzeylerinin lityum, karbamazepin ve lamotrjin ile düştüğü gözlenmiştir. Aynı şekilde IL-2 düzeylerinin valproik asit, karbamazepin ve lamotrijin ile düştüğü, IL-22'in ise valporik asit, karbamazepin ile arttığı saptanmıştır. TNF- α düzeyleri bütün ilaçlarla düşmüştür. Duygudurum düzenleyici ilaçların etki ve yan etkilerinin IL-1 β , IL-2, IL-22 ve TNF- α yolaklarında değişiklik yaparak oluştuğu not edilmiştir (125). Başka bir in vitro koşullarda yapılan çalışmada sodyum valproatın IL-6, IL-8 ve IFN- γ aktivasyonunu sağlayan nükleer transkripsiyon faktör kappa (NF- κ B) düzeylerini azalttığı, aynı etkiyi diğer antiepileptik ilaçların (diazepam, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) yapmadığı saptanmıştır. Sodyum valproatın immün cevap regülasyonunda önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir (126). Yakın tarihli bir çalışmada lityum tedavisi alan bipolar bozukluk tanılı hastaların kanlarından izole edilmiş periferik kan lenfositlerinin sitokin (IL-2, IL-6, IL-10 ve IFN- γ) üretim

düzeylerine in vitro koşullarda bakılmıştır. Kronik lityum tedavisi altında olan bipolar bozukluk hastalarının kanlarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük IL-2, IL-6, IL-10 ve IFN- γ üreten hücre sayılarının olduğu gösterilmiştir. Lityumun gerek antiinflamatuvar gerekse proinflamatuvar sitokinleri etkileyerek bozulmuş immün yanıt dengesini düzelttiği belirtilmiştir (24). İn vitro lityum eklenmesinin monositler tarafından üretilen IL-1 β ve IL-6 arasındaki dengesizliği (anormal IL-1 β /IL-6 üretim oranı) düzelttiğini gösteren başka bir çalışmada monositlerin bipolar bozuklukta inflamasyonda değişikliklere neden olduğu, lityumun da bu değişimleri düzeltici etkisiyle tedaviye katkıda bulunduğu belirtilmiştir (25). Mani dönemindeki hastalarda yapılan bir in vitro çalışmada mitojen stimülasyonuna azalmış lenfosit yanıtıyla seyreden bozulmuş hücrel immünite saptanmıştır (28).

2.2.4.4 Gen Çalışmaları

Bipolar bozukluk hastalarında yapılmış sitokin-gen çalışmaları az sayıdadır. Pae ve ark. monosit ve T lenfositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasını indükleyen ve IL-4 ile Th2'nin stimülasyonuna aracılık eden ve bipolar bozukluk hastalarında Th1 ve Th2 düzeylerini etkilediği gösterilen monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) geni ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. 2004 yılında Kore toplumunda yapılmış bu genetik çalışmada MCP-1 promoter-2518 polimorfizmi mani dönemindeki hastalarda depresyon ve karma dönemdeki hastalara göre daha anlamlı bulunmuştur. MCP-1 promoter-2518 polimorfizminin bipolar bozukluğa duyarlılığı göstermeyebileceği fakat hastalığın klinik heterojenitesine etkisinin olabileceği belirtilmiştir (127). Fakat benzer ilişki CTLA-4 (cytotoxic lymphocyte antigen- 4) gen polimorfizmi için bulunamamıştır (128). Nispeten küçük örneklemler başka bir çalışmada ise MCP-1 A-2518G gen polimorfizminin bipolar bozukluk hastalığına yatkınlıkta önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (129). Bipolar bozukluk hastalarında, bipolar bozukluk tanılı hastaların çocuklarında ve sağlıklı kontrol grubunda artırılmış monositlerden gen ekspresyonu bakılan bir çalışmada toplam 19 anormal mRNA gen ekspresyonu saptanmıştır. Bipolar bozukluk tanılı hastalardaki anormal gen ekspresyonu sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bipolar bozukluk hastaların çocuklarının oranları da kendi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Lityum ve antipsikotiklerin çoğunun inflamasyon ile ilişkili gen

ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır. Sonuç kısmında bipolar bozukluk hastaların ve hastaların çocuklarının monositlerinde yüksek oranda inflamatuvar gen ekspresyon anomalisi olduğu vurgulanmıştır (130). Başka bir çalışmada ise bipolar bozukluk hastalarının monositlerinde yüksek oranda inflamatuvar gen ekspresyon anomalisi saptanmıştır (131). Post-mortem yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarının frontal korteksinde TGF- β mRNA düzeylerinin azalmış olduğu saptanmıştır (132).

2.2.4.5 Klinik Çalışmalar

Klinik çalışma sayısı gen, in vitro, hayvan ve psikiyatri dışı ilaç çalışmalarına göre görece fazla sayıdadır. Her bir sitokin düzeyini faza göre değerlendirmeye çalışmak karmaşık olan konuyu anlamak açısından daha uygun olacaktır. Özellikle TNF- α , IL-6, IL-2, IL-6R ve IL-2R sitokinleri bipolar bozukluk patogenezinde en çok suçlanan sitokinlerdir.

TNF- α : TNF- α bipolar bozuklukla ilgili üzerinde en fazla çalışma yapılan proinflamatuvar sitokindir. Bipolar bozukluk hastalarının ötimik dönemlerinde yapılan çalışmalarda TNF- α düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre farklı olmadığını saptayan sonuçlar bulunmuştur (16,26,133,134). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ilaç kullanmayan ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontroller arasında TNF- α düzeyleri açısından fark bulunmazken, lityum monoterapisi ile sağaltımı sürdürülen ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının TNF- α seviyelerinin sağlıklı kontrollere ve ilaç kullanmayan bipolar bozukluk hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bipolar bozukluk hastalarında TNF- α seviyelerinin yüksek olmasının lityum tedavisine kötü yanıt alınmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (26). Yakın tarihli bir çalışmada ilaç kullanmayan ve ilk atak mani dönemindeki bipolar bozukluk hasta grubunda atak dönemi ve remisyon dönemi arasında TNF- α düzeyleri açısından sağlıklı kontrol grubuna göre fark bulunmamıştır (135). Bipolar bozukluk hastalarının ötimik döneminde TNF- α düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre arttığını saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (17,18). Mani döneminde yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre daha çok artmış TNF- α seviyeleri görülmektedir (9-12). Mani döneminde bulunan bipolar bozukluk hastalarının altı haftalık tedavisi sonrasında duygudurum belirtilerinde gerileme gözlenmesine karşın hastalardaki TNF- α seviyelerinin sağlıklı

kontrol grubuna göre değişmeksizin yüksek seviyelerde devam ettiği saptanan bir çalışmada bipolar bozuklukta süregiden bir TNF- α düzey anormalliği olabileceği, maninin de proinflamatuvar bir süreç olabileceği öne sürülmüştür (11). Mani döneminde TNF- α seviyelerini sağlıklı kontrollere göre düşük düzeylerde bulan çalışma olmamakla birlikte TNF- α seviyelerinde her iki grup arasında farklılık saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (13,27,135). Mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış serum çözünür TNF-I reseptör (sTNF-RI) seviyeleri gösterilen bir çalışmada TNF- α ve serum çözünür TNF-II reseptör (sTNF-RII) seviyeleri açısından her iki grup arasında bir fark gösterilememiştir. sTNFR1'in TNF- α 'ya göre proinflamatuvar durumu daha iyi yansıttığı çünkü daha stabil olduğu not edilmiştir (27). Depresyon dönemine ait çalışmalar görece daha az sayıdadır. Bu çalışmalarda TNF- α seviyelerinin bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre hem arttığını hem de değişmediğini gösteren tutarsız sonuçlar bulunmaktadır (9,10,12,13). Bulgular birlikte değerlendirildiğinde bipolar bozukluk hastalarında TNF- α seviyelerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre arttığı, mani döneminde ötimiye göre TNF- α seviyelerinin artma eğiliminde olduğu, TNF- α seviyelerindeki artışın lityum tedavisine kötü yanıt alınmasıyla ilişkili olduğu genellemesi yapılabilir.

IL-6: Bir başka proinflamatuvar sitokin olan IL-6 ile ilgili bipolar bozukluk hastalarının ötimik döneminde yapılan çalışmalarda metodolojik farklılıklar dolayısıyla çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (12,14,16-19). Sadece bipolar bozukluk tanılı kadın hastaların çalışmaya alındığı ve stres faktörünün hastalardaki sitokin düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmada IL-6 düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (16). Bipolar bozukluk hastaları ile sağlık kontrol grubu arasında IL-6 düzeylerini farklı bulmayan başka çalışmalar da mevcuttur (12,14). Bipolar bozukluk hastaların ötimik döneminde IL-6 düzeylerinin arttığını saptayan çalışmalar arasında yöntemsel farklılıklar bulunmaktadır. Mani dönemi sonrası remisyonadaki hastalarda IL-6 düzeyleri uzun süreli remisyonunda olan ötimik hastalara göre yüksek saptanmıştır (17). İn vitro koşullarda yapılan başka bir çalışmada da lityum kullanan bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek IL-6 düzeyleri saptanmıştır (24). Kim ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı ve 37 mani dönemindeki bipolar bozukluk tanılı

hastanın katıldığı çalışmada IL-6 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, hastaların remisyona girmesi ile düzeylerin kontrol grubuyla aynı seviyelere düştüğü gözlenmiştir. IL-6'nın mani döneminde döneme özgü belirteç (state marker) olabileceği belirtilmiştir (11). Bipolar bozukluk hastaların depresyon döneminde IL-6 düzeyleri açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir (9,10,12,13,19). İlaç kullanımı olmayan depresyon dönemindeki hastalarda IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunduğu bir çalışmada depresyon döneminin proinflamatuvar bir süreç olabileceği şeklinde yorum yapılmıştır (10). Depresyon dönemindeki bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri açısından farkın bulunmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (12,19). Bu çalışmaların sonucunda bipolar bozukluk hastalarında mani ve depresyon dönemlerinde IL-6 düzeylerinin değişim gösterdiği, bu değişimin ötimide de devam ettiğini söylemek mümkün olmaktadır.

IL-2: Bipolar bozukluk hastalarında IL-2 düzeylerini inceleyen görece az sayıda çalışma yapılmıştır. Bipolar bozukluk hastalarının ötimik dönemde IL-2 düzeylerini inceleyen çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (16-18,26). Mani dönemi sonrası, depresyon dönemi sonrası ve en az 6 aylık lityum veya lityum ile kombine tedavi ile remisyondaki bipolar bozukluk hastaları olmak üzere üç grupta IL-2 seviyelerinin bakıldığı bir çalışmada tüm gruplarda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük IL-2 düzeyleri saptanmıştır (17). Sadece bipolar bozukluk tanılı kadın hastaların çalışmaya alındığı ve akut bir stresör faktör ile karşılaşmadan önce ve sonra IL-2 düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada strese maruziyet sonrasında IL-2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların strese yanıtının farklı olduğu, bu farklılığın muhtemelen immün sistem disregülasyonundan kaynakladığı not edilmiştir (16). Mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında IL-2 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre arttığını belirten küçük örneklemler çalışmaları bulunmaktadır (27,136). Liu ve ark.'ı 2004 yılında yaptığı çalışmada IL-2 seviyelerinin mani dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermediğini saptamışlardır. Aynı çalışmada hücrel immün sistemin bipolar bozuklukta premedikasyonda, medikasyonda ve remisyonda aktive olduğu belirtilmiştir (31). Bipolar bozukluk hastalarının depresyon döneminde yapılan ve hastaların ilaç kullanmadığı bir

çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna göre düşük IL-2 düzeyleri saptanmıştır (10). Tüm bu çalışmaların sonucunda IL-2 düzeylerinin bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre değişiklik gösterdiği, özellikle psikososyal stresör ile tetiklenen mani ve depresyon dönemlerinde ise düzey artışının belirgin olduğu söylenebilir.

sIL-6R ve sIL-2R: Bipolar bozukluk hastalarında sIL-6R ve sIL-2R düzeylerini inceleyen az sayıda çalışmada vardır. Mani dönemindeki hastalarda sIL-6R ve sIL-2R düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre arttığını gösteren eski tarihli çalışmalar bulunmaktadır (15,23,136). Hem depresyon hem de mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında sIL-6R düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada sağlıklı kontrollerle farklılık saptanmamıştır (9). Breunis ve ark. tarafından 2003 yılında 172 bipolar bozukluk tanılı hastanın katılımıyla yapılan geniş örneklemlili çalışmada ötimik dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış sIL-2R seviyeleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada depresyon ve mani dönemindeki hastalarda da sIL-2R seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır (137). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında kontrol grubuna göre yüksek sIL-6R düzeyleri saptanmıştır (20). Bai ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları ve toplam 130 bipolar bozukluk tip I ve bipolar bozukluk tip II hastasının katıldığı bir çalışmada IL-6R ve IL-2R düzeylerine mani, depresyon ve ötimik dönemde bakılmıştır. Tüm gruplarda her iki sitokin de sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır (138). Aynı ekibin yaptığı başka bir çalışmada 130 ötimik bipolar bozukluk tip I hastası, 149 unipolar depresyon hastaları ve 130 sağlıklı kontrolde IL-6R ve IL-2R düzeylerine bakılmıştır. Ötimik hastalarda her iki sitokin düzeyi unipolar depresyon ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (21). Tüm bu çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarında sIL-2R ve sIL-6R seviyelerinin kontrol gruplarına göre arttığı, hastalık fazlarındaki değişiminin sIL-2R ve sIL-6R düzeylerini etkilediği sonucunu çıkarmak mümkündür.

TGF-β: Mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında atağın başlangıcında ve 8. haftada TGF-β düzeylerinin incelendiği bir çalışmada tamamen tedavisiz veya en az 4 ay tedavisiz olan hastaların TGF-β düzeyleri başlangıç döneminde sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. 8 haftalık duygudurum düzenleyici ve antipsikotik tedavi sonrasındaki remisyon dönemindeki TGF-β düzeyleri ile sağlıklı kontrol

grubu arasında fark saptanmamıştır (11). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada ise tedavi almayan veya en az 4 hafta tedavisiz kalan mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarının dönemin başlangıcında ve 8 haftalık lityum ve ketiapin kombinasyonu sonrasında TGF- β düzeyleri ölçülmüştür. Tüm hastaların TGF- β plazma seviyeleri tedaviden önce sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tedaviden sonraki remisyon döneminde ise sağlıklı kontrol grubuna göre TGF- β düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Bu düşüşün duygudurum düzenleyici ve antipsikotiklerin TGF- β üzerindeki etkisi ile açıklanabileceği belirtilmiştir (135). Atak ve remisyon dönemlerindeki hastalarda TGF- β düzeylerinde farklılık saptanması TGF- β 'nın hastalık fazlarından etkilendiğini göstermektedir.

Diğer sitokinler: Dizinde bipolar bozukluk hastalarında ölçülen IL-1 β , IL-4, IL-10, IFN- γ ve diğer sitokin düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar bulunmaktadır (10-13,17,26,27,135). Bu çalışmalar metodolojik ve çalışma fazları yönünden farklılıklar göstermektedir.

Bipolar bozuklukta sitokin düzeylerini patofizyolojik açıdan inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Bu çelişkili sonuçların nedeni hasta popülasyonlarının klinik açıdan heterojen olması, örneklemelerin duygudurum dönemi, hastalık süresi ve kullanılan ilaçlar yönünden farklı özellikler göstermesinden olabilir. Ayrıca sitokin düzeylerini etkileyen faktörleri dışlama kriteri olarak belirtmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (10,11,14,136). Hastalığın farklı dönemlerindeki hastalar (11,12,23,136) ya da farklı tanı gruplarındaki hastalar (bipolar bozukluk tip I ve II gibi) (19,21,138) birlikte analize dâhil edilmiştir. Çalışmaların yöntemsel olarak belirtilen kısıtlılıkları taşıması özgün değerini azaltmaktadır.

Bipolar bozuklukta kan sitokin düzeylerini araştıran klinik çalışmalar ile ilgili bilgiler TABLO 2'de yer almaktadır.

