

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

**BİPOLAR-I BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA MTNR 1A GEN**  
**POLİMORFİZMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emine POYRAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. İbrahim Fatih KARABABA**

**ŞANLIURFA**

**2015**

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

**BİPOLAR-I BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA MTNR 1A GEN**  
**POLİMORFİZMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emine POYRAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. İbrahim Fatih KARABABA**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 25.02.2014/14013 tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2015**

## TEŞEKKÜR

Tez konumun seçilmesinden, çalıŐmamın tamamlanmasına kadar geçen süre içerisinde yardımını gördüğüm, uzmanlık eğitimimde katkıları olan tez danıŐmanım Yrd.Doç.Dr. İ. Fatih Karababa'ya ve Halit AkbaŐ'a, uzmanlık eğitimim boyunca derin bilgi ve deneyimlerinden faydalanma Őansına sahip olduğum değerli Hocam Doç.Dr.Salih Selek'e, her zaman en büyük sevgi ve desteği veren, maddi manevi hep yanımda hissettiğim sevgili annem (Nazlı),babam (Zeki), kardeŐlerim (Tuğba ve İbrahim), yeğerlerim (Zeynep ve Emre) ve eniŐtem (Veis)'e, asistanlık sürecinde bilgisini benden esirgemeyen Dr. Mustafa elik'e, Dr Hüseyin Bayazıt'a, birlikte çalıŐtıđım diğer asistan doktor arkadaŐlarıma, tez verilerimin toplanmasında bana yardımcı olan Remzi Bayram, Mehmet Fatih YumuŐakdiken, İlknur akmak ve kliniğimizin diğer personellerine teşekkür ederim.

**Dr. Emine POYRAZ**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	İV
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Bipolar Bozukluk	2
2.2. Bipolar Bozukluk Klinik Şekilleri	2
2.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi	3
2.4. Bipolar Bozukluğun Olumsuz Sonuçları	5
2.5. Bipolar Bozukluklar İçin DSM IV-TR Epizot Ölçütleri	5
2.6. Bipolar Bozukluk Tedavisi	10
2.6.1. Lityum	10
2.6.2. Valproat ve Karbamezapin	11
2.6.3. Lamotrijin	12
2.6.4. Antipsikotikler	12
2.6.5. Antidepresanlar	12
2.6.6. Elektrokonvülsif Tedavi	13
2.6.7. Psikoterapi	14
2.6.8. Bipolar Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi	14
2.6.9. Bipolar Bozuklukta Tedaviye Uyum	15
2.7. Bipolar Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış	16
2.8. Bipolar Bozukluğunun Nörobiyolojisi	16
2.8.1. Moleküler Biyolojisi	16
2.8.2. Görüntüleme Çalışmaları	18
2.8.3. Bipolar Bozukluk ve Genetik	19
2.8.3.1. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları	19
2.8.3.2. İkiz çalışmaları	20
2.8.3.3. Evlat edinme çalışmaları	20

2.8.3.4.Aday Genler	21
2.8.4. DNA ve Genetik Polimorfizm	24
2.8.5. Melatonin	25
2.8.5.1. Melatonin Sentezini Etkileyen Faktörler	26
2.8.5.2.Melatonin, Uyku ve Uykusuzluk	28
2.8.5.3.Melatonin ve Psikiyatrik Hastalıklar	30
2.8.5.4.Melatonin Reseptörleri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	42
KAYNAKLAR	47

**TABLolar DİZİNİ****SAYFA NO**

<b>Tablo 1.</b> DSM IV-TR Major Depresif Epizot tanı kriterleri	6
<b>Tablo 2.</b> DSM IV-TR Manik Epizot tanı kriterleri	7
<b>Tablo 3.</b> DSM IV-TR Hipomanik Epizot tanı kriterleri	7
<b>Tablo 4.</b> DSM IV-TR Miks Epizot tanı kriterleri	8
<b>Tablo 5.</b> DSM IV-TR ‘e Göre Mevsimsellik Belirleyicisi	8
<b>Tablo 6.</b> DSM IV-TR ‘e Göre Şiddet ve Psikotik Özellik Belirleyicisi	9
<b>Tablo 7.</b> DSM IV-TR ‘e Göre Atipik Özellik Belirleyicileri	9
<b>Tablo 8.</b> PCR şartları	37
<b>Tablo 9.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	39
<b>Tablo 10.</b> MTNR1A geni -184T>C polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki genotip dağılımı	41

**Œekil 1.** Bipolar bozuklukla ilgili olarak bugüne kadar bildirilmiş olan kromozomal bölgeler

23

**Œekil 2.** Memelilerde Melatonin Üretim Yolağı

27

## KISALTMALAR

<b>MTNR1A</b>	: Melatonin Reseptör 1A
<b>RFLP</b>	:RestriksiyonFragment Uzunluk Polimorfizm
<b>BB</b>	: Bipolar Bozukluk
<b>BB-I</b>	:Bipolar- I Bozukluk
<b>DSM</b>	: Diagnosticand Statistical Manual of MentalDisorders
<b>EKT</b>	: Elektrokonvulsif tedavi
<b>GABA</b>	: Gama amino bütirik asit
<b>YMDÖ</b>	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
<b>HAM-D</b>	: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği
<b>SSGİ</b>	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
<b>MAO</b>	:Monoaminoksidaz inhibitörleri
<b>5HT</b>	: 5 HidroksiTriptofan
<b>5HTT</b>	: 5 HidroksiTriptofanTransporter
<b>5-HTTLPR</b>	: 5-HTT gene-linkedpolymorphicregion
<b>BDNF</b>	: Brain DerivedNeurotrphicFactor
<b>DRD3</b>	:Dopamin D3 Reseptör
<b>SCN</b>	:suprakiazmatiknükleusa
<b>PVN</b>	: paraventrikülnükleus
<b>SCID-I</b>	: Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği
<b>KGİS-HŞ</b>	: Klinik Global İzlem-Şiddet
<b>RT-PCR</b>	: Real-Time PCR



## ÖZET

### BİPOLAR-I BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA MTNR 1A GEN POLİMORFİZMİ

**Dr. Emine POYRAZ**

**Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Amaç:** Psikiyatrik hastalıkların etyolojisi ile ilişkilendirilen melatonin reseptör gen polimorfizminin Bipolar-I Bozukluk etiyolojisinde de etkili olup olmadığı konusunda herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Çalışmamızdaki amaç melatonin reseptör 1A geni polimorfizminin Bipolar-I Bozukluğu etiyolojisindeki rolünü araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde melatonin reseptör 1A geni polimorfizmi değerlendirildi. Değerlendirmede Real-Time PCR(RT-PCR) yöntemi kullanıldı. Sonuçlar gruplar arasında kıyaslandı.

**Bulgular:** MTNR1A gen -184T>C polimorfizmi genotip dağılımı ve allel frekansına bakıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ ).

**Sonuç:** Bipolar-I Bozukluğu olan hastalarda melatonin düzeyi düşüklüğü daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalarda ASMT geni polimorfizmi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat bizim çalışmamızda MTNR1A geni -184T>C polimorfizmi yoktu. Elde ettiğimiz bilgiler bu promotör polimorfizminin melatonin sinyal iletim yolunu etkilemediği sonucunu doğurmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:**Bipolar-I Bozukluk, melatonin resöptörü 1A geni, polimorfizm

## ABSTRACT

### MTNR 1A GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH BIPOLAR-I DISORDER

**Dr. Emine POYRAZ**

**SpecialtyThesis, Department of Psychiatry**

**Aims:** Melatonin receptor gene polymorphism, which was associated with some psychiatric disorders' etiology has not been investigated in Bipolar-I Disorder (BD-I). The aim of our study was to examine the role of -melatonin receptor gene polymorphism in BD-I etiology.

**Method:** Blood samples were taken from enrolled subjects in appropriate way and melatonin receptor 1A gene polymorphism were studied. Real Time PCR (RT-PCR) method was used to evaluate. Results were compared between the groups.

**Results:** We investigated MTNR1A gene -184T> C polymorphism genotype distribution and allele frequencies. There was no statistically significant difference between groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusions:** Previous studies. indicated that melatonin levels decreased in patients with Bipolar-I Disorders. It's also found that there was ASMT gene polymorphism in Bipolar I Disorder patients. But in our study there wasn't MTNR1A gene -184T> C polymorphism. We can conclude that promoter polymorphism didn't effect melatonin signal transduction pathway.

**Keywords:**Bipolar-I Disorder, melatonin receptor 1A gene, polymorphism

## 1. GİRİŞ

Bipolar-I bozukluk, etiyolojisinde genetik yatkınlığın ana etkenlerden biri olduğu düşünülen, daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlayan tekrarlayan epizotlarla seyreden kronik gidişli bir bozukluktur(1). Bipolar-I bozukluk depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karışık epizotlarla gider ve bu epizotlar arasında kişi tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) döner(2). Hastalık, epizotlar sırasında kişinin biliş, düşünme, algılama, duygulanım, yargılama, çevre ile uyum sağlama ve davranışların düzenlenmesi gibi temel merkezi sinir sistemi işlevlerini bozabilmektedir. Çeşitli klinik görünümlemlerle ortaya çıkabilir. Bipolar I bozukluk (BB-I) Kadın ve erkekte eşit olarak, toplumda yaklaşık yaşam boyu %0,5 ile %1,5 sıklıkta görülürken, tüm bipolar spektrum bozukluklar %3-5 oranında görülür (2).

Bipolar-I bozukluk, eski tarihlerden beri dikkati üzerine çekmiş, nedeni merak edilmiştir. Bu yönde özellikle 19. yüzyıl ortalarından sonra araştırmalar yapılmış ve kayda değer bilgiler elde edilmiştir. Elde edilen son bulgular, beynin yapısal ve işlevsel bozukluğunun en önemli etken olduğu yargısıdır. Beyin biyokimyası ve metabolizması üzerindeki çalışmalardan bilgiler elde edilmiş ve bu noktadan hareketle geliştirilen ilaçlarla belirtilerde belirgin azalma ve hastaların yaşam kalitesinde önemli faydalar sağlanmıştır (3).

Melatonin hormonu, N-asetil 5-metoksi triptamin olarak da bilinen ve özellikle gece saatlerde epifiz bezi (pineal gland) tarafından salgılanır (4). Melatonin doğal bir nörotransmitterdir. Vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alır. İnsan biyoritimi (sirkadiyen ritim) üzerine etkili bir hormondur. Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamaktır (4,5). Bipolar bozukluk hastalarında ritm anormallikleri, sirkadyen ritm bozukluğu, mevsimsellik, hızlı döngülülük, uyku bozuklukları sıklıkla gözlenmektedir. Uyku düzeni ve sirkadiyen ritimler melatoninden etkilenir(4).

