

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
SERUM AGOUTİ İLİŞKİLİ PROTEİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Naci PARLAK

EDİRNE-2015

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez araştırmam boyunca katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ'ye, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Okan ÇALIYURT'a Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Ercan ABAY'a, Prof. Dr. Cengiz TUĞLU'ya, Prof. Dr. Erdal VARDAR'a, Yrd. Doç. Dr. Rugül Köse ÇINAR'a, Yrd. Doç. Dr. Bülent SÖNMEZ'e, eşim Dr. Ebru PARLAK'a, araştırmamın yapılması sırasında desteklerini esirgemeyen Aytiben AKSOY'a, Ayşegül AKYEL'e, Prof. Dr. Hakan ERBAŐ'a, Prof. Dr. Necdet SÜT'e ve çalışma arkadaşlarıma, hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen aileme teőekkür ederim. Bu çalışmayı 2014/88 No'lu proje ile destekleyen TÜBAP komisyonuna teőekkür ederim

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
BİPOLAR BOZUKLUK	2
ENERJİ METABOLİZMASI	12
AGOUTİ İLİŞKİLİ PROTEİN	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	26
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	49
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	

KISALTMALAR

- α -MSH** : Alfa-Melanosit Stimüle Edici Hormon
- AgRP** : Agouti Related Protein
- AN** : Anoreksiya Nervosa
- BB** : Bipolar Bozukluk
- DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
- EKT** : Elektrokonvülsif Tedavi
- HAM-D** : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
- ICD** : International Classification of Disease (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması)
- MC** : Melenakortin
- NPY** : Nöropeptid Y
- SCID-I** : Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme)
- VKİ** : Vücut Kitle İndeksi
- YMDÖ** : Young Mani Derecelendirme Ölçeği

GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB) (İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu) yineleyici depresif, manik ve hipomanik ataklarla seyredabilen, iyilik dönemlerinin görüldüğü kronik bir bozukluktur. BB yaşam boyu yaygınlığı %0,4-1,6 arasında değişen, kadın ve erkeklerde eşit oranda gözlenen, genetik özellikleri olan bir hastalık olup sosyal ve mesleki işlevselliği önemli derecede etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü bipolar bozukluğu dünyada en çok işgücü kaybına yol açan 10 hastalıktan biri olarak kabul etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan araştırmalarda BB'nin doğrudan ve dolaylı maliyetleri toplandığında 24 milyar dolara yaklaştığı tahmin edilmektedir. Bu maliyetin önemli bir kısmını BB'ye eşlik eden metabolik hastalıklar ve bu hastalıklarla baş etme yöntemleri oluşturmaktadır. Eski araştırmalarda bipolar bozuklukta enerji metabolizmasının araştırıldığı ve mani döneminde enerji tüketiminin arttığı gözlenmiştir. Enerji metabolizması irdelendiğinde ise Agouti Related Protein (AgRP) ve leptinin bu metabolizmayı düzenleyen iki önemli molekül olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak BB hastaları hastalık dönemlerine ayrılarak kendi içlerinde ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılarak, enerji metabolizması belirteçleri olan AgRP ve leptin düzeyleri araştırılmıştır ve karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

BİPOLAR BOZUKLUK

Tanım

Bipolar bozukluk, yineleyici manik, hipomanik ve depresif atakların görüldüğü ve kişinin ataklar arası dönemlerde ötimik duyguduruma sahip olduğu normal işlevsellik düzeyine dönebildiği kronik gidiş gösteren bir duygudurum bozukluğudur (1).

Tarihçe

Tarihte ilk kez Hipokrat tarafından duygudurum bozukluğu ele alınmış ve biyolojik bir süreçle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Hipokrat, melankoli terimini ortaya atarak depresif duygudurumu safra sıvısı ile ilişkilendirmiştir. Mani terimi ise ilk defa İlyada Destanı'nda geçmiştir. Hipokrat, mani ile melankolinin farklı hastalıklarda görülebileceğini ifade etmiştir. Areteus ise mani ve melankolinin aynı insanda görülebileceğini öne süren ilk kişidir (2). Melankoli ile mani arasında bağlantı olabileceği fikri ilk kez Areteus tarafından ortaya atılmıştır. Mani ve melankolinin birbirlerinin zıttı olan durumlar olduğunu iddia etmiştir (3). Areteus bu fikrin arka planında kişilik özelliklerinin olduğunu ileri sürmüş ve dışa dönük kişilerde mani, içe dönük kişilerde ise melankolinin baskın olarak gözleendiğini savunmuştur (4).

Uzun zaman sonra Jules Falret 'folie circulaire', Jules Baillarger ise 'folie a la double forme' kavramlarıyla duygudurum bozukluklarını yeniden gündeme getirmişlerdir. Falret,

hastalığın döngüsel olabileceğini ortaya atan ilk kişi olmuştur. Tıp anlayışının modernleşmesi ile hastalar daha iyi gözlemlenebilmiş ve 1840 yılında Esquirol, duygudurum bozukluklarının diğer akıl hastalıklarından farkına dikkati çekmiştir (1, 3, 4).

Tanımlayıcı psikiyatrinin öncüsü olan Kraepelin 1895 yılında manik depresif hastalık tanımını ortaya atmıştır. Depresif veya manik atakların gözlenmesi, ara dönemlerde eski normal haline dönebilme ve atakların tekrarlaması hastalığın özelliği sayılmıştır. Kraepelin, "Psychiatry: A Textbook For Students And Physicians" kitabının 6.baskısında manik depresif bozukluğun ilerleyen dönemlerde gerçek demans tablosuna yol açmadığını bildirmiştir. Kraepelin, yine bu kitabında manik depresif bozukluğun çeşitli alt tiplerinin olduğundan bahsetmiştir (5).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1952 yılında American Psychological Association manik depresif reaksiyon terimini kullanmıştır. 1968 yılında hem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders II (DSM II) hem de International Classification of Diseases 8 (ICD 8) 'manik depresif hastalık' tanımından bahsetmiştir (4). 1976 yılında Dunne ve ark.(6), bipolar II bozukluğu tanımlayarak bipolar I den ayırmışlardır. Akiskal ve Pinto (7), 1999' da BB'yi alt tiplerine ayırmışlardır. DSM sınıflandırmasında ise ilk kez 1980 yılında DSM-III ile afektif bozukluklar tanı grubu eklenmiş ve unipolar-bipolar ayrımı yapılmıştır. Afektif bozukluklar terimi Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III'ün gözden geçirilmiş şekli olan DSM III-R'de yerini duygudurum bozukluklarına bırakmış olup DSM-IV ile BB alt tipleri tanımlanmıştır (8). DSM-5'te ise karma dönem tanısı çıkarılmış ve majör depresyon ile BB ayrı başlıklar altında yeniden sınıflandırılmıştır (9).

Tanı

DSM-5, 18 Mayıs 2013 tarihinde yayımlanmış olup Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar üst başlık olarak ele alınmıştır. Bipolar I Bozukluk, Bipolar II Bozukluk, Siklotimik Bozukluk, Maddenin-İlacın Yol Açtığı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İki Uçlu İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmamış İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. Bipolar Bozukluk manik, hipomanik ve depresif atakların görülebildiği, bu ataklar dışında kişinin ötimik duyguduruma sahip olduğu mevsimsel özellikleri olabilen kronisite gösteren bir bozukluktur (9).

DSM-5 manik dönem tanı ölçütleri:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan (iritabl), olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az bir hafta süreyle (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) 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 duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar 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) fikir uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle 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 psikomotor ajitasyon
- (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 fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (9).

DSM-5 hipomanik dönem tanı ölçütleri:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun 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 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 duygudurum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur:

- (1) benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
- (2) uyku gereksiniminde azalma
- (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
- (4) fikir uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle 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 psikomotor ajitasyon
- (7) kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma

C. Bu dönem kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte 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 kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa söz konusu dönem tanım olarak mani dönemidir.

F. Bu dönem bir maddenin fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (9).

Bipolar I Bozukluğu

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (mani dönemi başlığı altında yer alan A-D tanı ölçütleri)

B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer ikiüçlü ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Belirtiniz:

Bunaltılı sıkıntı

Karma özellikler gösteren

Hızlı döngülü

Melankoli özellikleri gösteren

Değişik tür (atipik) özellikleri gösteren

Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren

Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren

Doğum zamanı (peripartum) başlayan

Katatoni ile giden

Mevsimsel örüntü gösteren (9).

Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi

Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığının %0,4-1,6 arasında olduğu bildirilmektedir (10). Toplum araştırmalarında yaygınlık oranı BB tip I için %1, tip II için %1,1 olarak bulunmuştur (11). 1980-1985 yılları arasında ABD’ de yapılan The Epidemiological Catchment Area araştırmasında yaşam boyu BB sıklığı %1,3 olarak bulunmuştur (12). Weissman ve ark.’nın (10) yaptığı çok uluslu bir araştırmada BB sıklığının ülkeler arasında benzer olduğu, cinsiyet ve başlangıç yaşı açısından farklılık teşkil etmediği gösterilmiştir. Avustralya kaynaklı bir araştırmada DSM-IV ölçütlerine göre 12 aylık BB yaygınlığı %0,5 bulunmuştur (13). Hollanda’da yapılan ve 18-64 yaş arası genel toplumda BB sıklığını araştıran araştırmada %1,9’luk oran saptanmıştır. Bu araştırmada 12 aylık yaygınlığı ise %1,1 olarak bulunmuştur (14).

Bipolar bozukluk ile ilgili yapılan araştırmalarda BB olgularının yaklaşık %60’ının yakınmalarının adölesan dönemde başladığı, semptomların başlangıcından tanı ve tedavi aşamasına kadar uzun süre geçtiği belirtilmiştir. Erken başlangıcın pozitif aile öyküsü ve alkol-madde kullanımıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. İlk manik atak ileri yaşlarda sık görülmemektedir (15). Epidemiyolojik araştırmalarda BB ile ilişkili semptomların sıklıkla adölesan çağda görüldüğü, fakat manik atakların 20’li yaşların başında ortaya çıktığı gösterilmiştir (16, 17). Hollanda’da genel popülasyonda yapılan BB araştırmasında ilk manik veya hipomanik atağın ortalama 26,2 yaşında ortaya çıktığı, ilk atağın en sık 18-24 yaş arasında görüldüğü (%40,2) saptanmıştır (14). American Psychological Assosication, tedavi kılavuzunda BB başlangıç yaşının 15-24 yaş arasında zirve yaptığını, tedaviye başvurana kadar 5-10 yıl süre geçtiğini bildirmiştir. 60 yaş üzeri belirti başlangıcı durumunda altta yatan başka tıbbi nedenlerin göz önünde bulundurulması önerilmiştir (18).

Ülkemizde ise BB olgularında başlangıç yaşı ortalaması çeşitli araştırmalarda 23,8-27,7 yaş arasında değişmektedir (19). Bilici ve ark. (20) tüm BB olguları içinde 20 yaş altındaki olguların oranını %1,4, 60 yaş üzerindeki olguların oranını ise %4,6 olarak bulmuşlardır. Kesebir ve ark. (21) ise geç başlangıçlı olguların oranını %13,4 olarak saptamışlardır. Cinsiyetler açısından bakıldığında başlangıç yaşlarında farklılık

saptanmamıştır. Bipolar bozukluğun kadın erkek görülme oranının benzer olduğu gözlenmiştir. Alt tiplere bakacak olursak BB tip II'nin, karma özelliklerin, mevsimselliğin ve hızlı döngülülüğün kadınlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Atak özelliği açısından ise manik ataklar erkeklerde daha sık gözlenirken, depresif ataklar kadınlarda daha sık gözlenmektedir (22). Angst (23), uzun süreli izlem araştırmasında erkeklerde daha çok manik atak, kadınlarda ise daha çok depresif atak görüldüğünü belirtmiştir. Bilici'nin (20) ülkemizde yaptığı araştırmada ilk atak tipi olarak manik dönemin erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlendiği vurgulanmıştır. Manik atak ile beraber karma özelliklerin varlığı kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenmektedir. BB Tip I'in dul ve bekâr bireylerde evlilere göre daha sık görüldüğü, bu durumun hastalığın erken yaşta başlangıcına ve yıkıcı etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (24,25). Bipolar tip I bozukluğun üst sosyoekonomik düzeyde ve yaratıcı kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir(2). Gültekin ve ark.'nın (19) yaptığı 'Türkiye'de Bipolar Bozukluk' adlı araştırmalarında, büyükşehirlerde BB olgularının eğitim yılı görece yüksek iken, orta ölçekli şehirlerde eğitim ortalamasının 5 yıl ve altına inebildiği gözlenmektedir. Evli olma oranı ile çocuk sayılarının BB olgularda sağlıklılara göre daha düşük olduğu ve erken başlangıcın eğitim süresini azaltabileceği belirtilmiştir. Bizim toplumumuzda BB sıklığı kentsel alanda kırsal alana oranla daha yüksek tespit edilmiştir. Yapılan başka bir araştırmada yerleşim yeri BB için yinelemenin yordayıcısı olarak kabul edilmiştir (26).

Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun etiyojisini anlamaya yönelik çeşitli varsayımlar ışığında araştırmalar yapılmış olmasına rağmen henüz bu bozukluğun tam nedeni ortaya konamamıştır. Günümüzde bu bozukluğun etiyojisinin çok etkenli olduğu düşünülmektedir (27). Genetik risk faktörlerine ek olarak kalıtsal olmayan alkol ve madde bağımlılığı, fiziksel ve cinsel kötüye kullanım gibi risk faktörlerinin de BB'ye yol açtığı bildirilmektedir(28).

Genetik etkenler: Bipolar bozukluk karmaşık ve multifaktöriyel bir bozukluk olup ikiz araştırmalarında eş hastalanma oranlarının %60-80 arasında olduğu gösterilmiştir (29). Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında BB görülme riskinin %5-10 arasında olması genetik faktörlerin etkisini desteklemektedir (30). Bipolar bozukluk ile 13q,

22q ve X kromozomundaki serotonin 2C ilişkilendirilip araştırmalar yapılmış olsa da net sonuçlara ulaşılamamıştır (31). Bipolar bozukluğın az ya da çok birden fazla genetik risk faktöründen etkilenebileceği düşünölmektedir. Son zamanlarda CACNA1C, ODZ4 ve NCAN genlerinin genetik ilişkilendirme araştırmalarında BB ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. CACNA1C, günümüzde BB ile en çok ilişkilendirilmiş ve çalışılmış olan gendir (32).

Kindling modeli:Bu modelde anlatılmak istenen ilk manik, hipomanik veya depresif atağın psikososyal stres faktörü ile tetiklenmesi ve bu tetiklenme sonucu beyinde biyokimyasal değişikliklere yol açmasıdır. Bu biyokimyasal değişiklikler zamanla kendi başlarına atakları tetiklemekte ve hastalığın devam etmesine yol açmaktadır (33).

Nöromediyatörler: Bipolar bozuklukta serotonin, noradrenalin, dopamin, asetilkolin, gama amino bütirik asit (GABA), melatonin gibi nöromediyatörlerin etkisinin olabileceği düşünölmüştür. Çeşitli araştırmalarda serotonerjik ve noradrenerjik etkinlikte azalmanın duygudurum bozuklukları için yatkınlığa yol açabileceği gösterilmiştir (23). Kokain ve L-Dopa gibi dopaminerjik sistemi uyaran ilaçlarla manik tabloların görölmesi ve dopaminerjik sistemi baskılayan antipsikotiklerle manik tabloların gerilemesi dopaminin etkisini düşöndürmektedir. Manik dönemde dopaminerjik sistem aktivitesinde artış olduğu bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi araştırmasında gösterilmiştir(34). Asetilkolinin artışı depresyon, azalması ise mani ile ilişkilendirilmiştir. Antidepresan etkisi ile GABA'nın etkinliğinin artması GABA'nın duygudurum üzerindeki etkisini düşöndürmektedir. Glutamat reseptörlerinin blokajı duygudurum kontrolü üzerinde etkilidir (35).

Bipolar bozuklukta sirkadiyen ritim düzensizliklerinin sık görölmesi nedeni ile bu bozukluğın etiyolojisinde bu sistemleri düzenleyen genlerde bozukluk olabileceği fikri ortaya atılmıştır (36). Melatoninin noktürnal salınım düşöklüğü, erkeklerde testosteron düzeylerinde azalma, folikül uyarıcı hormonun bazal düzeylerinde düşöklük ve kortizolün diurnal ritminde bozulmalar BB'de gözlenebilendeğişikliklerdendir(37).

Beyin görüntöleme araştırmaları: Bipolar bozuklukta Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntöleme ile yapılmış yapısal beyin görüntöleme araştırmalarında sağ serebral ventrikül ve amigdala hacminde artış, singulat korteks hacminde ve glial hücrelerde azalma, bazal ganglionda hiperintens lezyon artışı, hipokampal alandaki hücrelerde atrofi ve

yoğunluk azalması tespit edilmiştir (38).

Bipolar Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu

Bipolar bozukluk tanısı koymak çeşitli nedenlerden dolayı güç olabilmektedir. Bipolar bozukluk hastalarının tanısı manik ya da hipomanik atak görülmeden konamayacağı ve bu ataklardan önce sıklıkla depresif ataklar görüldüğü için geç konabilmektedir. Depresyon nedeniyle takipli hastaların %5-10'unun izlemlerde BB tanısı aldıkları düşünülmektedir (39). Hipomanik ataklar normal duygulanım ve davranıştan, manik ataklar ise psikotik belirtili olduğunda birincil psikotik bozukluktan zor ayırt edilebilir (14). Bipolar bozukluk ile ilişkili okul ve iş yeri gibi bazı sorunların duygudurum atakları ile ilişkisi gözden kaçabilmektedir. Hastalar zamanında yardım için başvurmadıklarında tanı gecikebilmektedir (15).

Angst (40),BB'nin yineleyici depresyondan yaklaşık 10 yıl önce başladığını belirtmiştir. Tanısal kayma BB için sık rastlanılan bir durum olup Angst ve Preisig (41), 1995 yılında yayımladıkları prospektif araştırmada depresyondan BB'ye tanısal kaymanın %1 civarında olduğunu belirtmiştir. Coryell ve ark. (42), yine 1995 yılında yayımlanan 381 depresif hastanın izlendiği uzun süreli araştırmada 10 yıllık tanısal kayma oranının %10,2 olduğunu belirtmiştir.

Tek atak sonrası tekrarlama oranları pek çok araştırma için önemli bir araştırma konusu olmuştur. Fleiss ve ark. (43), 1978 yılında yaptıkları plasebo kontrollü araştırmada plasebo grubundaki BB tip I hastalarında 70 haftalık izlem süresince %80 oranında yineleme olduğunu gözlemişlerdir. Çeşitli araştırmalarda BB'deki yineleme oranının tedavi ile daha düşük bulunduğu gösterilmiştir (44-47).

Keller ve ark. (48), 1993 yılında yayımladıkları 5 yıllık prospektif araştırmada manik atağın yineleme riskini %81 olarak saptamıştır. Gitlin ve ark. (18), 1995 yılında BB hastalarının 4,3 yıllık izlemlerinde idame ilaç tedavisine rağmen yineleme oranını %73 gibi yüksek bir düzeyde bulmuştur.

Ataklar arasındaki remisyonda geçen süre açısından bakıldığında, Kraepelin ilk üç (3) atak arasında progresif kısalmalar olduğundan bahsetmiştir. Slater (3) ise, ilk ataklar arasındaki sürenin kısaldığını, atak sayısı arttıkça ilişkiselliğin kaybolduğunu, sonuç olarak her hastanın kendine ait bir ritmi olduğunu belirtmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarda bu konu ile ilgili çelişkili verilere ulaşılsa da yineleme sayısı arttıkça atakların tetiklenme eşiğinin düştüğü ve bunun da koşullanma ve kindling teorisini desteklediği

düşünülmektedir(3).

Dunner ve ark.(49) 11,4 yıllık izlem araştırmalarında yılda ortalama 0,54 atak,Angst ve Preising (41) ise izlem araştırmalarında yılda ortalama 0,37 atak saptamışlardır. Goldberg ve ark.(50)BB hastalarının sadece %41'inin hastalıklarının iyi seyirli olduğunu göstermişlerdir. Gittlin ve ark.(18)ise, lityum koruması altında bile hastalığın seyrinin kötü olabileceğini, depresif atak sayısı arttıka seyrin daha da kötüleştiğini göstermiştir.