Çalışmalardaki sonuç farklılıklarına rağmen bipolar bozuklukta immün sistem disregülasyonu olduğu sonucu bütün çalışmaların ortak fikridir. Hastalık dönemleri olan mani ve depresyonun proinflamatuvar bir durumla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (9-14,23). Fakat sitokin düzeylerindeki değişimler sadece atak dönemleriyle sınırlı kalmamıştır. Hem akut atak dönemlerinde hem de ötimik dönemlerde kontrol grubuna göre sitokin düzeylerinde farklılıkların saptandığı

birden çok çalışma vardır (11,12,19,137). Ötimik dönemde bipolar bozukluk hastalarında IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ , sIL-6R ve sIL-2R düzeylerinde sağlıklı kontrol gruplarına göre artma olduğuna (16-21) TGF- β düzeylerinde ise azalma olduğuna (113) ilişkin sonuçlar bulunmuştur. Bu sitokinlerin hastalığa özgü belirteç “trait-marker” olduklarına dair kanıtlar vardır (11,12,21,137). TNF- α düzeylerinin ise ötimik dönemde kontrol gruplarına göre farklılık göstermediğine ilişkin sonuçlar saptanmıştır (13,135). Hem depresyon ve mani dönemlerinde hem de ötimik dönemde sitokin düzeylerinde değişikliklerin gözlenmesi sitokin düzeylerinin hastalığa özgü belirteç “trait-marker” olabileceğini düşündürmektedir.

Az sayıdaki genetik çalışmada, bipolar bozukluk hastalarındaki immün değişikliklerin kalıtılabildiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Artırılmış monositlerden 19 anormal mRNA gen ekspresyonunun bakıldığı bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalar ve hastaların çocuklarındaki anormal mRNA gen ekspresyonu sayısı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (130). Nispeten küçük örneklemlerle başka bir çalışmada ise monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1 A-2518G) gen polimorfizminin bipolar bozukluk hastalığına yatkınlıkta önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (129). Sitokinler, bu açıdan uygun endofenotip adaylarıdır.

TABLO 2: BİPOLAR BOZUKLUKTA KAN SİTOKİN DÜZEYLERİNİ ARAŞTIRAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

Yazar ve yılı	Katılımcı sayısı	Sitokinler	Metod	Sonuçlar	Yorum
Rapaport ve ark. 1994	26 ötimik BB-I ve II 34 kontrol	sIL-2R	--	Fark yok	BB etiyojisinde immün sistemin rol oynadığına dair kanıtın olmadığı
Maes ve ark. 1995	10 manik BB-I, 14 Sch. 21 kontrol	IL-6 sIL-2R sIL-6R	Plazma, EIA (Eurogenetics) yöntem Hastalardan pre ve postmedikasyonda kan alınmış.	IL-6, sIL-6R, sIL-2R yüksek	BB ve Sch inflamatuvar bir hastalık olabileceği, nöroleptiklerin IL-6, sIL-6R düzeylerini etkilediği
Rapaport ve ark. 1999	17 hızlı döngülü BB-I ve II 18 sağlıklı kontrol	IL-2 sIL-2R sIL-6R	Serum, Başlangıçta ve lityum tedavisi ile 30. gün olmak üzere kan sitokin düzeyleri 2 defa ölçülmüş	Yüksek IL-2, sIL-2R ve sIL-6R	Lityum tedavisinin mevcut immün aktivasyonu baskılayıcı etkilerinin olduğu
Tsai ve ark. 1999	23 mani ve mani sonrası remisyon BB tip I 23 kontrol	sIL-2R sIL-6R	Plazma, ELİSA Atak YMRS >26 Remisyon YMRS <12	Atakta sIL-6R fark yok. Atakta sIL-2R yüksek, remisyonunda fark yok	Hüresel bağışıklık sisteminin manide etkili olduğu
Su ve ark. 2001	20 manik BB tip I hasta ve 15 kontrol	IFN- γ IL-10	ELISA, plazma 18-45 yaş arası YMRS >26 Mani YMRS < 12 Remisyon	IFN- γ atak ve remisyonunda düşük, IL-10 atak ve remisyonunda fark yok	Düşük IFN- γ seviyelerinin manik epizod için olumsuz prognostik marker olabileceği
Breunis ve ark. 2003	172 BB tip I ve II 66 kontrol	sIL-2R	Serum, MHC class II, CD25, CD6, CD71 aktivasyonu ve tiroperoksidaz enzimine de bakılmış	Mani, depresyon ve ötimide yüksek	T hücre sisteminin BB'de hem semptomatik ve ötimik hastalarda aktif olduğu
Kim ve ark. 2004	70 manik BB tip I (başlangıçta ve 8. hafta) 96 kontrol	IFN- γ TGF- β	Plazmada, ELISA En az 4 ay tedavisiz veya tamamen tedavisiz.	TGF- β atakta düşük, remisyonunda fark yok. IFN- γ manide yüksek	TGF- β 'nın bipolar bozukluk patofizyolosinde rol oynayabileceği
Liu ve ark. 2004	29 manik BB tip I 20 kontrol	IL-2 IFN- γ IL-10	Plazma ELISA 16-44 yaş YMRS > 26 atak YMRS <12 remisyon	IL-10 ve IL-2 atakta fark yok. IFN- γ atak ve remisyonunda düşük	Hüresel immün sistemin BB'de premedikasyonda, medikasyonda ve remisyonunda aktive olduğu

TABLE 2: BİPOLAR BOZUKLUKTA KAN SİTOKİN DÜZEYLERİNİ ARASTIRAN KLİNİK ÇALIŞMALAR (devam)

Yazar ve yılı	Katılımcı sayısı	Sitokinler	Metod	Sonuçlar	Yorum
Boufidou ve ark. 2004	40 ötimik (lityum alan) 10 ilaçsız BB tip I ve II 20 kontrol	IL-2 IL-6 IFN- γ IL-10	İzole edilmiş periferik kan lenfositlerinden sitokin üretim düzeylerine in vitro koşullarda ELISPOT tekniği	Li alanlarda IL-2, IL-6, IL-10 ve IFN- γ üreten hücre sayıları daha az	Lityumun anti ve proinflamatuvar sitokinleri etkileyerek bozulmuş immün yanıt dengesini düzelttiği
O'Brien ve ark. 2006	21 BB tip I (9 depresif, 12 manik) 21 kontrol	IL-6 IL-8 IL-10 sIL-6R TNF- α	Plazmada ELISA Ham Dep > 17 YMRS >20	Her iki grupta sIL-6R, IL-10 fark yok, her iki grupta IL-6, IL-8 ve TNF- α yüksek	Depresif ve manik epizodun proinflamatuvar bir süreç ile ilişkili olabileceği
Kim ve ark. 2006	37 manik BB tip I 74 kontrol	IL-2 IL-6 IFN- γ IL-10 TNF- α	ELISA Çalışma öncesinde hastalar ya ilaçsız ya da en az 4 ay ilaç kullanmamış. 6 haftalık tedavi sonrası tekrar bakılmış	TNF- α atak ve remisyonda yüksek, IL-6 atakta yüksek remisyonda fark yok. IL-2, IFN- γ , IL-10 atakta fark yok	BB'de süregiden bir TNF- α sistemi anormalliği olabileceği, IL-6'nın manide state marker olabileceği, maninin proinflamatuvar bir durum olabileceği
Ortiz-Dominguez ve ark. 2007	20 BB tip I (10 manik 10 depresif) hasta 33 kontrol	IL-1 β IL-2 IL-6 TNF- α	Serum, ELISA Tüm hastalar ilaçsız YMRS >20 HDRS >21	IL-1 β mani de yüksek, depresyonda fark yok. IL-6 depresyonda düşük. IL-2 her iki atakta düşük, TNF- α yüksek	Depresif epizodun proinflamatuvar bir süreç olabileceği
Knijff ve ark. 2007	80 ötimik BB tip I hasta (64 hasta Li ile remisyon) 59 kontrol	IL-6 IL-1 β	ELISA İn vitro lityum eklenmesi ile monositler tarafından üretilen IL-1 β ve IL-6 düzeyleri ölçülmüş	Li öncesi düşük IL-1 β , yüksek IL-6; Li sonrası yüksek IL-1 β düşük IL-6	Monositlerin BB inflamasyonda değişikliklere neden olduğu, lityumun bu değişimleri düzelterek tedaviye katkıda bulunduğu
Brietzke ve ark. 2009	61 BB tip I hasta (14 ötimik, 23 manik, 24 depresif) 25 kontrol	IL-2 IL-4 IL-6 IL-10 IFN- γ TNF- α	Serumda, flow sitometri ötimik grup HDRS ve YMRS < 8; mani YMRS >7 ve HDRS < 7; 3) depresyon HDRS >7 YMRS < 7.	IL-6 mani ve dep. yüksek, IFN- γ , TNF- α IL-10 mani ve dep. fark yok. IL-2 ve mani yüksek, dep. fark yok.	Özellikle manik dönemin daha az oranda da depresif dönemin proinflamatuvar bir süreç olabileceği
Barbosa ve ark. 2010	53 BB tip I (34 manik, 19 ötimik) 38 kontrol	TNF- α , sTNF-RI sTNF-RII	Plazmada, ELISA vücut-kitle indeksi (VKİ) >25	TNF- α her iki grupta fark yok. Manide sTNF-RI yüksek	BB'de TNF ve reseptör seviyelerinin artması proinflamatuvar durumu yansıttığı, sTNFR1, TNF- α göre proinflamatuvar durumu daha iyi yansıttığı çünkü daha stabil olduğu

TABLE 2: BİPOLAR BOZUKLUKTA KAN SİTOKİN DÜZEYLERİNİ ARASTIRAN KLİNİK ÇALIŞMALAR (devam)

Yazar ve yılı	Katılımcı sayısı	Sitokinler	Metod	Sonuçlar	Yorum
Guloksuz ve ark. 2010	31 ötimik BB tip I hasta (16 ilaçsız, 15 lityum monoterapisi) 16 kontrol	IFN- γ TNF- α IL-2 IL-4 IL-5 IL-10	Serumda, flow sitometri.	İlaçsızlarda tüm sitokinlerde fark yok. Li alanlarda TNF- α ve IL-4 yüksek, diğerlerinde fark yok	TNF- α seviyelerinin artmasının lityum tedavisine kötü yanıt alınmasıyla ilişkili olduğu
Drexhage ve ark. 2011	38 ötimik BB tip I ve II, 22 kontrol	IL-1 β IL-10	Serum, flow sitometri	IL-1 β yüksek IL-10 düşük	Proinflamatuvar monosit ve anti inflamatuvar T hücre etkinliğinin BB'de etkili olduğu
Kapczinski ve ark. 2011	60 BB tip I (20 Manik, 20 Depresif, 20 Ötimik) 80 kontrol	IL 10 TNF- α IL-6 IL-4	Serum, ELISA	Tüm gruplarda IL 10 ve TNF- α yüksek, IL 6 fark yok. Dep. IL 10 yüksek, IL 6 ve TNF- α fark yok. Mani IL-10 ve TNF a yüksek, IL-6 fark yok	IL-4 ve IL-10 düzeylerindeki artışın BB'de proinflamatuvar durumuna kompensatuvar bir yanıtı karşı gelişmiş olabildiği
Hope ve ark. 2011	65 BB tip I ve 40 BB tip II (17 Eleve 58 depresif, 26 ötimik ve 7 tane BTA) 239 kontrol	IL-6	Plazmada ELISA 153 şizofreni hastasının kan düzeyine de bakılmış	Depresyonda fark yok, ötimide artmış	Sitokin düzeyleri ile afektif semptomların korelasyonu BB psikopatolojisiyle ilişkili, aynı ilişki şizofreni için kurulamamış
Kunz ve ark. 2011	20 ötimik BB tip I 80 kontrol	TNF- α IL-6 IL-10	ELISA, Serum, sigara kullanmayan VKİ<30	TNF ve IL-6 fark yok. IL-10 yüksek	Epizodların inflamatuvar süreçle ilişkili olabileceği, özellikle IL-10'nun inflamatuvar sürecin belirleyicisi olduğu
Remlinger-Molenda ve ark. 2012	121 ötimik BB tip I (35 mani sonrası remisyona, 41 dep. sonrası remisyona, 45 en az 6 aylık lityum ile remisyona) 78 kontrol	IL-2 IL-6 IL-10 IFN- γ TNF- α	Serum Flow sitometri YMRS>20 akut atak, <8 remisyona HMDS >18 akut atak, <7 remisyona	Tüm gruplarda IL-2 düşük. IL-10 ve IL-6 mani sonra rem.de yüksek. IFN- γ ve TNF- α depresyon sonrası rem.de yüksek.	Lityum kullanımının sitokin düzeylerini normal seviyeye getirdiği
do Prado CH ve ark. 2012	28 ötimik kadın BB tip I 24 kontrol	IL-4 IL-6 IL-10 TNF- α IFN- γ	Kadın hasta flow sitometri. Sitokinler in vitro ölçülmüş.	Bütün sitokinler yüksek. IL-6/IL-4, TNF-a/IL-4, IFN-g/IL-4 ve IFN-g/IL-10 oranları da yüksek	TH1 etkinliğinin TH2'ye göre daha yüksek düzeyde olduğu

TABLO 2: BİPOLAR BOZUKLUKTA KAN SİTOKİN DÜZEYLERİNİ ARASTIRAN KLİNİK ÇALIŞMALAR (devam)

Yazar ve yılı	Katılımcı sayısı	Sitokinler	Metod	Sonuçlar	Yorum
Cetin ve ark. 2012	45 ötimik BB tip I (22 hasta subsendromal, 23 semptomsuz) 23 kontrol	IL-6 R	Plazma ELİSA Subsendromal; 2 duygudurum semptomu	Hasta grupta yüksek. Subgrupta fark yok.	BB'nin proinflamatuvar bir süreç olduğu
Doganavsar gil-Baysal O ve ark. 2013	54 BB tip 1 ötimik 18 kontrol	TNF- α	Serum, ELİSA TNF1R ve TNF2R düzeylerine de bakılmış.	TNF- α fark yok. TNF1R ve TNF2R artmış	TNF2R'nin arttığı ilk çalışma
Wieck A. ve ark. 2014	13 kadın ötimik BB tip I 15 kontrol	IL-2 IL-6 TNF α	Plazma, ELISA akut stresör bir faktör ile karşılaşmadan önce ve sonra ölçülmüş	Maruziyet sonrasında IL-2 düzeyi yüksek. IL-6 ve TNF- α öncesi ile sonrasında fark yok	BB'de strese yanıtın farklı olduğu, bu farklılığın immün sistemdeki dengesizlikten kaynaklandığı
Bai YM ve ark. 2014	130 Ötimik BB tip I, 149 unipolar depresyon 130 kontrol	IL-6R IL-2R	ELISA Hastalarda yüksek sigara kullanım oranı, komorbidite ve vücut-kitle indeksi	Ötimide her iki sitokin unipolar depresyon ve kontrol grubuna göre yüksek	BB'de inflamatuvar disregülasyon olduğu
Bai YM ve ark. 2014	77 BB tip I ve 53 BB tip II (75 Ötimi, 14 mani/hipomani 41 depresyon) 130 kontrol	IL-6R IL-2R	ELISA YMRS < 12 ve MADRS < 9 ötimi YMRS > 12 mani-hipomani MADRS > 9 depresyon TNF α R de bakılmış.	Tüm gruplarda her iki sitokin yüksek.	BB'nin inflamatuvar disregülasyon ile ilişkili olduğu ve TNF-R1 in potansiyel bir biyomarker olabileceği
Li ve ark. 2014	41 BB tip I manik (28 ilk atak, 13 ilaçsız) 36 kontrol	TGF- β 1 TNF- α	Plazma, ELISA 8 haftalık lityum ve ketiapin tedavisi sonrası tekrar ölçüm	TGF- β tedaviden önce yüksek, sonra düşük. TNF- α önce ve sonra fark yok	Manide yüksek plazma TGF- β seviyesinin ketiapin ve lityum tedavisine iyi yanıtın göstergesi olabileceği
Hsu JW ve ark. 2014	20 BB tip I ötimik 20 kontrol	TNF- α IL-10	ELİSA, serum Serotonin Transporter (SERT) de bakılmış ve beyin görüntüleme çalışması yapılmış	IL-10 yüksek, TNF- α fark yok	Ötimide SERT ve IL-10'nun etkileşim içinde olduğu ve BB etiolojisinde IL-10 ile SERT'in rol alabileceği

2.3 ENDOFENOTİP KAVRAMI

2.3.1 Endenotip Tanımı

Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak klinik olarak hastalığın belirti ya da bulgularına doğrudan yol açmayan ve hastalığın genetik yüklülüğünü taşıyan bireyleri taşımayanlardan farklı kılan özelliklere endofenotip denmektedir (139). İlk kez 1966 yılında John ve Lewis tarafından böcek biyolojisinde davranış ya da fiziksel görünüm gibi “açık ve dışardan gözlenebilen” özellikleri tanımlamak için kullanılan “ekzofenotip” kavramına karşılık, “mikroskopik ve içe ait” özellikleri tanımlamak için kullanılan bir kavram olarak ortaya atılmıştır (140). Endofenotip kavramı, 1972 yılında Gottesman ve Shields tarafından da şizofreni ile ilgili genetik kuramlarını özetlerken, bir biyokimyasal test ya da mikroskopik inceleme ile saptanabilecek iç fenotipler (*internalphenotypes*) olarak tanımlanmıştır (140). 2003 yılında Gottesman ve Gould, endofenotip terimini “çıplak gözle görülemeyen ancak hastalığın altında yatan genetiğine klinik fenotipten daha yakın bulunan “ölçülebilir özellik” olarak kavramlaştırdılar (140).