Bu çalışmamızın amacı; Bipolar-I Bozukluğu olan hastalarda melatonin reseptör geni -184T>C polimorfizm birlikteliğinin incelenmesi, etyolojiye ve tedaviye katkıda bulunabilecek anormalliklerin varlığının araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karışık epizodlarla giden ve bu epizotlar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği süreğen seyirli ve epizodlarla seyreden bir duygulanım bozukluğudur (1). Hastaların yaşamları süresince içine girdikleri tüm hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif, daha küçük bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır (6). Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren emosyonel bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen çökkünlük yönünde ya da manik dönemde izlenen neşe tarzında (öfori) bir artıştır. Mani belirtilerinin süre ve şiddet olarak daha hafif seyrettiği durumlar ise "hipomani" olarak adlandırılır (7).

Hem depresif hem de manik döneme ait belirtilerin bir arada bulunduğu karma özellikli olgularda ise, tabloya neşeden çok irritabilite (huzursuzluk) hâkim olup (disforik mani), bu tablolara da tipik görünümlü tablolar kadar sık rastlanmaktadır. Manik ya da depresif epizotlar bir yıl içinde dörtten veya daha fazla izleniyorsa, bu duruma "Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk" adı verilmekte olup, bu tablolar kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (8).

### 2.2. Bipolar Bozukluk Klinik Şekilleri

**Bipolar I bozukluk:** Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir ya da daha fazla manik ya da karışık epizodlarla seyreden dönemler izlenir (tanı için manik epizot görülmesi gereklidir). Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir major depresif epizot izlenebilir. (tanı için depresif epizot görülmesi şart değildir). Manik ya da depresif epizotlar, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı, ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bipolar I bozukluğa kadın ve erkeklerde benzer oranlarda rastlanır(9).

**Bipolar II bozukluk:** Geçmişte ya da şu anda bir ya da daha fazla major depresif epizot izlenmelidir ve en az bir hipomanik epizot bulunmalıdır. Duygudurum epizotları, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi ya da ilaç kötüye kullanımı, depresyon tedavisi için kullanılan

ilaçlara bağılı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bu bozukluk, bazen "hipomanik epizodlarla giden tekrarlayıcı majör depresif epizot" olarak da isimlendirilir. Bipolar II bozukluk, kadınlarda daha sık izlenir (10).

**Bipolar bozukluk sıklığı:** Amerika Birleşik Devletleri'nde bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 1. 2- 2. 4 arasında bulunmuştur(10) . DSM IV sınıflandırmasında (1994) 4 tip bipolar bozukluk yer almıştır; Bipolar bozukluk I, Bipolar bozukluk II, Siklotimi ve Başka Türü Adlandırılmayan (BTA) Bipolar bozukluk. DSM IV antidepresan tedavinin yol açtığı manik nöbetleri "maddenin neden olduğu manik epizot" tanımı altında ayrıca ele alarak, bunları bipolar bozukluk I bozukluğunun içine dâhil etmemiştir. Öte yandan karışık ve hipomanik hecmeler için de ayrı ölçütler getirmiştir (11). DSM IV-TR sınıflandırması DSM IV'ten farklı olmayıp, burada yer alanlar;

1. Bipolar bozukluk I ve Bipolar bozukluk II bozukluk,
2. Siklotimik bozukluk,
3. BTA Bipolar bozukluk,
4. ...'e bağılı duygudurum bozukluğu, (genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağılıdır.)
5. BTA duygudurum bozukluğu şeklindedir(12).

### **2.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi**

Epidemiyolojik araştırmalar, tüm duygu durum bozukluklarının 40 yaşın altında daha sık izlendiğini ortaya koymuştur. Major Depresif Bozukluk 20–40 yaş arasında başlarken, bipolar bozukluk daha erken yaşta başlamakta olup, ortalama başlangıç yaşı 20 civarındadır. Kadın ve erkekte başlama yaşı önemli fark göstermemektedir (12 , 13).

Bipolar I bozukluğun yaşam boyu riski %0,5 ile %1,5 arasındadır. Bipolar bozukluk tip II için toplumsal yaygınlık oranları % 0.5 ile 1.9 arasındadır(14). Hastaların %10'unda ilk epizot 50 yaşından sonra başlamaktadır. %20-30'unda ise ilk epizot 21 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Hastaların %10'unda ilk epizot 50 yaşından sonra başlamaktadır. %20-30'unda ise ilk epizot 21 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (13).

Cinsiyet ve kültürel etkenlerin bipolar-I bozukluk üzerine etkisi saptanmamakla birlikte, bipolar bozukluk tip II söz konusu olduğunda, kadın lehine değişmektedir. BB-I de kadın/erkek oranı 1 olmasına rağmen, epizotlar cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin; erkeklerde ilk başlangıç epizot daha çok manik olup, daha sonrasında da manik epizotlar kadınlara oranla daha siktir. Erkeklerde manik epizotlar daha sık, kadınlarda ise depresif epizotlar daha siktir. Kadınlar daha fazla karışık epizot yaşamaktadır (15).

Ailesinde bipolar bozukluk olan hastalarda risk artarken, ayrı yaşayan ve boşanmış kişilerde risk ayrıca artmaktadır(13,15).

Sosyoekonomik duruma ilişkin veriler kesin değildir. Kentlerin kenar mahallelerinde yaşayanlarda merkezi bölgelerde yaşayanlara göre risk daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanında, son yıllarda, daha çok şehirlerde ve üst sosyoekonomik düzeyde izlendiğini ileri süren çalışmalarda bulunmaktadır(15).

Erkek bipolar hastalarda daha fazla madde kötüye kullanımı ve alkol kullanım bozukluğu bildirilmektedir (15). Bipolar hastaların %66'sında bir diğer eksen I bozukluğu bulunmaktadır (16). Hastalar yaşam boyu ortalama 8 -10 epizot geçirirler. Ancak hızlı döngülü bipolar hastalarda olduğu gibi, bazı hastalar çok daha fazla sayıda epizot geçirmektedir. Hastaların %28'inde epizotlar mevsimsel özellik göstermektedir (16,17).

Hastalığın kalıtsal yüklülüğü sonucunda bir sonraki nesilde tekrarladığı zaman başlama yaşı daha erken, prognoz daha kötü seyretmektedir (18). Erken başlayan olgular (18 yaşından önce), geç başlayanlara göre (40 yaşından sonra) daha fazla psikotik epizot, daha fazla karma epizot, daha fazla oranda panik bozukluğu birlikteliği gösterirler. Yine erken başlayanların birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu öyküsü de daha fazladır. Bunlar genel olarak daha ağır seyrederek ve koruyucu lityum tedavisine daha düşük yanıt verirler.

Hastaların %40'ının tedavi görmediği ve %15-25'inin intihar ettiği ileri sürülmektedir. Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini ikiüçlü bozukluklar oluşturmaktadır(19). İkiüçlü hastalardaki intihar girişimlerinin ölümcül sonuçlanma olasılığı, genel popülasyondaki oranlardan 15 kat fazladır (16,17). Bipolar depresyondaki hastalarda intihar davranışı ise bipolar manidekinden 35 kat daha fazladır(20).

Özetle; Bipolar-I bozukluğun yaşam boyu riski: %0,5–1,5 olup, 20'li yaşlarda başlar, kadın erkek, oranı eşittir. Aile öyküsü olanda, ayrı yaşayanda, siktir. %66 hastada bir başka eksen I bozukluğu olup, erkekte alkol madde kullanımını siktir (19–22). Bipolar-I bozukluk olan hastaların %28'inde epizotlar mevsimsel özellik gösterir. Erkekte, genellikle ilk epizot ve sonraki epizotlarda mani siktir. Kadında, genellikle ilk epizot ve sonrakilerde depresyon siktir. Kadınlarda daha fazla karışık epizot izlenir. Erken başlangıçlı (18 yaş öncesi) olgularda; psikotik, özellik, aile öyküsü ve karışık epizot siktir. Bunlar ağır seyreder, lityuma yanıt düşüktür(19,20).

#### **2.4. Bipolar Bozukluğun Olumsuz Sonuçları**

Genel topluma oranla; bipolar hastalardaki boşanma oranı 3 kat daha fazladır. İşsizlik oranı 2 kat daha fazladır. İntihar oranı 30 kat daha fazla olup, hastaların %25-50'si yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunur ve %10-15'i intihar sonucu yaşamlarını kaybederler(23). Manik dönemde aşırı para harcama, trafik kazası yapma ya da suç işleme gibi kişinin kendine ve çevreye zarar verici olaylar ya da alkol madde kötüye kullanımını vb. durumlar da çok sık izlenebilir. Tedavi harcamaları, hastaneye yatırılma, iş gücü kaybı vb. nedenlerle ekonomik kayıplara neden olabilir (23). Bipolar hastaları (kendi içinde ortak özellikleri taşıyanları) alt gruplara ayırma hem teorik hem de klinik pratikte önemlidir. Klinik olarak her bir alt grubun ilaçlara yanıtı değişkenlik gösterebilir. Kuramsal olarak bu ayrımların hastalığın etioloji ve patogenezinin anlaşılması açısından da ilerleme sağlayabileceği ileri sürülmektedir (23).

#### **2.5. Bipolar Bozukluklar İçin DSM IV-TR Epizot Ölçütleri**

- Major depresif epizot
- Manik epizot
- Karma (mikst) epizot
- Hipomanik epizot

“Antidepresanla tetiklenen manik kayma" ise DSM-IV'de “Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu” başlığı altında sınıflandırılmaktadır(21).

**Tablo 1.** DSM IV-TR Major Depresif Epizot tanı kriterleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerin beşinin veya daha fazlasının bulunması; belirtilerden en az birinin depresif duygu durum ya da ilgi kaybı ya da zevk alamama olması gerekir.

- (1) Ya hastanın kendi bildirmesi, ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, gün boyu süren depresif duygu durum.
- (2) Hemen her gün yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı belirgin ilgi azalması ya da zevk almama ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma
- (3) Perhizde olmadığı halde önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma ya da iştahta hemen her gün artma ya da azalma olması.
- (4) Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma.
- (5) Hemen her gün psikomotor retardasyon veya ajitasyon olması
- (6) Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybının olması
- (7) Hemen her gün değersizlik ya da aşırı uygun olmayan suçluluk duygularının olması
- (8) Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da karasızlık olması
- (9) Yineleyici ölüm düşünceleri, yineleyici intihar düşünceleri ya da bununla ilişkili bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir karma nöbet (mikst) belirtilerini karşılamamaktadır.

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

D. Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

E. Bu belirtiler yas'la daha iyi açıklanamaz.



**Tablo 2.** DSM IV-TR Manik Epizot tanı kriterleri

A.En az bir hafta süren (hastaneye yatmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) olağan dışı ve sürekli yükselmiş taşkın ya da irritable ayrı bir duygudurum döneminin olması

B.Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritable isedördü) bulunur:

- 1.Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyözite
- 2.Uyku gereksiniminde azalma
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama
4. Fikir uçuşmaları
- 5.Çelinebilirlik
- 6.Amaca yönelik etkinlikte artış ya da psikomotor ajitasyon
- 7.Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma.