Bipolar Bozukluk Tedavisi

Bipolar bozukluk erken yaşlarda başlayan, kronisite gösteren, zaman zaman alevlenmelerle ve hastaneye yatışla seyreden bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütünün en çok işgücü kaybına yol ačan on hastalığından biri olup milyarlarca dolar kayba yol ačabildiđi için üzerinde yoğun araştırmalar yapılıp tedavi hedefleri belirlenmiştir (51). BB her hastada farklı seyredebileceği için tedavi planlanırken bireysel özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi planlanırken atak sıklıklarının azaltılması, iyilik dönemlerinin kalıntı belirtiler olmaksızın daha uzun sürmesi, yatış oranlarının azaltılması, işgücü kaybının engellenmesi, hastalık ve hastalıkta kullanılan ilaçlarla ilişkili komorbid durumların azaltılması ve özkıyım sıklığının azaltılması hedeflenmektedir (52).

Bipolar bozukluğun ilaç tedavisinde duygudurum dengeleyiciler, antipsikotikler, antidepressanlar ve anksiyolitikler kullanılabilir. Ek olarak psikososyal tedaviler, psikoterapiler ve Elektrokonvülsif Tedavi (EKT) gibi somatik tedaviler de uygulanabilir (52).

Duygudurum dengeleyici terimi BB'de görülebilen atak tiplerinden en az birini tedavi edebilen ve kullanıldıklarında BB'nin atak tiplerinden herhangi birini alevlendirmeyen ilaçlar için kullanılmıştır. Bu grupta lityum ile antiepileptik özellik gösteren valproik asit, karbamazepin ve lamotrijin sayılabilir (52).

Lityum, BB tedavisinde altın standart ilaç olarak kabul edilmekte olup hem profilaktik tedavide hem de atakların tedavisinde kullanılmaktadır. Lityumun terapötik aralığı dar olup sık aralıklarla kan düzeyinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Lityum başlandıktan sonra ilk 6 ay boyunca aylık lityum düzeyi ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. İlerleyen zamanlarda kontrol aralıkları uzatılabilir. Lityumun böbrek yetmezliğinde, belirgin sıvı elektrolit dengesizliğinde, kardiyak aritmilerde, gebeliğin özellikle ilk trimesterinde ve ciddi psöriyatik lezyonları olanlarda kullanılmaması önerilmektedir. Elektrokardiyografi ve Tiroid Uyarıcı Hormon düzeylerine düzenli aralıklarla bakılmalıdır (52).

Lityum tedavisi başlandıktan sonra kararlı serum konsantrasyonu olan 0,6-1,2 mEq/litre serum düzeyi sağlanmalıdır (53). Gelenberg ve ark.(54) serum konsantrasyonuna göre BB hastalarını karşılaştırmışlardır. Bu araştırmada serum konsantrasyonu daha yüksek olan (0,8-1 mEq/litre) hastaların belirgin şekilde daha az atak geçirdikleri gözlenmiştir, fakat serum konsantrasyonu yüksek olan grupta atak sıklığı arttıkça etkin lityum düzeyine rağmen koruyuculuğun azaldığı gözlenmiştir. Lityumun kan düzeyinin 1,5 mEq/litre ve üzerinde toksik sınıra ulaştığı kabul edilmektedir. Lityumun manik dönemlerin tedavisinde depresif dönemlerin tedavisine göre daha etkili olduğu bilinmektedir (55). Lityumun sık görülen yan etkilerinden biri de iştah artışı ve kilo alımıdır (56). Lityum kullanımına bağlı guatr ve hipotiroidi görülebilir (57).

Diğer duygudurum dengeleyicisi olan valproik asit ise aynı zamanda antiepileptik etki göstermektedir. Valproik asitin etki mekanizması tam olarak bilinmese de gama amino bütirik asidin etkinliğini artırarak tedavi edici etkisini gösterdiği düşünülmektedir (58). Valproik asit, karaciğer yetmezliği ve kan diskrazilerinde kontrendikedir. Valproik asit kullanımında sedasyon, tremor, gastrointestinal iritasyon, karaciğer işlev bozukluğu, kilo alımı, saç dökülmesi gibi yan etkiler görülebilir. Düşük serum konsantrasyonlarında valproik asidin büyük kısmı proteine bağlı olup etki göstermeyen şekildeyken, serum konsantrasyonu arttıkça serum proteinlerine bağlanma oranları azalmakta ve serbest fraksiyon oranı artmaktadır. Valproik asidin etkisini serbest şekilde iken göstermekte olup serum konsantrasyon artışı ile etkinliği anlamlı olarak artmaktadır. Bu durum aynı zamanda daha fazla yan etkiye neden olabilir (52). Hepatotoksisite riski nedeniyle özellikle ilk 6 ay boyunca karaciğer fonksiyon testleri ve valproik asit düzeyi sık takip edilmelidir. Valproik asidin karma dönemlerde, hızlı döngülükte ve madde kullanım bozukluğu olanlarda lityumdan daha etkili olduğu gösterilmiştir (59).

Karbamazepin ise lityuma yanıtızsız, hızlı döngülü olgularda etkinliği gösterilmiş bir diğer duygudurum dengeleyici olup kemik iliğinde baskılanma, iştahsızlık, ataksi, sedasyon, gastrointestinal sistem semptomları ve dermatolojik yan etkilerinden sorumlu tutulabilir (60, 61).

Lamotrijin özellikle depresif atakların profilaksisindeki etkinliği ile ön plana çıkmaktadır. Lamotrijinin dozu titre edilerek artırılmalı ve özellikle cilt döküntüleri gibi dermatolojik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (62).

Antipsikotikler, daha çok duygudurum dengeleyici monoterapisi ile yeterli etkinlik

sağlanamadığında ya da psikotik özellik varlığında kullanılmaktadır. Olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon ve aripiprazol gibi antipsikotikler antimanik etkinliği sayesinde BB tedavisinde kullanılan ilaçlardandır (55).

Hastalarda ilaç seçimi sırasında yan etki profili göz önünde bulundurulmalıdır. İlaçlarla Nöroleptik Malign Sendrom, ataksi, dizartri, ekstrapiramidal yan etkiler, aritmi, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler gözlenebilmektedir. Özellikle kilo alımı, açlık kan şekerinde bozulma, dislipidemi, bel çevresi artışı gibi yan etkileri nedeniyle metabolik sendrom açısından dikkat edilmesi gerektiği ısrarla vurgulanmaktadır (63).

Antidepresanların manik kaymaya yol açabileceği bilindiğinden BB’de kullanımı sorgulanmaktadır. Bipolar bozukluk hastalarında tek başına antidepresan kullanımı önerilmemektedir, fakat depresif ataklar sırasında duygudurum dengeleyici ile kombine edilerek kullanılabilir (64). Manik kayma riski nedeniyle serotonin noradrenalin gerilim inhibitörü ve trisiklik antidepresanlardan kaçınılması ve daha çok bupropion gibi dopamin üzerinden etki eden antidepresanların kullanılması önerilmektedir (63).

Elektrokonvülsif tedavi, BB’nin tüm dönemlerinde etkili olup özellikle aktif intihar düşüncesi, psikotik belirtileri, gebeliği olanlarda ve tedaviye dirençli olgularda klinisyenin elini güçlendirmesi nedeniyle tercih edilmektedir (65).

Klonazepam başta olmak üzere benzodiazepinler duygudurum dengeleyicilerle birlikte güçlendirme tedavisinde kullanılmaktadır (66).

ENERJİ METABOLİZMASI

Bipolar bozukluk hastalarında hastalığa ve hastalık için kullanılan tedaviye bağlı olarak metabolik yan etkilere klinikte sıkça rastlanmaktadır. Bu hastalarda kilo alımı, bel çevresinde artış, vücut kitle indeksinde artış, glukoz ve lipid metabolizmasında bozulma gözlenmektedir. Yapılan araştırmalarda BB hastalarında metabolik sendrom görülme sıklığının yüksek olduğu belirtilmiştir (67,68). Bipolar bozukluğun manik dönemindeki hastalarda uyku bozukluklarına sık rastlanmaktadır. Uyku süresinde kısalmanın manik atağı tetikleyebildiği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (69,70). Goodwin ve Jamison (71) araştırmalarında uyku kalitesindeki bozulmanın manik atağın durum belirteci ve yakınması olabileceğini belirtmiştir. Uyku süresinde azalma ve uyku kalitesindeki bozulmanın BB’de belirtilerin şiddetini ve klinik seyri olumsuz etkilediği birçok araştırmada gösterilmiştir (69,72,73). Bipolar bozukluk hastalarında uyku sürelerinde kısalmaya rağmen fiziksel aktivite

artışı sık gözlenmektedir. Manik hastalarda sık gözlenen uyku sürelerinde azalma ve fiziksel aktivite artışına tanı ölçütlerinde yer verilmektedir (9). Wehr ve Wirz-Justice (74) araştırmalarında manik hastaları aktigrafi yöntemi ile birkaç gün takip etmiş ve manik semptomların şiddetine paralel olarak motor aktivite düzeylerinin değiştiğini göstermiştir. Wehr ve Wirz-Justice (74) manik hastalarda motor aktivitenin saatlik aktigrafik ölçümleri ile beraber manik belirti derecelendirmesi yapmışlar ve aktivite artışının manik kaymayı gösterme açısından mükemmel bir gösterge olacağını belirtmişlerdir. Wehr ve Wirz-Justice (74) araştırmalarında fiziksel aktivite artışının mani için esas prodromal belirti olabileceğini öne sürmüştür. Akiskal ve Benazzi (20) ise manik hastalar için fiziksel aktivasyonun duygudurum değişikliklerinden bile daha güvenilir bir tanı ölçütü olabileceğini iddia etmiştir. Perry ve ark.'nın (75) yaptıkları araştırmada manik hastaların şizofreni hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek fiziksel aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Fulford ve ark.'nın (76) araştırmalarında BB hastalarının kontrol grubuna göre daha hareketli olduğu ve daha fazla enerji tükettiği gösterilmiştir. Çalıyurt ve Altıay'ın (77) araştırmasında, BB manik hastaların kontrollere göre daha fazla istirahat enerji tüketiminin olduğu gösterilmiştir. Hücresel düzeyde yapılan araştırmalarda ise BB'de mitokondriyal işlev bozukluğu gözlendiği ve bunun enerji metabolizmasında katabolizma lehine bozulmaya yol açtığı belirtilmiştir (78-80). Yapılan araştırmalarda BB'de enerji metabolizmasında gözlenen katabolik değişikliklerin lityum ve valproik asit tedavisi sonrasında normale döndüğu belirtilmiştir (81,82). Antipsikotiklerin uzun süreli kullanımı artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (83). Antipsikotik kullanımına bağlı artmış mortalite riskinin kardiyotoksik etkilerden ve kilo alımından kaynaklandığı düşünölmektedir (84). Yapılan araştırmalarda birçok antipsikotiğin kilo alımına yol açtığı belirtilmiştir. Klozapin ve olanzapin ciddi kilo alımı ile ilişkili iken aripiprazolun ve ziprasidonun kilo alımı yan etkisinin düşük olduğu araştırmalarda belirtilmiştir (85-88). Antipsikotiklerin iştah ve besin alımında artışa yol açarak anabolik etki ile kilo alımına yol açtığı düşünölmektedir (89). Antipsikotiklerin kilo alımı üzerindeki etkisinin kullanılan süre ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (87). Antipsikotiklerin hücresel düzeyde enerji metabolizmasını etkiledikleri yapılan farklı araştırmalarda gösterilmiştir. Antipsikotiklerle ilgili yapılan birçok araştırmada bu ilaçların mitokondride farklı enzimleri etkileyerek işlev bozukluklarına yol açtıkları ve mitokondriyal enzimler üzerindeki bu etkilerin antipsikotik kullanımıyla ilişkili anabolik durumdan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (90-95). Bipolar bozuklukta enerji metabolizmasında gözlenen bu değişiklikleri

serum belirteçleri üzerinden değerlendirdiğimizde ise oreksijenik (iştah açıcı) ve anoreksijenik peptidler dikkat çekmektedir. Son dönemlerde özellikle leptin ve AgRP üzerinde yoğunlaşmaktadır. Araştırmamızda BB manik ataktaki hastalarda gözlenen katabolik enerji dengesini serum belirteçleri üzerinden değerlendirdik. AgRP'nin iştah artışı ve enerji tüketiminde azalmaya yol açarak enerji metabolizmasını anabolizma yönünde değiştirdiği bilindiğinden manik hastalarda gözlenen katabolik tablonun AgRP düzeylerinde düşüşe bağlı olabileceğini öne sürdük. Bu değişikliğin BB manik döneme mi özgü olduğunu yoksa BB hastalığının etyopatogenezinin mi olduğunu anlamak için ötimik dönemdeki hastaların serum AgRP düzeylerini de araştırdık.

Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesi

Termodinamik kanunlara göre enerji yoktan var edilemeyeceği gibi varken yok edilemez ve sadece şekil değiştirebilir. İnsanlar enerjiyi besinler yoluyla alıp günlük işlevleri yerine getirebilmek için kullanmaktadırlar. Enerji düzenlenmesi ise enerji alımını ve tüketimini ayarlayan sistemler üzerinden yapılmaktadır (96).

Vücudumuzda besin alımının miktarını düzenleyen kısa ve uzun zamanlı iki sistem mevcut olup kısa zamanlı düzenleme ile her bir öğünde alınan miktar ayarlanırken esas düzenleyici olan uzun zamanlı sistemle vücuttaki enerji depoları düzenlenmektedir. Evrimsel olarak insan vücudu kilo alımı ve yağ depolanmasını teşvik ederken birkaç mekanizma ile kilo alımı desteklenmektedir. Besin alımını düzenleyen yapılar araştırıldığında karşımıza nükleus traktus solitarius, amigdala, prefrontal korteks, area postrema, nükleus arkuatus ve paraventriküler nükleus çıkmaktadır (96). Ventromedial nükleus tokluk merkezi olarak bilinirken paraventriküler nükleus ise açlık merkezini oluşturmaktadır (97). Açlık merkezi tonik olarak aktif olup ancak besin alımından sonra tokluk merkezinin sinyalleri ile inhibe edilmektedir. Besin alımının kısa zamanlı düzenlenmesinde rol oynayan hipotalamus gastrointestinal sistemden aldığı uyarılar aracılığı ile öğün hacmini ve enerji içeriğini kontrol etmektedir (96).

Besin alımının uzun zamanlı düzenlenmesine baktığımızda ise karşımıza oreksijenik ve anoreksijenik ajanlar çıkmaktadır. Oreksijenik ajanların başında ise Nöropeptid Y(NPY) ile AgRP gelmektedir. Açlık durumunda NPY ve AgRP aynı nöronlardan sentezlenmekte olup besin alımını arttırarak kilo alımını sağlamaktadır (98-99). NPY/AgRP nöronları üçüncü ventrikül yakınlarındaki median eminence bölümünde olup bu bölgedeki pencereli kan beyin

bariyeri sayesinde enerji dengesini kontrol edebilmektedir (100). Anoreksijenik ajanlara baktığımızda ise leptinin etkisi göze çarpmaktadır. Leptin tokluk durumunda yağ dokusundan sentezlenmekte olup AgRP'yi baskılamakta ve iştahı azaltmaktadır (101).

Enerji tüketimi açısından AgRP'nin anabolik etkilerinin olduğu bilinmektedir. AgRP, bu etkilerini hipotalamo-hipofizyer aks üzerinden tiroid salgılatıcı hormon düzeylerini azaltarak gerçekleştirmektedir (102-103). AgRP'nin ayrıca tiroid uyarıcı hormon düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (104). AgRP, leptin ve Alfa-Melanosit Stimüle Edici Hormon (α -MSH) gibi anoreksijenik moleküllerin hipotalamusta tiroid salgılatıcı hormon indükleyici etkisini engelleyerek leptinin ve α -MSH'nin enerji tüketimini arttırıcı etkisini azaltmaktadır (105).

AGOUTİ İLİŞKİLİ PROTEİN

Agouti Related Protein (AgRP), 1997 yılında Ollman ve Shutter (106) tarafından farklı araştırmalarda keşfedilmiş olup Agouti ile yüksek sekans homoloji gösteren hipotalamik bir protein olması sebebiyle bu şekilde adlandırılmıştır. AgRP'nin fizyolojik etkileri ve transkripsiyon paterni nedeniyle enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı iddia edilmiştir. Hipotalamik AgRP'nin obez ve diyabetik farelerde düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (107). AgRP'nin enerji dengesi üzerindeki etkisini α -MSH reseptörleri olan melanokortin (MC) 3 ve 4 reseptörleri üzerine antagonistik etkiyle gerçekleştirdiği düşünülmektedir (106). Hipotalamusta bulunan AgRP sentezleyen nöronların enerji dengesinin düzenlenmesinde ana nöronlardan biri olduğu gösterilmiştir (108). Bu bilgiler ışığında AgRP'nin enerji dengesinin düzenlenmesinde ve obezitenin gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmüştür (106).

İnsan AgRP geni, 16q 22 kromozomda bulunan bir gen olup 4 ekzon içermekte ve 132 aminoasitlik protein kodlamaktadır. Bu 4 ekzondan birinin kodlama fonksiyonu bulunmamaktadır (109). İnsanda AgRP, hipotalamus ve subtalamik çekirdeklerde sentezlenmekte olup eser miktarda adrenal bez, testis, akciğer ve arka kök ganglionlarında da sentezlenebilmektedir (106). Santral sinir sistemi dışındaki dokularda sentezlenen AgRP'nin 5' ekzon içermediği ve periferik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (109).

Agouti Related Protein ile yapılan araştırmalar AgRP'nin α -MSH reseptörlerine antagonistik etkisi üzerine yoğunlaşmıştır. Agouti Related Protein, MC 3, 4 ve 5 reseptörlerine bağlanarak α -MSH'nin bu reseptörlere bağlanmasını inhibe etmekte ve bu şekilde oreksijenik etki göstermektedir (110,111). Agouti Related Protein'nin yapısına

baktığımızda N terminal ucu, C terminal ucu ve ara parçadan oluştuğu görülmektedir. Yapılan araştırmalarda C ve N terminal uçlarının MC reseptörlerine bağlanma özelliklerinin olmadığı gösterilmiştir (106). Fakat bu iki parçanın reseptörlere bağlanamasa bile enerji dengesi üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır(112). Goto ve ark.'nın (112) yaptıkları araştırmada, AgRP parçaları intraserebroventriküler alana ayrı ayrı enjekte edilip etkileri gösterilmiştir. Goto ve ark.'nın araştırmasında sadece C terminal ucunun besin alımını arttırdığı, N terminal uç ve ara parçanın besin alımını etkilemediği gösterilmiştir. Her üç parçanın ayrı ayrı enjeksiyonu ile enerji tüketimi göstergeleri olan oksijen tüketimi ve vücut ısısı azalmıştır. C terminal uç dışındaki parçaların besin alımını arttırmadan, dolayısıyla MC 4 reseptörü ile çapraz reaksiyon gerçekleştirilmeden vücut ağırlığını ve epididimal / mezenterik yağ dokusunu arttırdığı gösterilmiştir. Melanokortin reseptörlerinden bağımsız etki olabileceği düşünülmüş olup AgRP'nin N terminal ucunun bağlanabildiği sindekan-3 ko-reseptörü üzerinde durulmuştur (113).

AgRP'nin hipotalamusta sentezlendiği ve enerji metabolizmasını etkilediği belirlendikten sonra salınımını etkileyen faktörler araştırılmıştır. Birçok hormonun AgRP düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Tokluk hormonları olan leptin ve insülin açlıkla indüklenen AgRP'nin düzeyini azaltmaktadır (114, 115). Beyinde leptin veya insülin reseptörlerinin kaybı AgRP salınımını arttırmaktadır (107, 116). Buradan yola çıkarak bu hormonların AgRP salınımını inhibe ederek iştahı azalttığı söylenebilir (107, 117). Van den Top ve ark.'nın (118) araştırmasında bu hormonların hızlı şekilde membran potansiyelini değiştirdikleri ve AgRP/NPY nöronlarının ateşlenmesini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Leptinin AgRP düzeylerini nasıl düzenlediği bilinmemekle beraber AMP kinaz, PI3K, JAK-STAT ve STAT-3 gibi yollar üzerinden etkili olabileceği ileri sürülmüştür (106). Bağırsak kökenli bir protein olan ghrelin ise leptin ve insülinde farklı olarak AgRP/NPY nöronlarını indükleyerek iştahı stimüle etmekte ve vücut ağırlığını arttırmaktadır (119, 120). Ghrelin, c-fos yolağı üzerinden AgRP nöronlarını indükleyen endojen bir ligand olup farelerle yapılan araştırmalarda AgRP/NPY nöronları tahrip edilenlerde ghreline rağmen kilo artışı olmadığı gözlenmiştir (106). Ghrelinde yoksun farelerde ise AgRP'nin normal düzeylerde olduğu gösterilmiştir (121). Bu bulgular ışığında ghrelinin AgRP salınımının düzenlenmesinde majör etkisinin olmadığı, fakat dışarıdan ghrelin verildiğinde veya ghrelin geni upregüle edildiğinde AgRP düzeylerini arttırdığı ve enerji metabolizmasına etki ettiği anlaşılmaktadır (106). Glukokortikoidler de enerji dengesinde önemli yer teşkil etmektedir. Adrenaektomi

yapılanların AgRP ve NPY'ye duyarlılığı azalırken, α -MSH ve leptine karşı duyarlılığı artmıştır (122-124). Adrenalektominin açlıkla indüklenen AgRP artışını bloke ettiği, dışarıdan glukokortikoid verilmesinin ise AgRP ve NPY düzeylerini arttırarak besin alımını ve vücut ağırlığını etkilediği gösterilmiştir (125, 126). Lu ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmada ayrıca steroidlerin diurnal ritmi ile AgRP'nin diurnal ritminin benzeştiği gösterilmiştir. Adrenalektomi sonrası kortikosteroidlerin eksikliği AgRP'nin diurnal ritmini olumsuz etkilemekte olup, dışarıdan kortikosteroid replasman tedavisi ile bu ritim bozukluğu düzelmektedir. Bütün bu veriler glukokortikoidlerin AgRP ile etkileşimini ve enerji metabolizması üzerindeki etkisini gözler önüne sermektedir (106).