2.3.2 Endofenotiplerin Temel Özellikleri

Bir fenotipin endofenotip olarak kabul edilmesi için Gottesman ve Gould tarafından öne sürülen birkaç ölçütü karşılamalıdır (140). Bu ölçütler;

1. Toplumdaki dağılımının hastalıkla ilişkili olması
2. Genetik kalıtımla aktarılabilir olması
3. Hastalığın bulunduğu ailelerde yaygın olarak görülmesi
4. Klinik durumdan bağımsız olması, klinik düzelme halindeki hastalarda da gösterilebilir olması
5. Hastaların sağlıklı akrabalarında genel popülasyona oranla daha sık görülmesidir.

Endofenotiplerin tespit edilmesi şu açılardan önem taşımaktadır (141):

- a. Genetik bağlantı araştırmalarını kolaylaştırıp hızlanmasını sağlayabilirler;
- b. Hangi bireylerin bipolar bozukluk hastalığını geliştirebileceklerinin tahmin edilmesini sağlayabilirler;
- c. Erken tanı ve müdahale imkânları sağlayabilirler;
- d. Hastalığın alt tiplerinin oluşturulabilmesi amacıyla kullanılabilirler.

Endofenotipler biyokimyasal, endokrin, nörofizyolojik, nöroanatomik veya nörobilişsel özelliklerde olabilirler. Bir endofenotipin tek bir genin etkisini yansıtması beklenir. Fakat bugüne kadar öne sürülen aday endofenotiplerin hemen hepsi farklı moleküler anomaliler ve bununla eşleştirilebilecek birden fazla gene bağlantılı bulunmuştur (140). Bir endofenotipin sadece genetik etkiyi yansıtmayabileceği ve çevresel faktörlerin etkisinin olabileceği de bir gerçektir. Endofenotipik özelliklerin doğası yaşamın ilk anlarında başlar ve değerlendirmenin yapılacağı zamana kadar çeşitli dışsal faktörlerin etkisinde kalarak farklı görünüm alabilir. Yine de hastalığa göre endofenotip daha az karmaşıktır. Endofenotip adayı özelliğin öncelikle süreklilik göstermesi ve ölçülebilir bir biyolojik göstergesinin olması gerekmektedir. Sonraki basamak genetik açıdan riskli olup hasta olmayan bireylerde genel topluma göre daha sık saptandığını ispatlamaktır. Ancak bu şekilde araştırılan özelliğin aday endofenotip olduğu söylenebilir ve hastalık ile ilişkili bir genetik mutasyon ile bağlantısı kurulabilir. Bu süreçten sonra genetik incelemeler ile aday endofenotipi kodlayan genler belirlenebileceklerdir. Hasta olan veya olmayan tüm aile bireylerinin bu çalışmaya katılması gerekmektedir (142).

2.3.3 Duygudurum Bozukluklarındaki Endofenotip Adayları

Zaman içinde psikiyatride endofenotiplerin tanımlanması için özgül ve test edilebilir kriterler geliştirildi (140). Özellikle iştah, libido, uyku-uyanıklık döngüsü ve psikomotor aktivasyondaki değişikliklerin tek bir genin etkisi altında olabileceği düşünölmektedir (143). Birçok çalışmada bipolar bozukluk ile ilişkili olası biyolojik göstergeler tanımlanmakla birlikte önerilen aday endofenotipler gerekli ölçütleri karşılamamaktadır. Bazı aday endofenotipler aşağıda özetlenmiştir:

2.3.3.1 Döngüsel Ritimler ve Uyku Bozukluğu

Bipolar bozukluk hastalarının önemli bir kısmında döngüsel fizyolojinin bozulduğuna dair bilgiler vardır (143). Uyku-uyanıklık döngüsünün değiştirilmesi, hastalık ataklarını ve bipolar bozukluktaki döngüsellığı etkileyebilmektedir. Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi ile ilgili bozukluğun endofenotip adayı olabileceği ileri sürülmektedir (143).

2.3.3.2 Kolinerjik Duyarlılık

Bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk hastalarında kolinerjik agonistlerle REM latansının kısaltıldığı gösterilmiştir (144). Benzer bulgu duygudurum bozukluğu olan hastaların birince derece akrabalarında da saptanmıştır. Fakat bu özelliğin durumdan bağımsız olduğunu hem gösteren hem de göstermeyen çalışmalar mevcuttur (144).

2.3.3.3 P300 Ölçümleri

Dikkat ve bilişsel süreçlerin etkinlik ve hızını yansıttığı düşünülen P300 dalgası genliği ve latansı duygudurum bozukluklarında çalışılmıştır. Latansın uzaması daha tutarlı olarak saptanabilmişken, genlik azalması çoğu çalışmada gösterilememiştir (145). Yalnızca psikotik bulgulu duygudurum bozukluklarında saptanabilen genlik azalmasının duygudurum bozukluğuna temel olan bir süreçle değil, genel olarak psikotik bozuklukla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bipolar bozuklukta çalışmaların çoğu atak sırasında yapılmıştır, bu nedenle ilaçtan ve durumdan bağımsız olma ihtimali düşüktür. Sonuç olarak bipolar bozukluk hastalığının patofizyolojisindeki rolünün net olmadığı düşünülmektedir (143). Yine de bipolar bozukluğu olan hastaların birinci derece akrabalarında hem latans uzaması hem de genlikte azalma saptayan çalışmalar bulunmaktadır (146).

2.3.3.4 Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

Bipolar bozukluk hastalarında saptanan beyaz cevher hiperintensitesinin endofenotip değeri taşıyabileceğine dair şimdiye kadar çok sayıda çalışma yapılmıştır (147-151). Bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kardeşlerinin incelendiği bir DTI çalışmasında forniks, sol posterior talamik yolak ve sol sagittal striatumdaki

FA azalması olası endofenotip adayı olarak belirlenmiştir (147). Noga ve ark. bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı ikiz kardeşlerinde sol kaudatta (148), Hajek ve ark. ise bipolar bozukluk hastaların sağlıklı çocuklarında bilateral kaudat hacminde artış (149) saptamışlardır. Bir PET çalışmasında emosyonel olarak provoke edilen bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı akrabalarında ve ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarında ventromedial frontal korteksteki bölgesel beyin kan akımında kontrollere göre artış saptanmıştır (150). Drapier ve ark.'nın yaptığı bir başka fMRI çalışmasında ise bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı akrabalarında işlem belleği taskı sırasında sol prefrontal bölgede hiperaktivite olduğu gösterilmiştir. Bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarının performansı sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (151). Nörogörüntüleme ile elde edilen bulgular bipolar bozukluk için önemli endofenotip adaylarıdır.

2.3.3.5 Serotonerjik Mekanizmalar

Beyin serotonin düzeyinde azalmanın duyguduruma etkisini araştırmak için akut triptofan tüketilmesi (*acute tryptophan depletion*) yöntemi kullanılır. Bipolar bozukluk hastalarında yapılan akut triptofan tüketilmesi çalışmalarında tutarsız sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yine de risk taşıyan bireylerin bu etkiye daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (152). Bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında akut triptofan tüketilmesi sonrası hastalar ile benzer şekilde planlama ve bellek yetilerinde bozulma olması, serotoninin aracılık ettiği bilişsel bozukluğun bir biyolojik gösterge olabileceği fikrini ön plana çıkarmaktadır (153). Benzer şekilde serotonin taşıyıcısının işlevindeki azalmanın bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında gösterilmesi bir aday endofenotip olabileceğini düşündürmüştür (154).

2.3.3.6 Gözün Düzgün İzleme Hareketindeki Bozukluk

Bipolar bozukluk ve unipolar depresif bozuklukta gözün düzgün izleme hareketlerinde bozukluğun saptanması, bu özelliğin endofenotip adayı olduğunu düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bu göstergenin bipolar bozukluk hastaları ve bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında oluşan bir örnekleme yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (155).

2.3.3.7 Nörobilişsel Defisitler

Bipolar bozuklukta nörobilişsel defisitler görülebilmektedir. Nörobilişsel defisitler sadece atak dönemlerinde görülmeyip ötimik dönemlerde de saptanabilmektedir (156). Bipolar bozukluk hastalarında saptanan nörobilişsel defisitlerin endofenotip değeri taşıyabileceğine dair şimdiye kadar sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır (156). Bora ve ark. 18 nörokognitif değişkeni inceledikleri bir metaanaliz çalışmasında hem bipolar bozukluk hastalarında hem de bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında; tepki ketleme, kategori değiştirme, yürütücü işlevler, sözel bellek ve dikkati sürdürmede yetersizlik saptamışlardır. Özellikle ventral prefrontal disfonksiyonun bir göstergesi olan tepki ketlemeyi, bipolar bozukluk için en belirgin bilişsel endofenotip olarak saptamışlardır (156). Glahn ve ark.'nın bipolar bozukluk hastalığının birden fazla kuşakta, çok sayıda bireyde görüldüğü Latin ailelerle yaptıkları bir çalışmada işlem hızı, işlem belleği ve deklaratif (yüz) bellek ölçümlerini endofenotip adayları olarak saptamışlardır (157).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Örnekleme:

Çalışmaya bipolar bozukluk tip I tanısı olan ötimik hastalar (n=30), bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaları (n=30) ile sağlıklı kontroller (n=30) olmak üzere 3 grupta toplam 90 olgu dâhil edildi. Katılımcılar Ocak 2014 - Aralık 2014 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniği afektif hastalıklar polikliniği ve genel psikiyatri polikliniğine ardışık olarak ayaktan başvuran bipolar bozukluk tip I tanılı hastalar ve bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birince derece akrabalarından oluştu. Kontrol grubu çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen, bipolar bozukluk grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluştu.

Gruplar için dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

Bipolar bozukluk tip I tanılı hasta grubu için dâhil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
- 18-65 yaş arasında olması
- DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tip I tanısı almış olup 8 haftadır ötimik dönemde olması
- YMDÖ skorunun 7'nin altında olması
- HDDÖ skorunun 8'in altında olması
- Ek psikiyatrik tanısının bulunmaması

Akraba ve sağlıklı kontrol grubu için dâhil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
- 18-65 yaş arasında olması

Sağlıklı kontrol grubu ve akraba grubu için dışlama kriterleri:

- Eksen 1'de herhangi bir ruhsal hastalık tanısı olması
- Malignite tanısı bulunması

- Ek olarak sağlıklı kontrollerin birinci derece akrabalarında Eksen 1’de herhangi bir ruhsal hastalık tanısı olması

Tüm gönüllüler için dışlama kriterleri:

- Stabil olmayan bir fiziksel hastalığın olması
- Çalışmaya alınmadan önceki 4 hafta süresince herhangi bir allerjik ya da enfeksiyöz hastalık geçirmesi
- Herhangi bir immün süpresif ya da antiinflamatuvar ilaç kullanması
- Gebe olması veya emzirmesi
- Haftada 5 standart birimden fazla alkol alması
- Günde 3 fincandan fazla kafein alması
- Günde 10 adetten fazla sigara içmesi
- Ek bir komorbid tanısı olması
- Orta veya ciddi kafa travması öyküsü olması
- Ek bir nörolojik hastalığı olması (özellikle epilepsi)
- Mental retardasyonu olması

3.2 Gereçler

3.2.1 Sosyodemografik Bilgi Formu:

Tüm katılımcılar tarafından sosyodemografik verilere (yaş, cinsiyet, medeni durum) ait bilgilerin sorulduğu katılımcı tarafından doldurulan formdur.

3.2.2 Hasta Grubu İçin Bilgi Formu

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniği afektif hastalıklar polikliniğinde takip edilen hastalar; hasta dosyaları ve Probel bilgi işletim sistemi (hastane bilgi işletim programı) ile izlenmektedir. Hasta grubu bilgi formundaki bilgileri sağlamak için hastalarla psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Aynı zamanda hasta dosyaları ve Probel bilgi işletim sistemindeki bilgiler incelenerek aşağıdaki veriler değerlendirilmiştir;

- İlk döneme ait bilgiler (yaş, dönem türü, psikotik belirti varlığı)
- Hastalık seyrine ait bilgiler (hastalık süresi, yatış sayısı, dönem türleri ve sayısı)
- Dönemlere ait bilgiler (yatış olup olmaması, psikotik belirti varlığı)
- Psikiyatrik ve fiziksel hastalık ek tanıları
- En son tedavileri ve ilaç kan düzeyleri
- Psikiyatrik tedavi dışında kullanılan ilaçlar
- Birinci ve ikinci derece akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküleri
- Kan alımı sırasındaki boy uzunluğu ve vücut ağırlıkları
- Alışkanlıkları (sigara, alkol, kahve, madde)

3.2.3 Birinci Derece Akraba Grubu İçin Bilgi Formu

Birinci derece akrabalar için doldurulan bilgi formunda, klinik görüşme ile sağlanan hastayla olan akrabalık durumu, bedensel hastalık ek tanıları, mevcut sağaltımları, kan alımı sırasındaki boy uzunluğu ve vücut ağırlıkları, alışkanlıkları (sigara, alkol, madde) ile ilgili veriler yer almaktadır.

3.2.4 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HDDÖ depresyonun değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçeklerden birisidir. Depresyonun şiddetini ölçmek ve seyrini izlemek amacıyla kullanılan ölçeğin 21 ve 17 maddeden oluşan iki farklı versiyonu vardır. HDDÖ uzman derecelendirmesine dayanan standart bir ölçektir. Tanı koydurucu değildir, depresyon belirtilerinin şiddetini ölçmek için geliştirilmiştir. Bu araştırmada kullanılan 17 maddelik versiyonun Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olup Cronbach alfa katsayısı 0.75, test-tekrar test güvenirliği 0.85, dört psikiyatristin bağımsız değerlendirmelerine dayanan değerlendiriciler arası güvenirlik katsayıları 0.87 ile 0.98 değerleri arasında bulunmuştur (158). Somatik yakınmaları daha ön

planda değerlendirmeye eğilimlidir. En yüksek puan 53'tür. HDDÖ derecelendirmesinde 7 ve altındaki skorlar, depresif olmayan; 8 ile 17 arasındaki skorlar, orta derecede depresyon; 18 ile 24 arasındaki skorlar ağır depresyon; 25 ve üstündeki skorlar ise ciddi depresyon olarak tanımlanmaktadır.

3.2.5 Young Mani Derecelendirme lçeği

YMDÖ maninin değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçeklerden birisidir. Maninin Şiddetini ölçmek ve seyrini izlemek amacıyla kullanılan YMDÖ uzman derecelendirmesine dayanan standart bir ölçektir. Tanı koydurucu değildir, maninin belirtilerinin Şiddetini ölçmek için geliştirilmiştir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu 11 madde sırası ile yükselmiŐ duygudurumu, hareket ve enerji artıŐını, cinsel ilgiyi, uykuyu, iritabiliteyi, konuŐma hızı ve miktarını, düşünce yapı bozukluğunu, düşünce içeriğini, yıkıcı-saldırđan davranıŐı, dıŐ görünümü ve içgörüyü ölçmektedir. Bu maddelerin yedisi beŐli, diğer dördü dokuzlu likert tipindedir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olup Cronbach alfa katsayısı 0.79, ölçek maddelerinin toplam skor ile iliŐkileri 0.407 ile 0.847 arasında, kappa değerleri 0.114 ile 0.849 arasında bulunmuştur (159). En yüksek puan 60'tır.