C.Bu belirtiler bir karışık nöbet (mikst) belirtilerini karşılamamaktadır.

D.Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarını zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetlidir veya psikotik özellikler gösterir.

E.Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

**Tablo 3.** DSM IV-TR Hipomanik Epizot tanı kriterleri

A.Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün devam eden sürekli yükselmiş, taşkın ya da irritable ayrı bir duygudurum döneminin olması

B. Aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası ( duygudurum irritable ise dördü) bulunur.

- 1) Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyözite
- 2) Uyku gereksiniminde azalma
- 3)Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama
- 4) Fikir uçuşmaları
- 5) Çelinebilirlik
- 6) Amaca yönelik etkinlikte artış, ya da psikomotor ajitasyon

7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma  
C.Nöbet sırasında kişinin nöbet olmadığı döneme göre belirgin derecede işlevselliğinde değişiklik olur.

D.Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca gözlenebilir düzeydedir.

E.Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetli değildir veya psikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç )doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

**Tablo 4.** DSM IV-TR Miks Epizot tanı kriterleri

A.En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik nöbet, hem de bir major depresif nöbet için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

B.Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetlidir veya psikotik özellikler gösterir.

C.Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

**Tablo 5.** DSM IV-TR 'e Göre Mevsimsellik Belirleyicisi

A.Major depresif epizotların başlangıcı ile yılın belirli bir zamanı arasında düzenli bir ilişki vardır

B.Yılın belirli bir zamanında tam remisyonlar (ya da depresyondan maniye ya da hipomaniye olan bir değişme)

C.Son iki yıl içinde, mevsimlik ilişkiyi gösteren iki major depresif epizot ortaya çıkmıştır ve aynı dönemde mevsimsel ilişki göstermeyen bir epizot olmamıştır.

D. Mevsimsel major depresif epizotlar, kişinin yaşamı boyu görülmüş olan mevsimsel olmayan majör depresif epizotlarından çok daha fazla sayıda olmuştur

**Tablo 6.** DSM IV-TR ‘e Göre Şiddet ve Psikotik Özellik Belirleyicisi

**1.Hafif:** Tanı koymak için gerekli semptomlardan, varsa bile, az fazlası vardır ve semptomlar mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde sadece hafif derecede bir bozulmaya yol açar.

**2. Orta derecede:** Semptomlar ve işlevsellikte bozulma “hafif” ya da “ağır” dereceler arasındadır.

**3. Psikotik özellikleri olmayan ağır:** Tanı koymak için gerekli semptomlardan çok daha fazlası vardır ve semptomlar mesleki işlevselliği, olağan toplumsal etkinlikleri ya da başkalarıyla olan ilişkileri önemli derecede olumsuz olarak etkilemektedir.

**4. Psikotik özellikleri olan ağır:** Hezeyanlar ya da halüsinasyonlar var

**Tablo 7.** DSM IV-TR ‘e Göre Atipik Özellik Belirleyicileri

A. Duygudurumda tepkiselliğin görülmesi

B. Aşağıdakilerden ikisi

1.Belirgin kilo alımı ya da iştahta belirgin artma

2. Hipersomnia

3. Ağır paralizi

4. Kişilerarası ilişkilerde süre giden reddedilmeye duyarlılık.

2014 yılında yayımlanan DSM 5 te Bipolar-I bozukluk tanısına yönelik kriterlerde değişiklikler olmuştur.

Bunlar;

Mani ve hipomani A kriterleri, en az 1 hafta kabarmış, taşkın ya da irritabl duygudurum dönemi ve aşırı artmış aktivite ya da enerjinin olduğu dönem (amaca yönelik etkinlik ve içsel güçte aşırı artış) şeklinde değiştirilmiştir.

Mixt epizot tanımlaması kaldırılıp Manik/Hipomanik epizot karma özellik gösteren ve Depresif epizot karama özellikler gösteren şekilde tanımlanmıştır.

Mani/Hipomani Karma Özellikler Gösteren,Mani ya da hipomani dönemini için tanı kriterleri karşılanmıştır ve aşağıdaki belirtilerden en az 3'ü vardır

- 1.Belirgin disfori ya da çökün duygudurum
- 2.Anhedoni ve ilgide azalma
- 3.Psikomotor retardasyon
- 4.Bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması
- 5.Değersizlik, suçluluk duyguları
- 6.Yineleyici ölüm düşünceleri

Depreyon Dönem Karma Özellikler Gösteren, Major depresyon için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır buna ek olarak aşağıdaki belirtilerden en az 3'ü vardır

- 1.Kabarmış, taşkın duygudurum
- 2.Benlik saygısında artış veya büyüklük düşünceleri
- 3.Konuşkanlık artışı
- 4.Düşünce uçuşması, yarışması
- 5.İçsel güçte ya da amaca yönelik aktivitede artış
- 6.Riskli davranışlarda artma
- 7.Uyku gereksiniminde azalma

## **2.6. Bipolar Bozukluk Tedavisi**

Bipolar bozukluklar konusunda klinik psikiyatri alanındaki en sık karşılaşılan problemlerden biri de pek çok ilaç arasından hangisinin seçileceği konusudur(24).

### **2.6.1. Lityum**

Lityumun, yineleyici duygulanım bozukluklarının uzun süreli morbiditesini büyük ölçüde azalttığı gösterilmiş bulunmaktadır. Lityum karbonat, bipolar bozukluğun akut dönemlerinde ve koruyucu sağaltımda altın standart olarak kabul edilen bir ilaçtır. Genel olarak 'klasik' bipolar bozuklukta lityuma yanıt %80 olarak kabul edilirken daha yeni çalışmalarda lityuma yanıtı %50 ve daha fazla olduğu iddia edilmektedir. Lityum bipolar bozukluk profilaksisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda tek başına lityum kullanan hastaların %50–60 kadarının iyilik halini devam ettiremedikleri gösterilmiştir (25).

Şu özellikleri olan hastaların lityuma cevabı iyi değildir;

1. Hızlı döngülü seyir ve önceki epizotlarında daha fazla manik hecmesi olanlar
2. Disforik mani epizotlar
3. Engellenemeyen döngü
4. Psikotik belirtilerin varlığı
5. Epizotların sırası (depresyonun maniden önce geldiği vakalar)
6. Lityuma başlangıçta iyi cevap alınamaması
7. Ailede Bipolar bozukluk hikâyesinin olmaması
8. Alkol madde kullanımı hikâyesi
9. Organik kökenli mani (24).

Lityum tedavisinden önce; böbrek, tiroid, kan ve kalbin durumu incelenir. İnceleme için; serum kreatinin düzeyi, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, EKG ve uygunsuz gebelik testleri yapılır(26) Lityum toksisitesi öldürücü olabilir ve belirtileri, kusma şiddetli diyare, şiddetli tremor, ataksi, nöbetler, ruhsal karmaşayı içerir ve sonuçta koma gelişebilir. Toksikite belirtilerini iyi bilen ve hastasını yakından izleyen bir hekim için lityum sağaltımı hiç de zor değildir (26).

### **2.6.2. Valproat ve Karbamezapin**

Bipolar bozukluğun uzun süreli tedavisinde duygudurum düzenleyicileri kullanımının hedefi kilo alımı, kognitif belirtilerde azalma, sedasyon, tremor ve poliüriden uzak bir şekilde mani ve depresyon profilaksisi sağlamaktır (24). Lityuma dirençli hastalar için alternatif tedaviler olarak ortaya çıkan duygudurum düzenleyicileri valproat ve karbamezapinin gerek akut gerekse sürdürüm dönemlerinde lityuma alternatif oldukları ve profilaksisindeki etkinlikleri kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu ilaçlar özellikle atipik klinik özellikleri olan hastalarda, hızlı döngüleri olan hastalarda, lityum tedavisine yanıt vermeyen ya da uyum göstermeyen hastalarda kullanılmaktadır (27).

### **2.6.3. Lamotrijin**

Lamotrijin bir antiepileptik olduğu kadar Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda İdaresi'nce bipolar bozukluk depresif dönemlerini geciktirmek amacıyla idame tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır. Tedaviye dirençli bipolar bozuklukta ilave tedavi olarak kullanılan, kilo artışı yapmayan antiepileptik bir ilaçtır. Bipolar bozukluklar arasında özellikle hızlı döngülü tipinde etkin olduğu bildirilmektedir. Lamotrijinin en fazla bipolar depresyonda etkinliği gözlenmiş olup antimanik ve antihipomanik olarak etki ettiği şu ana kadar net olarak ortaya konmuş değildir (28). Lamotrijinin plasebo kontrollü klinik denemelerde bipolar bozukluk depresif dönem ve hızlı döngülünün tedavisinde de etkili olduğu, depresif epizotların ortaya çıkışını geciktirdiği gösterilmiştir (29,30). Tedaviye dirençli bipolar bozukluk depresif hastaların 68%'inin lamotrijinin tekli veya çoklu ilaç tedavisine cevap verdiği belirtilmiştir (31).

### **2.6.4. Antipsikotikler**

Bipolar bozuklukta %60 oranında, başta hezeyanlar olmak üzere psikotik belirti hikâyesi bulunur. Duygudurum bozukluklarının tedavisinde antipsikotikler tek başına, diğer ilaçları destekleyici, güçlendirici olarak veya tedaviye direnç durumlarında kullanılabilir. Antipsikotikler içerisinde yeni geliştirilen ve atipik antipsikotik olarak adlandırılan ilaçlar başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik rahatsızlıkta giderek artan oranda kullanılmaya başlanılmıştır(32). Antipsikotik ilaçların bipolar bozukluk sürdürüm tedavisinde tek başlarına kullanılabileceğine ilişkin yakın zamanda yayınlanmış çalışmalar vardır (33,34). Bununla birlikte bipolar bozuklukta kullanılan atipik antipsikotik ilaçların metabolik sendrom başta olmak üzere çeşitli yan etkilere yol açtıkları gösterilmiştir (35,36).

### **2.6.5. Antidepresanlar**

Altshuler tarafından yapılan bir çalışmada, bipolar depresyonda antidepresanların düşük doz kullanımının özellikle hızlı döngülü olanlarda depresyonu düzelttiği ancak döngü sıklığını arttırdığını göstermiştir. Buna göre tedavide düşük doz antidepresan eklenen hastaların %35'i maniye kaymış %26'sının ise döngüleri hızlanmıştır. Döngü hızlanmasının en güçlü prediktörü daha önceden antidepresan kullanımı anamnezi alınmasıdır (37).

Trisiklik antidepresanlar; 70'li yıllardaki çalışmaların çoğunda bipolar-unipolar depresyon ayrımının yapılmamış olması, bipolar depresyon tanılı hastaların sayısal azlığı ve yöntemsel sorunlar epeyce kısıtlılık yaratmaktadır. İki tanı grubundaki etkinliğini farksız bulanların yanında, bipolar depresyonda daha zayıf bulanlarda olmuştur(38).