AgRP fizyolojik durumlardan etkilenebilmektedir. Örneğin, gebelikte AgRP düzeyi artmakta ve bu durum gebelikteki iştah artışı ile ilişkilendirilmektedir (127). Ayrıca AgRP düzeyi laktasyon döneminde artmaktadır (128). Prader-Willi Sendromu ve Anoreksiya Nervoza (AN) gibi besin alımının azaldığı hastalıklarda AgRP düzeyi düşük bulunmuştur. Dolayısı ile AgRP'nin hastalıklara bağlı besin alımını düzenlediği söylenebilir (106).

AgRP'nin iştah haricinde diğer fizyolojik sistemleri de etkilediği bilinmektedir. Rhesus maymunlarına intraserebroventriküler insan AgRP enjeksiyonu sonucunda kortizol, Adrenokortikotropik Hormon ve prolaktin salınımı artmıştır (129). Aynı zamanda IL-1 β 'nin adrenokortikotropik hormon düzeylerini arttırıcı etkisine mediyatörlük yapmıştır. Bu bulgular AgRP'nin inflamasyona verilen nöroendokrin yanıtta düzenleyici olduğunu ve obezite ile tip II diabetes mellitus gelişiminde rolü olabileceğini göstermektedir (130). AgRP, aynı zamanda hipotalamo-hipofizyer aksa etki ederek tiroid salgılatıcı hormon salınımını azaltmakta ve böylelikle tiroid uyarıcı hormon ile tiroid hormonlarının düzeyinin düşmesine yol açmaktadır (103). Bu etkisi ile AgRP tiroid hormonları üzerinden enerji tüketim hızını azaltmaktadır.

Hipotalamus dışında AgRP adrenal bezden de salgılanmakta olup AgRP plazma düzeyinin obez erkeklerde ve açlık durumunda arttığı gösterilmiştir (106). Hoggard ve ark. (131) yaptığı bir çalışmada 6 gün besin yoksunluğundan sonra zayıf erkeklerde AgRP düzeylerinde belirgin yükselme, leptin düzeylerinde ise düşüş gözlemiştir. Shen ve ark.'nın (132) yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerde kahvaltıdan 2 saat sonra alınan kanlarda AgRP düzeylerinin belirgin düştüğü gözlenirken kahvaltı yapmayıp 2 saat daha aç kalanlarda AgRP düzeylerinde belirgin artış gösterdiği saptanmıştır. Periferik dokulardan sentezlenen AgRP'nin aktif izoformu kan beyin bariyerini geçmekte ve beyindeki MC reseptörlerine etki edebilmektedir (133). AgRP'nin periferik etkilerinin de santral sinir sistemindeki etkilerinden

farklı olmadığı, adipositler üzerinden yağ asidi ve leptin sentezini etkilediği gösterilmiştir (134-136). AgRP aynı zamanda adrenal bezdeki parakrin rolü ile α -MSH'ın kortikosteronu indüklemeye etkisini bloke etmektedir (137). Bazı araştırmalarda AgRP'nin MC-4 reseptörlerinde ters agonist etkisi olabileceği iddia edilmiştir (138). AgRP'nin α -MSH ve MC-3, MC-4 reseptörlerinden bağımsız olarak enerji metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (139).

İnsanlarda yapılan gen araştırmalarında AgRP genindeki tek nükleotid polimorfizmleri ile obezite ve tip II DM gelişimine direnç arasında ilişki bulunmuştur (106). T alelinde görülebilen bir polimorfizmin yağ oranında azalma ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca tüm diyabetiklerde CC homozigotluğunun saptanması T alelinin koruyucu olabileceğini düşündürmüştür (140). Ala67Thr polimorfizmi, AN ile ilişkili bulunmuştur. Sadece beyazlarda görülen bu polimorfizmin heterozigot olması halinde geç başlangıçlı obeziteye karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir. Bu polimorfizmin yaş ve cinsiyet gözetmeksizin vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, yağ kütlesi ve iç organ yağlanmasındaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(140). +79 G>A mutasyonu da vücut ağırlılığının artmasına ve istirahat metabolizma hızının azalmasına yol açabilir (106).

AgRP ile yapılan bir araştırmada AgRP düzeyi ile adipozite ve vücut kitle indeksi arasında ters ilişki saptanmıştır (142). Ek olarak, AgRP plazma düzeylerinin periferik salınımı gösterebileceği dolayısı ile arkuat nükleusta AgRP'nin salınımını ve etkisini doğrudan göstermiyor olabileceği düşünülmektedir. Bu da AgRP plazma düzeylerinin obezite için bir belirteç olabileceği fikrini şüpheli hale getirmiştir (106).

AgRP'nin kronik aşırı salınımı hiperfajiye dolayısı ile obezite gelişimine yol açmaktadır. Bu kanıtlar enerji dengesinde AgRP'nin önde gelen düzenleyicilerinden olduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmalarda AgRP'den yoksun farelerin yaşam süresinin belirgin olarak uzun olduğu gözlenmiştir. Bu da, AgRP'nin yaşam süresinin belirlenmesinde fizyolojik rolü olabileceği görüşünün ortaya atılmasını sağlamıştır. AgRP'nin enerji dengesinin düzenlenmesinde ve yaşlanmada rolü olmakta ve AgRP düzeyinin düşürülmesi ile daha uzun ve sağlıklı bir yaşamın bizi beklediği düşünülmektedir (106).

Leptin

Leptin, adipositlerden üretilen bir protein olup *ob* geni tarafından kodlanmaktadır. Büyüme Hormonu 4-Helikel Sitokin alt ailesinin üyesi olup reseptörlerinin 5 izoformu

(OBRa, OBRb, OBRc, OBRd, OBRe) bulunmaktadır (143). OBRb hipotalamusta salınmakta olup enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli rol üstlenmektedir (144). OBRb reseptörünün uyarılması Pro-opiomelenakortin (POMC) nöronlarını aktive etmekte ve α -MSH salınımını tetikleyerek tip 4 MC reseptörlerinin aktivasyonu ile besin alımını azaltıp enerji tüketimini arttırmaktadır (145). Leptin, ayrıca iştahı stimüle eden NPY nöronlarını baskılayıcı özellik göstermektedir (143).

Leptinin fizyolojik etkileri arasında iştahın düzenlenmesi, besin alımının inhibisyonu, enerji tüketiminin artırılması, cinsel olgunlaşma ve fertilité, hematopoez, kemik metabolizması ve hipotalamik-hipofizyer-gonadal aksın etkisinin düzenlenmesi gösterilebilir (146-148). Obezlerde zayıflara göre daha yüksek plazma leptin konsantrasyonu gözlenmekte olup bu durum obezlerde vücut yağ dokusunun fazla olması ile açıklanmaktadır (147). Leptinin ayrıca hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (149). Leptin, artmış sempatik aktivasyon, endotelial nitrik oksit ile hücre içi L-arginin sentezinde dengesizlik ve endotelial disfonksiyona bağlı damar tonus değişikliklerine yol açarak arteriyel hipertansiyon patogeneğinde rol oynamaktadır(150-152).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Bu araştırma Nisan 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniğine ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran hastaların The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder'a (SCID) göre değerlendirilmesi sonucunda araştırma ölçütlerine uygun olan hastalarındahil edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Başvuran hastalar DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre psikiyatrik açıdan değerlendirilmiştir. Dahil edilme ve dışlama ölçütleri göz önünde bulundurularak uygun katılımcıların yazılı onamları alınmış ve araştırmaya dahil edilmiştir. Bu araştırma evresi toplam 3 gruptan oluşturulmuştur. İlk grupDSM-IV-TR ölçütlerine göre BB tanısı olup SCID'e göre manik atakta olan ve en az son 2 haftadır herhangi bir ilaç kullanmayan hastalardan oluşturuldu. İkinci grup, BB tanısı olup en az son 6 aydır herhangi bir atak geçirmemiş ötimik durumdaki hastalardan oluşturuldu. Üçüncü grup ise,araştırmanın kontrol grubu olup, bilinen tıbbi bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı katılımcılardan oluşturuldu. Her 3 grubun da psikiyatrik muayeneleri yapılarak katılımcılara Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ile Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulandı. Araştırmaya katılan bireylerin boy ve kiloları ölçülerek Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) hesaplandı. Bu hastalardan kan alınarak serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeyleri değerlendirildi. İlk grubu oluşturan BB manik ataktaki

hastaların en az 4 hafta sonra olmak kaydı ile kontrole gelmeleri istenerek hastalar tekrar değerlendirildi. Manik belirtileri gerileyen ve YMDÖ puanı <7, HAM-D puanı < 8 olan ötimik durumdaki hastaların boy ve kiloları ölçülüp VKİ hesaplanarak bu hastalardan tekrar kan alındı. Böylelikle bu hastaların manik dönemdeki (mani-I) ve 4-8 haftalık tedavi sonrasında (mani-II) serum parametreleri ve aralarındaki ilişki kıyaslandı. Ayrıca tüm katılımcıların sosyodemografik veri formları dolduruldu.

Araştırma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 05.03.2014 tarih ve TÜTF-GOKAEK 2014/37 sayılı protokolle onaylandı (Ek-1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için destek alındı (TÜBAP No:2014/88).

Hastalar, hasta yakınları ve sağlıklı gönüllüler araştırma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' ile yazılı onayları alındı (Ek-2).

Bipolar Bozukluk Manik Dönem Hastalar İçin Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18-65 yaş arası olanlar
2. DSM-IV-TR ölçütlerine göre BB Tip I tanısı alıp manik dönemde olanlar
3. Bilinen ek tıbbi hastalığı olmayanlar
4. DSM-IV-TR ölçütlerine göre ek psikiyatrik bozukluğu olmayanlar
5. Son 2 hafta içinde ilaç kullanmamış olanlar

Bipolar Bozukluk Ötimik Dönem Hastalar İçin Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18-65 yaş arası olanlar
2. DSM-IV-TR ölçütlerine göre BB Tip I tanısı alıp ötimik dönemde olanlar
3. Bilinen ek tıbbi hastalığı olmayanlar
4. DSM-IV-TR ölçütlerine göre ek psikiyatrik bozukluğu olmayanlar

Sağlıklı Gönüllülerden Oluşan Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18-65 yaş arası olanlar
2. Psikiyatrik bozukluğu olmayanlar

3. Bilinen tıbbi hastalığı olmayanlar

Bipolar Bozukluk Manik Dönem Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubu için Araştırmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

1. Gebelik
2. Herhangi bir nedenden dolayı düzenli ilaç kullanımı olanlar
3. Son 2 hafta içinde antiinflamatuvar, analjezik ve antibiyotik gibi ek ilaç kullananlar
4. Son 2 hafta içinde enfeksiyöz hastalık geçirmiş olanlar
5. Son 3 gün içinde alkol almış olmak

Bipolar Bozukluk Ötimik Dönem Hastalar için Araştırmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

1. Gebelik
2. Son 2 hafta içinde antiinflamatuvar, analjezik ve antibiyotik gibi ek ilaç kullananlar
3. Son 2 hafta içinde enfeksiyöz hastalık geçirmiş olanlar
4. Son 3 gün içinde alkol almış olmak

İŞLEM

Bu araştırma prospektif izlem araştırması şeklinde tasarlanarak Nisan 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran 130 BB manik hasta, 136 BB ötimik hasta ve 92 sağlıklı kişinin değerlendirilerek uygun olanların yazılı onamları alınarak gerçekleştirilmiştir. 130 BB manik hasta muayene edilmiş, bunlardan 47 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilmeyen BB manik hastaların nedenlerine bakacak olursak 17 hasta araştırmaya katılmayı kabul etmediği için, 14 hasta son iki hafta içinde ilaç kullanımı olduğu için, 1 hasta lohusa olduğu için, 9 hasta yaş aralığında olmadığı için, 42 hasta ise bilinen ek hastalığı olduğu için araştırmaya alınmadı. 136 BB ötimik hasta muayene edilmiş, bunlardan 35 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Bipolar bozukluk ötimik hastaların araştırmaya dahil edilmeme nedenlerine bakacak olursak, 28 hasta araştırmaya katılmayı kabul etmediği için, 12 hasta yaş aralığında olmadığı için, 7 hasta son 6 ay içinde atak öyküsü

olduğu için, 54 hasta ise bilinen ek hastalığı olduğu için araştırmaya dahil edilmedi. 92 sağlıklı kişi arasından 14 kişi uygun yaş aralığında olmadığı için, 48 kişi araştırmaya katılmayı kabul etmediği için araştırmaya dahil edilmedi. Kalan 30 sağlıklı kişi araştırmaya dahil edildi.

Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formlarında yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, medeni durum, eğitim süresi, meslek, yerleşim yeri, diyet ve egzersiz öyküsü, sigara, alkol ve madde kullanımı, tıbbi hastalık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, BB grubu için hastalığın başlangıç yaşı, ilk atak tipi, ilk tedavi yaşı, geçirilmiş atak sayısı, yatış öyküsü, intihar girişimi ve EKT öyküsü değerlendirildi. Bu formlardaki parametrelerle bulgular arasındaki ilişki incelendi (Ek-3).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

17 soruluk HAM-D doldurularak katılımcıların depresif duygudurumu araştırılmıştır. Bu ölçek klinisyen tarafından doldurulan likert tipi bir ölçek olup sorulardan alınan puanlar toplanarak sonuca ulaşılmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark. (153) tarafından yapılmıştır. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği değerlendirilirken 0-7 puan depresyon yok, 8-12 puan hafif düzeyde depresyon, 13-17 puan orta düzeyde depresyon, 18-29 puan majör depresyon, 30-52 puan ağır majör depresyon olarak değerlendirilmektedir (Ek-4).

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young Mani Derecelendirme Ölçeği tüm hastalara uygulanarak manik semptomların şiddeti değerlendirilmiştir. YMDÖ'nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik araştırması Karadağ ve ark. (154) tarafından yapılmıştır. Toplam 11 sorudan oluşmakta olup, sık görülen manik semptomları sorgulama fırsatı sunmaktadır (Ek-5).

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme

Yarı yapılandırılmış klinik görüşme ölçeği olan SCID, DSM-IV'de yer alan eksen I bozuklukları saptamak için geliştirilmiş olup Türkçe geçerlik ve güvenilirlik araştırması Öztürkçügil ve ark. (155) tarafından yapılmıştır.

Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

AgRP ve kortizolün diurnal ritme sahip oldukları bilinmektedir. Bu bilgi göz önünde bulundurularak araştırmaya katılan kişilerden sabah saatlerinde kan alındı. Ayrıca AgRP düzeyleri açlık durumundan etkilendiği için tüm katılımcılardan sabah aç karnına kan alındı. Sabah 08:00-10:00 saatleri arasında kanlar antekubital venden hemşireler aracılığıyla alındı. Toplam 10 cc alınan kanlar 4 adet biyokimya tüpüne eşit olarak paylaştırılarak en kısa süre içinde Trakya Üniversitesi Merkez Laboratuvarına yönlendirildi. Yine burada en kısa süre içinde kanlar 3500 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Uygun ELISA kitleriyle çalışılana kadar bu serum örnekleri -40 °C' de muhafaza edildi.

Hedeflenen sayıda serum örnekleri toplandıktan sonra uygun ELISA kitleri ile serum AgRP ve serum leptin düzeyleri değerlendirildi. Yine bu ölçümlerle eş zamanlı olarak Trakya Üniversitesi Merkez Laboratuvarında uygun kitlerle serum kolesterol ve serum kortizol düzeyleri ölçüldü.

Sabah aç karnına alınarak serum örnekleri ayrıştırılan ve -40 °C'de saklanan örnekler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ELISA Laboratuvarında çalışıldı. AgRP ölçümü için RayBio® Human AgRP ELISA Catalog#:ELH-AgRP kiti kullanıldı. Tüm örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. Serum örnekleri koruyucu olarak %0,09 sodyum azot içeren tampon sıvı ile 2 kat dilüe edilerek hazırlandı. 5000 pg/ml elde edebilmek için standart AgRP'ye de aynı solüsyondan 400 µl katıldı. 2500 pg/ml standart solüsyon elde edebilmek için 5000 pg/ml lik solüsyondan 300 µl tampon solüsyondan ise 300 µl katıldı. İlk kuyucuğa elde edilen 2500 pg/ml lik bu solüsyon konuldu. Her bir aşamada 1'e 1 oranında dilüe edilerek ilk 7 kuyucuk duplike edilerek oluşturuldu. Son kuyucuğa ise kör olması amacıyla sadece tamponlu sıvı katıldı. Kalan kuyucuklara katılımcılardan alınan serum örnekleri yerleştirildi. Standart ve serum örnekleri hazırlandıktan sonra 2,5 saat oda sıcaklığında inkübasyonları sağlandı. Plakalar yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. İnsan Agrp antikorları 100 µl lik koruyucu sıvı ile karıştırılarak antikor konsantresi elde edildi. Bu konsantre 80 kat dilüe edilerek tüm kuyucuklara 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında 1 saat inkübasyonu sağlandı. Plakalar tekrar yıkandı. 500 kat dilüe edilerek hazırlanan HRP-Streptavidin Solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyonu sağlandı. Plakalar tekrar yıkandı. 100 µl TMB substratı eklenerek karanlık ortamda oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu eklenerek 450 nanometre dalga boyunda ivedilikle ölçümler yapıldı.

Serum leptin düzeylerinin ölçümü için ise DIA *Source* Leptin-EASIA KAP2281 kiti kullanıldı. Kalibratör, kontrol ve örneklerden 50 µl uygun kuyucuklara yerleştirildi. Tüm kuyucuklara 100 µl Anti Leptin HRP konjugatı ve 50 µl inkübasyon tamponu eklendi. 2 saat boyunca oda sıcaklığında 700 RPM devirde çalkalandı. Kuyucuklardan sıvı kısmı aspire edildi, 4 kez yıkandı, yıkamadan sonraki 15 dk içinde tüm kuyucuklara 100 µl Kromojenik solüsyon eklendi. 700 RPM devirde 30 dk oda sıcaklığında inkübasyonu sağlandı. 200 µl stop solüsyonu ile yıkanıp 450 nanometre dalga boyunda ivedilikle ölçümler yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Katılımcılardan elde edilen veriler gözden geçirilip dijital ortama aktarıldı. Olası hataları önlemek amacıyla veriler dijital ortama aktarıldıktan sonra tekrar kontrol edildi. SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Verilerin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları, standart hataları ve ortanca değerleri analiz edildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi uygulandı. Araştırma verilerimizin normal dağılıma uymadığı gözlemlendi. Normal dağılıma uymayan iki grubun karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığını araştırmak için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılığa neden olan grubun tespiti için Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Araştırma verilerimiz normal dağılıma uymadığı için ilişki analizinde Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson χ^2 testi (ki-kare testi) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Balkan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Polikliniğine ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Nisan 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edilmiştir. Araştırma şartlarına uygun olacak şekilde mani grubundan 47, ötimi grubundan 35 ve kontrol grubundan 30 olmak üzere toplam 112 kişi dahil edildi. Katılımcıların cinsiyeti açısından bakıldığında 50 kadından (%44,6), 62 erkekten (%55,4) oluştuğu gözlemlendi (Tablo 1). Araştırmayı oluşturan grupları sosyodemografik veriler açısından kıyasladığımızda, mani grubunun yaş ortalaması $33,4\pm 8,8$, ötimi grubunun yaş ortalaması $38\pm 9,7$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $35,6\pm 9,7$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,087$). Eğitim yılları açısından bakıldığında ise mani grubunda eğitim süresi $10,2\pm 3,8$ yıl, ötimi grubunun eğitim süresi $10,5\pm 3,7$ yıl, kontrol grubunun eğitim süresi ise ortalama $13\pm 3,7$ yıl olarak saptandı. Eğitim süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,008$) bu farklılık kontrol grubundan kaynaklanmaktaydı. Kontrol grubunun eğitim süresinin hem mani grubundan ($p=0,010$) hem de ötimi grubundan ($p=0,039$) yüksek olduğu saptanmıştır.