3.3 İŞlemler

3.3.1 Veri İŞlemleri

Çalışmaya dâhil edilecek tüm bipolar bozukluk tanılı hastaların, bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarının ve kontrol grubundaki katılımcıların klinik değerlendirmeleri ve muayeneleri poliklinik koŐullarında yapıldı. Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alındı. Bütün katılımcılar bir klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alındı, klinik tanıyı doğrulamak üzere "SCID-I yarı yapılandırılmış görüşme formu" uygulandı. İçerme ve dışlama ölçütlerine uygunlukları değerlendirildi. Ek olarak sosyodemografik veri formu verildi. Bipolar bozukluk tanılı hasta grubundaki katılımcılar Young Mani Derecelendirme leği ve Hamilton Depresyon Derecelendirme leği ile değerlendirilerek ötimik oldukları doğrulandı. Tüm

katılımcıların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut-kitle indeksleri hesaplandı.

3.3.2 Kan Alma ve Transferi

Kan örneği alma işlemleri prosedüre uygun koşullarda İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde yapıldı. Çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan katılımcılardan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında antecubital venden antikoagülsüz tüplere 10 cc kan alındı. Alınan kanlar soğuk zincir kuralları bozulmadan İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği'ne nakledildi. 2 saat içerisinde 2000*G hızında santrifüj edildi. Plazma örnekleri mevcut sitokin seviyelerinin enzim ilintili immün test yöntemi (ELISA) ile ölçülmesi için analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

3.3.3 Örnek işlem

IL-1 α analizi: Deneylemizdeki insan IL-1 α kitinde (Assaypro; MO; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kitte bulunan 250 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 62.5 pg/ml, 15.63 pg/ml, 3.9 pg/ml, 0.97 pg/ml, 82.3 ve 0 pg/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu IL-1 α antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 50 μ l serum örneği ve 50 μ l standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 ml biyotinlenmiş anti- IL-1 α (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 μ l Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.yıkama aşamasını takiben plağa 50 μ l stabilize kromojen ilave edilmiştir. 20 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50 μ l stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (Assaypro IL-1 α Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 0.9 pg/ml'dir.

sIL-6R analizi: Deneylemizdeki insan sIL-6R kitinde (Abcam; MA; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve örneklerin Hazırlanması: Kitte bulunan 1000 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5 pg/ml, 31.25 pg/ml ve 0 pg/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu sIL-6R antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 100 µl serum rneği ve 100 µl standartlar pipetlenmiştir. Daha sonra yine her bir kuyucuğa 50 µl biyotinlenmiş anti-sIL-6R (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 1 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 30 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 3 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: Yıkama aşamasını takiben plağa 100 µl stabilize kromojen ilave edilmiştir. 20 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 100 µl stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (ab46029/ IL-6 Receptor Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 32.5 pg/ml(0.032 ng/ml) dir.

sIL-2R analizi: Deneylemizdeki insan sIL-2R kitinde (Abcam; MA; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kitte bulunan 2200 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 1100 pg/ml, 550 pg/ml, 275 pg/ml, 137.5 pg/ml, 68.25 pg/ml ve 0 pg/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu sIL-6R antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 100 µl serum örneği ve 100 µl standartlar pipetlenmiştir. Daha sonra yine her bir kuyucuğa 50 µl biyotinlenmiş anti-sIL-6R (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 3 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 3 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 30 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 3 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: Yıkama aşamasını takiben plağa 100 µl stabilize kromojen ilave edilmiştir. 15 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 100 µl stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISAokuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (ab46029/II-2 Receptor Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 32.5 pg/ml'dir.

IL-2 analizi: Deneylelerimizdeki insan IL-2 kitinde (RayBio; GA; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kite bulunan 1500 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 500 pg/ml, 275 pg/ml, 166.7 pg/ml, 55.56 pg/ml, 18.51 pg/ml, 6.18 pg/ml, 2.07 pg/ml ve 0 pg/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu IL-2 antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 100 µl serum örneği ve 100 µl

standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2.5 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2.5 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş anti-IL-2 (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 1 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solusyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 45 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.Yıkama aşamasını takiben plağa 100 µl stabilize kromojen ilave edilmiştir. 30 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50µl stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (RayBio IL-2 Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 4 pg/ml'dir.

TGF-β analizi: Deneylemizdeki insan TGF-β kitinde (RayBio; GA; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve plazma örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kite bulunan 60000 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 20000 pg/ml, 6667 pg/ml, 2222 pg/ml, 741 pg/ml, 247 pg/ml, 82.3 pg/ml ve 0 pg/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu TGF-β antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 100 µl serum örneği ve 100 µl standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2.5 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2.5 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 µl biyotinlenmiş anti-TGF-β (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 1 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 45 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.Yıkama aşamasını takiben plağa 100 µl stabilize kromojen ilave edilmiştir. 30 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50µl stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (RayBio TGF-β Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 80 pg/ml'dir.

IL-1β analizi: Deneylelerimizdeki insan IL-1β kitinde (Assaypro; MO; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kitte bulunan 250 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 125 pg/ml, 62.5 pg/ml, 31.25 pg/ml, 15.63 pg/ml, 7,810 pg/ml, 3.910 pg/ml ve 0 pg/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu IL-1 β antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 50 μ l serum örneği ve 50 μ l standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 ml biyotinlenmiş anti- IL-1 β (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 μ l Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.Yıkama aşamasını takiben plağa 50 μ l stabilize kromojen ilave edilmiştir. 20 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50 μ l stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (Assaypro IL-1 β Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 2 pg/ml'dir.

IL-8 analizi: Deneylelerimizdeki insan IL-8 kitinde (Assaypro; MO; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kitte bulunan 1 ng/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 0,5 ng/ml, 0.25 ng/ml, 0.125 ng/ml, 0.063 ng/ml, 0.031 ng/ml, 0.016 ng/ml ve 0 ng/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu IL-8 antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 50 μ l serum örneğı ve 50 μ l standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 ml biyotinlenmiş anti-IL-1 β (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten

sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.Yıkama aşamasını takiben plağa 50 µl stabilize kromojen ilave edilmiştir. 20 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50 µl stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (Assaypro IL-8 Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 0,015 ng/ml'dir.

IL-6 analizi: Deneylerimizdeki insan IL-6 kitinde (Assaypro; MO; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kite bulunan 0,5 ng/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 0.25 ng/ml, 0.125 ng/ml, 0.063 ng/ml, 0.031 ng/ml, 0.016 ng/ml ve 0 ng/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu IL-6 antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 50 µl serum örneği ve 50 µl

standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 ml biyotinlenmiş anti-IL-6 (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.Yıkama aşamasını takiben plağa 50 µl stabilize kromojen ilave edilmiştir. 20 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50 µl stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (Assaypro IL-6 Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 0,007 ng/ml'dir.

IFN- γ analizi: DeneYlerimizdeki insan IFN- γ kitinde (Assaypro; MO; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve örneklerin Hazırlanması: Kite bulunan 1 ng/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 0,5 ng/ml, 0.25 ng/ml, 0.125 ng/ml, 0.063 ng/ml, 0.031 ng/ml, 0.016 ng/ml ve 0 ng/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu IFN- γ antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 50 μ l serum rneği ve 50 μ l standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 ml biyotinlenmiş anti-IFN- γ (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.Yıkama aşamasını takiben plağa 50 µl stabilize kromojen ilave edilmiştir. 20 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50 µl stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (Assaypro IL-8 Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 0,01 ng/ml'dir.

TNF-α analizi: Denelerimizdeki insan TNF-α kitinde (Assaypro; MO; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kitte bulunan 1 ng/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 0,5 ng/ml, 0.25 ng/ml, 0.125 ng/ml, 0.063 ng/ml, 0.031 ng/ml, 0.016 ng/ml ve 0 ng/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu TNF-α antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 50 µl serum örneği ve 50 µl standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 ml biyotinlenmiş anti-TNF- α (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 μ l Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.Yıkama aşamasını takiben plağa 50 μ l stabilize kromojen ilave edilmiştir. 20 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50 μ l stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (Assaypro TNF- α Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 0,0016 ng/ml'dir.

IL-10 analizi: Deneylelerimizdeki insan IL-10 kitinde (Assaypro; MO; ABD) sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde

bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir.

Standard ve Örneklerin Hazırlanması: Kite bulunan 8 ng/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edilmiştir. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 4 ng/ml, 2 ng/ml, 1 ng/ml, 0.5 ng/ml, 0.25 ng/ml, 0.125 ng/ml ve 0 ng/ml konsantrasyona ayarlanmıştır.

Standard ve Örneklerin ELISA Kuyucuklarına Konulması: Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu IL-10 antikoruyla kaplı kuyucuklara konulmuştur. Bu amaçla her bir kuyuya 50 µl serum örneği ve 50 µl standartlar pipetlenmiştir. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

1.Yıkama Aşaması: 2 saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Biyotinlenmiş antikor ilavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 ml biyotinlenmiş anti- IL-10 (biyotin ile konjuge) pipetlenmiş ve plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edilmiştir.

2.Yıkama Aşaması: 1 saatlik inkübasyon aşamasını takiben 2. yıkama aşamasına geçilmiştir. Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapılmıştır. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,3 ml yıkama solüsyonu ile 4 kez yapılmıştır.

Streptavidin-HRP Solüsyon İlavesi: Yıkama aşamasını takiben her bir kuyucuğa 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu konulmuştur. Plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatılmış ve 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

3.Yıkama Aşaması: 45 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben plak 4 kez ELISA yıkayıcısında (ELX50, BIO-TEK Instruments) yıkanmıştır.

Kromojen İlavesi: 3.Yıkama aşamasını takiben plağa 50 µl stabilize kromojen ilave edilmiştir. 20 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapılmıştır.

Reaksiyonun Durdurulması: Plaklara 50 µl stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durdurulmuştur.

Plakların Okunması: Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) değerlendirilmiştir. Bu kit (Assaypro IL-10 Human ELISA kit) için okuma sensitivitesi < 0,12 ng/ml'dir.

3.4 İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 16.0 sürümü paket programı ile yapılmıştır. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sitokin düzeylerine grup etkisini saptamak için tek yönlü ANOVA testi uygulandı. İkinci aşamada, grup etkisinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanan sitokin düzeyleri için Tukey post-hoc testi uygulanarak a) hasta ve kontrol grubu; b) akraba ve kontrol grubu; c) hasta ve akraba grubu arasında karşılaştırmalar yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testinde normal dağılım göstermediği belirlenen sitokin düzeylerine grup etkisini saptamak için Kruskal-Wallis H testi uygulandı. İkinci aşamada, grup etkisinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanan sitokin düzeyleri için post-hoc t-testler uygulanarak a) hasta ve kontrol grubu; b) akraba ve kontrol grubu; c) hasta ve akraba grubu karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için $p < 0,05$ düzeyi esas alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada bipolar bozukluk tip I tanısı olan ötimik hastalarda (n=30), bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında (n=30) ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, birinci derece akrabalarında ve ruhsal hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı kontrollerde (n=30) IL-1 α , IL-1 β , IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF- β sitokin düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelendi.

Test sonucunda sayısal değer elde edilemediği için IL-1 α için 1 akraba ve 1 kontrol grubu katılımcıları, TGF- β için 1 hasta grubu katılımcısı, sIL-6R için 1 kontrol grubu katılımcısı analiz dışı bırakıldı.

4.1 Tüm Katılımcıların Demografik Özellikleri

Hasta, akraba ve kontrol grupları için demografik özellikler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Gruplar yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmişti. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ortalama eğitim süresi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (sırasıyla $F_{2,87} = 0,02$ $p=0,98$; $\chi^2=0,001$, $dF=2$, $p=1$; $F_{2,87}=0,67$, $p=0,42$). Akraba grubunun 6'sı (%20) ebeveyn, 12'si (%40) kardeş, 12'si (%40) ise bipolar bozukluk hastalarının çocuklarından oluşmaktaydı. Akraba grubunun % 33'ü çalışmaya alınan bipolar bozukluk hastalarının akrabalarından oluşuyordu.

4.2 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı $28,3 \pm 8,7$ olarak saptandı. Hastaların toplam hastalık süresi $10,5 \pm 6$ yıl (1-23 yıl), toplam hastalık ile geçen süre ise $8,4 \pm 5,6$ ay olarak hesaplandı. Hastaların geçirdiği ortalama epizod sayısı $4,9 \pm 2,6$, ortalama manik epizod sayısı $2,5 \pm 1,4$, ortalama depresif epizod sayısı $2,2 \pm 1,8$, ortalama karma epizod sayısı ise $0,2 \pm 0,4$ olarak saptandı. Hastaların son epizodlarından sonraki ötimi süreleri $23,6 \pm 24,5$ ay (2-22 ay), ortalama yatış sayıları $2 \pm 1,8$, kan alımı sırasındaki YMDÖ skorlarının ortalaması $1,5 \pm 1,6$, HMDÖ skorlarının ortalaması ise $3,8 \pm 1,2$ olarak belirlendi. Hastaların 7'si (%23) sadece valproik asit, 8'i (%26) valproik asit + antipsikotik, 3'ü

(%10) sadece lityum, 7'si (%23) lityum + antipsikotik kullanıyordu. Karbamazepin + antipsikotik kullanan 2 (%6) hasta, lityum + valproik asit kullanan 1 (%3) hasta vardı. İki (%6) hasta ise tedavi almıyordu. Lityum kullanan 11 hastanın 10'nunda, valproik asit kullanan 16 hastanın tamamında, karbamazepin kullanan 2 hastanın 1'inde bakılan ilaç kan düzeyleri terapötik aralıktaydı. 7 (%23) hasta ek olarak anksiyolitik tedavi almaktaydı.

Hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

TABLO 3: TÜM KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

	Hasta (n:30)	Akraba (n:30)	Kontrol (n:30)	İstatistik
Yaş (SD)	38,3 (9,9)	38,9 (13,1)	38,1 (9,7)	$F_{2,87}=0,02$, $p=0,98$
Cinsiyet (kadın N, %)	21 (%70)	21 (%70)	21 (%70)	$\chi^2=0,001$, $dF=2$ $p=1$
VKI (ort. , SD)	28,8 (5,7)	25,8 (4,1)	25,3 (3,7)	$F_{2,87}=4,88$ $p=0,01$
Eğitim yılı (ort. , SD)	9,77 (3,9)	8,97 (3,6)	12,2 (4,2)	$F_{2,87}=0,67$, $p=0,42$
Başlangıç yaşı (ort. , SD)	28,3 (8,7)	-	-	-
Toplam hastalık süresi (yıl; ort. , SD)	10,5 (6)	-	-	-
Hastalık ile geçen süre (ay; ort. , SD)	8,4 (5,6)	-	-	-
Toplam epizod sayısı (ort. , SD)	4,9 (2,6)	-	-	-
Toplam manik epizod sayısı (ort. , SD)	2,5 (1,4)	-	-	-
Toplam depresif epizod sayısı (ort. , SD)	2,2 (1,8)	-	-	-
Toplam karma epizod sayısı (ort. , SD)	0,2 (0,4)	-	-	-
Son epizoddan sonraki ötimi süresi (ay; ort. , SD)	23,6 (24,5)	-	-	-
Toplam yatış sayısı (ort. , SD)	2 (1,8)	-	-	-
YMDÖ skoru (ort. , SD)	1,5 (1,6)	-	-	-
HMDÖ skoru (ort. , SD)	3,8 (1,2)	-	-	-
VPA (N, %)	7 (23)	-	-	-
VPA + AP (N, %)	8 (26)	-	-	-
Li (N, %)	3 (10)	-	-	-
Li + AP (N, %)	7 (23)	-	-	-
KBZ + AP (N, %)	2 (6)	-	-	-
Li + VPA (N, %)	1 (3)	-	-	-
Tedavisiz (N, %)	2 (6)	-	-	-

VKI: Vücut-kitle indeksi, **Ort.:** Ortalama, **SD:** Standart Deviasyon, **YMDÖ:** Young Mani derecelendirme Ölçeği,