Klasik MAO (Monoaminoksidaz) inhibitörleri; günümüze kadar bipolar depresyonun sağaltımına ilişkin yapılan çalışmalarda en yüksek etkinlik oranı bildirilen ilaç tranilsipramindir. Çift-kör bir karşılaştırmada hem imipraminden üstün hem de %81 oranında olumlu yanıt bildirilmiştir. MAO'ya geri dönüşsüz bağlanan tranilsipramin ülkemizde bulunmamaktadır(39).

RİMA'lar (Reversibl inhibitor monoaminooksidaz); çift-kör çalışmada maklobemidle imipramin eşdeğer bulunmuştur. Bir çalışmada ise bu iki ilaç hem yanıt oranları, hem de manik epizot kayma oranları yönünden farksız bulunmuş, ancak imipraminle kaymaların daha ağır olduğu vurgulanmıştır(38,39).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ); genel olarak depresyon sağaltımındaki yaygın kullanımları ve özellikle yan etki profillerindeki üstünlükleri bipolar depresyonda kullanılmalarına yol açmıştır. Bununla birlikte hemen tüm SSGİ'lerinin bipolar bozukluk hastalarında manik kaymaya yol açtığına dair yayınlar mevcuttur(40).

Bupropion; ABD'de neredeyse ilk tercih olduğu görülmektedir. Bunun nedeni psikomotor retardasyonu iyileştirici özel etkisi ile daha az manik kaymaya yol açtığı yönündeki yaygın kanıdır (38,39).

#### **2.6.6. Elektrokonvülsif Tedavi**

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (41,42). EKT bipolar bozukluk tedavisinde de en etkili seçeneklerden birisidir. Genellikle ilaçların etkili olmadığı durumlarda, özkıyım riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır/psikotik bulgulu olgularda ve gebelikte uygulanmaktadır(38). Uygulanan tedavi seçeneklerinin başarısız olması durumunda tedaviye lityum veya valproat ilaveten karbamazepin, klozapin veya EKT eklenmesi önerilmektedir. Hastanın hem kendi hem de çevresi için tehlikeli olması, farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu durumların bulunması, geçmişinde EKT'ye iyi cevap vermiş olması durumlarında EKT ilk adım olabilir.

EKT yaygın olarak maninin akut ve sürdürüm tedavisinde kullanılmaktadır. EKT'nin akut mani ve depresyondaki etkinliği iyi bilinen bir özelliğidir. Ancak gerek klinisyenler gerekse hastalar EKT'yi bir son seçenek gibi düşünmektedir. Oysa özkıyım riski yüksek ağır olgularda erken bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır. Sürdürüm tedavisinde EKT'nin mani relapsını önlemede lityum kadar etkin olduğunu bildiren çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır. Daha eski bir çalışmada da 6 yıl kadar süreyle ayda 1 kez EKT uygulanan hastalarda maninin tekrarlama oranı %12 bulunurken, EKT uygulanmayan hastalarda bunun 7 katı oranında yineleme saptanmıştır(39). Bipolar bozukluğu olan hasta ve hasta yakınlarının EKT'ye ilişkin tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastalar ve hasta yakınlarının genel olarak EKT'den çok fayda gördüğünü ve bu tedavi yönteminin yararlı olduğunu belirttiği görülmüştür (43).

### **2.6.7. Psikoterapi**

Her türlü ruhsal bozuklukta olduğu gibi bu hastalıkta da psikoterapötik yaklaşım önemlidir. Bipolar duygudurum bozukluğu olan hastaya terapötik yaklaşım esneklik gerektirir. Çünkü hastanın duygudurumu, bilişsel durumu, davranışsal durumu hastalığın evresine göre değişir. Bu arada yine hastalığın evresine göre, hastanın bağımlılık düzeyi de dalgalanır, azalır, çoğalır. Terapötik ilişkide dikkat edilmesi gereken nokta, uzun vadeli bir yaklaşım göstermektir. Bipolar bozuklukta bilişsel terapi, psikoanalitik yönelimli psikoterapi, destekleyici psikoterapi, grup terapisi, aile terapisi uygulanan farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılabilen terapilerdir (44).

### **2.6.8. Bipolar Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi**

Günlük uygulamalarında gösterdiği gibi koruma döneminde, hastaların hemen tamamı akut dönemde de etkili olan duygudurum düzenleyiciyi kullanmaktadır. Bununla birlikte, birçok hastada ikili hatta üçlü ilaç kombinasyonu gerekebilmektedir. Bu dönemde dikkat edilecek önemli noktalardan birisi, hastaların sağaltımı kesme eğilimleridir(45). Sürdürüm tedavisine rağmen, bipolar bozukluğu olan hastalar belirti şiddetinde iniş-çıkışlar ve birden çok nüks yaşayacaklardır. Günümüzde bipolar bozukluğun uzun dönem tedavisinde kullanılan çok sayıda terapötik ajan bulunmaktadır. Sürdürüm tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lityum, valproik asid gibi duygudurum düzenleyicilerin yerine atipik antipsikotiklerinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır(34). Bipolar bozuklukların sürdürüm sağaltımında psikoterapilerin yeri önemlidir. Bipolar



bozuklukların biyolojik ve genetik yüklülüğünün olduğu ve farmakolojik sağaltımın vazgeçilmez olduğu konusunda kuşku yoktur. Ancak psikoterapiler, hastanın tedavi işbirliğinin sağlanmasına, aile ve hastanın bipolar bozuklukların doğası ve ilaç yan etkileri konusunda eğitilmelerine, hastanın toplumsal ve işi ile ilgili işlevselliğinin ve yaşam zorlukları ile başa çıkma yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır(46).

### **2.6.9. Bipolar Bozuklukta Tedaviye Uyum**

Hastalığa ilişkin içgörü ile uzun süreli tedaviye uyum arasındaki ilişkide içgörünün rolü net olarak tanımlanmamıştır. Genel olarak hastaların 1/3'ünün tedaviye tam uyum sağladığı, 1/3'ünün bazen uyum sağladığı, 1/3'ünün ise hiçbir zaman uyum sağlamadığı ifade edilmiştir (47). Sağaltıma uymamanın başlıca nedenleri şöyle sıralanmaktadır:

- Ciddi ve yineleyici doğadaki bir hastalığı yadsıma,
- Hipomanik epizotları gizleme,
- Kendisini iyi hissedip ilaca artık gereksinim duymama,
- Üretkenlik ve yaratıcılıkta azalma,
- Kendini çökkün hissetme
- Duyguların bir ilaç tarafından kontrol edildiği düşüncesinden rahatsız olma,
- Lityumun geç etki eden bir ilaç oluşu,
- Kesilme durumunda olumsuz etkinin geç ortaya çıkışı,
- Koşullayıcıların olumsuz oluşu (psikoz, depresyon, hastaneye yatış, ilişkiye iş sorunlarıyla eş zamanlı olarak ilaca başlama),
- Kesildiğinde derhal olumlu yaşantıların ortaya çıkışıdır (örneğin, yan etkilerin ortadan kalkması ya da hipomani) (44).

Hasta deneyimle, öğrenmeyle, eğitimle, psikoterapiyle tedaviye uyum sağlayabilmektedir. Sağlam bir hasta-hekim ilişkisi tek başına yeterli olmasa da, tedaviye uyumun temelini oluşturur. Hekim, belki de her hasta için farklı nedenlerden kaynaklanan

tedaviye uyum güçlüklerini, hastanın ifade edebilmesine, öğrenebilmesine, anlayabilmesine ve paylaşabilmesine yardımcı olmalıdır(47).

## **2.7. Bipolar Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış**

Depresif epizot, genellikle ortalama 2–4 ay sürer. Hastaların bir bölümü sağaltım görmese bile kendiliğinden düzelir. Bipolar bozuklukta kendiliğinden iyileşmelerin ardından ya da iyileşme dönemi olmaksızın manik epizot başlayabilir. Sağaltım görmeyenlerde ölüm ya da sakatlıkla sonuçlanan özkıyım oranı %15'dir. Yaşla beraber yineleme ve süregelenleşme olasılığı artar (26).

Manik epizot, genellikle ortalama 4–6 hafta sürer. Hastalar kendilerini ve çevrelerindeki tehlikeli ve zor duruma sokabilen bir hal aldıkları için depresif epizoda oranla hekime başvuru daha fazladır. Genel olarak hastalığın başlangıcı, atakların yinelemesi, iyileşme dönemleri süre, sıklık ve klinik belirtiler bakımından çok değişkendir (26).

## **2.8. Bipolar Bozukluğunun Nörobiyolojisi**

### **2.8.1 Moleküler Biyolojisi**

Bipolar bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılması, çoğunlukla tedaviden yola çıkılarak olmuştur. Örneğin; rezepin kullanımının depresyona neden olabilmesine karşın manik belirtileri azalttığı gözlenmesi ve daha sonra da bu ilacın mono aminleri azalttığı gösterilmesi, depresyonun mono aminlerdeki azalma, maninin ise tersine mono aminlerde artma ile ortaya çıktığı görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur. Böylece uzun süredir geçerliliğini koruyan “mono amin varsayımı” ortaya çıkmıştır(48).

**Noradrenerjik Sistem:** Araştırmaların çoğu, monoaminerjik, özellikle de noradrenerjik sistem işlevlerinde artış olduğunu ileri sürmektedir. Manik epizot sırasında noradrenalin metabolitlerinin plazmada arttığı bilinmektedir. Sinaptik aralıkta katekolamin miktarını arttıran stimulanlar, ya da trisiklik antidepressanlar manik nöbetlere neden olabilmektedir (49). Öte yandan, adrenerjik-kolinerjik sistem arasındaki denge bozukluğu üzerinde de durulmuş ve kolinerjik yetersizliğin maninin ortaya çıkmasında önemli bir etken olabileceği öne sürülmüştür (49).

**Serotonerjik Sistem:** Serotonin metabolizmasıyla ilgili görüşler de ileri sürülmektedir. Serotoninin beyin fonksiyonlarını inhibe edici ve kolaylaştırıcı yönleri vardır. Örneğin, önemli bir uyku, iştah, vücut sıcaklığı, metabolizma ve cinsellik düzenleyicisidir. Serotonin inhibitörleri, memeliler ve sürüngen türlerinde agresif davranışları meydana getirirler. Serotonerjik nöronlar, hipotalamus hücrelerinin, uyku-uyanma döngüsü, vücut sıcaklığı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen fonksiyonları gibi düzenli sirkadien ritmlerinin düzenlenmesini noradrenalin ve dopamin ile birlikte yönlendirir. 5-HT' in sinirsel iletimi (nörotransmisyonu), genetik kontrol altındadır. Bununla birlikte, 5-HT' in düzeyleri akut strese artarken, kronik strese azalır (49)

Serotonin öncülü L-Triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır. Buna karşın, triptofan eksikliği özellikle daha önce depresif bozukluk geçirmiş hastalarda depresif belirtilere neden olmakta ve bu nedenle triptofan eksikliğinin serotonerjik disfonksiyonu olan ve ilerde depresyon gelistirmesi muhtemel kişileri saptamada kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ancak depresyonlu hastaların birinci derece yakınlarında bu etki gösterilememiş, ayrıca bipolar hastalarda yapılan araştırmalarda da, triptofan eksikliği ile manik ya da depresif epizodların etkilenmediği ileri sürülmüştür (49,50).