Katılımcıları cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde ise araştırmaya toplam 50 kadının 62 erkeğin alındığını gözledik. Tablo 1 de ise gruplarda katılımcıların cinsiyet dağılımı gösterilmiştir. Ötimi grubunda kadınların, diğer gruplarda ve toplamda ise erkeklerin

ağırlıkta olduğu gözlenirse de bu farklılık gruplar arasında istatistiksel anlamlılık sergilememekteydi (p=0,607).

Tablo 1. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Kontrol (n)	Mani (n)	Ötimi (n)	Toplam (n)	p*
Kadın	12	20	18	50	0,607
Erkek	18	27	17	62	
Toplam	30	47	35	112	

Pearson ki-kare testi *p<0,05

Katılımcıları medeni durumları açısından değerlendirdiğimizde ise 58 kişinin evli (%51,8), 48 kişinin bekâr (%42,9) ve 6 kişinin dul (%5,4) olduğu gözlemlendi. Mani grubunda bekârların, diğer gruplarda ve toplamda ise evlilerin çoğunluğu oluşturduğu gözlenirse de gruplar arasında medeni durum açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,116).

Yaşam yeri açısından değerlendirdiğimizde ise katılımcıların her üç grupta da büyük oranda kentte yaşadığı, toplamda ise 91 kişinin kentte (%81,3), 21 kişinin ise köyde (%18,8) yaşadığı saptanmıştır. Bu dağılım gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,140).

Sigara içiciliği açısından baktığımızda ise 58 kişi (%51,8) sigara içtiğini belirtirken 54 kişi (%48,2) sigara içmediğini belirtmiştir. Tablo 2 deise her üç grupta sigara içiciliği gösterilmiştir. Bu tablodan mani grubunda sigara içicilik oranının %63,8 ile en yüksek olduğu, sağlıklı grupta ise %40 ile en düşük orana sahip olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında sigara içiciliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,086).

Tablo 2. Gruplara göre sigara içiciliği

		Gruplar				
		Mani (n)	Ötimi (n)	Kontrol (n)	Toplam (n)	p*
Sigara	Evet	30 (%63,8)	16 (%45,7)	12 (%40)	58(%51,8)	0,086
	Hayır	17 (%36,2)	19 (%54,3)	18 (%60)	54 (%48,2)	
Toplam		47 (%100)	35(%100)	30(%100)	112(%100)	

Pearson ki-kare testi *p<0,05

Grupların alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığı Tablo 3’de 21 kişi (%18,8) ara sıra alkol kullandığını belirtirken, 91 kişi (%81,3) ise hiç alkol kullanmadığını belirtmiştir. Mani grubundaki hastaların %17’si, ötimi grubundaki hastaların % 8,6’sı ve kontrol grubundaki kişilerin %33’ü alkol kullandığını belirtmiştir. Bu dağılım gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmuştur (p=0,036).

Tablo 3. Gruplara göre alkol kullanımı

		Gruplar				
		Mani (n)	Ötimi (n)	Kontrol (n)	Toplam (n)	p*
Alkol	Evet	8 (%17)	3 (%8,6)	10 (%33,3)	21 (%18,8)	0,036
	Hayır	39 (%83)	32 (%91,4)	20 (%66,7)	91 (%81,3)	
Toplam		47(%100)	35(%100)	30(%100)	112(%100)	

Pearson ki-kare testi *p<0,05

Mani grubu ilk atak olup olmamasına göre değerlendirildiğinde araştırmaya katılanlardan 10 kişinin (%21,3) ilk atağını geçirdiği, 37 kişinin (%78,7) ise geçmişinde başka atak öyküsünün olduğu saptandı.

Hastalar ilk ataklarının tipine göre de değerlendirildi. 82 hastadan 49’unun (%59,8) ilk atağının mani, 29’unun (%35,4) ilk atağının depresyon, 4’ünün (%4,9) ise ilk atağının hipomani olduğu öğrenildi (Tablo 4). Her iki gruptaki katılımcıların da ilk atağının ağırlıklı olarak mani şeklinde olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında ilk atak tipi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,797).

Tablo 4. Gruplara göre ilk atak tipi

		Gruplar				
		Mani (n)	Ötimi (n)	Toplam (n)	p*	
İlk Atak Tipi	Mani	27(%57,4)	22(%62,9)	49 (%59,8)	0,797	
	Depresyon	18(%38,3)	11(%31,4)	29 (%35,4)		
	Hipomani	2(%4,3)	2(%5,7)	4 (%4,9)		
Toplam		47(%100)	35(%100)	82(%100)		

Pearson ki-kare testi *p<0,05

Araştırmaya katılan katılımcıların ailelerinde duygudurum bozukluğu öyküsünün olup olmadığı değerlendirilmiştir. Toplamda 44 katılımcının (%39,3) ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü varken 68 katılımcının (%60,7) ailesinde duygudurum bozukluğu

öyküsünün olmadığı saptandı. Aile öyküsünün mani grubunda %54,5, ötimi grubunda %36,4, kontrol grubunda ise %9,1 oranında var olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında aile öyküsü anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,003).

İntihar öyküsü açısından bakarsak toplam 10 kişinin intihar öyküsünün olduğu, 102 kişinin ise intihar öyküsünün olmadığı saptanmıştır. Mani grubunda %14,9, ötimi grubunda ise %8,6 oranında intihar öyküsünün olduğu saptanırken, kontrol grubunda intihar öyküsünün olmadığı gözlenmiştir. Gruplar arasında intihar öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,082).

Elektrokonvülsif tedavi öyküsü açısından bakarsak 12 kişinin EKT öyküsünün olduğu, 100 kişinin EKT öyküsünün olmadığı gözlendi. Mani grubunda bu oran %19,1 iken, ötimi grubunda %8,6 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda EKT öyküsü bulunmamaktadır. Gruplar arasında EKT öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,026).

Vücut kitle indeksi hesaplanarak grupların median değerlerine bakıldığında ise mani grubunda 24,56 kg/m², ötimi grubunda 26,29 kg/m², kontrol grubunda 24,65 kg/m², tüm katılımcılar açısından bakıldığında ise 24,98 kg/m² olarak saptanmıştır. Tablo 5’de ise grupların VKİ açısından ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Gruplara göre vücut kitle indeksi

Gruplar	n	VKİ ortalama±ss (kg/m ²)	p*
Mani Grubu	47	24,91±4,02	0,117
Ötimi Grubu	35	26,32±3,65	
Kontrol Grubu	30	24,61±2,90	
Toplam	112	25,27±3,68	

Pearson ki-kare testi *p<0,05

VKİ: Vücut kitle indeksi.

Bipolar bozukluk başlangıç yaşı açısından bakıldığında ise mani grubunun ortalama değeri 25,43±7,18 yaş; ötimi grubunun ise 27,69±8,62 yaş olarak belirlenmiştir. Bipolar bozukluk başlangıç yaşı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,360). Bipolar bozukluk hastalarına ilk tedavi yaşı açısından bakıldığında ise mani grubunun ortalama değeri 26,26±7,46 yaş, ötimi grubunun ise 27,69±8,62 yaş olarak belirlenmiştir. Bipolar bozukluk hastalarının ilk tedavi yaşı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,686). Young Mani Derecelendirme Ölçeği skorları açısından bakıldığında ise mani grubunda ölçek skor ortalaması başlangıçta 32,91±9,37 iken 4-8

haftalık tedavi sonrasında bu hastaların YMDÖ puanları $2,08 \pm 1,78$ olarak bulunmuştur. Ötimi grubunda ise YMDÖ puanları $0,69 \pm 1,13$ puan olarak saptanmıştır.

Bu araştırmamızda uygun şekilde ölçümlerini yaptığımız serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerini gruplar arasında kıyasladık. Teknik nedenlerden ötürü 4 katılımcının AgRP, 1 katılımcının ise kortizol düzeyi ölçülemedi. Bulgularımız normal dağılıma uymadığı için non-parametrik testlerden ve median değerlerinden yararlanıldı. Grupların serum AgRP düzeylerinin median değerlerine bakıldığında ise mani grubunda 5,89 pg/mL; ötimi grubunda 9,39 pg/ml; kontrol grubunda 9,22 pg/ml olarak saptandı. Grupların leptin düzeylerinin median değerlerine bakıldığında ise mani grubunda 2,21 µg/dl; ötimi grubunda 5,23 µg/dl; kontrol grubunda 2,66 µg/dl olarak saptanmıştır. Grupların kolesterol düzeylerinin median değerlerine bakıldığında ise mani grubunda 167 mg/dl; ötimi grubunda 182 mg/dl; kontrol grubunda 182,5 mg/dl olarak saptanmıştır. Grupların kortizol düzeylerinin median değerlerine bakıldığında ise mani grubunda 15,39 nmol/l; ötimi grubunda 14,31 nmol/l; kontrol grubunda 18,56 nmol/l olarak saptanmıştır. Serum AgRP, leptin ve kolesteroldüzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanırken, serum kortizoldüzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

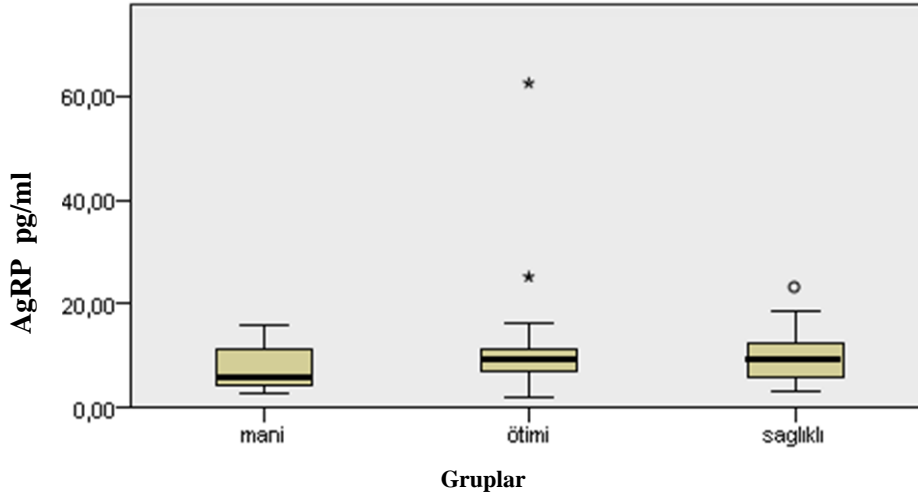
Tablo 6. Gruplar arası serum AgRP, leptin, kolesterol, kortizol düzeylerinin kıyaslanması

	Gruplar	n	ortanca değerleri	p*	χ^2 değeri
AgRP	Mani	47	5,89	0,017	8,172
	Ötimi	32	9,39		
	Kontrol	29	9,22		
	Toplam	108	8,80		
Leptin	Mani	47	2,21	0,036	6,673
	Ötimi	35	5,23		
	Kontrol	30	2,66		
	Toplam	112	2,74		
Kolesterol	Mani	47	167	0,019	7,926
	Ötimi	35	182		
	Kontrol	30	182,5		
	Toplam	112	176,5		
Kortizol	Mani	47	15,39	0,138	3,967
	Ötimi	34	14,31		
	Kontrol	30	18,56		
	Toplam	111	15,52		

Kruskal Wallis *p<0,05

AgRP: Agouti Related Protein.

AgRP'nin her grup için dağılımı Şekil-1 de gösterilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,017).



Şekil-1. AgRP düzeylerinin gruplar arası dağılımı

AgRP için en düşük değer 2.18 pg/ml, en yüksek değer 62,38 pg/ml olup aritmetik ortalaması 9,29 pg/ml, standart sapması 6,77 olarak saptanmıştır.

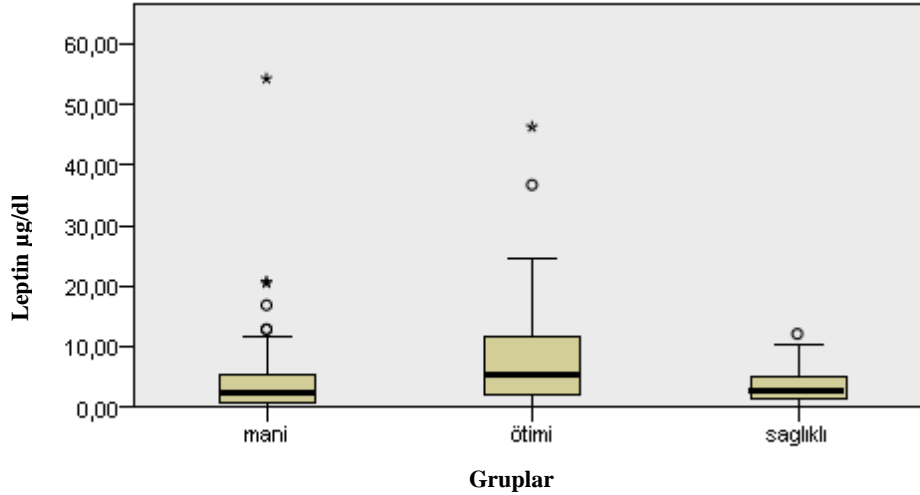
Tablo 7’de ise her üç araştırma grubunun verileri kendi aralarında kıyaslanmış olup mani-kontrol ve mani-ötimi grupları arasında anlamlı farklılık olduğu, kontrol-ötimi grupları kıyaslandığında ise farklılık saptanmadığı gözlenmiştir. Mani grubunun AgRP değerlerinin hem kontrol hem de ötimi grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bu tabloda gösterilmiştir.

Tablo 7. AgRP düzeylerinin gruplar arası ikili karşılaştırılması

	Gruplar	Ortanca değerleri	p*
Mani-Ötimi	Mani	5,89	0,024
	Ötimi	9,39	
Mani-Kontrol	Mani	5,89	0,012
	Kontrol	9,22	
Kontrol-Ötimi	Kontrol	9,22	0,870
	Ötimi	9,39	

Mann Whitney U *p<0,05

Leptinin her grup için dağılımı Şekil-2 de gösterilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,036).



Şekil 2. Leptin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Leptin için en düşük değer 0,12 µg/dl, en yüksek değer 54,15 µg/dl olup aritmetik ortalaması 5,80 µg/dl, standart sapması 8,41 olarak saptanmıştır.

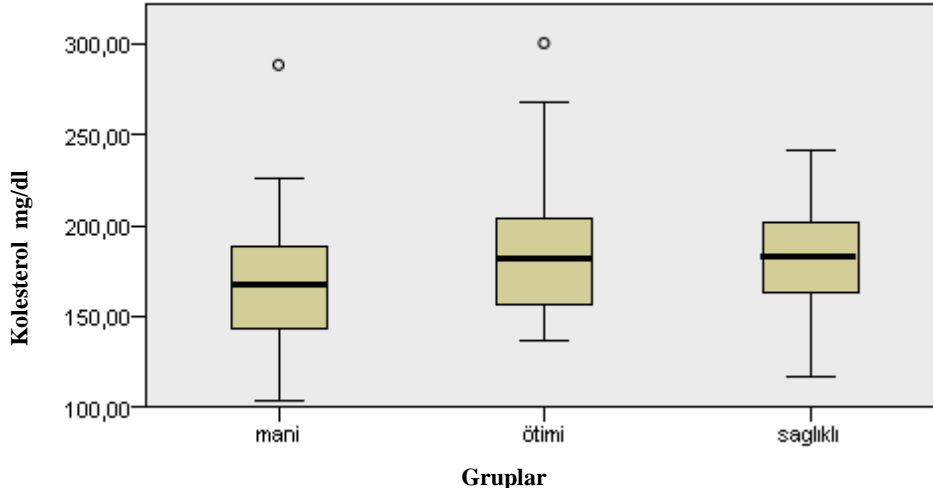
Tablo 8’de ise her üç araştırma grubunun leptin verileri kendi aralarında kıyaslanmış olup mani-ötimi grupları arasında anlamlı farklılık olduğu, mani-kontrol ve ötimi-kontrol grupları arasındaki kıyaslamada ise anlamlı farklılık saptanmadığı gözlenmiştir. Mani grubunda leptin düzeylerinin ötimi grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (p=0,012).

Tablo 8. Leptin düzeylerinin gruplar arası ikili karşılaştırılması

	Gruplar	ortanca değerleri	p*
Mani-Kontrol	Mani	2,21	0,597
	Kontrol	2,66	
Mani- Ötimi	Mani	2,21	0,012
	Ötimi	5,23	
Kontrol-Ötimi	Kontrol	2,66	0,077
	Ötimi	5,23	

Mann Whitney U *p<0,05

Kolesterolün her grup için dağılımı Şekil-3 de gösterilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,019).



Şekil 3. Kolesterol düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Kolesterol için en düşük değer 103 mg/dl, en yüksek değer 300 mg/dl olup aritmetik ortalaması 177,53 mg/dl, standart sapması 33,93 olarak saptanmıştır.

Tablo 9'daise her üç araştırma grubunun kolesterol verileri kendi aralarında kıyaslanmış olup mani-ötimi ve mani-kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olduğu, ötimi-kontrol grupları arasındaki kıyaslamada ise anlamlı farklılık saptanmadığı gözlenmiştir. Mani grubunda kolesterol düzeylerinin $p=0,020$ değeri ile ötimi grubuna göre, $p=0,016$ değeri ile de kontrol grubuna daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir.

Tablo 9. Kolesterol düzeylerinin gruplar arası ikili karşılaştırılması

	Gruplar	ortanca değerleri	p*
Mani-Ötimi	Mani	167	0,020
	Ötimi	182	
Mani-Kontrol	Mani	167	0,016
	Kontrol	182,5	
Ötimi-Kontrol	Ötimi	182	0,860
	Kontrol	182,5	

Mann Whitney U * $p<0,05$

Kortizol için yapılan istatistiksel analizlerde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadığı ($p=0,138$) gözlenmiştir (Tablo 6).

Biz bu çalışmada mani grubundaki hastaların tedavi sonrası dönemlerindeserum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerinin nasıl değişeceğini, aynı hasta için

serumAgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeyleri arasında farklılık olup olmayacağını araştırdık. Mani grubundaki 47 hastanın takibi yapılarak yaklaşık 4-8 hafta sonra YMDÖ <7 puan ve Ham-D <8 puan olan hastalardan ikinci defa (mani-II) kan alınıp serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeyi bakılması planlanmıştır. 11 hasta poliklinik kontrollerine devam etmediği için tedavi sonrası serumAgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerini değerlendiremedik. Poliklinik kontrollerine devam eden 36 hastanın yaklaşık 4-8 hafta sonraki değerlendirmelerinde hepsinin YMDÖ <7 puan ve Ham-D< 8 puan olduğu saptanarak ötimik dönemdeki serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerine bakılmıştır. Böylelikle 36 hastanın mani dönemindeki ve 4-8 haftalık tedavi sonrası dönemdeki serumAgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerini kıyasladık. YMDÖ, AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerinin aynı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası dönemde kıyaslaması yapıldığında tüm hastalarda YMDÖ puanlarının azaldığı ve median değerinin 4-8 haftada 32,91 puandan 2,08 puana düşüş gösterdiği gözlenmiştir. 28hastanın (%77,8) kolesterol değeri artarken 8 hastanın (%22,2) değerinde düşüş gözlenmiştir. AgRP düzeylerinin 18 hastada(%50) azaldığı, 16 hastada (%44,4) arttığı, 2 hastada (%5,6) ise değişmediği gözlenmiştir. Leptin düzeylerinin 24 hastada (%66,7) artarken 7 hastada (%19,4) azaldığı, 5 hastada (%13,9) ise değişmediği, kortizolün ise 17 hastada (%48,6) azalıp, 18 hastada (%51,4) arttığı gözlenmiştir. Bu değişimlerin istatistiksel analizi yapıldığında ise kolesterol (p=0,001) ve leptin (p=0,000) düzeylerinin anlamlı artış gösterdiği, YMDÖ puanlarının (p=0,000) ise anlamlı azaldığı gözlenmiştir. Kortizol (p=0,658) ve AgRP (p=0,884) için ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Mani grubundaki hastaların manik ve ötimik dönemlerdeki serum düzeylerinin kıyaslanması

	Mani-I		Mani-II		p*
	n	ortanca değerleri	n	ortanca değerleri	
AgRP	47	5,89	36	5,61	0,884
Leptin	47	2,21	36	4,74	0,000
Kolesterol	47	167	36	190	0,001
Kortizol	47	15,39	35	16,40	0,658

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi *p<0,05

Mani-I: Mani grubundaki hastaların manik dönemde alınan kanları **Mani-II:** Mani grubundaki hastaların yaklaşık 4-8 hafta sonra ötimik dönemlerinde alınan kanları

Araştırmamızda serum düzeylerinin birbirleriyle ilişkilerini de değerlendirdik. Mani grubundaki hastaların manik dönemdeki serum düzeyleri ile 4-8 hafta sonraki serum düzeylerini (mani-II) kıyasladığımızda, her iki örnekteki AgRP ($r=0,338$; $p=0,044$), leptin ($r=0,721$; $p=0,000$) ve kolesterol ($r=0,464$; $p=0,004$) düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Kortizol ($r=0,229$; $p=0,186$) açısından ise anlamlı ilişki saptanmadı.