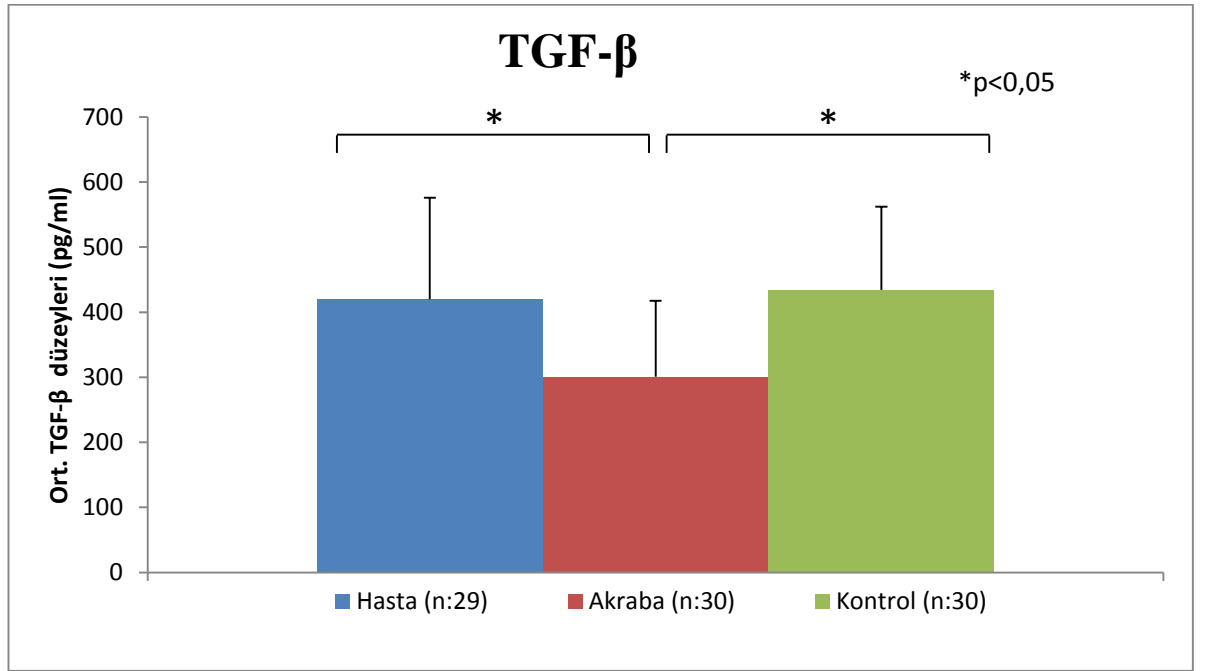
HMDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, **VPA:** Valproik Asit **Li:** Lityum, **KBZ:** Karbamazepin, **AP:** Antipsikotik

*İstatiksel anlamlılık $p<0,05$

4.3 Sitokin Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

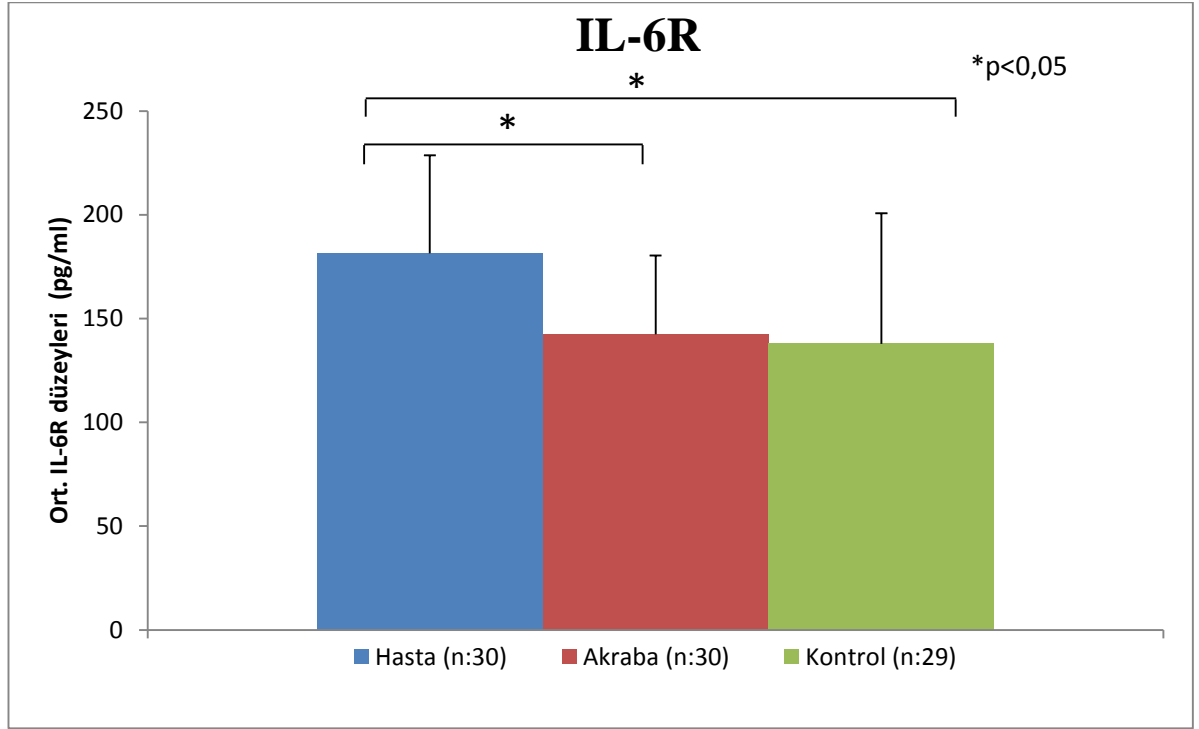
Her bir grup için elde edilen sitokin düzeyleri ve istatistikler Tablo 4’de verilmiştir. Her 3 grup için IL-1 α , IL-1 β , IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF- β düzeylerinin normal dağılım gösterip göstermediğini hesaplamak amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım gösteren TGF- β , sIL-6R ve sIL-2R değişkenleri için uygulanan tek yönlü ANOVA testinde, her 3 değişken için gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla $F_{2,86}=8,87$, $p=0,0001$; $F_{2,86}=6,75$, $p=0,02$ ve $F_{2,87}=5,49$, $p=0,006$).

TGF- β : Tukey post-hoc testinde TGF- β düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde fark bulunamadı ($p=0,91$). Akraba grubunun TGF- β düzeyi ise hem hasta grubundan, hem de kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,03$; $p=0,001$) (Şekil 1).



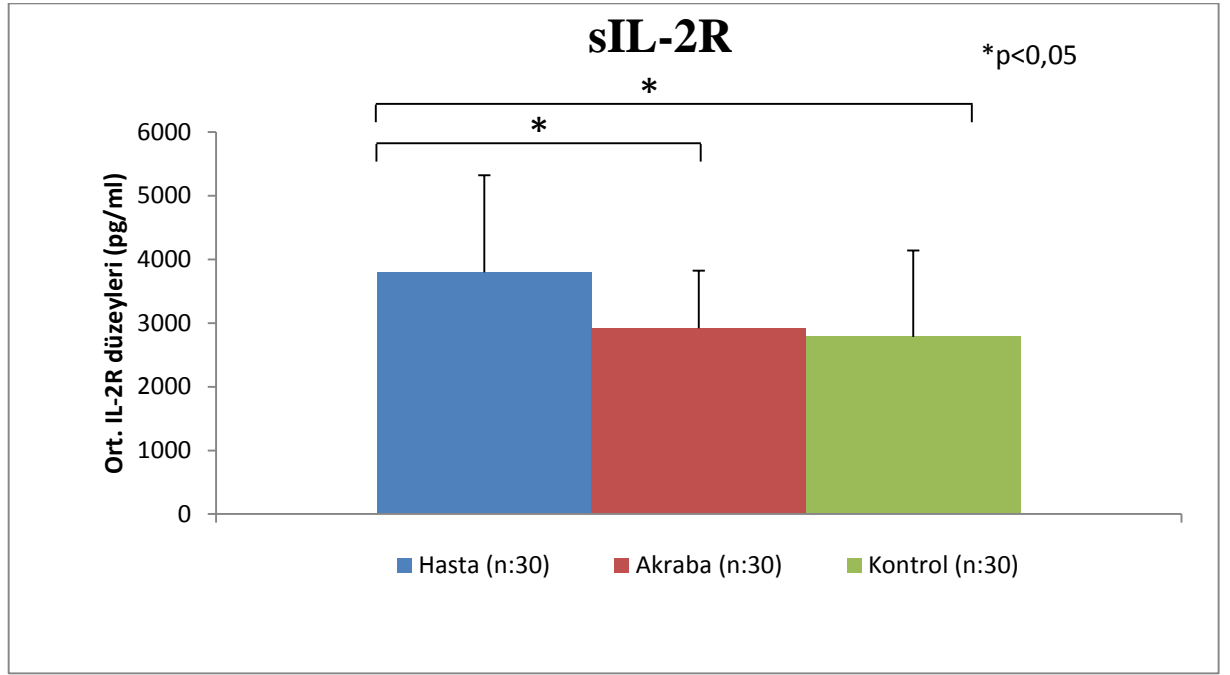
ŞEKİL 1: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ TGF- β DÜZEYLERİ

sIL-6R: Tukey post-hoc testinde sIL-6R düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,04$). Akraba sIL-6R düzeyleri ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,93$). Hasta grubunun sIL-6R düzeyi ortalaması akraba grubundan daha yüksek olarak saptandı ($p=0,01$) (Şekil 2).



ŞEKİL 2: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ sIL-6R DÜZEYLERİ

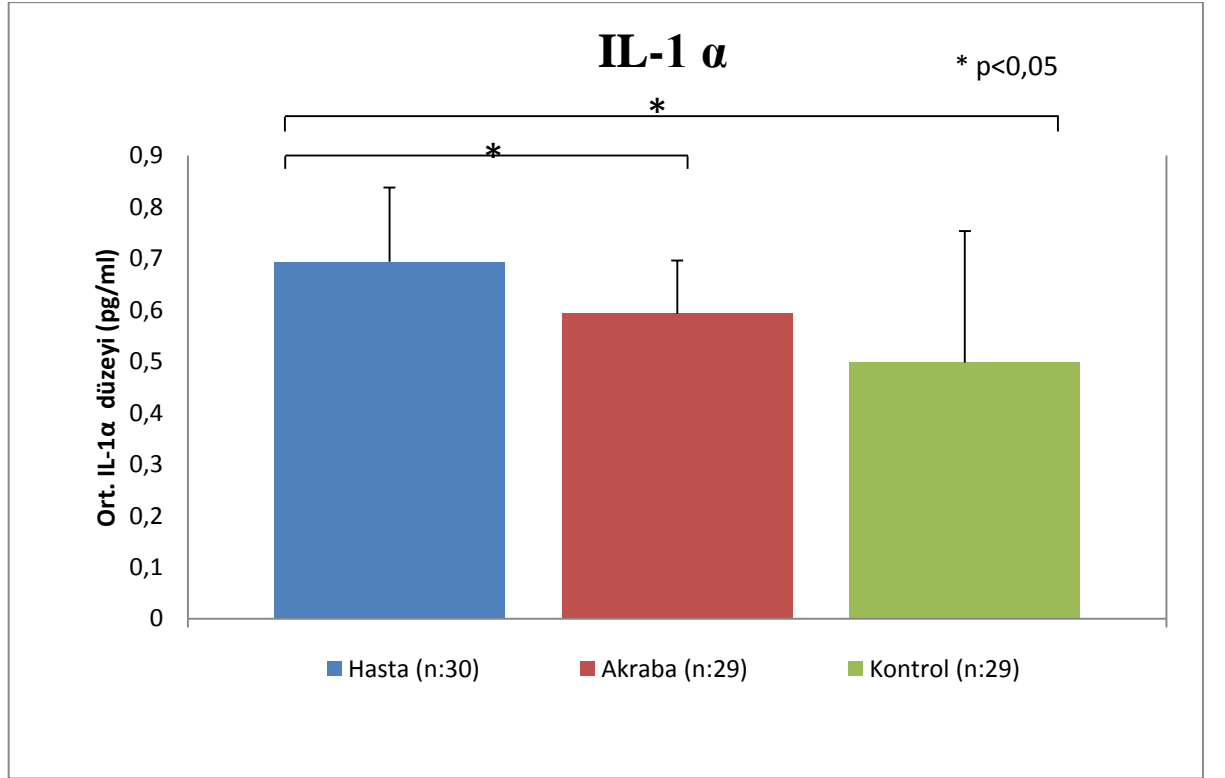
sIL-2R: Tukey post-hoc testinde sIL-2R düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,008$). sIL-2R düzeyleri açısından akraba grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,91$). Hasta grubunun sIL-2R düzeyi akraba grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,02$) (Şekil 3).



ŞEKİL 3: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ sIL-2R DÜZEYLERİ

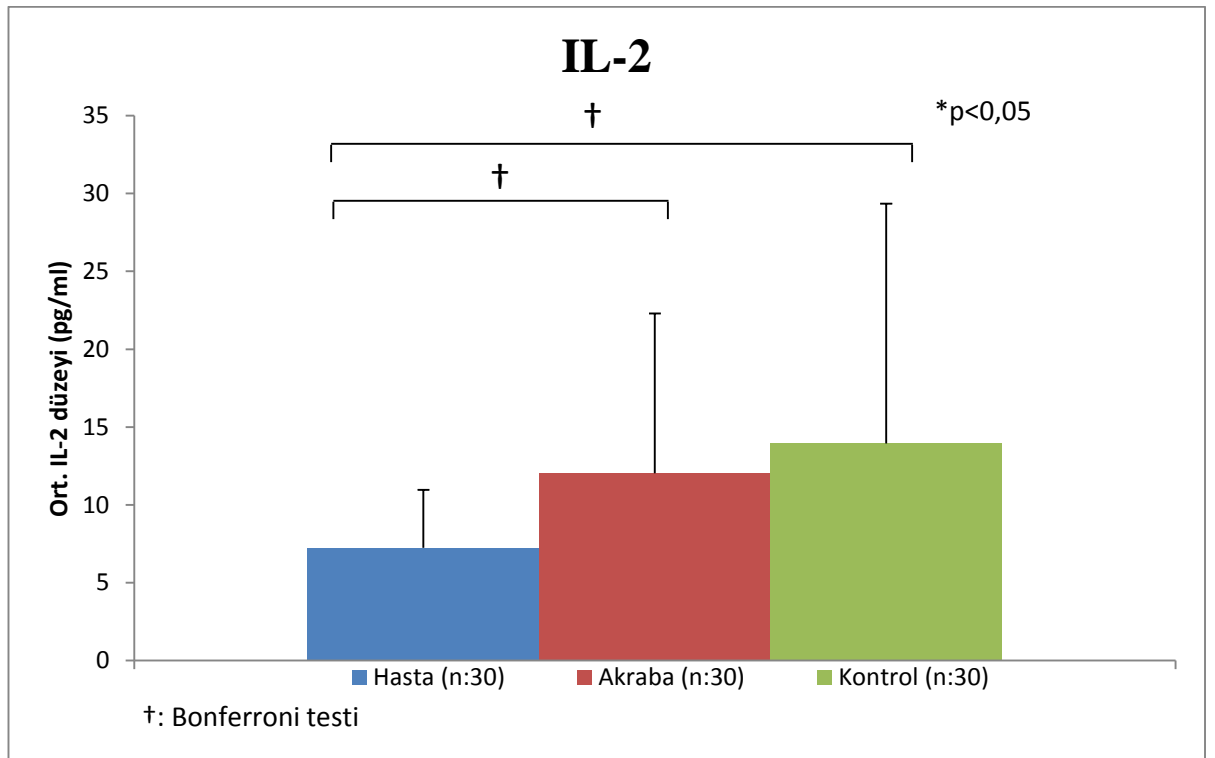
Normal dağılım göstermediği Kolmogorov-Smirnov testinde belirlenen IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α düzeylerini karşılaştırmak için uygulanan Kruskal-Wallis H testinde gruplar arasında IL-1 α ve IL-2 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptandı (sırasıyla $\chi^2=10,54$, $p=0,005$ ve $\chi^2=10,48$, $p=0,005$). Diğer sitokin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

IL-1 α : IL-1 α düzeyleri hastalarda ortalama $0,69 \pm 0,1$, akrabalarda ortalama $0,59 \pm 0,1$ kontrol grubunda ortalama $0,49 \pm 0,2$ olarak saptandı. Post-hoc t-testlerde IL-1 α düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,03$, Bonferroni düzeltilmeli). Akrafa ile kontrol grubu arasında ise sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,21$, Bonferroni düzeltilmeli). IL-1 α düzeyi hasta grubunda akraba grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p:0,09$, Bonferroni düzeltilmeli) (Şekil 4).