**Dopaminerjik Sistem:** Mani tablolarının kokain, L-Dopa vb. gibi dopaminerjik maddeleri artıran ilaçlarla uyarılabilmesi, buna karşın antipsikotik ilaçlar gibi dopamin antagonistlerinin anti-manik etkinliğe sahip olması, mani oluşumunda dopaminerjik sistemin rolünün de tartışılmasına neden olmuştur. Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır. Manik epizot sırasında beyin omurilik sıvısında dopamin metaboliti olan homovalinik asit serotonin metaboliti 5-Hidroksi indol asetik asit ve sodyum düzeyleri yüksek bulunmuştur. Depresif epizotta ise bu metabolitler azalmaktadır (49).

**Diğer Nörotransmitter Sistemleri:** Asetilkolinin sinaptik salınımının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Gama amino bütirik asit (GABA) işlevinin artışıyla ilişkilendirilen antidepresan etki, GABA' nın duygudurumunun kontrolündeki olası rolünü düşündürmektedir. Beyinde glutamat reseptörlerinin blokajının duygudurumunu düzenleyici etki oluşturduğu ileri sürülmektedir (49)

### 2.8.2. Görüntüleme Çalışmaları

Yapılan bir metaanalizde duygudurum bozukluğu hastalarında, şizofreni hastalarından daha düşük bir derecede olmakla beraber, normal kontrollerden daha büyük ventriküllere sahip olduklarını belirtmiş (48). İlk manik epizot hastalarını inceleyen ilk çalışma olan ve üçüncü ventriküllerin normal kontrollerden anlamlı olarak daha büyük olduğunu bildirmişler(51). Yapılan bir meta-analizde bipolar hastaların beyin hacimlerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha büyük ya da küçük olmadığı belirtilmiştir(52). Psikotik bipolar hastalarda korpus kallosum alanları küçük bulunmuştur(53).

Yapılan beyin MR görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta subgenual prefrontal korteks yoğunluğunda azalma, prefrontal gri cevherde, toplam kortikal gri cevher hacminde ve serebellar hacimde azalma, amigdala hacminde artma şeklinde sonuçlar elde edilmiştir (54). Her ne kadar çalışmalar uyumlu sonuçlar bildirmemiş olsa da, özellikle erkekler olmak üzere bipolar I bozukluğu olan hastalar genişlemiş serebral ventriküllere sahiptir (55).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda, beyin kan akımı ile nörofizyolojik işlevler arasındaki bağlantının saptanması amacıyla yapılan Single photon emission computed tomography (SPECT) çalışmasında, yürütücü (executive) işlevlerle striatal, frontal, temporal, serebellar, pariyetal ve singulat beyin kan akımı (BKA); bellek ile striatal, frontal, temporal ve pariyetal BKA; dikkat ile ilişkili ödevlerle striatal, temporo-medial ve pariyetal BKA; sözel öğrenme ve frontal, posterior temporal, singulat ve oksipital BKA; psikomotor bozukluklarla anterior temporal BKA arasında belirgin bir ilişki olduğunu bildirmiştir (56). Aynı çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda limbik sistem, serebellum ve fronto-subkortikal yapılarda işlevsel bozukluklar gösterilmiştir. SPECT ile yapılan bir diğer bir çalışmada ötimik bipolar hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış, bipolar hastalarda bilateral medialbasal temporal, oksipital, medial frontal, parietal bölge ve singulat gyrusda hipoperfüzyon saptanmıştır (57).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile yapılan bir çalışmada bipolar depresif hastalar, ötimik veya manik duruma geçince glikoz metabolizma hızlarının arttığı saptanmış;

sol kaudat çekirdek başının glikoz metabolizma hızı tek uçlu depresif hastalarda, bipolar depresif hastalara ve normal kontrollere göre önemli oranda düşük bulunmuştur (56).

Bipolar bozukluk beyaz cevher dansitesinde azalma(58) ve başta derin beyaz cevher olmak üzere beyaz cevher hiperintensitelerinde artış gibi makroyapısal beyaz cevher anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (59,60). Bunların patofizyolojik önemi henüz iyi anlaşılamamıştır ama beyaz cevher anormallikleri lif traktuslarında bir hasar ile ilişkilendirilmiştir (61). Bipolar bozuklukta DTI kullanılan ilk çalışmalarda FA'da azalma ve MD'de artış tespit edilmiştir (62,63). Sol süperior medyal frontal, sol pre ve postsantral, bilateral inferior parietal/preküneus ve bilateral süperior oksipital beyaz cevher FA değerleri bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı artmıştır (64). İlk epizot mani yaşayan adolesanlarda prefrontal bölgelerde beyaz cevher hiperintensitesi tesbit edilmiştir (63). Aynı çalışmada önemli ölçüde daha düşük FA, beynin sol superior frontal bölgesinde gözlemlendi nöral ağ bağlantısı kaybı ve aksonal disorganizasyon olarak düşünüldü. Korpus kallosum beyaz cevher anormallikleri bulguları bipolar bozukluk olan ergenlerin korpus kallosumlarında azalmış FA değeri gözlenmiştir(65).

### **2.8.3 Bipolar Bozukluk ve Genetik**

Bipolar Bozukluk, genetik mekanizmaların en sık araştırıldığı, psikiyatrik hastalıklardan biridir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, hastalığın etiolojisinin anlaşılmasında büyük bir önem taşımaktadır Bipolar Bozuklukta yapılan moleküler genetik çalışmalar, hastalığın etiolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen aday genleri tanımlamayı amaçlamaktadır. Bugüne kadar Bipolar Bozukluk ile ilişkili birçok hedef gen çalışılmış olmasına rağmen hastalığın genetik özellikleri hakkında bilinenler çok azdır (66).

#### **2.8.3.1. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları**

Bipolar Bozukluk, ailesel geçişlerin önemli bir yer tuttuğu düşünülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. Bipolar Bozuklukta genetik ve çevresel faktörlerin önemini anlamak ve hastalıkların genetik yapısını belirlemek için aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmaktadır (67,68).

Bipolar Bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında, hastalığın görülme riskinin %3- 8 arasında olduğu bildirilmiştir(67–69). Bir çalışmada, BB’u olan kişilerin çocukları arasında BB’un görülme riskinin yaklaşık olarak %13 olduğu gösterilmiştir (70). Eğer her iki ebeveynde de BB görülüyorsa, çocuklarında bu hastalığın görülme riski %50-75’e çıkmaktadır (68). Aile çalışmaları aynı zamanda BB I ile BB II arasında genetik açıdan farklılıklar olduğunu da göstermektedir. Yapılan çalışmalar, BB II olan bireylerin akrabalarında BB görülme riskinin, BB I olan bireylere oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir (69).

### **2.8.3.2 İkiz çalışmaları**

ile BB’ta genetik faktörlerin önemli bir yer tuttuğu desteklenmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalara göre tek yumurta ikizlerinde hastalığın görülme oranı yaklaşık olarak %79 iken, çift yumurta ikizlerinde ise bu oranın yaklaşık olarak %19’lara düştüğü gözlenmiştir. Unipolar depresyonda bu oran tek yumurta ikizleri için yaklaşık olarak %54 iken, çift yumurta ikizleri için ise yaklaşık olarak %24’dür (68).

### **2.8.3.3 Evlat edinme çalışmaları,**

BB’un etiyolojisindeki genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Bir çalışmada, 29 BB’u olan evlat edinmiş birey, 22 sağlıklı birey ve evlat edinmeyen 31 BB’u olan bireylerin biyolojik ve biyolojik olmayan aileleri izlenmiş, BB’u olan bireylerin biyolojik ailelerinde hastalığın görülme oranı %18 bulunmuş ve bu oranın evlat edinen aileye göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir(71).

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile elde edilen veriler, duygudurum bozukluklarının etiyolojisine genlerin katkısının yaklaşık olarak %50-70 düzeylerinde olabileceğini göstermiştir. Bir kişinin belirli bir genotipe sahip olma, buna bağlı özelliği gösterme derecesi, genin penetransı (etkinlik) olarak ifade edilmektedir. Genin penetransının, duygudurum bozukluklarını etkileyebileceği düşünülmektedir (67,72).

Duygudurum bozukluklarının genetik aktarımını zorlaştıran en önemli faktörlerden biri genetik heterojenite'dir. Hastalığa neden olan çok fazla genin tespit edilmesi, genetik heterojeniteye sahip olabileceği fikrini akla getirmektedir (67,72).

Duygudurum bozukluklarında bildirilen, mendeliyen olmayan diğer bir genetik olay ise antisipasyon'dur. Antisipasyon gösteren hastalıklarda, birbirini izleyen nesillerde hastalığın şiddeti artar ve başlangıç yaşı azalır. Bu durum genellikle trinükleotid tekrar içeren genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir. BB ile ilişkili olarak, hem hastalık şiddetinde artışı, hem de hastalığın başlangıç yaşındaki azalmayı içeren antisipasyon durumu bildirilmiştir (72).

#### **2.8.3.4 Aday Genler**

Bipolar Bozukluk psikiyatrik bir hastalık olup, etiyolojisinde genetik faktörler önemli derecede rol oynamaktadır. Epistazis, lokus heterojenitesi, allelik heterojenite, mitokondriyal kalıtım gibi pek çok genetik faktörün hastalığın gelişimine katkıda bulunuyor olma ihtimali, hastalığın kalıtım şeklinin mendeliyen kalıtıma uymadığını düşündürmektedir (67,68,73). Bağlantı analizleri ile yapılan çalışmalar sonucu, araştırmacıların üzerinde tam anlamı ile fikir birliği oldukları tek bir gen gösterilememiştir. Bu çalışmalara göre; monoaminerjik sistemlerin BB'un patofizyolojisinde önemli rolü nedeniyle, bu yolakta bulunan birçok aday gen çalışılmıştır(68,74).