AgRP düzeyleri ile kortizol düzeyleri arasında pozitif anlamlı ilişki ötimi ($r=0,389$, $p=0,031$) ve kontrol ($r=0,373$, $p=0,046$) grubunda gözlenirken mani grubunda ilişki saptanmadı. AgRP aynı zamanda kolesterol ile kontrol ($r=-0,396$, $p=0,033$) grubunda negatif ilişkili iken diğer gruplarda ilişki saptanmadı. Leptin düzeyi kolesterol ($r=0,305$, $p=0,037$) ve kortizol ($r=0,355$, $p=0,014$) ile mani grubunda pozitif ilişkili iken ötimi ve kontrol grubunda herhangi bir ilişki saptanmadı. Araştırmamızda hiçbir grupta AgRP düzeyleriyle leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Araştırmamızda VKİ ile serum düzeylerinin ilişkisini Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirdik. VKİ, AgRP düzeyleri ile mani grubunda negatif ilişkili ($r=-0,297$; $p=0,042$) iken ötimi ve kontrol grubunda ilişki saptanmamıştır. VKİ ile leptin düzeyleri arasında sadece mani grubunda ($r=0,404$; $p=0,005$) pozitif ilişki saptanmış olup diğer gruplarda ilişki saptanmamıştır.

Bu araştırmada aynı zamanda sosyodemografik verilerde yer verdiğimiz yaş, cinsiyet, kilo, VKİ, sigara ve alkol içiciliğinin AgRP düzeyleriyle ilişkisini de regresyon analiziyle araştırdık. Mani grubunun ANOVA ile yapılan istatistiksel analizinde sadece sigara içiciliği ile AgRP arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ötimi grubunda ise hiçbir değişkenle AgRP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda da mani grubunda olduğu gibi sadece sigara içiciliği ile AgRP arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sigara içiciliğinin gruplarda serum düzeylerini nasıl etkilediğine baktığımızda ise mani grubunda AgRP düzeyleri içicilerde anlamlı düşük çıkmıştır ($p=0,032$). Mani grubunda sigara içicilerinin AgRP düzeylerinin median değeri 5,32 pg/ml, sigara içmeyenlerin median değeri ise 7,62 pg/ml olarak saptanmıştır. Ötimi ($p=0,357$) ve kontrol ($p=0,357$) grubunda ise sigara içenler ve içmeyenler arasında AgRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her üç grupta da sigara içiciliğinin leptin, kolesterol ve kortizol düzeyleri açısından anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir.

Alkolün serum düzeylerini nasıl etkilediğine baktığımızda ise her üç grupta da alkol kullananların serum düzeylerinin alkol kullanmayanlarla benzer düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Cinsiyet açısından bakıldığında ise leptin değerlerinde cinsiyete göre belirgin farklılık olduğu gözlenmiştir. Her üç grupta da leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre yüksek bulunmuştur(p=0,000). Mani grubunda kadınlarda leptinin median değeri 7,07 µg/dl iken erkeklerde bu değer 1,14 µg/dl saptanmıştır. Ötimi grubunda kadınlarda leptinin median değeri 11,10 µg/dl iken erkeklerde bu değer 1,90 µg/dl saptanmıştır. Kontrol grubunda da leptinin median değeri kadınlarda 5,23 µg/dl iken erkeklerde 2,09 µg/dl saptanmıştır. Kortizol düzeyi de mani grubunda kadınlarda erkeklere göre yüksek bulunmuştur (p=0,015). Kortizol düzeyinin mani grubunda kadınlarda median değeri 18 nmol/l iken erkeklerde 13,04 nmol/l olarak saptanmıştır. Kortizol düzeylerinin ötimi (p=0,746) ve kontrol (p=0,545) grubunda cinsiyete göre farklılık göstermediği saptanmıştır. AgRP ve kolesterol düzeyleri açısından cinsiyete göre her üç grupta da anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Cinsiyete göre serum AgRP, leptin, kolesterol, kortizol düzeylerinin kıyaslanması

	Mani			Ötimi			Kontrol		
	Kadın	Erkek	p*	Kadın	Erkek	p*	Kadın	Erkek	p*
AgRP	6,03	5,89	0,889	9,21	10,05	0,539	7,78	9,89	0,347
Leptin	7,07	1,14	0,000	11,1	1,9	0,000	5,23	2,09	0,000
Kolesterol	174,5	158	0,087	185	167	0,232	181,5	182,5	0,884
Kortizol	18	13,04	0,015	14,42	14,02	0,746	19,22	17,89	0,545

Mann Whitney U testi *p<0,05

Aynı cinsiyet için gruplar arasında serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeyleri açısından kıyaslama yaptığımızda ise, kadınlarda leptin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlendi (p=0,047). Diğer düzeyler açısından gruplar arasında kadınlarda anlamlı farklılık saptanmadı. Erkekler için bakacak olursak, AgRP (p=0,031) ve kolesterol (p=0,034) düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık gözlenirken diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Hastalık süresi ile serum düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, hastalık süresi ile düzeyler arasında mani grubunda ilişki saptanmazken ötimi grubunda AgRP düzeyi ile hastalık süresi arasında pozitif ilişki saptandı. (r=0,386; p=0,029)

Araştırmamızda ilk kez atak geçiren manik hastaların serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeyleri daha önceden atak öyküsü olan hastalar ile karşılaştırdık. İlk kez atak

geçiren manik hastaların serum düzeyleri ile daha önceden atak öyküsü olanların serum düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 12. Aynı cinsiyet için serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerinin gruplar arası kıyaslanması

Cinsiyet		Gruplar	Ortanca değeri	p*
Kadın	AgRP	Mani	6,03	0,367
		Ötimi	9,21	
		Kontrol	7,78	
	Leptin	Mani	7,07	0,047
		Ötimi	11,10	
		Kontrol	5,23	
	Kolesterol	Mani	174,5	0,457
		Ötimi	185	
		Kontrol	181,5	
	Kortizol	Mani	18	0,180
		Ötimi	14,42	
		Kontrol	19,22	
Erkek	AgRP	Mani	5,89	0,031
		Ötimi	10,05	
		Kontrol	9,89	
	Leptin	Mani	1,14	0,446
		Ötimi	1,90	
		Kontrol	2,09	
	Kolesterol	Mani	158	0,034
		Ötimi	167	
		Kontrol	182,5	
	Kortizol	Mani	16,24	0,099
		Ötimi	14,02	
		Kontrol	17,89	

Kruskal Wallis testi *p<0,05

TARTIŞMA

Araştırmamızda serum AgRP düzeyleri BB mani grubu, BB ötimi grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Serum AgRP düzeyleri gruplar arasında ikili kıyaslandığında mani grubunun serum AgRP düzeylerinin diğer iki gruptan daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Bipolar bozukluk ötimi grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. AgRP'nin enerji metabolizmasına iştahı düzenleyerek ve enerji tüketimini ayarlayarak etkisi bulunmaktadır. Melanocortin 3-4 reseptörlerini antagonize ederek iştahı arttırmakta ve pozitif enerji dengesi oluşturmaktadır(110). AgRP, tiroid salgılatıcı hormon salınımını azaltarak tiroid hormonlarının düzeylerinin düşmesine ve enerji tüketiminin azalmasına yol açmaktadır. AgRP her iki yolla da pozitif enerji dengesi oluşturarak anabolik etki göstermektedir. Dolayısı ile AgRP düzeylerinin düşmesi negatif enerji dengesine yani katabolizmaya işaret etmektedir. Araştırmamızda manik hastalarda saptadığımız düşük AgRP düzeyleri daha önceki araştırmalarda manik hastalarda gözlenen katabolik enerji metabolizmasını desteklemektedir. Araştırmamız manik hastalarda gözlenen katabolik enerji metabolizmasının ötimik hastalarda gözlenmediğini, ötimik hastalarda zamanla enerji metabolizmasının normale dönerek kontrol grubuyla farklılık oluşturmadığını düşündürmektedir. Literatürde BB'de AgRP düzeylerini değerlendiren araştırma bulunmamaktadır. AgRP'nin iştahı arttırdığı, enerji tüketimini azalttığı ve bu sayede pozitif enerji dengesine yol açarak anabolik etki gösterdiği bilinmektedir (103, 156). Shen ve ark. (132), AgRP seviyelerinin enerji metabolizmasının göstergesi olabileceğini belirtmiştir. Daha önceden Çalıyurt ve Altıay'ın (77) yaptığı araştırmada BB manik dönem hastalarında kontrol

grubuna göre istirahat enerji tüketiminin arttığı gösterilmiştir. Bizim araştırmamızda BB mani grubunda AgRP düzeylerinin düşük çıkması katabolizmayı yani enerji tüketiminde artışı göstermekte olup Çalıyurt ve Altıay'ın bulguları ile uyumludur. Mani grubunda serum AgRP düzeylerindeki düşüklük bu hastalarda gözlenen katabolik yöndeki değişimi açıklayacak faktörlerden biri olabilir. Kas ve ark. (157) yaptıkları araştırmada en son 1 saat önce beslenmiş sağlıklı sıçanlarda fiziksel aktivitenin enerji dengesi üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Fiziksel aktivite gösteren sıçanlarda beklenen aksine besin alımının azaldığını saptamışlardır. Araştırmacılar fiziksel aktivite gösteren grupta AgRP düzeylerindeki artışın besin alımı ve enerji tüketimindeki dengesizliği düzenleyecek miktarda olmadığını düşünerek sıçanlara dışarıdan AgRP vermişlerdir. Sıçanlarda dışarıdan AgRP verildiğinde iştahlarının ve fiziksel aktivitelerinin normale döndüğü gösterilmiştir. Kas ve ark.'nın (157) araştırmasında bizim araştırmamızdan farklı olarak artmış fiziksel aktivite sonucu AgRP düzeylerinin arttığı gösterilse de bu artışın yetersiz düzeyde olduğu belirtilmiştir. Araştırmamızda gözlenen manik hastalardaki AgRP düşüklüğünün manik atağın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu ise bilinmemektedir. Araştırmamız BB'de AgRP düzeylerinin ilk defa değerlendirildiği araştırma olması sebebiyle önem taşımaktadır.

AgRP, psikiyatride ilgi odağı olmuş ve çeşitli bozukluklardaki düzeyleri araştırılmıştır. Özellikle enerji metabolizması ve iştah ile olan ilişkisi sebebiyle yeme bozuklukları araştırılan psikiyatrik bozuklukların başında gelmektedir. Moriya ve ark.'nın (158) 2006 yılında yaptıkları araştırmada AN tanısı alan 18 kadın hasta ile yaş olarak eşleştirilmiş 17 sağlıklı kadın plazma AgRP ve leptin düzeyleri açısından kıyaslanmıştır. Sabah açlık kanları çalışılmış ve AN hastalarının plazma AgRP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek, leptin düzeyleri ise belirgin olarak düşük bulunmuştur. Anoreksiya nervozada plazma AgRP düzeylerindeki artışın altında yatan mekanizma açıklanamasa da çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür. Üzerinde en çok durulan varsayım ise AN hastalarının düşük VKİ ve yağ dokusu oranına sahip olmalarıdır. Bu nedenle yağ dokudan sentezlenen leptin düzeylerinin düşük olmasıdır. Böylelikle leptinin AgRP üzerindeki baskılayıcı etkisi ortadan kalkmakta ve AgRP düzeylerinin yükselmesine sebep olmaktadır.

Merle ve ark.'nın (159) yaptıkları sadece kadınlardan oluşan araştırmada ise 75 akut AN hastasının, 37 tedavi ile kilo almış AN hastasının ve 63 sağlıklı gönüllünün AgRP düzeyleri araştırılmıştır. Tedavi ile kilo almış AN hastaları ile sağlıklı gönüllülerin AgRP düzeyleri birbirine benzer seyrederken, akut AN hastalarının AgRP düzeylerinin diğer

gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. AN hastalarında akut dönemde AgRP düzeyleri yüksek seyrederken, kilo alımı ile beraber normal düzeylere dönmesi AgRP'nin durum belirteci olabileceği fikrini düşündürmektedir. Bizim araştırmamızda da AgRP düzeyleri BB manik hastalarda hem BB ötimik hem de kontrol grubuna göre anlamlı düşük çıkmıştır. Bipolar bozukluk manik dönemde AgRP düzeyleri düşükken ötimik dönemde yükselmiş olması AgRP'nin manik dönemler için durum belirteci olabileceği fikrini desteklemektedir. Merle ve ark.'nın (159) yaptığı araştırmada akut AN hastalarında AgRP ve leptin düzeyleri arasında belirgin negatif ilişki saptanmıştır. Şaşırtıcı şekilde tedavi ile kilo almış AN hastalarında ise AgRP ve leptin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Bu pozitif ilişki tedavi ile kilo almış AN hastalarındaki pozitif enerji dengesini yansıtıyor olabilir.

Shen ve ark.(132) araştırmalarında plazma AgRP düzeyi ile açlık durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Bu araştırmada 17 sağlıklı gönüllünün sabah saat 09:00'da açlık kanı alınmış ve AgRP düzeyi bakılmıştır. Aynı hastalara batı tipi kahvaltı verildikten sonra saat 11:00' de tokluk sırasında 2. kanları alınmıştır. Plazma AgRP düzeyleri kıyaslandığında sabah açlık kanının plazma AgRP ortalama değeri $52,6 \pm 6,4$ pg/ml iken 2 saat sonraki tokluk plazma AgRP ortalamaları $32,2 \pm 4,1$ pg/ml olarak saptanmıştır. Böylelikle tokluk durumunda plazma AgRP düzeylerinin anlamlı düşüş eğiliminde olduğu gösterilmiştir. 2 ay sonra 17 katılımcıdan 15'inin sabah 09:00'da ve sabah 11:00'da olmak üzere iki kez açlık kanları alınmış ve karşılaştırılmıştır. Açlık sürelerinin 2 saat daha uzatılması sonucunda AgRP düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu da AgRP düzeylerinin açlık durumunda artış gösterdiğini gözler önüne sermektedir. Tüm bu bulgular plazma AgRP düzeylerinin enerji metabolizmasının göstergesi olabileceği fikrini desteklemektedir. Shen ve ark.'nın (132) bu araştırmalarında leptin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif ilişki saptanırken, AgRP düzeyleri ile VKİ ve leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Moriya ve ark. (158) ise yaptıkları araştırmada AN ve kontrol grubunda AgRP düzeyleri ile VKİ ve leptin düzeyleri arasında negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Katsuki ve ark. (160) ise obezlerde yaptıkları araştırmada AgRP düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu, bu ilişkinin de vücut yağ dokusu oranından etkilendiğini belirtmişlerdir. Araştırmamızda AgRP düzeyleri ile VKİ arasında sadece mani grubunda negatif ilişki saptanırken diğer gruplarda ilişki saptanmamıştır. Araştırmamızda BB mani grubunda AgRP düzeyleri ile VKİ arasında negatif ilişki saptanırken ötimi grubunda saptanmamasının nedeni kullandıkları psikotrop

ilaçlar veya enerji metabolizmalarındaki farklılık olabilir. Literatürde AgRP ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklayan farklı bulgular olmakla beraber araştırmamızda AgRP ile leptin düzeyleri arasında hiçbir grupta ilişki saptanmamıştır.

Literatürde şizofrenide yapılmış AgRP araştırmaları bulunmaktadır. Ehrlich ve ark.'nın (161) yaptığı araştırmada antipsikotik ile ilişkili kilo alan şizofreni hastalarında AgRP ve leptin düzeyleri çalışılmıştır. Bu araştırmada DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı olan 37 ayaktan veya yatırılarak tedavi gören hasta dahil edilmiştir. Bu araştırmaya ek psikiyatrik veya tıbbi rahatsızlığı olan, kilo alımını etkileyen ilaç kullanan, son 2 haftadır antipsikotik kullanmış olan hastalar dahil edilmemiştir. Katılımcılar 2 tedavi grubuna ayrılarak 0, 1 ve 3. aylarda toplam 3 kez kan alınmıştır. Bir gruba kilo alımı yan etkisi daha az olan ziprasidon 60-160 mg/g doz aralığında verilirken diğer gruba kilo alımı yan etkisi daha belirgin olan olanzapin 7,5-30 mg/g doz aralığında verilmiştir. Hastaların VKİ, plazma AgRP ve leptin düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Bu araştırmada olanzapin tedavisi alan grupta ilk bir ay içinde VKİ ve leptin düzeylerinde artış saptanırken ziprasidon tedavisi alan grupta değişiklik saptanmamıştır. Her iki grupta AgRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olanzapin grubunda VKİ'deki artış üçüncü aya kadar devam etmiştir. Plazma leptin düzeyleri her üç ölçümde de VKİ ile pozitif ilişkili iken AgRP ile VKİ arasında böyle bir ilişki saptanmamıştır. Buna bağlı olarak olanzapin alan grupta leptin düzeylerinde yükselme gözlenmiştir. Olanzapin grubunda VKİ'deki artışa rağmen oreksijenik mediatör olan AgRP düzeylerinde düşüş gözlenmemiştir. Ziprasidon tedavisi alan grupta AgRP düzeyleri ile vücut yağ dokusu oranı negatif ilişkili iken, olanzapin grubunda bu ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular olanzapinin hipotalamusta iştah düzenleyici sistemleri etkileyip AgRP yanıtında bozulmaya yol açarak iştah, besin alımı ve vücut ağırlığını arttırdığını düşündürebilir. Ferno ve ark.'nın (162) sıçanlarda yaptığı araştırmada olanzapin tedavisi alanlarda besin alımı kısıtlanıp, kilo alımı olmamasına rağmen AgRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu da olanzapinin iştah dengesi üzerindeki etkilerini göstermektedir. Wysokinski ve ark. (163) klozapin tedavisi alan 24 şizofreni hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 24 sağlıklı gönüllünün serum AgRP düzeyleri kıyaslamıştır. Her 2 grup arasında AgRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim araştırmamızda manik hastaların en az son 2 haftadır ilaç kullanmadığı, ötimik hastaların ise psikotrop ilaç kullandığı unutulmamalıdır. Her ne kadar yapılan araştırmalarda psikotrop ilaç kullanımının AgRP düzeylerini etkilemediği gösterilmişse de psikotrop ilaçların AgRP düzeyi üzerindeki

etkisi kesin olarak bilinmemektedir.

Araştırmamızda BB mani grubundaki hastaların izlemleri yapılarak ilk değerlendirmelerinden 4-8 hafta sonra ötimik durumda olan 36 hastanın ikinci defa kanı alınmış ve böylelikle aynı hastaların manik dönemdeki ve tedavi sonrasındaki serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeyleri kıyaslanmıştır. Hastaların manik dönemde kanları alınırken dahil etme ölçütleri uyarınca en az son 2 haftadır ilaç kullanmamalarına dikkat ettik. Aynı hastalar 4-8 hafta sonra kanları alınırken önerilen ilaçları düzenli olarak kullanmaktaydılar. Bu gruptaki hastaların biri haricinde tümünün duygudurum dengeleyici kullandığını saptadık. Hastalardan 4'ü ikili duygudurum dengeleyici (lityum+valproik asit) kullanırken, 23 hasta lityum, 8 hasta ise valproik asit kullanıyordu. Mani grubundaki hastaların kullandığı antipsikotik tedavisine bakacak olursak, 12 hasta ketiapin, 14 hasta olanzapin, 2 hasta risperidon, 9 hasta haloperidol ve 4 hasta aripiprazol kullanmaktaydı. 6 hasta ise benzodiazepin tedavisi kullanmaktaydı. Serum AgRP düzeylerinin aynı hastalarda manik dönemde (mani-I) ve 4-8 haftalık tedavi sonrasında (mani-II) kıyaslanması sonucunda serum düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde klozapin, olanzapin, ziprasidon gibi psikotrop ilaçların AgRP düzeylerine etkileri araştırılmış olup çeşitli araştırmalarda AgRP düzeylerini etkilemedikleri saptanmıştır (161, 163).Yapılan sınırlı sayıda araştırmada psikotrop ilaçların AgRP düzeylerini etkilemediği saptanmış olsa da hastalar manik dönemde ilaç kullanmazken yaklaşık 4-8 hafta sonra alınan kanlarında ilaç etkisi altındadırlar. Bu nedenle ilaç etkisi dışlanamamıştır. Antipsikotiklerin mitokondriyal işlevlerde değişikliğe yol açarak enerji metabolizmasını etkileyebildiği gösterilmiştir (92). Lityum ve valproik asidin BB hastalarında oluşan mitokondriyal işlev bozukluğunu normale döndürebildiği de bilinmektedir (82). Tedavi sonrasında alınan kandaki AgRP düzeyleri ilaçlardan etkilenmiş olabilir. Mani grubundaki hastaların tedaviden 4-8 hafta sonra alınan kanlarında AgRPserum düzeylerinde yükselme gözlenmemesi bu 4-8 haftalık sürenin belki de mani döneminde katabolizma yönünde değişen enerji dengesinin normale dönmesi için yeterli bir süre olmadığını düşündürebilir.