ŞEKİL 4: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ IL-1 α DÜZEYLERİ

IL-2: IL-2 düzeyleri hastalarda ortalama $7,24 \pm 3,7$, akrabalarda ortalama $12,02 \pm 10,2$, kontrol grubunda ortalama $13,95 \pm 15,3$ olarak saptandı. Post-hoc t-testlerde IL-2 düzeyleri açısından hasta ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,07$, Bonferroni düzeltmeli). Ancak istatistiksel olarak anlamlılığa meyilliydi. Akraba grubunun IL-2 düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). IL-2 düzeyleri hasta grubunda akraba grubuna göre farklılık göstermiyordu ($p=0,06$, Bonferroni düzeltmeli). Ancak istatistiksel olarak anlamlılığa meyilliydi (Şekil 5).



ŞEKİL 5: ÜÇ GRUP ARASINDA KARŞILAŞTIRILMIŞ IL-2 DÜZEYLERİ

Diğer değişkenlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Üç gruptaki sitokin düzeylerinin ortalama, standart deviasyon ve istatistik sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir.

TABLO 4: ÜÇ GRUPTAKİ SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ORTALAMA, STANDART DEVIASYON VE İSTATİSTİK SONUÇLARI

	Hasta	Akraba	Kontrol	istatistik
IL-1α (pg/ml) (ort. , SD)	0,69 \pm 0,1	0,59 \pm 0,1	0,49 \pm 0,2	$\chi^2=10,54$ dF=2, p=0,005 BP>K; A=K; BP>A
IL-1β (pg/ml) (ort. , SD)	5,10 \pm 2,2	5,00 \pm 0,8	4,31 \pm 1,4	$\chi^2=3,29$ dF=2, p=0,19
IL-2 (pg/ml) (ort. , SD)	7,24 \pm 3,7	12,02 \pm 10,2	13,95 \pm 15,3	$\chi^2=10,48$ dF=2, p=0,005 BP<K; A=K; BP<A
sIL-2R (pg/ml) (ort. , SD)	3797,53 \pm 1522,9	2916,80 \pm 906,4	2781,79 \pm 1359,6	$F_{2,87}=5,49,$ p=0,006 BP>K; A=K; BP>A
IL-6 (ng/mL) (ort. , SD)	8,10 \pm 2,4	11,96 \pm 10,1	8,58 \pm 4,8	$\chi^2=4,09$ dF=2, p=0,12
sIL-6R (pg/mL) (ort. , SD)	181,40 \pm 47,2	142,39 \pm 37,9	133,50 \pm 66,3	$F_{2,86}=6,75,$ p=0,02 BP>K; A=K; BP>A
IL-8 (pg/ml) (ort. , SD)	61,45 \pm 52,7	60,22 \pm 66,2	64,38 \pm 35,6	$\chi^2=3,55$ dF=2, p=0,69
IL-10 (pg/ml) (ort. , SD)	214,66 \pm 133,7	205,18 \pm 128,2	272,52 \pm 176,6	$\chi^2=5,23$ dF=2, p=0,07
IFN-γ (pg/ml) (ort. , SD)	25,15 \pm 28,6	31,17 \pm 28,3	30,74 \pm 29,7	$\chi^2=0,39$ dF=2, p=0,82
TNF-α (pg/ml) (ort. , SD)	36,14 \pm 18,3	36,21 \pm 21,9	42,46 \pm 36,3	$\chi^2=0,12,$ dF=2, p=0,94
TGF-β (pg/ml) (ort. , SD)	419,77 \pm 155,8	300,66 \pm 116,9	434,01 \pm 128,1	$F_{2,86}=8,87$ p=0,0001 BP=K; A<K; BP>A

Ort.: Ortalama, **SD:** Standart Deviasyon, **BP:** Bipolar Bozukluk Tanılı Hasta Grubu, **A:** Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Hastalıktan Etkilenmemiş Birinci Derece Akrabaları Grubu, **K:** Sağlıklı Kontrol Grubu

5) TARTIŞMA

Bu çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalar, bipolar bozukluk tanılı hastaların benzer genetik özellikleri taşıyan ancak ilaç ya da hastalık durumundan etkilenmemiş birinci derece akrabaları ile birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı kontrollerde IL-1 α , IL-1 β , IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF- β düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanan IL-1 α , sIL-2R ve sIL-6R düzeyleri klinik fenotiple ilişkili sitokin değişiklikleri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, klinik fenotipten bağımsız olarak, hem bipolar bozukluk tanılı hastalarda, hem de risk grubunda sağlıklı kontrollerden farklı olarak, aynı yönde düzey değişikliği gösteren, ailesel riskle ilişkili bir immün endofenotip adayı saptanamamıştır.

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastaların IL-1 α düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu. IL-1 α 'nın karaciğerde akut faz yanıtını sağlamak, fagositleri aktive etmek, yangısal tepkime ve ateş oluşturmak gibi önemli işlevleri vardır (97). Literatürde duygudurum bozukluğu olan hastalarda IL-1 α düzeylerini ölçen başka çalışma bulunmamaktadır. Diğer psikiyatrik bozukluklarda da IL-1 α düzeyleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hem nöroleptik ilaç kullanan hem de herhangi bir ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında IL-1 α düzeylerinin incelendiği bir çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak her iki grupta da IL-1 α düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (160). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak şizofreni hastalarla sağlıklı kontrollerin IL-1 α düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (161). Bu çalışmada sadece erkek hastalar çalışmaya alınmıştır. Şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalarda cinsiyetler arasında sitokin düzey farklılıkları saptayan çalışmalar bulunmaktadır (162,163). Sadece erkek hastalarla çalışılması sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışmamız bipolar bozukluk patogenezinde de IL-1 α 'nın rol oynayabileceğini göstermektedir. IL-1 α düzeylerinin hastalık fazlarıyla ilişkisinin ortaya konması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastaların sIL-2R ve sIL-6R düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu. Çözünür (soluble) reseptör veya

reseptör antagonistleri genellikle sitokinlerin üretiminden hemen sonra üretilmektedirler. Böylece sitokinlerin biyolojik aktivitelerinin bloke edilmesinde rol oynamakta ve aynı zamanda sitokinlerin dolaşımında uzun süre devamlılığını sağlamaktadırlar. Breunis ve ark.'nın 2003 yılında 172 hastanın katılımıyla yaptıkları geniş örneklemlili çalışmada, çalışmamız ile uyumlu olarak ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış sIL-2R seviyeleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada depresyon ve mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında da sIL-2R düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (137). 2012 yılında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde yapılmış bir çalışmada ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının sIL-6R düzeyleri çalışmamız sonuçlarına benzer biçimde sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (20). 130 hastanın katılmış olduğu başka bir geniş örneklemlili çalışmada da çalışmamız sonuçlarıyla uyumlu olarak ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarında sIL-2R ve sIL-6R düzeylerinin hem unipolar depresyon hastaları hem de sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır (138). Aynı ekibin yaptığı başka bir çalışmada ise depresyon, mani ve ötimi dönemindeki bipolar bozukluk hastalarının sIL-2R ve sIL-6R düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre her üç grupta da daha yüksek bulunmuştur (21). Bu çalışmanın sonuçları ile bizim yaptığımız çalışmanın sonuçları arasında korelasyon bulunmaktadır. Başka bir çalışmada ise 17 mani dönemindeki bipolar bozukluk tanıli hastada sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanan sIL-2R ve sIL-6R düzeyleri remisyon döneminde sağlıklı kontrol grubuyla benzer seviyelerde ölçülmüştür (136). Aynı çalışmada bipolar bozukluk hastalarının lityum ve antipsikotik tedavileri aldığı, hastalara hospitalizasyon sırasında tipik antipsikotiklerin intramuskuler yolla uygulandığı belirtilmiştir. Nöroleptiklerin kan sIL-2R ve sIL-6R düzeylerini etkileyerek immün sistemi baskıladıklarını belirten çalışmalar bulunmaktadır (15). İlaç uygulamaları sIL-2R ve sIL-6R düzeylerini etkilemiş olabilir. Nitekim aynı çalışmada mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında görülen artmış sIL-2R ve sIL-6R seviyelerinin lityum tedavisi sonrası normal değerlere dönmesi lityumun immün sistem aktivasyonunu baskılayıcı etkisinin olduğu şeklinde yorumlanmıştır (136). Bipolar bozukluk tanıli hastaların sIL-6R düzeylerinin incelendiği başka bir çalışmada depresyon ve mani dönemindeki sIL-6R düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu düzeyleri arasında bizim

bulgularımızdan farklı olarak herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (9). Bu çalışmada depresyon ve mani dönemindeki bipolar bozukluk hastaları çalışmaya alınmıştır. Atak döneminde sIL-6R düzeylerinin faza bağımlı değişimler gösterdiğini saptayan çalışmalar bulunmaktadır (136). Bu çalışmada katılımcıların sigara-kahve kullanması gibi karıştırıcı faktörler kontrol edilmemiştir. Pek çok çalışmada gerek genel popülasyonda gerekse psikiyatrik hasta grubunda, sigara kullanımı ile sitokin seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (164,165). Bulgular birlikte ele alındığında sIL-2R ve sIL-6R düzeylerinin bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda hem semptomatik dönemlerde hem de ötimik dönemde sağlıklı kontrol gruplarına göre artmış olduğu genelleme yapılabilir. Bu sonuçlar, birlikte ele alındığında, sIL-2R ve sIL-6R sitokinlerinin bipolar bozukluk hastalığının etyopatogenezinde aktif rol aldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda IL-2 düzeyleri açısından grup etkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı ($\chi^2=10,48$, $p=0,005$). Post-hoc t-testlerde de bipolar bozukluk tanılı hasta grubunun IL-2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmasına karşılık, Bonferroni düzeltmesinden sonra istatistiksel olarak anlamlılığını sürdüremedi ($p=0,07$, Bonferroni düzeltmeli). Ancak istatistiksel olarak anlamlılığa meyilliydi. Çalışmamızda Post-hoc testlerde istatistiksel anlamlılığın devam etmemesi örneklemin görece küçük olmasından ve farkı göstermek için yeterli istatistiksel güce ulaşılmasından kaynaklanabilir. IL-2 bir proinflatuar sitokin olup kronik inflamasyondaki sitokin aracılı hücre sel yanıtlarda rol almaktadır. Lenfosit aktivasyonu, gelişimi ve farklılaşmasında IL-2'nin önemli görevleri bulunmaktadır (97). IL-2 ile ilgili dizinde çok sayıda çalışma vardır. 2004 yılında in vitro koşullarda yapılan bir çalışmada kronik lityum tedavisi alan ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının kanlarında sağlıklı kontrollere göre IL-2 üreten hücre sayılarının daha az olduğu gösterilmiştir (24). İn vitro koşullarda yapılan bu çalışmada yön temsel olarak çalışmamızla farklı olmasına rağmen benzer sonuçlar bulunmuştur. Remlinger-Molenda ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmada, mani sonrası, depresyon sonrası ve en az 6 aylık lityum veya lityum ile kombine tedavi ile remisyondaki bipolar bozukluk tanılı hastalar olmak üzere üç alt grup ile sağlıklı kontrollerde IL-2 seviyeleri ölçülmüştür. IL-2 seviyeleri, tüm gruplarda çalışmamıza benzer şekilde sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük

saptanmıştır (17). İlaç kullanmayan depresyon ve mani dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastaların IL-2 düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada, çalışmamızdakine benzer şekilde sağlıklı kontrollere göre daha düşük IL-2 düzeyleri saptanmıştır (10). 2011 yılında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde yapılmış bir çalışmada tedavi almayan ve sadece lityum monoterapisi alan 2 ayrı ötimik bipolar bozukluk hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında çalışmamızdan farklı olarak bir fark bulunamamıştır (26). Bu çalışmada örneklemin küçük olması sonuçları etkilemiş olabilir. 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada ise ötimik bipolar bozukluk hastalarında stres öncesi sağlıklı kontrol grubuna göre fark bulunmayan IL-2 seviyeleri strese maruziyet sonrasında sağlıklı kontrol grubuna yüksek saptanmıştır (16). Sonuçları çalışmamızla çelişen bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak nispeten küçük örneklemler (n:13) ve sadece kadın hastalardan oluşan bir grup ile çalışılmıştır. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda cinsiyetin sitokin seviyeleri çalışırken dikkat edilmesi gereken bir karıştırıcı faktör olabileceği yönünde bilgiler verilmektedir (162). Sadece kadın hastalarla çalışılması sonuçları etkilemiş olabilir. Bulgular birlikte değerlendirildiğinde IL-2 düzeyleri bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre genellikle düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar birlikte ele alındığında IL-2'nin bipolar bozukluk patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında sağlıklı kontrol grubuna göre IL-1 α , IL-2, sIL-2R ve sIL-6R düzeyleri arasında fark saptanmadı. Klinik fenotipten bağımsız olarak, hem bipolar bozukluk tanılı hastalarda, hem bipolar bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında aynı yönde düzey değişikliği gösteren bir immün endofenotip adayı saptanamadı. TGF- β düzeyleri bipolar bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptandı.

Çalışmamızda yalnızca TGF- β düzeyleri risk grubundaki bipolar bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında hem bipolar bozukluk tanılı hasta grubu hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. TGF- β antiinflamatuvar bir olup sitokin ve MHC-2 oluşumunu baskılamaktadır. Aynı zamanda fibroblastların çoğalması ve yara iyileşmesinde

önemli görevleri vardır (97). Bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında TGF- β düzeylerini kanda araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki bipolar bozukluk tanılı hastaların yüksek bir oranda (n:28) ilaç kullandıkları göz önüne alınırsa, ilaç etkisi sonuçları maskeleyebilir. Bipolar bozukluk hastalarında lityum ve ketiapin tedavisi ile kan TGF- β düzeylerinin azaldığını saptayan çalışmalar bulunmaktadır (11,135). TGF- β 'nın bipolar bozukluk etyopatogenezindeki rolünü anlamak için ilaç kullanmayan bipolar bozukluk hastaları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken, çalışmanın kısıtlılıkları dikkate alınmalıdır. Bipolar bozukluk hastalarının hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akraba grubu risk taşıdığı halde hastalığı ortaya çıkarmamış yani hastalığa dirençli bireyler olabilirler. Böylece sağlıklı bireyler gibi davrandıkları düşünülebilir. Çalışmanın kesitsel olması, örneklemin görece küçük olması, faza özgü değişikliklerin kesitsel bir çalışmada ortaya konamaması çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Ayrıca, bipolar bozuklukta kullanılan psikotrop ilaçlarda sitokin düzeylerini etkileyebilmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda sadece 2 hasta ilaç kullanmıyordu. Hastaların plazma örneklerinin saklama zamanlarının farklı olması (1–9 ay) sonuçları etkilemiş olabilir. Fakat yapılan bir çalışmada plazma örneklerinin toplama zamanının (3 yıl içinde) inflamatuvar yanıt sistemini değiştirmedeği saptanmıştır (166).

Çalışmamız, bildiğimiz kadarı ile bipolar bozukluk hastaları ile bipolar bozukluk hastalarının hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarındaki sitokin düzeylerini karşılaştırmalı olarak araştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bir çok çalışmada katılımcıların sitokin düzeylerini etkileyen sigara, alkol, kahve vb. kullanımı, enfeksiyöz veya immünolojik hastalıkların varlığı dışlama kriteri olarak belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda sitokin düzeyini etkileyebilecek bu tür karıştırıcı etmenler dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Bipolar bozuklukta sitokin seviyelerini inceleyen çalışmaların önemli bir kısıtlılığı da hastalık fazlarının ve hastaların kullandıkları çeşitli duygudurum düzenleyicileri ve antipsikotiklerin nöroinflamatuvar yanıtı ve sitokin düzeylerini değiştirebilmesidir. Bu çalışmada benzer genetik özellikleri taşıyan ancak ilaç ya da hastalık durumundan etkilenmemiş risk grubundaki sağlıklı akraba grubu da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız

literatürdeki diğer çalışmalara oranla daha geniş örneklemlerle kabul edilebilir. Mani ve depresyon dönemindeki ve ötimik bipolar bozukluk hastalarının oluşturduğu heterojen gruplarla gerçekleştirilen çalışmalara göre çalışmamızın sadece ötimik dönemde olan görece homojen bir bipolar bozukluk hasta grubunda gerçekleştirilmiş olması, çalışmanın gücünü artırmakta ve bulguların yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır.