Serotonin, 5-hidroksitriptamin (5-HT), triptofan hidroksilaz enzimi tarafından, triptofan aminositinden sentezlenen bir nörotransmitterdir. Sentezlendikten sonra, 5'hidroksitriptofana hidroksillenir ve monoaminoksidaz (MAO) enzimlerini etkisinden korunmak için sinir uçlarında yer alan keseciklerde saklanır. Serotonin taşıyıcı proteinini kodlayan gen (5-HTT), kromozom 17 üzerinde (17q 11.1-12) yerleşmiştir. 5-HTT geninin düzenleyici bölgesinde 1027-1376 bç'ye kadar uzanan 16 tane GC'ce zengin 20-23 bç uzunluğunda değişen 5-HTTLPR (5-HTT gene-linked polymorphic region) bulunmaktadır. 5-HTTLPR'de 2 allelik varyant (kısa ve uzun allel) bulunmaktadır. Kısa allelin aktivitesi daha düşük olup, bazı psikiyatrik bozukluklar ve kişilik özellikleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Piccardi ve ark. , anne-baba-10 çocuk üçlüsünde, serotonin transporter geni

(5-HTTLPR) ile BB arasındaki ilişkiyi araştırmış ancak bu allellerin anne-babadan çocuğa geçişini gösterememişlerdir (75,76).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor) geni kromozom 11p13-14'de lokalize olup, nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir. Elektrokonvulziv tedavi (EKT) uygulaması frontal kortekste, lityum ve valproatın kronik kullanımı da serebral kortekste BDNF'yi artırır. Aile temelli bir bağlantı çalışmasında, 76 aday gen çalışılmış ve BDNF'nin potansiyel bir yüksek risk alleli olduğu belirlenmiştir. BB'ta iki BDNF gen polimorfizmi araştırılmış ve hiçbir bağlantı bulunamamıştır (77,78).

Beyindeki serotonerjik sistemle bağlantılı olması nedeniyle, duygudurum bozuklukları ile dopamin D3 reseptör geninin (DRD3) ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dikeos ve ark. DRD3 gen lokusu ile tek uçlu depresyon arasındaki ilişkiyi incelemiş ve tek uçlu depresyon ile DRD3 geni ile BB arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (79).

Gama amino bütirik asit (GABA), duygudurum dengeleyici ve antidepresantların farmakolojik ve patogeneğinde görevli olan dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin aktivitesini düzenlemektedir. Beyinde, mani ve depresyon döneminde sırasıyla plazma ve serberospinal sıvıda GABA seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (80). Nörobiyolojik çalışmalar BB'ta dopaminerjik ve gabaerjik nörotransmisyonda bir disregülasyon olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, De Bruyn ve ark. (2000), BB'un dopamin  $\beta$ -hidroksilaz (DBH) geni, dopamin transporter 1 (DAT1) geni ve GABA'nın çeşitli reseptör alt tiplerini kodlayan genlerle ilişkisini incelemişlerdir. Sonuçta, bir çalışmada dopamin ile ilişki saptanırken, diğer bir çalışmada GABA ile ilişki saptanmıştır(80).

Kromozom 4p.16'da yer alan gen markırları, linkaj ve bağlantı haritalama, populasyon çalışması, hayvan çalışmaları ile BB arasında bağlantı saptamışlardır. Dopamin D5 reseptör geni (DRD5) bu lokusta kodlanmaktadır. Aynı zamanda şizofeni ve alkolizmde de aday genlerden biri olarak kabul edilmektedir (72,81).

Bipolar Bozukluk ile ilgili yapılan genetik analizlerle çok fazla kromozom belirlenmiş olup, bu bölgeler üzerinde yerleşmiş genlerin BB ile ilişkili olabileceği düşüncesiyle



yapılacak olan bağlantı analiz çalışmalarına yön verilmesi amaçlanmaktadır (Şekil 1) (72,82,83).

**Şekil 1:** Bipolar bozuklukla ilgili olarak bugüne kadar bildirilmiş olan kromozomal bölgeler

Kromozom	BB ile ilgili bağlantı bildirilen bölgeler	Aday Genler
Kromozom 3	3q13, 3p14	Dopamin 3 reseptörü (DRD3)
Kromozom 4	4pter-p12, 4p	Dopamin 5 reseptörü (DRD5)G protein bağlantılı reseptör 78 (GPR78)
Kromozom 5	5pter, 5q32, 5q33-34	Dopamin taşıyıcısı Serotonin 4 reseptörü (5HT4)
Kromozom 7	7p11	Dopa dekarboksilaz (DDC)
Kromozom 8	8p21	Veziküler monoamin taşıyıcı 1 geni
Kromozom 9	9q34.3	NMDA altünite 1 reseptör geni (GRIN1)
Kromozom 11	11p15, 11q14-q21	Tirozin hidroksilaz (TH) geni ve DRD4 Tirozinaz enzimi
Kromozom 12	12p13q24.1-32.12	Glutamat reseptörü 2B ve triptofan hidroksilaz 2 (TPH2) enzimi
Kromozom 13	13q14-q21	Serotonin 2A reseptörü (5HT2A)
Kromozom 14	14q24.1-32.12	TP ve TPH enzimlerinin kofaktörü olan tetrahydrobiopterin (BH4) sentezinde hız kısıtlayıcı olan GTP hidroksilaz geni
Kromozom 16	16p13.3	Somatostatin reseptörü tip 5 (SSTR5)
Kromozom 17	17q11-q12	Serotonin taşıyıcısı
Kromozom 18	18p11.2	Myo-inozitol monofosfataz 2 (IMPA2)
Kromozom 20	20p11.2-q11.2	2 adrenerjik reseptör, G protein alt birimi ve lityum tarafından inhibe edilen IP döngüsünde yer alan fosfolipaz C gamma 1 enzimi (PLCG1)
Kromozom 21	21p22.3	TRPC7geni (transient-receptor potential cation 7)
Kromozom 22	22q11	Katekol O-metil-transferaz (COMT) G protein reseptör kinaz 3 (GRK3)
Kromozom X	Xq24, Xq28	Serotonin 2C reseptörü (5HT2C) Gaba reseptörü alfa3

#### 2.8.4. DNA ve Genetik Polimorfizm

Deoksiribonükleik asit (DNA), tüm hücreli canlıların ve bazı virüslerin biyolojik gelişimleri için gerekli genetik bilgiyi taşıyan nükleik asittir. DNA, canlının özelliklerinin soydan soya geçmesini sağladığı için bazen kalıtım molekülü olarak da adlandırılır. İnsan DNA'sının yaklaşık %99.9'u iki insan arasında aynıdır. İnsanlar arasındaki genetik çeşitlilik DNA zincirindeki bu küçük farklılıktan kaynaklanmaktadır. Kromozomlarda bulunan genler "allel" denilen çiftler halinde bulunurlar. Her homolog kromozomda her karakter için genin işgal ettiği belli bir yer vardır ve bunlara lokus denilir. Homolog (eş) kromozomların aynı lokuslarında yer alan, iki veya bazen daha çok sayıda alternatif karakterin genleri allel genler olarak bulunurlar. Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her biri alleldir. Örneğin göz rengini belirleyen genin ela rengi ortaya çıkaran versiyonu ile kahverengi rengi ortaya çıkaran versiyonu alleldir. Farklı genom lokuslarındaki allellerde çok çeşitli mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu mutasyonlar toplumda normalin bir varyasyonundan kalıtsal hastalıklara kadar değişen çeşitlilikte sonuçlar doğurmaktadır.

Bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülemez orarlarda varolan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşumuna polimorfizm denilmektedir. Eğer toplumun %2 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Polimorfizm tanımına uygun bir allel sıklığına ulaşmaya, seleksiyon neden olabilir. İnsanda polimorfik olan genetik özelliklere örnek olarak, Y kromozomu sentromerik heterokromatin boyutu, kan grupları, doku uygunluk antijenleri (Human Leukocyte Antigens - HLA) DNA'sı belirli noktalarda kesen ve farklı uzunluklarda DNA parçalarının oluşmasına neden olan restriksiyon enzimi uzunluk polimorfizmleri (restriction fragment length polymorphism - RFLP) verilebilir (85). Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir işlev üstlenmiştir. Bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırdedilebilmesi önemli bir konudur. Bu açıdan su anda DNA polimorfizm çalışmalarında ve bulunan polimorfizm sayısında bir patlama yaşanmaktadır. Polimorfizm bu bakımdan bir genetik işaretleyici gibi görev yapmaktadır. Bu açıdan şu alanlarda kullanıma girmiştir; ebeveynlik testi, suçluların tanımlanması, organ nakilleri için doku tiplmesi, yetişkin bireylerin diyabet ve kanser gibi toplumda sık görülen hastalıklara yatkınlıklarının düşük veya yüksek risk tarzında belirlenmesi, genetik hastalıklarının heterozigot taşıyıcılarının tespiti, bir kromozomun özel bir bölgesindeki bir genin bağlantı analizi ile haritalanması (4,84).

### 2.8.5 Melatonin

N-asetil 5-metoksi triptamin olarak da bilinen melatonin hormonu özellikle gece saatlerde epifiz bezi (pineal gland) tarafından salgılanır (85). Melatonin doğal bir nörotransmitterdir. Vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alır. İnsan biyoritimi (sirkadiyen ritim) üzerine etkili bir hormondur. Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamaktır. Hücrelerin yenilenmesine ve bağışıklık sistemine katkısı iyi bilinen diğer işlevleridir(5,85).

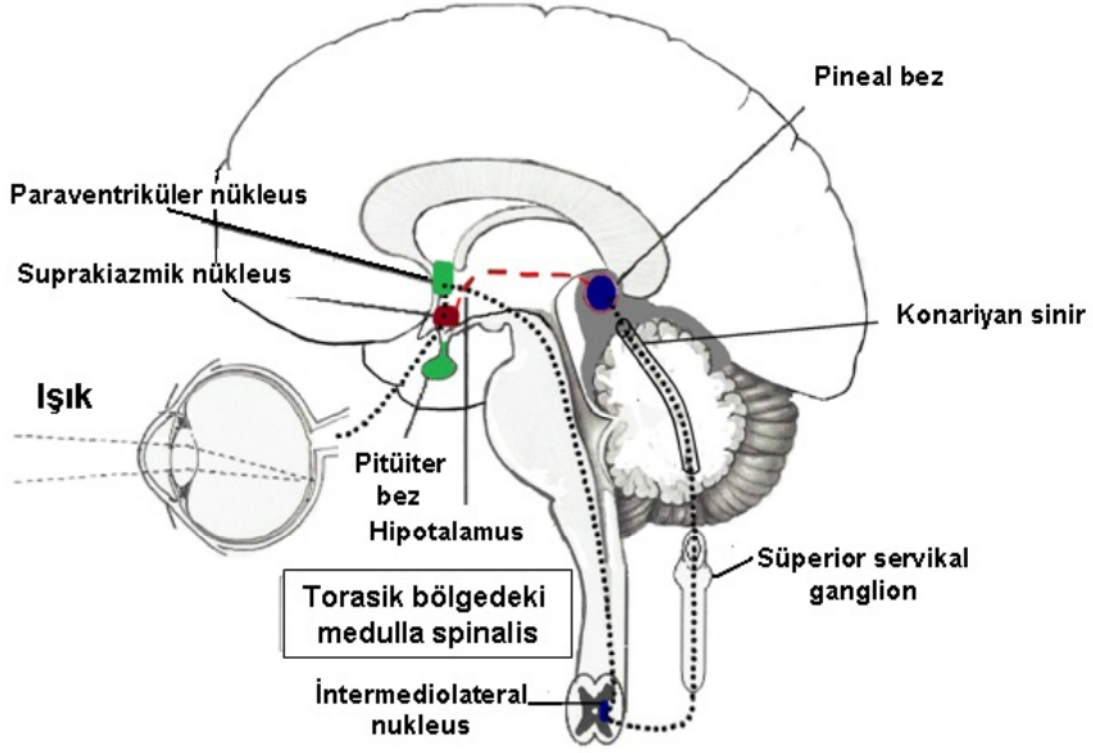
Melatonin hormonunun salgılanması pinealosit hücrelerinin ışığa duyarlı olmasına bağlıdır. Bu duyarlılık sayesinde ışıkla ortaya çıkan engellenme, karanlıkta ortadan kalkar ve melanositlerin melatonin salgılaması tekrar artar. Özellikle gece saat 23: 00–05: 00 sıralarında melatonin salgılanması zirve yapar ve kandaki konsantrasyonu 3-10 kat artar (86). Melatonin salınımı özel bir sirkadiyen ritime sahiptir. Akşam 21.00-22.00 saatlerinde artmaya başlar, 02.00-04.00 saatlerinde en üst seviyeye ulaşır. Sabah 05.00-07.00'de azalmaya başlar ve 07.00'den sonra bazal seviyelere düşer. Melatoninin kan konsantrasyonu gündüz saatlerinde yaklaşık 0-20 pg/dl düzeylerinde iken, gece saatlerinde 50-200 pg/dl düzeylerine yükselir. Gece boyunca ortalama 30 mg melatonin sentezlenir(85–87).