Araştırmamızda çıkan bir diğer bulgu ise BB mani grubu ve BB ötimi grubu hastalarının serum AgRP düzeyleri kıyaslandığında ötimi grubundaki hastaların daha yüksek düzeye sahip olduğudur. Araştırmadaki ötimi grubu katılımcılarının en az son 6 aydır atak öyküsünün olmamasına dikkat ettik. Ötimi grubundaki hastalar mani grubunun aksine psikotrop ilaç kullanmaktaydılar. Ötimi grubundaki hastaların kullandıkları ilaçlara baktığımızda, hepsinin

duygudurum dengeleyici kullandığı göze çarpmaktadır. Ötimi grubundaki 5 hasta ikili duygudurum dengeleyici (lityum+valproik asit) kullanırken geri kalan 30 hasta lityum ya da valproik asit olmak üzere bir duygudurum dengeleyici kullanmaktaydılar. Ötimi grubundaki hastaların kullandığı antipsikotik tedavisine bakacak olursak, 13 hasta ketiapin, 8 hasta olanzapin, 5 hasta risperidon, 1 hasta aripiprazol kullanmaktaydı. Ötimi grubundaki hastalardan 7'si duygudurum dengeleyici ve antipsikotik tedavi ile birlikte bir antidepresan tedavi almaktaydı. Bu bulguları değerlendirdiğimizde ise psikotrop ilaçların etkisi düşünülebilir. Her ne kadar yapılan araştırmalarda psikotrop ilaçların AgRP düzeylerini etkilemediği gösterilmiş olsa da bu hastaların kullandığı çeşitli psikotrop ilaçların etkisi sonucunda AgRP düzeylerinin etkilenmiş olabileceği varsayımdır. AgRP düzeylerinin ötimi grubunda kontrol grubundan farklılaşmaması ötimi grubunda mani grubunun aksine enerji metabolizmasında değişiklik gözlenmediğini düşündürmektedir. Lityum ve valproik asit ile yapılmış araştırmalarda bu tedavilerin BB' da gözlenen mitokondriyal işlev bozukluklarını düzeltebildiği gösterilmiştir. Ötimi grubundaki hastaların hepsinin lityum veya valproik asitten en az birini kullandığı düşünüldüğünde, ötimi grubunda enerji dengesinde bozulma gözlenmemesi açıklanabilir.

Araştırmamızda serum AgRP düzeyleri her üç grupta da cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Shutter ve ark. (107) testis gibi periferik dokulardan AgRP'nin sentezlenebildiğini göstermiştir. Strader ve ark. (164) AgRP'nin bağlanabildiği sindekan-3 reseptör eksikliği olan erkek ve kadın fareleri incelemiş ve enerji dengesinin cinsiyet bağımlı olduğunu belirtmiştir. Wysokinski ve ark.'nın (163) şizofrenilerde klozapinin AgRP düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri araştırmalarında, kontrol grubunda ve tüm katılımcılar birlikte ele alındığında kadınlarda erkeklere göre düşük AgRP düzeyleri saptadıkları, fakat klozapin grubunda kadın ve erkeklerde AgRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamadıkları belirtilmiştir. Katsuki ve ark. (160) ise araştırmalarında AgRP düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılık göstermediğini saptamışlardır. Gavrilova ve ark.'nın (142) araştırmamızda bizim araştırmamızla uyumlu olacak şekilde cinsiyetler arasında AgRP düzey farklılığı saptanmamıştır.

Bu araştırmada üç grupta da sigara içiciliğinin AgRP düzeylerine etkisini araştırdık. Mani grubunda sigara içenlerde AgRP düzeyleri daha düşük iken, diğer gruplarda sigara içiciliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde nikotin ile AgRP mRNA sentezi arasındaki ilişkiyi araştıran araştırmada sıçanlarda kronik nikotinin kilo

alımını azalttığı ve AgRP mRNA sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Yazarlar AgRP sentezindeki artışın kilo kaybına ikincil olabileceğini öne sürmüşlerdir (165). Hur ve ark. (166) ise yaptıkları araştırmada nikotin tedavisiyle farelerde negatif enerji dengesinin oluştuğunu ve AgRP'nin bu negatif enerji dengesini nötralize etmek için düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmamızda isesigara içenlerde AgRP düzeylerinde yükselme gözlenmediği gibi mani grubunda sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha düşük AgRP düzeylerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bipolar bozuklukta sigara kullanım miktarında artış olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (167-169). Araştırmamızda ise sigara içiciliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Araştırmamızda ayrıca yağ dokusundan sentezlenip anoreksijenik etki eden leptinin BB mani, BB ötimi ve kontrol grubunda düzeylerini karşılaştırdık. Araştırmamızda leptin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Grupların ikili kıyaslanması sonucunda leptin düzeylerinin BB mani grubunda BB ötimi grubuna göre anlamlı düşük bulunduğu saptanırken, kontrol grubu ile BB mani ve BB ötimi grubu arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Literatürde ise leptin düzeyleri açısından çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Atmaca ve ark. (170), 16 BB manik dönem, 16 BB ötimik dönem ve 16 sağlıklı gönüllüde serum leptin düzeylerini araştırmışlardır. Araştırmalarında leptin düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Leptin düzeylerinin kontrol grubunda en yüksek olduğu, mani grubunda ise en düşük düzeyde olduğu ve grupların ikili karşılaştırılmalarında da anlamlı farklılık saptandığı belirtilmiştir. Araştırmamızda Atmaca ve ark.'nın (170) yaptığı araştırmaya benzer şekilde leptin düzeyleri mani grubunda ötimi grubuna göre düşük bulunurken, kontrol grubundaki yüksek leptin düzeyleri bizim araştırmamızda gözlenmemiştir. Bu araştırmamızın önemli bulgularından biri de leptin düzeylerinin mani grubunda düşük iken ötimi grubunda anlamlı yüksek bulunmasıdır. Mani döneminde enerji metabolizmasının hızlandığı ve katabolizma yönünde seyrettiği bilinmektedir. Bu hastalarda AgRP düzeylerinin azalarak iştahı azalttığı ve enerji tüketimini arttırdığı düşünülmektedir. Leptinin ise tokluk durumunda yağ dokusundan sentezlenerek iştahı baskılayarak katabolizmaya aracılık ettiği bilinmektedir. Manik hastalarda AgRP düşüklüğü ve iştahta azalmaya bağlı oluşan katabolizma yönündeki enerji dengesini düzenlemek amacıyla kompensatuvar mekanizmalarla katabolik bir peptid olan leptin düzeylerinin bu hastalarda

azaldığı ve böylelikle organizmayı katabolik tabloya karşı koruduğu varsayımı ortaya atılabilir.

Barbosa ve ark.'nın (171) yaptıkları araştırmada aşırı kilolu olan 30 BB hastası ile yine aşırı kilolu olan kontrol grubunun leptin düzeylerini kıyaslanmıştır. Bu araştırmada leptin düzeyleri BB hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bizim araştırmamızda BB hastalarıyla kontrol grubu arasında leptin düzeyleri açısından farklılık saptanmamış olup bu özelliğiyle Barbosa ve ark.'nın bulgularıyla uyuşmamaktadır. Bipolar bozuklukötimi grubundaki hastalar ilaç kullanırken kontrol grubu ilaç kullanmamaktadır. Bazı araştırmalarda valproik asit kullananlarda leptin düzeyinde artış olduğu gösterilmiş olsa da Lagace ve ark.'nın (172) yaptıkları araştırmada valproik asidin leptin sekresyonunu ve adipositlerde leptin mRNA düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (173,174). Bu uyuşmazlığın sebebi BB ötimi grubundaki hastaların kullandığı psikotrop ilaçlardan kaynaklanıyor olabilir.

Tsai ve ark.(175) 33 BB manik atak hastasının izlemleri yapılarak mani, erken remisyon ve tam remisyon dönemlerindeki leptin düzeyleri ile 33 sağlıklı gönüllünün leptin düzeyleri kıyaslanmıştır. Kontrol grubuyla kıyaslandığında manik dönemdeki ve tam remisyon dönemindeki leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, erken remisyon döneminde leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim araştırmamızda da Tsai ve ark.'nın (175) bulgularıyla uyumlu olarak kontrol grubu ile mani ve ötimi grubu arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim araştırmamızda mani grubundaki hastaların izlem kanlarında (mani-II) leptin düzeylerinin arttığı ve bu kanların erken remisyon döneminde alındığı düşünüldüğünde bulgularımızın yine Tsai ve ark.'nın (175) araştırmasıyla uyumlu olduğu söylenebilir.

Leptinin yağ dokusundan sentezleniyor olması VKİ ölçümlerinin leptin düzeylerini nasıl etkilediğini sorgulamamıza neden olmuştur. Bizim araştırmamızda VKİ ile leptin arasında pozitif ilişki mani grubunda gözlenirken, BB ötimi ve kontrol grubunda VKİ ile leptin düzeyleri arasında ilişki gözlenmedi. Literatürde VKİ ile leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklayan çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Matsubara ve ark. (176) normal kilolu ve obez insanların leptin düzeylerini araştırmışlar ve VKİ ile leptin düzeylerinin pozitif ilişkisiolduğunu göstermişlerdir. Valdes ve ark.'ı (177) 1122 sağlıklı kadın üzerinde yaptığı araştırmada VKİ ile leptin düzeyleri arasında kuvvetli pozitif ilişki saptamışlardır. Başka araştırmalarda da leptin ile VKİ arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir (178,179). Bizim araştırmamızda BB mani grubunda leptin düzeyleri ile VKİ arasında ilişki saptanırken BB

ötimi grubunda ilişki saptanmamasının nedeni psikotrop ilaçların leptin düzeyleri üzerindeki etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Sigara içiciliği ile leptin düzeyleri arasında ilişki durumuna baktığımızda ise bizim araştırmamızda leptin düzeyleri ile sigara içiciliği hiç bir grupta ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu Valdes ve ark.'nın (177)1122 kadın ile yaptıkları araştırmadaki bulgularla uyumludur. Wei ve ark. (180) ise, bu bulgulardan farklı olarak sigara içenlerde leptin düzeyleri içmeyenlere göre anlamlı düşük bulunmuştur. Mantzoros ve ark. (181) sigara içen ve içmeyen annelerin yenidoğanlarında kordon kanında leptin düzeylerini incelemiş ve sigara içenlerde yağ dokusunun ve leptin düzeylerinin azaldığını göstermiştir.

Araştırmamızda leptin düzeylerinin cinsiyetlere göre kıyaslanması yapılmıştır. Her üç grupta da kadınlarda leptin düzeyleri erkeklere göre belirgin yüksek bulunmuştur. Bu bulgu daha önceden yapılan diğer araştırmalarla uyumludur (182-184). Kadınlarda leptin düzeyinin erkeklere göre yüksek olmasının nedeni kadınların yağ dokusu oranının erkeklerden daha yüksek olması ile açıklanabilir. Kadınlarda yağ dokusu oranı arttıkça leptin düzeylerinin erkeklere göre 3 kat arttığı gösterilmiştir. Seks hormonlarının da etkisiyle kadınlarda leptin direncinin daha kolay gözlenebildiği de düşünülmektedir (184).

Araştırmamızda kolesterol düzeyleri gruplar arasında kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Grupların ikili kıyaslamalarında bu farklılığın mani-kontrol grubundan kaynaklandığı, mani grubunun kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Literatürde bizim bulgularımıza paralel birçok araştırma bulunmaktadır. Atmaca ve ark.'nın (170) yaptıkları araştırmada BB manik ataktaki hastaların kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Atmaca ve ark.'nın (170) araştırmasında BB ötimi grubunun kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmış olsa da bizim araştırmamızda bu gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim araştırmamızda Atmaca ve ark.'nın (170) araştırmasından farklı olarak BB ötimi grubunda kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olmamasının sebebi kullandıkları psikotrop ilaçlar veya katılımcıların diyet farklılıkları olabilir. Swartz ve ark.'nın (185) yaptıkları araştırmada da manik hastalarda kontrollere göre kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır. Guha ve ark.'nın (186) yaptıkları araştırmada ise BB ötimik hastalarla kontrol grubunun kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamış olup araştırmamızdaki bulgularla uyumludur. Araştırmamızda gözlediğimiz manik hastalardaki düşük kolesterol düzeylerinin farklı açıklamaları olabilir. Romatoid Artrit gibi inflamatuvar

hastalıklarda kolesterol düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (187-189). Bipolar bozukluk etiopatogenezinde de inflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır(190, 191).Dolayısıyla manik hastalarda kolesterol düzeylerinin düşük bulunması inflamasyonun etkisi ile açıklanabilir. Bir başka açıklama ise manik hastaların fiziksel aktivitelerindeki artış, enerji dengelerindeki katabolik tablo ve diyet alışkanlıklarındaki değişimin manik hastalardaki düşük kolesterol düzeylerinin sebebi olabileceğidir.

Araştırmamızda BB mani grubu, BB ötimi grubu ve kontrol grubu arasında serum kortizol düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığını saptadık. Cervantes ve ark.'nın (192) yaptıkları araştırmada bizim araştırmamızdan farklı olarak BB hastalarında yüksek kortizol düzeyleri saptanmıştır. O'Brien ve ark.'nın (193) yaptıkları araştırmada ise BB manik hastaların kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Uyanık'ın (194) uzmanlık tez araştırmasında da BB manik hastaların kortizol düzeyleriyle kontrol grubunun kortizol düzeyleri benzer bulunmuştur. Araştırmamızın bulgularının Cervantes ve ark.'nın (192) araştırmasıyla uyuşmadığı gözlenmektedir. Bunun sebebi BB ötimik hastaların kullandıkları psikotrop ilaçlar olabilir. Ayrıca valproik asidin hipotalamo-hipofizyer aks üzerinden kortizol düzeylerini azalttığı bilinmektedir (195). Uyanık'ın (194) tez araştırmasında da araştırmamızla uyumlu olacak şekilde manik hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında kortizol düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Araştırmamızın kısıtlılıklarına bakacak olursak, araştırmamızdaki örneklem sayısının az olması, sigara ve alkol gibi sosyodemografik verilerin öz bildirim ile değerlendirilmesi ve kullanım miktarının göz önüne alınmaması kısıtlılık oluşturmaktadır. Ayrıca önemli bir nokta da araştırmamızda ilaç etkisinin dışlanamamasıdır. Manik hastalar ve kontrol grubu ilaç kullanmazken, ötimik hastalar çeşitli ilaçlar kullanmaktaydı. Manik hastalar ilk kanları alındığında ilaç kullanmazken, 4-8 haftalık tedavi sonrasında ikinci kanları alınırken önerilen ilaç tedavisini düzenli kullanmaktaydılar. Her ne kadar AgRP ile ilgili yapılan ilaç araştırmalarında olanzapin, ziprasidon ve klozapinin AgRP düzeylerini etkilemediği gösterilmiş olsa da psikotrop ilaçların AgRP üzerindeki etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Valproik asidin ise leptin düzeylerini etkilediği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Araştırmalarda AgRP'nin serum veya plazma düzeyleri çalışılmış olsa da AgRP esas olarak hipotalamusta sentezlenip hipotalamik nöronlar üzerinden etkisini göstermektedir. Periferik AgRP düzeylerinin beyindeki etkiyi ne ölçüde yansıttığı tartışılabilir. Yine araştırmamızın bir başka kısıtlılığı manik hastaların izlem sürelerinin kısa olmasıdır. Daha uzun süreli izlem

araştırmalarıyla serum düzeylerinin nasıl etkileneceği konusunda araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Shen ve ark. (136), sabah açlık süresinin 2 saat uzatılması ile AgRP düzeylerinin anlamlı arttığını göstermişlerdir. Araştırmamızda literatürdeki benzer araştırmalarda olduğu gibi tüm hastalardan sabah 08.00-10.00 saatleri arasında açlık kanı alınarak AgRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Shen ve ark.'nın (136) araştırmasına göre AgRP düzeylerinin açlık süresinden etkileniyor olması ve araştırmamızda katılımcılardan iki saatlik zaman diliminde kan alınması araştırmamızın bir başka kısıtlılığı olabilir. Son olarak AgRP, leptin ve kolesterol düzeylerinin diyet durumundan etkileniyor olması ve katılımcıların diyetlerinin standardize edilememiş olması araştırmamızın kısıtlılıklarından sayılabilir.

SONUÇLAR

Araştırmamızda BBmanik atak hastaları, BB ötimik hastalar ve sağlıklılarından oluşan kontrol grubunda enerji metabolizması göstergelerinden olan AgRP ve leptin ile kolesterol ve kortizol düzeylerini kıyasladık. Ayrıca manik hastaların 4-8 hafta sonra muayeneleri tekrarlanarak ötimik dönemde (mani-II) olanlardan tekrar kan aldık. Bu sayede aynı hasta için manik dönemde ve tedavi sonrasında serum AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerini kıyasladık.

1. Araştırmamızda AgRP düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini saptadık. Bu farklılığın manik hasta grubundan kaynaklandığını ve AgRP düzeylerinin manik hastalarda ötimik hasta grubundan ve kontrol grubundan anlamlı düşük olduğunu gördük. Ötimik hasta grubu ve kontrol grubu arasında AgRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığını gözledik. Bu da manik hastalarda gözlenen katabolik enerji metabolizmasının ötimik hastalarda gözlenmediğini, ötimik hastalarda zamanla enerji metabolizmasının normale dönerek kontrol grubuyla farklılık oluşturmadığını göstermektedir.
2. Leptin düzeyleri açısından baktığımızda ise gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu saptadık. Manik hasta grubunun leptin düzeylerinin ötimik hasta grubuna göre düşük olduğu ve farklılığın buradan kaynaklandığı gördük. Kontrol grubunun ise leptin düzeyleri açısından hem manik hem de ötimik hasta grubundan farklılaşmadığını gördük. Manik hastalarda enerji tüketimi yüksek olduğundan bu katabolik tabloyu

- dengelemek için manik gruptaki leptin düzeyleri ötimik gruba göre düşük saptanmış olabilir.
3. Kolesterol düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini saptadık. Manik hastalarda kolesterol düzeylerinin hem ötimik hasta hem de kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu gözledik. Ötimik hasta grubu ile kontrol grubu arasında kolesterol düzeyleri açısından farklılık saptamadık. İnflamasyonda kolesterol düzeylerinde düşüş gözlemlendiği düşünüldüğünde, manik hastalarda gözlenen düşük kolesterol düzeyleri BB manik dönem etiopatogenezde inflamasyonun rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Manik hastalarda gözlenen düşük kolesterol düzeyleri inflamasyonda kolesterol düzeylerinde düşüş olduğu göz önüne alındığında BB manik atak etiopatogenezinde inflamasyonun rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.
 4. Kortizol düzeyleri açısından baktığımızda ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık.
 5. Araştırmamızda mani grubundaki hastaların takibi yapılarak ilk değerlendirmelerinden yaklaşık 4-8 hafta sonra ötimik dönemde (mani-II) olanların tekrar kanı alınmıştır. Böylelikle bu hastaların hem manik dönemde hem de tedavi sonrası dönemde serum düzeyleri kıyaslanmıştır. Hastaların 4-8 hafta sonrasında alınan kanlarında leptin ve kolesterol düzeylerinde anlamlı artış gözlenirken, AgRP ve kortizol düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Serum AgRP düzeylerinin her iki ölçüm arasında farklılık göstermemesi 4-8 haftalık sürede enerji dengesinin normal düzeylere dönmediğini düşündürülebilir.
 6. Manik hasta grubunun manik dönemde alınan ilk kanlarındaki serum düzeyleri ile yaklaşık 4-8 hafta sonra alınan ikinci kanlarındaki serum düzeylerinin ilişkisini değerlendirdik. AgRP, leptin ve kolesterolün tedavi sonrası dönemdeki düzeylerinin manik dönemdeki düzeyleriyle pozitif ilişkili olduğu gözlenirken, kortizolün manik ve tedavi sonrası dönemdeki düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Manik hastaların farklı zamanlarda alınan kanlarında serum AgRP, leptin ve kolesterol düzeylerinin pozitif ilişki göstermesi kullanılan ilaçların serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi etkilemediğini düşündürülebilir.