Özetle, bu çalışma bipolar bozukluk etyopatogenezinde rol oynayabilecek immün sistem bileşenlerini endofenotipik açıdan inceleyen ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz bulgular IL-1 α , IL-2, sIL-2R ve sIL-6R'ın bipolar bozukluk için hastalık fazından bağımsız, hastalığa özgü belirteçler (trait-marker) olabileceğini göstermektedir. İncelenen sitokinler arasında klinik fenotipten bağımsız olarak, hem bipolar bozukluk tanılı hastalarda, hem de risk grubunda aynı yönde düzey değişikliği gösteren bir immün endofenotip adayı saptanamamıştır. Elde edilen sonuçlar, benzer çalışmalara öncül olabilir. Sitokin düzeylerini etkileyen faktörlerin büyük ölçüde dışlandığı geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALAR VE BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA PROİNFLAMATUAR VE ANTIİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bipolar bozuklukta sitokin düzeylerinin hem akut atak dönemlerinde, hem de ötimik dönemlerde kontrol grubuna göre farklılık gösterdiğini saptayan çok sayıda çalışma vardır. Ayrıca bipolar bozukluk hastalarındaki immün değişikliklerin kalıtılabildiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Sitokinler, bu açıdan uygun endofenotip adaylarıdır. Çalışmamızda bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol oynayan sitokinleri belirlemeyi ve bunlar arasında hastalığa yatkınlıkla ilişkili endofenotip adayı sitokinleri saptamayı amaçladık.

Bu çalışmada, bipolar bozukluk tip I tanısı olan ötimik hastalar (n=30), bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaları (n=30) ile hastalarla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı kontrollerde (n=30) IL-1 α , IL-1 β , IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF- β sitokin düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelendi. Plazma örneklerindeki sitokin seviyeleri enzim ilintili immün test yöntemi (ELISA) ile ölçüldü.

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre IL-1 α , sIL-2R ve sIL-6R düzeyleri daha yüksek saptandı. Bipolar bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında sağlıklı kontrol grubuna göre IL-1 α , IL-2, sIL-2R ve sIL-6R düzeyleri arasında fark saptanmadı. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Çalışmamızda klinik fenotipten bağımsız olarak, hem bipolar bozukluk tanılı hastalarda, hem bipolar bozukluk tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında aynı yönde düzey değişikliği gösteren bir immün endofenotip adayı saptanamadı. Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanan IL-1 α , sIL-2R ve sIL-6R düzeyleri klinik fenotiple ilişkili sitokin değişiklikleri olarak saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, benzer çalışmalara öncül olabilir. Sitokin düzeylerini etkileyen faktörlerin büyük ölçüde dışlandığı geniş örneklemlerli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, akraba, sitokin, endofenotip

7. SUMMARY

COMPARISON OF PROINFLAMMATORY AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER AND THEIR FIRST DEGREE RELATIVES

There are several studies which demonstrated differences in cytokine levels in both acute and euthymic periods in bipolar disorder in comparison to control groups. Moreover, there is evidence for the heritability of immune changes in bipolar disorder patients. In this respect, cytokines can be suitable endophenotype candidates. We aimed to determine cytokines which have roles in the pathophysiology of bipolar disorder and endophenotype candidate cytokines which is associated with genetic predisposition for bipolar disorder in our study.

In this study, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF- β cytokine levels were analyzed comparatively in euthymic patients which were diagnosed with type I bipolar disorder (n=30), in their first degree relatives which were not affected from the disorder (n=30) and in healthy controls which were matched by age and gender with first degree relatives with no history of mental illness (n=30). Plasma cytokine levels were evaluated with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

IL-1 α , sIL-2R and sIL-6R levels were higher in patient group with bipolar disorder compared to healthy control group. No differences were determined between IL-1 α , IL-2, sIL-2R and sIL-6R levels of unaffected relatives of patients with bipolar disorder and healthy control group. There was no statistically significant difference in IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α levels between groups.

Regardless of clinical phenotype, no immune endophenotype candidates which showed level variance in the same direction in both patients with bipolar disorder and their unaffected first degree relatives were determined. IL-1 α , sIL-2R and sIL-6R levels which were determined higher in the patient group with bipolar disorder compared to healthy control group, were confirmed as cytokine changes related to clinical phenotype. Achieved results might lead other similar researches. There is a need for researches with large samples in which coefficients that affect cytokine levels are highly excluded.

Key words: bipolar disorder, relative, cytokine, endophenotype

8. KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması elkitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001; Duygudurum bozuklukları: 151-191.
2. Işık E. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ed. Işık E. Işık U. Işık Y. Rotatıp. Ankara, 2013; İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar: 325-335.
3. Sadock BJ, Sadock VA. (Çeviri editörleri: H. Aydın, A. Bozkurt). Kaplan & Sadoc Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Kitapevi;2005. s. 174-210.
4. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J. Clin. Psychiatry. 2003; 64: 161-74.
5. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC ve ark. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. J Affect Disord 1994; 31:281-94.
6. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am. J. Psychiatry 2000; 157, 683-694.
7. Van West D, Kenis G, Maes M. Stress and depression: the inflammatory hypothesis. In: Griez E, Faravelli C, Nutt DJ, Zohar J. (eds.). Mood Disorders: Clinical Management and Research Issues. 1st ed. John Wiley & Sons. West Sussex, 2005; 211-228.
8. Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. J Autoimmun. 2006; 27: 71-80.
9. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar disorder: focus on acutely ill patients. J. Affect. Disord. 2006; 90:263-267.
10. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G ve ark. (2007): Immune variations in bipolar disorder: Phasic differences. Bipolar Disord 9:596-602.
11. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders 2007;104:91e5.
12. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, ve ark. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. Journal of Psychiatric Research 2011;45:156e61.
13. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A ve ark. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. Journal of Affective Disorders 2009b;116:214e7.
14. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD ve ark. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. Revista Brasileira de Psiquiatria • vol 33 • n° 3 • set2011.
15. Maes M, Bosmans E, Calabrese J ve ark. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. J Psychiatr Res. 1995; 29:141-52.

16. Wieck A, Grassi-Oliveira R, Rizzo LB ve ark. Pro-inflammatory cytokines and soluble receptors in response to acute psychosocial stress: Differential reactivity in bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 580 (2014) 17–21.
17. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2012;66:193e8.
18. do Prado CH, Rizzo LB, Wieck A, Lopes RP, Teixeira AL, Grassi-Oliveira, R, Bauer ME 2013. Reduced regulatory T cells are associated with higher levels of Th1/TH17 cytokines and activated MAPK in type 1 bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 38,667–676.
19. Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I ve ark. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2011a;45: 1608e16.
20. Cetin T, Guloksuz S, Cetin EA, Gazioglu SB, Deniz G, Oral ET ve ark. Plasma concentrations of soluble cytokine receptors in euthymic bipolar patients with and without subsyndromal symptoms. *BMC Psychiatry* 2012;12:158.
21. Bai YM, Su TP, Tsai S ve ark. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal control. *Bipolar Disord* 2014 Sep 25.
22. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70: 1078e90.
23. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ (2001): Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord* 64:185–193.
24. Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN (2004): Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord* 82:309–313.
25. Knijff EM, Breunis MN, Kupka RW, de Wit HJ, Ruwhof C, Akkerhuis GW ve ark. An imbalance in the production of IL-1 β and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disorders* 2007;9:743e53.
26. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T ve ark. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. 2010; 126:458-62.
27. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA ve ark. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010; DOI 10.1007/s00406-010-0116-z.
28. Kronfol Z, House JD 1988. Immune function in mania. *Biol Psychiatry* 24, 341–343.
29. Merikangas K, Yu K. Genetic epidemiology of bipolar disorder. *Clinical Neuroscience Research*. 2002; 2: 127-141.
30. Shastry BS. Bipolar disorder: an update. *Neurochem Int*. 2005 Mar;46(4):273-9.
31. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol*. 2004 May;150(1-2):116-22.

32. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberger JI Jr, Goldin LR, Bunney WE Jr. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Oct;39(10):1157-67.
33. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal bozuklukların tanısasal ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5), tanı ölçütleri başvuru elkitabından, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013; İkiuçlu (bipolar) ve İlişkili Bozukluklar: 63-91.
34. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG ve ark. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276(4): 293-9.
35. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31(4): 281-94.
36. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M ve ark. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003; 160(5):999-1001.
37. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004; 351(5):476-86.
38. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA ve ark. The longterm natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):530-7.
39. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002;63(2):120-5.
40. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48(6):445-57.
41. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68(2-3):167-81.
42. Sachs GS, Rush AJ. Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals? *J Clin Psychiatry* 2003;64 (6):18-22.
43. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 11. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 337-427.
44. Erdal Işık, Tayfun Uzbay. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Ankara 2008;207-246.
45. Hagop S, Akiskal HS. Duygudurum Bozuklukları. Sadock BJ, Sadock VA (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Volum II, (8th ed) (çev. ed. H Aydın, A Bozkurt). Günes Kitabevi, Ankara. 2007;1559-1717.
46. A Özerdem. İki Uçlu Bozukluğun Etiyopatogenezinde Çağdaş Anlayışımız: Klinikten Moleküler Düzeye Sistematik Bir Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri*. 2007;3(29):11-18.
47. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Franco C, Pacchiarotti I, Vieta E. Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Actas Espanolas de Psiquiatria*. 2010;38(4):223-8.
48. Elkis H, Friedman L, Wise A. Meta-analyses of Studies of Ventricular Enlargement and Cortical Sulcal Prominence in Mood Disorders Comparisons With Controls or Patients With Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(9):735-746.

49. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry*. 1993 Apr 15-May 1;33(8-9):602-9.
50. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1990 Jun 1;27(11):1188-96.
51. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002 Jul 15;52(2):93-100.
52. Benabarre A, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Martín F, Lomeña F. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Apr;39(4):227-34.
53. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain*. 2004 Nov;127(Pt 11):2433-40. Epub 2004 Oct 6.
54. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 1997 Jan 1;41(1):86-106.
55. Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK, Song IC, Oh JS, Hwang J, Kwon J, Kim MJ, Kim M, Renshaw PF. White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Oct;58(5):516-21.
56. Taylor WD, Payne ME, Krishnan KR, Wagner HR, Provenzale JM, Steffens DC, MacFall JR. Evidence of white matter tract disruption in MRI hyperintensities. *Biol Psychiatry*. 2001 Aug 1;50(3):179-83.
57. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, Jarvis K, Strakowski SM. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):322-4.
58. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Schnur DB, Licalzi EM, Tang C, Hof PR. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 1;57(7):733-42.
59. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot JL, Paillère-Martinot ML. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):504-14.
60. Agam G, Shamir A, Shaltiel G, Greenberg ML. Myo-inositol-1-phosphate (MIP) synthase: a possible new target for antibipolar drugs. *Bipolar Disord*. 2002;4 Suppl 1:15-20.
61. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet*. 2009 Feb;25(2):99-105.
62. Alda M. Bipolar disorder: from families to genes. *Can J Psychiatry*. 1997 May; 42(4): 378-87.
63. Hoogendoorn B, Coleman SL, Guy CA, Smith SK, O'Donovan MC, Buckland PR. Functional analysis of polymorphisms in the promoter regions of genes on 22q11. *Hum Mutat*. 2004 Jul;24(1):35-42.

64. Piccardi MP, Ardaı R, Chillotti C, Deleuze JF, Mallet J, Meloni R, Oi A, Severino G, Congiu D, Bayorek M, Del Zompo M. Manic-depressive illness: an association study with the inositol polyphosphate 1-phosphatase and serotonin transporter genes. *Psychiatr Genet.* 2002 Mar;12(1):23-7.
65. Barlas IO. İki uçlu duygudurum bozukluğu hastalarından serotonin taşıyıcı gen çok yapılılığı. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, 2002.
66. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim Y, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, Lander ES. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Brain-derived neurotrophic factor. Mol Psychiatry.* 2002;7(6):579-93.
67. Müller DJ, de Luca V, Sicard T, King N, Strauss J, Kennedy JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder: family-based association study. *Br J Psychiatry.* 2006 Oct;189:317-23.
68. Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D, Karadima G, Daskalopoulou EG, Souery D, Mendlewicz J, Vassilopoulos D, Stefanis CN. Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. *Psychiatr Genet.* 1999 Dec;9(4):189-95.
69. Duffy A, Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Grof E, Joobor R, Ahrens B, Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B, Dvoráková M, Libigerová E, Vojtěchovský M, Zvolský P, Nilsson A, Licht RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Robertson C, Rouleau GA, Alda M. Association and linkage studies of candidate genes involved in GABAergic neurotransmission in lithium-responsive bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2000 Sep;25(4):353-8.
70. Craddock N, Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA ve ark. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet.* 2008 Sep;40(9):1056-8.
71. Green EK, Hamshere M, Forty L, Gordon-Smith K, Fraser C, Russell E, Grozeva D, Kirov G, Holmans P, Moran JL, Purcell S, Sklar P, Owen MJ, O'Donovan MC, Jones L; WTCCC, Jones IR, Craddock N. Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample. *Mol Psychiatry.* 2013 Dec;18(12):1302-7.
72. Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt FA ve ark. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet.* 2011 Mar 11;88(3):372-81.
73. Chen DT, Jiang X, Akula N ve ark. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2013 Feb;18(2):195-205.
74. Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG ve ark. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun.* 2014 Mar 11;5:3339.
75. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment delays in bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry.* 1999; 156: 811-2.
76. Sayar K, Öztürk M, Özer ÖA. Üç olgu nedeniyle ergenlik döneminde bipolar bozukluk. *Van Tıp Dergisi.* 2000; 2: 66-72.
77. Werry JS, McClellan JM. Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder *J.Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1992; 31: 147-50.

78. Li J, McCombs JS, Stimmel GL. Cost of treating bipolar disorder in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *J Affect Disord* 2002;71:131–9.
79. McCombs JS, Thiebaud P, Shi L. Impact of unrecognized bipolar disorders in patients treated with antidepressant medications (abstract). *Value Health* 2003;6:352.
80. Cooke RG, Robb JC, Young LT, Joffe RT. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-ITEM [OCTOBER] Psychiatry 2006 63 short form (SF-20). *J Affect Disord* 1996;39:93–7.
81. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1994:317–63.
82. Matza LS, De Lissovoy G, Sasane R ve ark. The impact of bipolar disorder on work loss. *Drug Benefit Trends* 2004;16:476–81
83. Morselli PL, Elgie R, GAMIAN Europe. GAMIANEurope/ BEAM survey I—global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:265–78.
84. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM ve ark. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999;52:135–44.
85. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1–8.
86. Bowden CL. A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2005;84:117–25.
87. Hirschfeld R, Vornik LA. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65[suppl 15]:5–9.
88. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:804–8.
89. Alagbe, O.O., Evans, D.L., & Miller, A.H. (2008). Nervous, endocrine, and immune system interactions in psychiatry. In S.C. Yudofsky & R.E. Hales (Eds.), *Neuropsychiatry and the Behavioral Neurosciences* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing: 93-133.
90. Deniz G . T, B, NK Hücrelerin Değerlendirilmesinde Pratik Yaklaşımlar, *Güncel Pediatri Dergisi* 2007; 5:103-105.
91. Abbas AK, Lichtman AH. Temel immünoloji, immün sistemin işlev ve bozuklukları. Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 21-39.
92. Camcıoğlu Y, Bağışıklık sistemi ve yetersizlikleri, İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum dizisi no:80, 2013.
93. Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları. *Bilimsel Tıp*, Ankara 2002, s. 821-34.
94. Hakkı B. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. İzmir, Barış Yayınları, 1999, s.81-92.
95. Dusheiko G. Treatment of chronic viral hepatitis: The end of the beginning. *B J Hosp Med* 1994;52:8-11.

96. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB (Eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed., New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 2001, pp. 148-67.
97. Joost JO, Francis WR, Faltynek CR. In *Cytokines*, Stites PD, Terr AL, Parslow TG (eds.). *Basic and Clinical Immunology*, 8th ed. Northwalk, Connecticut, California: Appleton and Lange, 1994.
98. Tuğlu C, Kara S.H, Depresyon, sitokinler ve bağışılık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:142-150
99. Doksat MK. Evrimsel perspektiften depresyon ve sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13:97-108.
100. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci* 2013; 53:52-62.
101. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord* 2012; 136:386-392.
102. Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24:519–525.
103. Doksat K, Savrun M. Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi ile ilgili son gelişmeler. *Yeni Symposium* 2002; 40:90-99.
104. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011; 130:226-238.
105. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998; 49:341-361.
106. Eisenberger NI, Lieberman MD. Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends Cogn Sci* 2004; 8:294-300.
107. Leboyer M, SorecaI ve ve ark. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J.Affective Disord* 2012.141(1),1–10.
108. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2001;25: 767e80.
109. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* 1991;35: 298e306.
110. Eaton, W, Pedersen M, Nielsen P, Mortensen B. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord* 2010.12, 638–646.
111. Bachen E.A, Chesney M.A, Criswell L.A, 2009. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr.Rheum.*61, 822–829.
112. Edwards L.J, Constantinescu C.S, 2004. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort o 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult.Scler.*10,575–581.
113. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA, Drexhage HA, 2007. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. *Eur. Neuropsychopharmacol: JEur.Coll. Neuropsychopharmacol.*17,394–399.

114. Bosetti F, Rintala J, Seemann S, Rosenberger TA, Contreras MA, Rapoport SI, Chang MC. Chronic lithium downregulates cyclooxygenase-2 activity and prostaglandin E2 concentration in rat brain. *Molecular Psychiatry* (2002) 7, 845–850
115. Richard P. Bazinet, Jagadeesh S. Rao, Lisa Chang et al. Chronic Carbamazepine Decreases the Incorporation Rate and Turnover of Arachidonic Acid but Not Docosahexaenoic Acid in Brain Phospholipids of the Unanesthetized Rat: Relevance to Bipolar Disorder. *BIOL PSYCHIATRY* 2006;59:401–407.
116. Neveu PJ, Liege S. Mechanisms of behavioral and neuroendocrine effects of interleukin-1 in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 175–185.
117. Xuan A, Long D, Li J, Ji W, Hong L, Zhang M ve ark. Neuroprotective effects of valproic acid following transient global ischemia in rats. *Life Sciences* 2012;90:463e8
118. Mesquita AR, Correia-Neves M, Roque S ve ark. IL-10 modulates depressive-like behavior. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 89–97.
119. Tonin PT, Valvassori SS, Lopes-Borges J ve ark. Effects of ouabain on cytokine/chemokine levels in an animal model of mania. *Journal of Neuroimmunology* 276 (2014) 236–239.
120. Rao JS, Bazinet RP, Rapoport SI, Lee H-J. Chronic treatment of rats with sodium valproate downregulates frontal cortex NF- κ B DNA binding activity and COX-2 mRNA. *Bipolar Disord* 2007; 9: 513–520.
121. Nahman S, Belmaker RH, Azab AN. Effects of lithium on lipopolysaccharide induced inflammation in rat primary glia cells. *Innate Immunity* 18(3) 447–458.
122. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN ve ark. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Human Psychopharmacology* 2008;23:87e94.
123. Savitz J, Preskorn S, Teague TK, Drevets D, Yates W, Drevets W: Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 \times 2 clinical trial. *BMJ Open* 2012, 2:e000643.
124. Austin M, Yong CJT. Mania associated with infliximab. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(7).
125. Himmerich H., Bartsch S., Hamer H ve ark. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *Journal of Psychiatric Research* 47 (2013) 1751e1759.
126. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM ve ark. Sodium valproate inhibits production of TNF- α and IL-6 and activation of NF- κ B. *Brain Research* 857 _2000. 246–251.
127. Pae CU, Kim JJ ve ark. 2004. Monocyte chemoattractant protein-1 promoter-2518 polymorphism may have an influence on clinical heterogeneity of bipolar I disorder in the Korean population.
128. *Neuropsychobiology* 49(3),111–114. Jun TY, Lee KU, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Han H: Polymorphisms of CTLA-4 gene for bipolar disorder in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:283– 288.
129. Altamura AC, Mundo E ve ark. 2010. The MCP-1 gene (SCYA2) and mood disorders: preliminary results of a case-control association study. *Neuroimmunomodulation* 17(2),126–131.

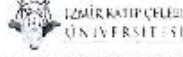
130. Padmos RC, Manon HJ, Hillegers HJ ve ark. A Discriminating Messenger RNA Signature for Bipolar Disorder Formed by an Aberrant Expression of Inflammatory Genes in Monocytes. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):395-407.
131. Drexhage RC, van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Padmos RC, van Beveren N, Cohen D Versnel MA, Nolen WA, Drexhage HA 2010b. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *The international journal of neuropsychopharmacology/official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 1–13.
132. Bezchlibnyk Y.B., Wang J.F. ve ark. Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 2001, 79, 826 ± 834.
133. Hsu J-W, Lirng J-F, Wang S-J, Lin C-L ve ark. Association of thalamic serotonin transporter and interleukin-10 in bipolar I disorder: a SPECT study. *Bipolar Disorders* 2014; 16: 241–248.
134. Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy UB. Levels of TNF- α , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2013; 28: 160–167.
135. Li H, Hong W, Zhang C ve ark. IL-23 and TGF- β 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *Journal of Affective Disorders* 174 (2015) 361–366.
136. Rapaport MH, Gyulai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J Psychiatr Res*. 1999; 33:335–340.
137. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA ve ark. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003; 53:157-65.
138. Bai YM, Su TP, Tsai S ve ark. Comparison of inflammatory cytokine levels among typeI/typeII and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 166(2014) 187–192.
139. Leboyer M, Quintin P, Manivet P. Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1703-1706.
140. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-645.
141. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull* 2007; 33: 893-904.
142. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 551-558.
143. Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in Bipolar Disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114: 391-406.
144. Nurnberger J Jr, Berrettini W, Mendelson W ve ark. Measuring cholinergic sensitivity. I. Arecolin effects in Bipolar patients. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 610-617.
145. Souza VBN, Muir WJ, Wlaker MT ve ark. Auditory P300 eventrelated potentials and neuropsychological performance in Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 300-310.

146. Pierson A, Jouvent R, Quintin P ve ark. Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. *Psychol Med* 2000; 30: 545-555.
147. Zorlu N, Saricicek A, Yalın N, Hıdıroğlu C, Cavusoğlu B, Ada E, Tunca Z, Ozerdem A. Bipolar bozukluk tip I hastalarının kardeşlerinde bozulmuş beyaz cevher bütünlüğü. *Türk Psikiyatri Dergisi* 50. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Kitabı, s.14. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Antalya, 12-16 Kasım 2014.
148. Noga JT, Vldar K, Torrey EF. A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2001 Feb 28;106(1):25-34.
149. Hájek T, Gunde E, Slaney C. Striatal volumes in affected and unaffected relatives of bipolar patients--high-risk study. *J Psychiatr Res.* 2009 Apr;43(7):724-9.
150. Krüger S, Alda M, Young LT. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry.* 2006 Feb;163(2):257-64.
151. Drapier D, Surguladze S, Marshall N. Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biol Psychiatry.* 2008 Sep 15;64(6):513-20.
152. Ellenbogen MA, Young SN, Dean P ve ark. Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major Affective Disorder. *Psychol Med* 1999; 29: 35-46.
153. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I ve ark. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first degree relatives of Bipolar Disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med* 2002; 32: 503-515.
154. Leboyer M, Quintin P, Manivet P. Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1703-1706.
155. Malaspina D, Amador XF, Coleman EA ve ark. Smooth pursuit eye movement abnormality in severe major depression: effects of ECT and clinical recovery. *J Neuropsychiatr* 1994; 6: 36-42.
156. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009 Feb;113(1-2):1-20.
157. Glahn DC, Almasy L, Barguil M. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Feb;67(2):168-77.
158. Akdemir A, Örsel S, Dağ Ğ, ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-9.
159. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA ve ark. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.
160. Xu HM, Wei J, Hemmings GP. Changes of plasma concentrations of interleukin-1 alpha and interleukin-6 with neuroleptic treatment for schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1994 Feb;164(2):251-3.
161. Ebrinç S, Top C, Oncül O, Başoğlu C, Cavaşlı S, Cetin M. Serum interleukin 1 alpha and interleukin 2 levels in patients with schizophrenia. *J Int Med Res.* 2002 May-Jun;30(3):314-7.

162. Ganguli R, Yang Z, Shurin G ve ark. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res.* 1994; 51:1-10.
163. Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996; 20:199-203.
164. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T ve ark. Plasma levels of cytokines and soluble receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res.* 1999; 33:407-418.
165. Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996; 20:199-203.
166. Maes M, Chiavetto LB, Bignotti S, Tura GJB, Pioli R, Boin F. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 119-124.

9. EKLER

Ek1: Etik Kurul Onayı



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Konular No:126	Tarih: 19.09.2012
	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Aynık Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği Doktorlarından Yrd. Doç. Dr. Aybala SARUÇİÇEK, sorumluluğunda yürütülecek olan ve aşağıda bilgileri verilen "Bipolar Bozukluğa olan hastalar ve birinci derece akrabalarında Prönlamotuar ve Antinöflamotuar Sitülin Düzeyleri" adlı araştırma programı kapsamında ilgili kişilerin katılımını gerektiren, sakatlığı ve yaşamları etkileyecek olan ve araştırma programı kapsamında yapılacak olan araştırmalarda gerçekleştirilecek olan etik ve bilimsel süreçlerin bulunmadığını tespit etmiş ve Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile onaylanmıştır. "Klinik Araştırmalar Hakkında Yürürlükte bulunan kapsamlı yasal düzenlemeler kapsamında aynı Türkiye İçişleri Bakanlığı Sağlık Bakanlığı'nın izin alınması gerekmektedir."	

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUNUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yürürlükte İy Klinik Uygulanabilir Kuralları
BASKANIN İSİMİ / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Burhan Nuri DÖNDAR

İsmini/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katılım		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Burhan N. DÖNDAR Başkan	Çocuk Sağlık ve Hast.	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. H. Suzana TÜRK Üst. Doç. Dr. Yrd.	Neuroloji	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Bora KARADAĞ / Raşid	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Mehmet ŞENBER	Oran ve Tıp	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Mehmet ÖZGEN	Kadın Hast. ve Doğ.	Ege Eğitim Hst.	E	K	E	H	E	H	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl SAGÜAN	Nefroloji	İzmir Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. M. İ. KARA	Abdo. Dis. Genel Cerr.	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	
Yrd. Doç. Dr. Feriha ÇELİK KATTA	Biyo. Tıp	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	
Yrd. Doç. Dr. Sibel AYLA ÖKÜLÜ	Göğüs Hast.	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	Katılmadı
Uz. Dr. Mehmet DEMEREL	Neuroloji	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	
Uz. Dr. Ayşe Hanım TOPUZBAŞLI	Çocuk Sağlık	İzmir U. Sağlık Hastanesi	E	K	E	H	E	H	
As. Doç. Dr. GÖMELZÖĞÜLÜ	Acil Tıp	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	
Öğret. Dr. ANIL DİZ	Sivil	İKÇÜTF	E	K	E	H	E	H	

5. Toplantıda Bulunmuştur

Ek 2: Sosyodemografik Bilgi formu

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALAR VE BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA PROİNFLAMATUAR VE ANTİİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sosyodemografik Bilgi Formu

Tarih:

Adı-Soyadı:

Tel:

Cinsiyet:

Doğum tarihi:

Eğitim süresi (yıl olarak):

Medeni durum:

Meslek:

Sosyoekonomik durum (aylık eve giren kazanç):

Kilo:

Boy:

BMI:

Ek 3: Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

[LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZI!...]

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

(Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu'nda, yapılan çalışmayla ilgili tüm tıp terimlerinin yerine, gönüllünün kolayca anlayabileceği şekilde, terim olmayan Türkçe ifadeler kullanılmalıdır)

1.ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Adı: Bipolar Bozukluğu olan hastalar ve birinci derece akrabalarında Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Araştırmanın İçeriği: Sitokinler insanda zararlı uyarılara karşı bir cevap olarak bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan protein ya da glikoprotein yapısında moleküllerdir. Son yıllarda, sitokinlerin beyindeki etkilerinin keşfi ile, beyin bazı işlevleri üzerinde de önemli rol oynadığından söz edilmiştir. Sitokinlerin bağışıklık sistemi üzerine stresör gibi etki ederek, bazı duygudurum bozuklukları ve bunaltı bozukluklarının gelişimine katkıda bulunabilecek bazı nörokimyasal değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir. Literatürde Bipolar bozuklukta sitokinlerin rolü üzerine çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Araştırmanın Amacı: Bu çalışmanın amacı Bipolar bozukluk Tip 1 tanılı hastalar ile hastaların birinci derece akrabalarında ve sağlıklı kontrollerde sitokin düzeylerini karşılaştırmalı olarak incelemektir.

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 12 ay

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 150

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi: Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alınacaktır. Bütün katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildikten ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam verdikten sonra bir klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alınacaktır. Bu değerlendirmede klinik tanıyı doğrulamak üzere "SCID-I yarı yapılandırılmış görüşme formu", yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve hastalık durumu ile ilgili soruların yer aldığı sosyodemografik veri formu, "Young Mani Derecelendirme Ölçeği", "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği" ve "Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği" uygulanacaktır.

Çalışmaya ölçütlerini karşılayan olgulardan değerlendirme sonrasında sabah saat 08.00 ile 09.00 arasında kol ön yüzünden yaklaşık 10 cc kan alınacaktır. Alınan kan örneklerinde biyokimya laboratuvarında kan sitokin düzeylerine bakılacaktır.

2.ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR(LAR):

Bipolar bozukluğun gelişiminde bağışıklık sisteminin oynadığı role açıklık getirmek, hastalığın gelişiminde rol alan etkenlerin açıklanmasına katkıda bulunmaktır.

3.GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin bulunduğu yerde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler araştırmacılar tarafımızca alınacaktır.

4.GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Bu araştırmada uygulanan tedavi ile hastalığım kontrol altına alınabilir ya da araştırma sonucunda elde edilen bilgilerle hastalığımın tanısının konulması sağlanabilir. Ayrıca araştırmanın sonuçları başka insanların yararına kullanılabilir.

5.GEBELİK

Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

6.ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŐİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME

Yukarıdaki araştırmada uygulanacak girişimsel tetkiklerin Bipolar Bozukluk hastalığının ortaya çıkarıcı etkenlerin araştırılmasına yönelik girişimsel tetkikler olduğunun bilincindeyim. Bu çalışma devam ederken almakta olduğum tedaviye devam edebileceğimi ya da tedavimi sürdürmekte olan doktorumun önerdiği alternatif tedavileri uygulayabileceğimi biliyorum. Eğer yukarıdaki çalışmaya katılmayı kabul etmezsem sözü edilen şimdiki ve öteki tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.

7.ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

8.ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

9.ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

10.ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Uzm. Dr. Aybala Sarıçiçek Telefon: 02322444444-1484

Asistan Dr. Erdal Ekinci Telefon:02322444444-2620

11.ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın çalışma ekibi tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

12.GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı / doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13.GİZLİLİK:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14.ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım.

Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Ek 4: Hasta Grubu İçin Bilgi formu

BİPOLAR BOZUKLUKTA PROİNFLAMATUAR VE ANTIİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİ

Hasta grubu İçin Bilgi Formu

Adı-Soyadı:

Cinsiyet:

Klinik tanı (BB-I/BB-II):

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi (yıl olarak):

İlk epizod (mani/depresyon):

Toplam epizod sayısı

Mani:

Hipomani:

Depresyon:

Karma:

Psikotik bulgulu epizod sayısı:

Ötımı süresi (ötımık hastalar için):

Şimdiki epizod süresi :

Şimdiki epizodda psikotik bulgu varlığı:

**Kullanmakta olduğu ilaçlar ve ne süredir kullandıkları:
(psikotrop ve diğerleri)**

Kullanmakta olduğu ilaç kan düzeyleri:

Hastanede yatış sayısı:

Ek fiziksel hastalık:

Ailede psikiyatrik hastalık:

YMRS skoru:

HDE skoru

BPRS skoru:

Ek 5: Birinci Derece Akraba Grubu İçin Bilgi Formu

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALAR VE BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA PROİNFLAMATUAR VE ANTİİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Birinci Derece Akrabalar için Bilgi Formu

Adı-Soyadı: _____

Cinsiyet: _____

Hastayla olan akrabalık durumu: _____

Akrabasının psikiyatrik tanısı: _____

Ek fiziksel hastalık: _____

Kullandığı ilaçlar: _____

Ailede ek psikiyatrik hastalık: _____

Ailede fiziksel hastalık: _____

Alkol tüketimi (birim olarak): _____

Sigara tüketimi: _____

Madde kullanma öyküsü: _____

Kafein tüketimi: _____