Melatonin triptofandan sentezlenen bir indol bileşiğidir. Metabolizması karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Metabolize olan melatonin 6-hidroksi-mel'e dönüştürülür ve 6-sulfatoksi-mel idrarla yoluyla atılan temel bileşendir. Bu idrar bileşeni özellikle çocuklarda epifiz bezi işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (88). Melatonin sentezi sadece pineal bez ile sınırlı değildir. Pineal bez kan dolaşımındaki melatonin miktarının yaklaşık %80'ini sentezler (89). Melatoninin sentezinde görev aldığı bilinen hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enziminin pineal bez dışındaki organlarda bulunması, melatonin sentezinin pineal bez dışında da gerçekleştiğini düşündürmüştür. Ratlarda yapılan bir çalışmada, Harder bezinin melatonin salgıladığı ve bu salgılanmanın yaşa ve gece-gündüz periyoduna bağlı olarak değiştiği saptanmıştır. Harder bezi dışında, lakrimal bez, retina, eritrositler, trombositler ve gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerin de melatonin sentezlediği bildirilmiştir. Ancak bu sentezlenen miktarın kan dolaşımındaki melatonin düzeyine katkısı çok küçüktür (89,90).

### 2.8.5.1 Melatonin Sentezini Etkileyen Faktörler

Melatoninin sentezi ve salınmasını etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerden en önemlisi ışıktır. Yani ortamın aydınlık veya karanlık olması, diğer bir ifade ile gece ve gündüz durumu melatonin sentez ve salınmasında ana unsurdur. Buradaki mekanizma fotonöroendokrin kontrol olarak tanımlanmıştır. Bu mekanizma sayesinde melatonin sirkadiyen ritim göstermektedir (85,91). Kısaca, melatonin sentez ve salınımı karanlıkta artmakta, aydınlıkta ışık ile birlikte baskılanmaktadır (85,92).

Melatonin sentezinin baskılanmasında anahtar unsur ışıktır. Işık, retinadaki fotoreseptörler aracılığıyla retinohipotalamik yolla önce suprakiazmatik nükleusa (SCN) ve sonra paraventriküler nükleusa iletilir. Paraventriküler nükleustaki sinirler aracılığıyla çıkan impuls, medulla spinalisin intermediolateral kolonundan geçerek bir sempatik ganglion olan süperior servikal gangliona ulaşır (90). Daha sonra süperior servikal gangliondan çıkan postganglionik sinirler aracılığıyla koronarian sinirler ile pineal beze ulaşır (Şekil 2). Bu süperior servikal gangliondan çıkan sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi karanlıkta artarken, aydınlıkta azalmaktadır (90). Şekil 2



**Şekil 2.** Memelilerde Melatonin Üretim Yolu Memelilerdeki melatonin üretimindeki günlük ritmi kontrol eden sirkadian saat, optik kiazmanın hemen üzerinde bulunan hipotalamusun suprakiazmik nükleusundadır. SCN nöronları paraventriküler nükleus'a (PVN) ilerler ve PVN nöronları ile sinaptik temas yapar. PVN nöronları, spinal kordun üst torasik segmentindeki intermediolateral nükleus (IMLN) ile sinaptik kontakt yapmak için mezensefalik periaquaduktal gri cevher (PAG) yoluyla orta hatta yakın ilerler. Orada preganglionik nöronlar süperior servikal gangliadaki (SCG) hücrelerle inerve olur. Bu SCG hücreleri internal koroid sinir (ICN) ve konarian sinirler aracılığıyla pineal glanda projeksiyonlar gönderir. Geceleri suprakiazmik nukleustan gelen uyarılar pineal glanda sonlanan postganglionik sinirlerden NE salınımına neden olur. Geceleri karanlıkta suprakiazmik nukleustan gelen sinyaller pineal glanda akar. Suprakiazmik nukleus tarafından pineal glandın uyarılması giderek gece boyunca azalır. Işık retina ve bir retinohipotalamik projeksiyon aracılığıyla ritim periyodunu denetler. Işık aynı zamanda suprakiazmik nukleustan pineal glanda çıkışları kontrol eder. Böylece geceleyin ışığa maruz kalma pineal glandın suprakiazmik stimülasyonunu sonlandırır (96)

Pineal bezdeki en önemli nörotransmitter norepinefrindir. Norepinefrin, pinealosit membranındaki postganglionik reseptörlere ( $\beta_1$  ve  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörler) bağlanarak işlev gösterir.  $\beta_1$  reseptörlerinin uyarılmasıyla melatonin sentezinin yaklaşık %85'i,  $\alpha_1$  reseptörlerinin uyarılmasıyla sentezin yaklaşık %15'i gerçekleşir (91,93). Karanlık uyarısı pineal beze ulaştınca, norepinefrin hormonu pinealosit membranında bulunan adrenerjik reseptörlere bağlanır. Böylece bir reaksiyonlar serisi başlar. Pinealosit hücre membranlarında adenil siklaz aktivasyonu gerçekleşir. Bu da hücre içindeki c-AMP ve NAT enziminin artışına

neden olur. Sonuçta melatonin sentez ve salınımı artar(85,93,94). Üretilen bu melatonin depolanamaz. Amfoterik bir bileşik olduğundan hem lipofilik hem de hidrofilik özelliğe sahiptir. Dolayısıyla beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil olmak üzere kana ve tüm vücut sıvılarına hızlı bir şekilde dağılmaktadır. Bu özelliğinden dolayı pineal bezde oluşan melatonin miktarıyla ve plazma melatonin düzeyleri arasında güçlü bir korelasyondan söz edilebilir(91)

Melatonin düzeyleri ısı, gel-git ve  $\beta$ -blokör ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir.  $\beta$ -blokör ilaçların,  $\beta$ 1-adrenerjik reseptörler aracılığı ile melatonin sentez ve salınımını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca  $\beta$ -blokörlerin nokturnal melatonin seviyelerini azaltarak, oral melatonin kullanımı ile önenebileceği söylenen uyku düzensizliklerine neden olabileceği bildirilmektedir (85,92,94,95).

Beyin işlevlerinin sürdürülmesinde melatoninin oldukça önemli rolü vardır. Pineal bezin ve melatoninin beyindeki kan dolaşımı üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sürekli ağrı kesici ilaç kullananlara melatonin verilmesinin analjezik kullanımını azalttığı bildirilmiştir. Buradaki etkinin opioid reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (94).

### **2.8.5.2 Melatonin, Uyku ve Uykusuzluk**

Son yıllarda yapılan araştırmalar sayesinde uyku ve uyanık olma döngüsünün, karanlık ve gün ışığıyla ilişkisi anlaşılmaya başlanmıştır (85). İnsan uykusunun düzenlenmesinde anahtar mekanizma, ışığa veya karanlığa maruz kalmadır (91). Işığa maruziyet retinadan beyindeki hipotalamik alana kadar uzanan bir sinir yolunun uyarılmasına neden olur. Hipotalamik alanda bulunan SCN, beynin diğer alanlarına giden hormonları, vücut ısısını, uyku veya uyanıklılık hissini kontrol eden sinyalleri başlatır (91). Böylece SCN tüm vücudu etkileyen aktiviteleri düzenleyen bir saat gibi çalışır. Her gün tekrarlayan günün ilk ışıklarına maruz kalma olayı SCN'deki saati uyarır. Bu da vücut sıcaklığının ve kortizol gibi hormonların çalışmasını başlatır. Bu sırada karanlık saatler gelinceye kadar uyku ile ilişkili melatonin benzeri hormonların salınımı baskılanır. Yani gün boyunca pineal bez inaktiftir. Güneş ışınları kaybolunca SCN tarafından oluşturulan melatonin salınımı engelleyen baskılayıcı sinyaller ortadan kalktığından pineal bez uyarılır ve melatonin üretimi başlar.

Melatonin düzeyleri arttıkça daha az uyarı algılanmaya başlanır ve uyku hissi artar. Melatonin düzeylerindeki bu yükseklik tüm gece boyunca yaklaşık olarak 10-12 saat kadar devam eder. Sonuç olarak kan melatonin düzeyi, geceleri gündüz saatlerinden daha yüksektir. Melatonin karanlıkta salgılanan bir hormon olması onun “Drakula hormonu” olarak isimlendirilmesine neden olmuştur. Gün ışığıyla birlikte bu hormonun salgılanması azalır. Ancak sadece gün ışığı değil, parlak yapay ışığın da melatonin salınımını engellediği bildirilmektedir (92,96).

Birçok araştırmacı uyku-uyanıklılığın bir parçası olan melatoninin haplarının uykuya dalma ve uykuda kalmada yardımcı olacağını düşünmektedir. Ayrıca uykuya başlama hızının ve uyku kalitesinin artacağı da bildirilmektedir (94,97–99). Dikkat eksikliği/hiperaktivite ve uyku başlangıcında bozukluğu (sleep-onset insomnia) olan çocuk hastalar için melatonin tedavisi önerilmektedir (100). Ancak bazı araştırmalarda uyku problemi yaşayan yetişkin kişilerdeki melatonin düzeyinin uyku problemi olmayan kişilerden düşük olmadığı bulunmuştur (101). Bazil ve arkadaşları dirençli epileptik hastalarda düşük melatonin düzeyleri saptamışlardır. Bu düşük düzeylerin epilepsi nöbetini arttırdığı bildirilmiştir(102). Tüm bu bilgiler ışığında gece uykuda gelen epileptik nöbetlerin melatonin düzeyleri ile ilişkisini araştırarak çalışmaların ilginç bulgular verebileceği kanısındayız.