7. Araştırmamızda hiçbir grupta AgRP ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Serum AgRP ve leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamasının nedeni cinsiyet dağılımı ve kullanılan psikotrop ilaçlar olabilir.
8. Vücut kitle indeksi, AgRP ile sadece mani grubunda negatif ilişkili bulunmuş olup diğer gruplarda ilişki saptanmamıştır. Vücut kitle indeksi ile leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu bilinmesine rağmen, araştırmamızda sadece mani grubunda VKİ ile leptin arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Ötimi ve kontrol grubunda ise ilişki saptanmamıştır. Ötimi ve kontrol grubunda VKİ ile serum AgRP ve leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamasının nedeni cinsiyet farklılığı ve kullanılan psikotrop ilaçlar olabilir.
9. Sigara içiciliği ile AgRP düzeyleri arasında mani ve kontrol grubunda ilişki saptanırken ötimi grubunda ilişki saptanmamıştır. Ötimi grubunda sigara içiciliği ile AgRP düzeyleri arasında ilişki saptanamamasının nedeni ötimik hastaların kullandığı psikotrop ilaçlar olabilir. Mani grubunda sigara içenlerin AgRP düzeyleri içmeyenlere göre düşük bulunmuştur. Serum AgRP düzeylerindeki bu farklılık sigaranın içerdiği kimyasal maddelerle serum AgRP düzeylerini etkilediğini düşündürebilir.
10. Araştırmamızda AgRP seviyelerinin üç grupta da cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Bu durum AgRP nin cinsiyet hormonlarından etkilenmediğini düşündürebilir.
11. Araştırmamızda leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durumun sebebi kadınların vücut yağ dokusu oranının erkeklere göre daha fazla olması ve seks hormonlarının etkisiyle kadınlarda leptin direncinin daha sık görülmesiyle açıklanabilir.
12. Araştırmamızda AgRP düzeyleri BB manik hastalarda hem BB ötimik hem de kontrol grubuna göre anlamlı düşük çıkmıştır. BB manik dönemde AgRP düzeyleri düşükken ötimik dönemde yükselmiş olması AgRP'nin manik dönemler için durum belirteci olabileceği fikrini desteklemektedir.
13. Sonuç olarak AgRP düzeylerinin BB manik hastalarda BB ötimik hastalar ve kontrol grubuna göre düşük düzeyde olduğu ve bunun BB manik hastalarda gözlenen katabolik enerji dengesiyle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bu durumun manik atağın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. AgRP, leptin tarafından negatif geri besleme mekanizmasıyla inhibe edilmesine rağmen manik hastalarda hem AgRP hem

de leptin düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu durum manik hastalarda AgRP düzeylerinin leptinden bağımsız mekanizmalarla düşüş göstermiş olabileceğini düşündürebilir. Bir başka açıklama ise manik hastalarda AgRP düzeylerindeki düşüşle kendini gösteren katabolik durumu dengelemek için katabolik bir protein olan leptin düzeylerinin de düşüş göstermiş olabileceği fikridir.

ÖZET

Bipolar bozukluk toplumda sık görülen ve Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre en fazla iş gücü kaybına yol açan 10 hastalıktan biridir. BB hastalarında metabolik yan etkilere sık rastlanmaktadır. Bipolar bozukluk manik hastalarda enerji tüketiminin kontrollere göre arttığı gösterilmiştir. Enerji metabolizmasına baktığımız zaman oreksijenik ve anoreksijenik peptidler dikkat çekmektedir. Son zamanlarda AgRP ve leptin üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Bu araştırmada AgRP'nin iştah artışı ve enerji tüketiminde azalmaya yol açtığı bilindiğinden manik hastalarda gözlenen katabolik tablonun AgRP düzeylerinde düşüğe bağlı olabileceğini öne sürdük. Bu amaçla BB manik hastalar, BB ötimik hastalar ve sağlıklı kontrollerden oluşan 3 grup oluşturuldu. Katılımcılardan sabah aç karnına kan alınarak serumda AgRP, leptin, kolesterol ve kortizol düzeylerini değerlendirdik. Manik hastalar 4-8 hafta sonra tekrar değerlendirilerek ötimik durumda olanlardan sabah aç karnına tekrar kan alındı. Gruplar arasında serum düzeylerini kıyasladık. Ayrıca manik hastaların yaklaşık 4-8 hafta arayla alınan manik dönemdeki ve tedavi sonrası dönemdeki kanlarını kıyasladık.

Sonuç olarak, AgRP, leptin ve kolesterol düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterdiğini saptadık. AgRP düzeyi mani grubunda hem ötimi hem de kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu da bize AgRP düzeylerinin manik hastalarda durum belirteci olabileceği fikrini düşündürdü. Leptin düzeylerindeki farklılığın mani-ötimi grupları arasından kaynaklandığını, mani grubunda leptin düzeylerinin düşük olduğunu gözledik. Leptin AgRP'yi baskılamasına rağmen manik hastalarda hem leptin hem de AgRP düzeyleri düşük bulunmuştur. AgRP düzeylerinde düşüğe bağlı oluşan katabolik tabloyu dengelemek amaçlı leptinin düzeylerinin de azaldığı varsayımı ortaya atılabilir. Ayrıca araştırmamızda leptin

düzeyleinin kadınlarda erkeklere göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Kolesterol düzeyleinin manik hastalarda hem ötimik hem de kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptadık. Kortizol düzeyleeri açısından da gruplar arasında farklılık saptamadık. Manik hastaların farklı zamanlarda alınan kanlarındaserum düzeyleeri kıyaslandığında, leptin ve kolesterol düzeyleerinde artış saptanırken, AgRP ve kortizol düzeyleerinde farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, enerji metabolizması, AgRP, leptin

SERUM AGOUTI RELATED PROTEIN LEVELS IN BIPOLAR DISORDER PATIENTS

SUMMARY

Bipolar disorder is a common disease in the general population and according to World Health Organization, Bipolar disorder is one of the top ten diseases that leads to disability. In Bipolar disorder patients metabolic side effects are reported highly. Bipolar disorder type I manic patients' had found to have higher energy expenditure values than controls. Orexigenic and anorexigenic peptides-especially AgRP (an orexigenic peptid) and leptin (an anorexigenic peptid)- have important role in the regulation of energy homeostasis.

Because of AgRP's anabolic effects on appetite and energy expenditure, we hypothesized that lower AgRP levels can be the cause of the observed catabolic state in manic patients. To test it we generated 3 groups, the Bipolar disorder manic group, the Bipolar disorder euthymic group and the control group. Bloods were collected from participants between 08:00 and 10:00 A.M. after an overnight fast and serum levels of AgRP, leptin, cholesterol and cortisol were assessed. Manic patients were reassessed after approximately 4-8 weeks and bloods were collected from whom is eutyhmic. Serum levels were analysed between groups and also within manic group.

In conclusion, AgRP, leptin and cholesterol levels were significantly different among the groups. Manic group had significantly lower AgRP levels than euthymic and control group. These results support the hypothesis that suggest AgRP could be a state marker for

manic episodes. Manic group had significantly lower leptin levels than euthymic group and it was the reason of difference among the groups. Despite the fact that leptin inhibits AgRP, manic groups had lower AgRP and leptin levels together. Because of the lower AgRP levels which causes a catabolic state, leptin levels may be decreased to compensate the energy homeostasis. Moreover, in our study we found that women have higher leptin levels than men. In our study we found that cholesterol levels were lower in the manic group than euthymic and control group. Cortisol levels did not differ among the groups. When we compared the first and second serum levels of manic patients, leptin and cholesterol levels have increased but AgRP and cortisol levels have not differed when they were euthymic.

Key words: Bipolar disorder, energy metabolism, AgRP, leptin

KAYNAKLAR

1. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001;67(1-3):3-19.
2. Jamison KR. Touched with fire: manic-depressive illness and artistic temperament *N Engl J Med* 1993;(329):1133-4.
3. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol psychiatry* 2000;48(6):445-57.
4. Goldney RD. From mania and melancholia to the bipolar disorders spectrum: a brief history of controversy. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46(4):306-12.
5. Trede K, Salvatore P, Baethge C, Gerhard A, Maggini C, Baldessarini RJ. Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883-1926. *Harv Rev Psychiatry*. 2005;13(3):155-78.
6. Alciati A, D'Ambrosio A, Foschi D, Corsi F, Mellado C, Angst J. Bipolar spectrum disorders in severely obese patients seeking surgical treatment. *J Affect Disord* 2007;101(1-3):131-8.
7. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22(3):517-34.
8. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E. Koroğlu). Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı: Yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR) 4. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007;489-526.
9. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E. Koroğlu). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı: DSM-5 Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2014;135-49.

10. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276(4):293-9.
11. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543-52.
12. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003;73(1-2):123-31.
13. Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med*. 2004;34(5):777-85.
14. Ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002;68(2-3):203-13.
15. 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.
16. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988;18(1):141-53.
17. Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. *Mania. Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;376:16-23.
18. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1635-40.
19. Gültekin BK, Kesebir S, Tamam L. Bipolar disorder in Turkey. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2014;6(2):199-209.
20. Bilici M, Kesebir S, Evrim Ö, Yanartaş Ö, İşıtmez S. A cross-sectional analysis of patient characteristics and practice patterns in the management of bipolar disorder across Turkey. *Anadolu Psikiyatri Derg-Anatolian Journal of Psychiatry*. 2014;15(4):304-12.
21. Kesebir S, Şayakçı S, Süner S. Geç başlangıçlı olan ve olmayan iki uçlu bozukluk hastalarının karşılaştırılması. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012;25(3):244-51.
22. Leibenluft E. Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(15):5-11.

23. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986; 19(2):47-52.
24. Coryell W, Akiskal H, Leon AC, Turvey C, Solomon D, Endicott J. Family history and symptom levels during treatment for bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47(12):1034-42.
25. Benjamin James Sadock VAS. Kaplan & Sadock's Synopsis Of Psychiatry 10th Edition ed. Grebb JA, editor. New York: Wolters Kluwer Health; 2007. 529 p.
26. de Dios C, Gonzalez-Pinto A, Montes JM, Goikolea JM, Saiz-Ruiz J, Prieto E, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorders in Spain (PREBIS study data). *J Affect Disord.* 2012;141(2-3):406-14.
27. Savaş AH, Yumru M. Bipolar (iki uçlu) bozuklukta genetik çalışmalar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:10-6.
28. Aas M, Etain B, Bellivier F, Henry C, Lagerberg T, Ringen A, et al. Additive effects of childhood abuse and cannabis abuse on clinical expressions of bipolar disorders. *Psychol Med.* 2014;44(8):1653-62.
29. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;123C(1):48-58.
30. Craddock AND, Jones I, Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999;36(8):585-94.
31. Arısoy Ö, Oral T. Bipolar bozuklukla ilgili genetik araştırmalar: bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009;20(3):282-93.
32. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet.* 2014;7:33-42.
33. Hlastala SA, Frank E, Kowalski J, Sherrill JT, Tu XM, Anderson B, et al. Stressful life events, bipolar disorder, and the "kindling model". *J Abnorm Psychol*2000;109(4):777-86.
34. Anand A, Verhoeff P, Seneca N, Zoghbi SS, Seibyl JP, Charney DS, et al. Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients. *Am J Psychiatry* 2000;157(7):1108-14.
35. Benes FM, Beretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(1):1-27.
36. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165(7):820-9.
37. Nemeroff CB, Gutman D. Neuroendocrinological research in psychiatry. *Psychiatry as a Neuroscience* 2002:91-124.
38. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorders: a review of neuroimaging findings. *Mol psychiatry* 2005.10(1):105-16.

39. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Epidemiol* 1995;30(6):279-92.
40. Angst J. Clinical course of affective disorders. Helgason T, Daly RJ, editor. Berlin 1988. 1-48.
41. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch fur Neurol und Psychiatr* 1995;146(1):5-16.
42. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):385-90.
43. Fleiss JL, Prien RF, Dunner DL, Fieve RR. Actuarial studies of the course of manic-depressive illness. *Compr psychiatry* 1978;19(4):355-62.
44. Melia PI. Prophylactic lithium: a double-blind trial in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970;116(535):621-4.
45. Coppen A, Noguera R, Bailey J, Burns BH, Swani MS, Hare EH, et al. Prophylactic lithium in affective disorders: Controlled trial. *Lancet* 1971;2(7719):275-9.
46. Hullin RP, McDonald R, Allsopp MN. Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet* 1972;1(7759):1044-6.
47. Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, Fieve RR. The use of lithium in affective disorders, III: a double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *Am J Psychiatry* 1973;130(9):1006-10.
48. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(4):238-45.
49. Dunner DL, Murphy D, Stallone F, Fieve RR. Episode frequency prior to lithium treatment in bipolar manic-depressive patients. *Comprehensive psychiatry* 1979;20(6):511-5.
50. Goldberg JF, Harrow M, Leon AC. Lithium treatment of bipolar affective disorders under naturalistic followup conditions. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(1):47-54.
51. The Global Burden of Disease: 2004 update [Internet]. World Health Organization. 2008.
52. Sachs GS. Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2):32-47.
53. Maj M, Pirozzi R, Starace F. Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 1989;17(3):237-41.

54. Waring WS. Management of lithium toxicity. *Toxicol Rev* 2006;25(4):221-30.
55. Taylor D, Paton C, Kapur S. Prescribing Guidelines 10 th Edition. Taylor D, editor. Informa Healthcare: United Kingdom; 2009. 147 .
56. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):486-91; quiz 92-3.
57. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Clin psychopharmacol* 2006;20(3):347-55.
58. Grunze H, Adli M, Bauer M, Berger M, Bergmann A, Braunig P, et al. Clinical standing of valproate treatment of bipolar disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007;75(4):220-35.
59. Bowden CL. Valproate. *Bipolar disord*. 2003;5(3):189-202.
60. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin psychopharmacol* 1998;18(6):455-60.
61. Folks DG, King LD, Dowdy SB, Petrie WM, Jack RA, Koomen JC, et al. Carbamazepine treatment of selected affectively disordered inpatients. *Am J Psychiatry* 1982;139(1):115-7.
62. Jefferson JW. Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics. *CNS spectr*. 2005;10(3):224-32.
63. Yüksel N, Sayın A. Antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler. *Klinik Psikiyatri* 2006;9 (Ek 1):5-16.
64. Harel EV, Levkovitz Y. Effectiveness and safety of adjunctive antidepressants in the treatment of bipolar depression: a review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45(2):121-8.
65. McIntyre J, Charles SC. Practice Guideline for the treatment of patient with bipolar disorder. Second ed. Arlington: APA; 2010. 9-11.
66. Taylor D, Paton C, Kapur S. Prescribing guidelines 10 th Edition. 10 th Edition ed. Taylor D, editor. Informa Healthcare: United Kingdom; 2009. 140.
67. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7(5):424-30.
68. Yumru M, Esen S, Gergerlioğlu SH, Başarılı K, Kalenderoğlu A, Savaş HA, Büyükbaş S. İki Uçlu Bozuklukta Metabolik Sendrom, Serum Leptin düzeyleri ve Tedavi İlişkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2008;18:79-83.

69. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990;147(1):14-21.
70. Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord* 2003;74(3):209-17.
71. Saunders EFH, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Assari S, McInnis MG. The effect of poor sleep quality on mood outcome differs between men and women: a longitudinal study of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015;180:90-6
72. Gruber J, Miklowitz DJ, Harvey AG, Frank E, Kupfer D, Thase ME, et al. Sleep matters: sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011;134(1-3):416-20.
73. Gruber J, Harvey AG, Wang PW, Brooks JO, 3rd, Thase ME, Sachs GS, et al. Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 2009;114(1-3):41-9.
74. Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry* 1982;15(1):31-9.
75. Perry W, Minassian A, Paulus MP, Young JW, Kincaid MJ, Ferguson EJ, et al. A reverse-translational study of dysfunctional exploration in psychiatric disorders: from mice to men. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(10):1072-80.
76. Fulford D, Tuchman N, Johnson SL. The Cognition Checklist for Mania-Revised (CCL-M-R): factor-analytic structure and links with risk for mania, diagnoses of mania, and current symptoms. *Int J Cogn Ther* 2009;2(4):313-24.
77. Caliyurt O, Altıay G. Resting energy expenditure in manic episode. *Bipolar Disord* 2009;11(1):102-6.
78. Stork C, Renshaw PF. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry* 2005;10(10):900-19.
79. Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet* 2005;14(2):241-53.
80. Kato T. Mitochondrial dysfunction as the molecular basis of bipolar disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2007;21(1):1-11.
81. Correa C, Amboni G, Assis LC, Martins MR, Kapczinski F, Streck EL, et al. Effects of lithium and valproate on hippocampus citrate synthase activity in an animal model of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(4):887-91.
82. Feier G, Valvassori SS, Varela RB, Resende WR, Bavaresco DV, Morais MO, et al. Lithium and valproate modulate energy metabolism in an animal model of mania induced by methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2013;103(3):589-96.

83. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2009;113(1):1-11.
84. Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry* 2009;70(3):30-6.
85. Alvarez-Jimenez M, Hetrick SE, Gonzalez-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2008;193(2):101-7.
86. Klemp M, Tvette IF, Skomedal T, Gaasemyr J, Natvig B, Aursnes I. A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. *J Clin psychopharmacol* 2011;31(6):698-704.
87. Parsons B, Allison DB, Loebel A, Williams K, Giller E, Romano S, et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009;110(1-3):103-10.
88. Gentile S. Contributing factors to weight gain during long-term treatment with second-generation antipsychotics. A systematic appraisal and clinical implications. *Obes Rev* 2009;10(5):527-42.
89. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(4):e94112.
90. Polydoro M, Schroder N, Lima MN, Caldana F, Laranja DC, Bromberg E, et al. Haloperidol- and clozapine-induced oxidative stress in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78(4):751-6.
91. Reinke A, Martins MR, Lima MS, Moreira JC, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Neurosci Lett* 2004;372(1-2):157-60.
92. Pillai A, Parikh V, Terry AV, Jr., Mahadik SP. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psychiatr Res* 2007;41(5):372-86.
93. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Bell C, Nos L, Fried P, et al. Chronic olanzapine treatment causes differential expression of genes in frontal cortex of rats as revealed by DNA microarray technique. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(9):1888-99.
94. La Y, Wan C, Zhu H, Yang Y, Chen Y, Pan Y, et al. Hippocampus protein profiling reveals aberration of malate dehydrogenase in chlorpromazine/clozapine treated rats. *Neurosci Lett* 2006;408(1):29-34.

95. Middleton FA, Mirnics K, Pierri JN, Lewis DA, Levitt P. Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia. *J Neurosci* 2002;22(7):2718-29.
96. Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E, Konturek SJ. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(6):5-25.
97. Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Neuroendocrine regulation of eating behavior. *J Endocrinol Invest* 2002;25(10):836-54.
98. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y-a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982;296(5858):659-60.
99. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984;115(1):427-9.
100. Cansell C, Denis RG, Joly-Amado A, Castel J, Luquet S. Arcuate AgRP neurons and the regulation of energy balance. *Front Endocrinol* 2012;3:169.
101. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-88.
102. Fekete C, Marks DL, Sarkar S, Emerson CH, Rand WM, Cone RD, et al. Effect of Agouti-related protein in regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the melanocortin 4 receptor knockout mouse. *Endocrinology* 2004;145(11):4816-21.
103. Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, et al. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002;143(10):3846-53.
104. Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DG, Seal LJ, Kong WM, et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Inv* 2000;105(7):1005-11.
105. Nillni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbak C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000;275(46):36124-33.
106. Ilnytska O, Argyropoulos G. The role of the Agouti-related protein in energy balance regulation. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(17):2721-31.
107. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Luthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev* 1997;11(5):593-602.

108. Gropp E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoschek R, Buch T, et al. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nature Neuroscience* 2005;8(10):1289-91.
109. Brown AM, Mayfield DK, Volafova J, Argyropoulos G. The gene structure and minimal promoter of the human agouti related protein. *Gene* 2001;277(1-2):231-8.
110. Yang YK, Thompson DA, Dickinson CJ, Wilken J, Barsh GS, Kent SB, et al. Characterization of Agouti-related protein binding to melanocortin receptors. *Mol Endocrinol* 1999;13(1):148-55.
111. Fong TM, Mao C, MacNeil T, Kalyani R, Smith T, Weinberg D, et al. ART (protein product of agouti-related transcript) as an antagonist of MC-3 and MC-4 receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237(3):629-31.
112. Goto K, Inui A, Takimoto Y, Yuzuriha H, Asakawa A, Kawamura Y, et al. Acute intracerebroventricular administration of either carboxyl-terminal or amino-terminal fragments of agouti-related peptide produces a long-term decrease in energy expenditure in rats. *Int J Mol Med* 2003;12(3):379-83.
113. Reizes O, Benoit SC, Strader AD, Clegg DJ, Akunuru S, Seeley RJ. Syndecan-3 modulates food intake by interacting with the melanocortin/AgRP pathway. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:66-73.
114. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G, et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996;45(4):531-5.
115. Wilson BD, Ollmann MM, Barsh GS. The role of agouti-related protein in regulating body weight. *Mol Med Today* 1999;5(6):250-6.
116. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997;278(5335):135-8.
117. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000;289(5487):2122-5.
118. van den Top M, Lee K, Whyment AD, Blanks AM, Spanswick D. Orexigen-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nature Neuroscience* 2004;7(5):493-4.
119. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402(6762):656-60.
120. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407(6806):908-13.

121. Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, Murray JD, Malinova L, Liu R, et al. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(21):8227-32.
122. Drazen DL, Wortman MD, Schwartz MW, Clegg DJ, van Dijk G, Woods SC, et al. Adrenalectomy alters the sensitivity of the central nervous system melanocortin system. *Diabetes* 2003;52(12):2928-34.
123. Zakrzewska KE, Sainsbury A, Cusin I, Rouru J, Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Selective dependence of intracerebroventricular neuropeptide Y-elicited effects on central glucocorticoids. *Endocrinology* 1999;140(7):3183-7.
124. Madiehe AM, Lin L, White C, Braymer HD, Bray GA, York DA. Constitutive activation of STAT-3 and downregulation of SOCS-3 expression induced by adrenalectomy. *Am J Physiol-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2001;281(6):2048-58.
125. Lu XY, Shieh KR, Kabbaj M, Barsh GS, Akil H, Watson SJ. Diurnal rhythm of agouti-related protein and its relation to corticosterone and food intake. *Endocrinology* 2002;143(10):3905-15.
126. Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. CNS-periphery relationships and body weight homeostasis: influence of the glucocorticoid status. *Int J Obes Relat Metab Disord : Journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000;24(2):74-6.
127. Rocha M, Bing C, Williams G, Puerta M. Pregnancy-induced hyperphagia is associated with increased gene expression of hypothalamic agouti-related peptide in rats. *Regul Pept* 2003;114(2-3):159-65.
128. Sorensen A, Adam CL, Findlay PA, Marie M, Thomas L, Travers MT, et al. Leptin secretion and hypothalamic neuropeptide and receptor gene expression in sheep. *Am J Physiol-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2002;282(4):1227-35.
129. Xiao E, Xia-Zhang L, Vulliemoz NR, Ferin M, Wardlaw SL. Agouti-related protein stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and enhances the HPA response to interleukin-1 in the primate. *Endocrinology* 2003;144(5):1736-41.
130. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25(1):4-7.
131. Hoggard N, Johnstone AM, Faber P, Gibney ER, Elia M, Lobley G, et al. Plasma concentrations of alpha-MSH, AgRP and leptin in lean and obese men and their relationship to differing states of energy balance perturbation. *Clin Endocrinol* 2004;61(1):31-9.
132. Shen CP, Wu KK, Shearman LP, Camacho R, Tota MR, Fong TM, et al. Plasma agouti-related protein level: a possible correlation with fasted and fed states in humans and rats. *J Neuroendocrinol* 2002;14(8):607-10.

133. Kastin AJ, Akerstrom V, Hackler L. Agouti-related protein(83-132) aggregates and crosses the blood-brain barrier slowly. *Metabolism* 2000;49(11):1444-8.
134. Claycombe KJ, Wang Y, Jones BH, Kim S, Wilkison WO, Zemel MB, et al. Transcriptional regulation of the adipocyte fatty acid synthase gene by agouti: interaction with insulin. *Physiological Genomics*2000;3(3):157-62.
135. Claycombe KJ, Xue BZ, Mynatt RL, Zemel MB, Moustaid-Moussa N. Regulation of leptin by agouti. *Physiological Genomics* 2000;2(3):101-5.
136. Ebihara K, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Masuzaki H, Satoh N, et al. Involvement of agouti-related protein, an endogenous antagonist of hypothalamic melanocortin receptor, in leptin action. *Diabetes* 1999;48(10):2028-33.
137. Dhillon WS, Small CJ, Gardiner JV, Bewick GA, Whitworth EJ, Jethwa PH, et al. Agouti-related protein has an inhibitory paracrine role in the rat adrenal gland. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301(1):102-7.
138. Haskell-Luevano C, Monck EK. Agouti-related protein functions as an inverse agonist at a constitutively active brain melanocortin-4 receptor. *Regul Pept* 2001;99(1):1-7.
139. Tolle V, Low MJ. In vivo evidence for inverse agonism of Agouti-related peptide in the central nervous system of proopiomelanocortin-deficient mice. *Diabetes* 2008;57(1):86-94.
140. Argyropoulos G, Rankinen T, Bai F, Rice T, Province MA, Leon AS, et al. The agouti-related protein and body fatness in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord : Journal of the International Association for the Study of Obesity* 2003;27(2):276-80.
141. Marks DL, Boucher N, Lanouette CM, Perusse L, Brookhart G, Comuzzie AG, et al. Ala67Thr polymorphism in the Agouti-related peptide gene is associated with inherited leanness in humans. *Am J Med Genet* 2004;126A(3):267-71.
142. Gavrilu A, Chan JL, Miller LC, Heist K, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Circulating melanin-concentrating hormone, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone levels in relation to body composition: alterations in response to food deprivation and recombinant human leptin administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):1047-54.
143. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013;33(1):2-13.
144. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(13):7001-5.
145. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001;411(6836):480-4.

146. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2009;89(3):991S-7S.
147. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010;31(3):377-93.
148. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O, Danielsson A, Schalling M, Stenvinkel P. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998;54(4):1267-75.
149. Carrero JJ, Cordeiro AC, Lindholm B, Stenvinkel P. The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(1):37-42.
150. Maenhaut N, Van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Medicine* 2011;9:25.
151. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(2):195-200.
152. Li FY, Cheng KK, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. *Acta Psychol* 2011;203(1):167-80.
153. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinik kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9.
154. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Eren E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13(2):107-14.
155. Öztürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozukluklar için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe’ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12(4):233-6.
156. Szczepankiewicz D, Pruszyńska-Oszmalek E, Kaczmarek P, Skrzypski M, Andralojc K, Wojciechowicz T, et al. Changes of agouti-related protein in hypothalamus, placenta, and serum during pregnancy in the rat. *J Endocrinol*. 2009;202(1):35-41.
157. Kas MJ, van Dijk G, Scheurink AJ, Adan RA. Agouti-related protein prevents self-starvation. *Mol Psychiatry* 2003;8(2):235-40.
158. Moriya J, Takimoto Y, Yoshiuchi K, Shimosawa T, Akabayashi A. Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(9):1057-61.
159. Merle JV, Haas V, Burghardt R, Dohler N, Schneider N, Lehmkuhl U, et al. Agouti-related protein in patients with acute and weight-restored anorexia nervosa. *Psychol Med* 2011;41(10):2183-92.

160. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, et al. Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1921-4.
161. Ehrlich S, Leopold K, Merle JV, Theophil I, Haag W, Lautenschlager M, et al. Trajectories of agouti-related protein and leptin levels during antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(6):767-72.
162. Ferno J, Varela L, Skrede S, Vazquez MJ, Nogueiras R, Dieguez C, et al. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. *PloS One* 2011;6(6):e20571.
163. Wysokinski A, Kazmierski J, Kloszewska I. Serum levels of AgRP protein in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Metab Brain Dis* 2015;30(2):529-35.
164. Strader AD, Reizes O, Woods SC, Benoit SC, Seeley RJ. Mice lacking the syndecan-3 gene are resistant to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2004;114(9):1354-60.
165. Huang LZ, Winzer-Serhan UH. Nicotine regulates mRNA expression of feeding peptides in the arcuate nucleus in neonatal rat pups. *Developmental Neurobiology* 2007;67(3):363-77.
166. Hur YN, Hong GH, Choi SH, Shin KH, Chun BG. High fat diet altered the mechanism of energy homeostasis induced by nicotine and withdrawal in C57BL/6 mice. *Mol Cells* 2010;30(3):219-26.
167. Berk M, Ng F, Wang WV, Tohen M, Lubman DI, Vieta E, et al. Going up in smoke: tobacco smoking is associated with worse treatment outcomes in mania. *J Affect Disord* 2008;110(1-2):126-34.
168. Diaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de Leon J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord* 2009;11(2):154-65.
169. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000;284(20):2606-10.
170. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(3):208-14.
171. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Magalhaes PV, Huguet RB, de Souza LP, et al. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46(3):389-93.

172. Lagace DC, McLeod RS, Nachtigal MW. Valproic acid inhibits leptin secretion and reduces leptin messenger ribonucleic acid levels in adipocytes. *Endocrinology* 2004;145(12):5493-503.
173. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999;53(1):230-2.
174. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord* 2003;5(1):28-35.
175. Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012;136(1-2):110-6.
176. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol / European Federation of Endocrine Societies* 2002;147(2):173-80.
177. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005;366(9486):662-4.
178. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104(4):531-43.
179. Sahu A. Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004;145(6):2613-20.
180. Wei M, Stern MP, Haffner SM. Serum leptin levels in Mexican Americans and non-Hispanic whites: association with body mass index and cigarette smoking. *Ann Epidemiol* 1997;7(2):81-6.
181. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):2856-61.
182. Couillard C, Mauriege P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia* 1997;40(10):1178-84.
183. Hellstrom L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med* 2000;247(4):457-62.
184. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1293-300.

185. Swartz CM. Albumin decrement in depression and cholesterol decrement in mania. *J Affect Disord* 1990;19(3):173-6.
186. Guha P, Bhowmick K, Mazumder P, Ghosal M, Chakraborty I, Burman P. Assessment of insulin resistance and metabolic syndrome in drug naive patients of bipolar disorder. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* : IJCB 2014;29(1):51-6.
187. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001588.
188. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, Myones BL, Skosey JL, Swedler WI. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22(3):172-8.
189. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):842-5.
190. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(6):1355-61.
191. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(4):675-92.
192. Cervantes P, Gelber S, Kin FN, Nair VN, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(5):411-6.
193. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006;90(2-3):263-7.
194. Uyanık V. Bipolar I Bozukluk Tanılı Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi (Tez). 2010.
195. Petraglia F, Bakalakis S, Facchinetti F, Volpe A, Muller EE, Genazzani AR. Effects of sodium valproate and diazepam on beta-endorphin, beta-lipotropin and cortisol secretion induced by hypoglycemic stress in humans. *Neuroendocrinology*. 1986;44(3):320-5.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2014/37	
	PROTOKOL ADI	Bipolar Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Agouti İlişkili Protein Düzeylerinin Yürütülmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Yrd. Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 05/09		Tarih: 05.03.2014
	Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ'nün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Naci PARLAK'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
CALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İZİNLI
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	MAZERETLI
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	MAZERETLI
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	MAZERETLI
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	MAZERETLI
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.03.2014 tarih ve TÜTF-GOKAEK 2014/37 sayılı protokol kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü olduktan sonra soracağınız sorular varsa 0538470 46 77 numaralı cep telefonundan Dr. Naci PARLAK' a başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın bilimsel adı: BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA SERUM AGOUTİ İLİŞKİLİ PROTEİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Olan Hastalarda Enerji Dengesi ile ilgili Agouti İlişkili Protein(AgRP) adı verilen maddenin kan düzeylerinin değerlendirilmesi

c. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri: Yasemin GÖRGÜLÜ- Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

- d. Araştırmanın içeriği:** Çalışmada 3 grup mevcut olup Bipolar Bozukluk Manik Atak Grubundaki hastalardan başlangıçta ve 4 ila 6 hafta sonra Manik Atak yatışıp Ötimik Dönem sağlandıktan sonra (iyileşme olduktan sonra) kan alınıp serum AgRP ve Leptin düzeyi bakılacak. Bu sırada Manik belirtilerin şiddetini saptamak için hastalar Young Mani Derecelendirme Ölçeği ile gözden geçirilecek.
2. Grup ise Bipolar Bozukluk Ötimik Dönemdeki(İyilik halindeki) hastalardan oluşmakta olup bu hastalardan 1 kez kan alınıp serum AgRP ve Leptin düzeyi bakılacak. Bu gruptaki hastalara Young Mani derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Depresyon Ölçeği yapılacaktır.
3. grup ise sağlıklı kontrol grubundan oluşacak olup bu gruptan da kontrol amaçlı 1 kez kan alınıp Serum AgRP ile Leptin düzeylerine bakılacaktır.
- Tüm gönüllerin aynı zamanda Serum Kortizol ve Serum Kolesterol düzeyleri ölçülecektir.
- e. Araştırmanın amacı:** İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu olan Hastalarda Açlık Durumunda Düzeyi Artan Agouti İlişkili Protein (AgRP) Düzeylerinin Serum Örneklerinde Çalışılması ve bu Proteinin düzeyi ile etkileşim içinde olan Leptin ile İlişkisinin Saptanması
- f. Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb....):** Tez Çalışması
- g. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 1Nisan 2014 - 1 Ocak 2015
- h. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 90
- i. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Çalışmada 3 grup mevcut olup 1 grup DSM-IV-TR kriterlerine göre İki Uçlu Duygudurum Bozukluk Manik Dönemde olup son 2 haftada ilaç kullanmayan hastalardan oluşmaktadır. 2. Grup İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu olup Ötimik Dönemde(İyilik Halinde) olan hastalardan ve son grup da Sağlıklı Kontrol grubundan oluşmaktadır.
- j. Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Kan alınarak Serum AgRP, Leptin, Kolesterol ve Kortizol düzeyinin çalışılması, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ile Manik Belirtilerin Şiddetinin Ölçülmesi, Hamilton Depresyon Ölçeği uygulanması

2. **Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Hastaların bu çalışma sırasında kanlarının alınması planlanmaktadır. Bu çalışmada tedavi ile ilgili belirteçler araştırılmamaktadır. Hastalar çalışma nedeniyle tedavisiz bırakılmayacaklardır. Uygulama sırasında kan alımı sırasında karşılaşılabilecek riskler dışında (Enjeksiyon yerinde hematoma ve ağrı) ek risk bulunmamaktadır.
3. **Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** Yok
4. **Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Yok
5. **Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**
 - a. **Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası:** Dr. Naci PARLAK
Trakya Üniversitesi Balkan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi - 05384704677
6. **Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** Araştırmanın giderlerinin karşılanması için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesine başvuruda bulunulması planlanmaktadır. Araştırma için 2 kit Serum AgRP (ELISA) ve 3 kit Serum Leptin (ELISA) alınması planlanmaktadır. Serum Kolesterol ve Serum Kortizol ölçülmesi için hastanenin elindeki kitlerden faydalanılacaktır.
7. **Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:** Onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmeyeceklerdir. Hastalar araştırma sorumlularına bilgi vererek çalışmadan çekilme hakkına sahip olacaklardır.
8. **Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Gönüllülere sosyodemografik veri formu verilip gönüllülerden onu doldurmaları istenecek. Gönüllülerden açık adları istenmeyip formu doldururken isimlerinin baş harflerini doldurmaları istenecek. İsimler çalışmanın yayımlanması esnasında yayınlanmayacak.
9. **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Hastalar sonuçları hakkında bilgilenmek istedikleri takdirde hastalara ulaşıp bilgi verilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

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

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

EK 3: Sosyodemografik Veri Formu

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyet Erkek Kadın

Boy: cm **Kilo:** kg **VKİ:**

Medeni durum: Evli Bekar Dul

Eğitim süresi:

Mesleğiniz:

Oturduğu yer: Kent Köy

Son 1 aydır diyet yapıyor musunuz? Evet Hayır

Son 1 aydır egzersiz yapıyor musunuz? Evet Hayır

Sigara kullanıyor musunuz ? Evet Hayır Evet ise miktarı.....adet/ gün

Alkol kullanıyor musunuz ? Evet Hayır Evet ise miktarı ve cinsi.....

Madde kullanıyor musunuz ? Evet Hayır Evet ise miktarı ve cinsi.....

Psikiyatri dışı ilaç kullanıyor musunuz ? Evet Hayır Evet ise adı ve dozu.....

Son 1 aydır ihtiyaç duydukça ağrı kesici vb. ilaç kullandınız mı? Evet Hayır Evet ise ne zaman ?.....

Bilinen bir tıbbi hastalığınız var mı? Evet Hayır Evet ise tanısı.....

Bipolar Bozukluk hastalığınızın başlangıç yaşı:

Hastalığınızın ilk atak tipi:

Hastalığınızın ilk tedavi yaşı:

Hastalığınızda günümüze kadar geçirdiğiniz atak sayısı:

Manik atak:

Depresif atak:

Hastanede psikiyatrik yatış öykünüz var mı? Evet Hayır Varsa yatış sayısı ve ortalama süresi:.....

Ailede bilinen psikiyatrik hastalık var mı ? Evet Hayır

İntihar girişiminiz oldu mu? Evet Hayır

EKT tedavisi aldınız mı? Evet Hayır Evet ise ne zaman aldınız?.....

Yatış öncesi ne kadar zamandır ilaçlarınızı kullanmıyorsunuz?

Çalışmaya alındıktan sonraki tedaviniz nedir?

4-6. haftalardaki tedaviniz nedir?

4-6. haftalar boyunca aldığınız başka ilaç var mı?

Çalışma kanı alınmadan önce verilen ilaçlar?

EK 4: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

1. Depresif duygudurum

0. Yok
1. Sadece soruları yanıtlarken anlaşılıyor
2. Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor
3. Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama)
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor

2. Suçluluk duygusu

0. Yok
1. Kendini suçlu bularak insanları üzdüğünü hissediyor
2. Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var
3. O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var
4. Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varlıklar görüyor

3. İntihar

0. Yok
1. Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor
2. Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor
3. İntihar düşünceleri veya davranışı var
4. İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir)

4. Uykuya dalma güçlüğü şeklinde uykusuzluk

0. Uykuya dalmakta herhangi bir güçlük çekmiyor

1. Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor
2. Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor

5. Gece yarısı uyanma şeklinde uykusuzluk

0. Yok
1. Son üç gecedен en az birinde gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor
2. Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir)

6. Sabah erken uyanma şeklinde uykusuzluk

0. Yok
1. Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor
2. Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor

7. İş ve aktiviteler

0. Sorun yok
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini huzursuz hissediyor
2. Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginn kaybolması-hasta bunu doğrudan kend söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir
3. Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma, hastane değerlendirilmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobiler) ayırmıyorsa 3 puan verir
4. O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirin

8. Retardasyon

0. Normal konuşma ve düşünme

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor
3. Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
4. Tam stupor

9. Ajitasyon

0. Yok
1. Şüpheli veya hafif ajitasyon
2. Eller, saçlar vb. Oynama
3. Ayakta dolaşma, sakin oturamama
4. Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç ekme, dudak yeme

10. Psişik anksiyete

0. Yok
1. Subjektif gerilim ve irritabilite
2. Küçük şeylerden kaygı duyma
3. Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi
4. Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor

11. Somatik anksiyete, anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler; ağız kuruluğu, hazımsızlık, geğirme, palpasyonlar, baş ağrıları, hiperventilasyon, iç çekme şeklinde solunum, sık idrara çıkma, terleme

0. Yok
1. Hafif
2. Orta
3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

12. Somatik semptomlar- gastrointestinal

0. Yok

1. İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor, karında şişlik

2. Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor, gıda alımı azalmıştır, kabızlıktan yakınıyor

13. Somatik semptomlar, genel

0. Yok

1. Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi veya ağrılar, enerji kaybı ve yorgunluk

2. Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır

14. Genital semptomlar

0. Yok

1. Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır

2. Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur

15. Hipokondriasis

0. Yok

1. Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür

2. Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır

3. Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb)

4. Hipokondriyak düşünceler sanrısız düzeydedir

16. Kilo kaybı

0. Kilo kaybı yok.

1. Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı

2.Kesin (hastaya göre) kilo kaybı

17. İçgörü

0. Depresif ve hasta olduğunun farkında

1. Hastalığın farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor

2. Hasta olduğunu tümüyle reddediyor

EK 5: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğindenbelirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlıkatakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İlgörü

0. İlgörsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