Melatoninin, total uyku süresinden çok uykunun başlangıcı, latent evresi ve kalitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur(103,104). Melatoninin uyku üzerindeki bu etkilerinin hipotermik etkisine ve termoregülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (104). Melatoninin pineal bezden salgılanması için uyumanın gerekmediği, gece karanlığının yeterli olduğu anlaşılmıştır. Gece dolaşımında melatonin düzeylerindeki yükseliş, vücut ısısını bir miktar azaltarak uyku hissini arttırdığı ve ancak doğrudan hipnotik bir özelliğinin olmadığı saptanmıştır. Ayrıca melatonin kullanımının uyku zamanını 30 dakika kadar kısalttığı saptanmıştır. Uyku sorunu olan kişilerde, hızlı göz hareketleri (REM) düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromunda, gecikmiş uyku fazı sendromunda, uyku sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyaljisi olanlarda melatoninin kullanılmasının uyku süresini ve kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (104,105).

Psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde pineal beze ait işlev bozukluklarının bulunduğu ve depresyonun düşük melatonin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (91).

Yine şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda melatonin salınımında bozukluk saptanmıştır. Antidepresan olarak kullanılan birçok ilacın norepinefrin ve serotonin düzeylerini arttırarak melatonin miktarını arttırması, depresyon melatonin ilişkisinin bir kanıtı olarak görülmektedir (86,92).

### **2.8.5.3 Melatonin ve Psikiyatrik Hastalıklar**

Psikiyatrik hastalıklardaki melatonin düzeyi ile ilgili yapılmış olan çalışmaların büyük bir çoğunluğunu depresyon ve uyku döngüsü ile ilgili olan araştırmalar oluşturmaktadır. Melatoninin psikolojik ve insan davranışı üzerine olan etkisinin ilk değerlendirilmesi Lerner tarafından yapılmıştır (106). Her gün 200 mg i.v. melatonin beş gün boyunca peş peşe uygulanmış ve sonrasında kendisini rahatlamış olarak hissetmiştir. Bu ilk çalışmalar sayesinde melatoninin işlevleri aydınlatılmaya çalışılmıştır (106). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda gece serum melatonin düzeyinin gündüz serum melatonin düzeyine göre yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu fark edilmiştir. Fotoperiyodik hipoteze göre kış mevsimine ait uzun geceler veya kısa gündüzler mevsimsel olarak seyreden mevsimsel affektif bozukluğa (MAB) neden olur(107). Bunun temel nedeni olarak vücudun melatonin salınımı gösterilmiştir. Bu tablonun yaz aylarında kendiliğinden remisyona girmesi, sonbahar veya kış mevsimlerinde tekrarlayan depresyon atakları şeklinde seyretmesi ve MAB'ın parlak ışıkla tedavi edilebilmesi bu hipotezi desteklemektedir (108,109).

Depresyonda melatoninin rolü ve salgılanma düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında gece melatonin düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır(110,111). Bunun yanısıra depresyonu olanlarda gece melatonin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da var. Bu farklılığın nedeni olarak da depresyonun klinik özellikleri, eş zamanlı antidepresan ve beta bloker kullanımı ve çalışmanın yapıldığı dönemin hastalar üzerine olan etkisi gösterilmiştir (112). Ayrıca çalışmalar tedavi için kullanılan melatoninin depresyon hastalarda uyku örüntüsünü düzenlediği ve depresyon belirtilerinin gerilemesine neden olduğunu göstermektedir (113). Ancak melatonin preparatlarının bir antidepresan gibi gün boyu kullanmanın tabloyu kötüleştirebileceği, bu yüzden melatonin sirkadien ritmi de göz önüne alınarak kullanılması gerektiği düşünülmektedir(112).



Melatoninle ilişkisi araştırılmış olan diğer bir psikiyatrik hastalık, bipolar bozukluktur. Bipolar bozukluğu olan hastalarda, melatonin düzeyinin genel anlamda düşme eğiliminde olduğu saptanmıştır(114). Yapılan bir çalışmada, plazma melatonin seviyesi manik atak süresince depresif atağa göre yüksek olduğu saptanmıştır(115). Bunun muhtemel nedeninin adrenerjik sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir (116).

Şizofreni ile melatonin düzeyleri arasında neden sonuç ilişkisi ile ilgili net bir veri yoktur. Ancak şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda sirkadiyen ritim bozukluğuna ve düşük serum melatonin düzeylerine rastlanmıştır (117). Özellikle şizofreni hastalarında psikotik atak döneminde ve yoğun antipsikotik kullanılan dönemde uyku sorunları yoğun bir şekilde yaşanmaktadır. Bu nedenle melatonin kullanımının sirkadiyen ritmi bozmadan ve yan etki oluşturmadan şizofreni hastalarının uyku sorunlarını çözebileceği düşünülmektedir (118). Diürnal değişiklikler ve serum melatonin düzeyi ile ilgili narkolepsi hastalarında yapılan bir çalışmada, olguların sabah ölçülen tükürük melatonin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca 18 hastanın 8'inde gün boyunca melatonin düzeyi ve çoğul uyku latansı testinde (multiple sleep latency test) ortalama uyku latansı yüksek bulunmuştur (119). Özkıyım davranışı ile inflamatuvar sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada serum interlökin 2 (IL-2) düzeyleri yüksek bulunmuştur (120). Bu bulgudan yola çıkarak IL-2'nin melatonin salınımını baskılayıcı etkisi nedeniyle azalmış melatoninin depresif belirtilere ve özkıyım davranışına neden olabileceği düşünülmektedir(121).

Obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada 24 saatlik serum melatonin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Aynı çalışmanın devamında, iki haftalık antidepressan tedavisine rağmen düşük olan melatonin düzeyinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı bulunmuştur(122,123). Cameron ve arkadaşlarının panik bozukluğu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, panik bozukluğunda azalmış gece melatonin düzeyi saptanmıştır (124).

#### **2.8.5.4 Melatonin Reseptörleri**

Melatonin ile ilgili insan ve memelilerde G protein bağlı (G protein-coupled receptor) iki farklı reseptör bulunmuştur. Bu reseptörler MT1 (MTNR1A) ve MT2 (MTNR1B) olarak tanımlanmıştır. Ayrıca amfibi ve kuşlarda MT3 reseptörü bulunmuştur. Melatonin reseptör 1A

geni; epifiz bezi tarafından salgılanan birincil hormon olan melatonin için iki yüksek afiniteli reseptör formlarından birini kodlar. Bu reseptör, bir G-proteine bağlanmış olup, 7-transmembran reseptörüdür; gün uzunluğundan etkilenen sirkadyen ritm ve üreme değişikliklerine neden olan melatonin etkilerinden de sorumludur. Reseptör, bir integral membran proteinidir ve beynin iki belirli bölgesine yerleştiği gösterilmiştir. Hipotalamik suprakiazmatik nükleus sirkadiyen ritimden, hipofizin pars tuberalisi melatoninin üreme etkilerden sorumlu olabilir. Bu reseptör beyin, göz, over, prostat, kan damarlarında bulunmaktadır. Melatonin reseptör 1B genide melatonin için iki yüksek afiniteli reseptör formlarından birini kodlar. Bu gen ürünüde yine bir G-proteini, 7-transmembran reseptörünü bağlanmış bir integral membran proteinidir. Bu reseptör esas olarak retina ve beyinde bulunmaktadır. Bu reseptörün melatoninin retinadaki ışık bağımlı işlevlere katılmasında ve nörobiyolojik etkilerinde rolü olabileceği düşünülmektedir (125,126).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Çalışma süresince Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran yatarak ya da ayaktan tedavi gören, çalışma ölçütlerine uyan, Bipolar-I Bozukluk tanılı 108 hasta çalışmaya alındı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 95 sağlıklı kişi kontrol grubuna alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar 18-65 yaş arasında, bilinen başka bir kronik hastalığı bulunmayan hastalardan oluşmakta olup, DSM-IV (American Psychiatric Association 1994 )'e göre Bipolar-I Bozukluk tanısı almıştır. Ayrıca tüm hastalar ve sağlıklı kontrol grubundan yazılı onamları alınmıştır.

Görüşmenin başlangıcında DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I ), tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu uygulandı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur. Ayrıca mani ve depresyonun şiddetini belirlemede Young mani ve Hamilton Depresyon Ölçeği kullanıldı.

#### **3.2. Kullanılan Ölçekler**

##### **3.2.1. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)**

1978 de Young ve arkadaşlar tarafından geliştirilmiş olan Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) yine klinisyen tarafından uygulanmakta ve son 1 haftadaki manik belirtilerin varlığının ve şiddetinin 0 ile 4 ya da 0 ile 8 arasında derecelendirildiği, 11 maddeden oluşmaktadır (127). Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı-saldırgan davranış, dış görünüş ve içgörünün değerlendirildiği, günümüzde de klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 2001 yılında Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (127).

### **3.2.2 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)**

Klinisyen tarafından tanı konulduktan sonra depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. HDDÖ'de 0 -2 arası üçlü ve 0-4 arası beşli Likert tipi puanlandırma şekilleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada 17 maddeli şekli kullanılmıştır. HDDÖ'ye göre toplam skor puanlaması; 7 depresyon yok, 8-12 hafif düzeyde depresyon, 13-17 orta düzeyde depresyon, 18-29 majör depresyon ve 30-52 ağır majör depresyon şeklindedir. HDDÖ, depresyonlu hastaların depresyon düzeyini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (128) tarafından yapılmış bir ölçektir.

### **3.2.3 Klinik Global İzlem-Şiddet (KGİS-HŞ) Formu**

Özgün adı Clinical Global Impressions olup, Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından geliştirilerek 1976 yılında yayınlanmıştır (129). Gözlemcinin puanladığı bu ölçek, klinik çalışmalarda hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecindeki tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemek amacıyla geliştirilmiştir. Klinik Global İzlenim Ölçeği, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 sorudan oluşur. Bu çalışmada yalnızca hastalık şiddeti (severity index-SI) bölümü kullanılmıştır. CGI-SI, toplam yedi değerlikli likert tipi bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta, olarak puanlanır.

## **3.3 DNA İzolasyon İşlemi**

### **3.3.1 Kullanılan Solüsyon ve Gereçler**

DNA purifikasyon kiti (Vivantis, Cat. No: GF-BD-100), 1.5 ml'lik tüpler (Axygen scientific MCT-150-A), 100 ve 1000 µl'lik pipet (Eppendorf research series 2100 pipettes,

Germany), pipet uçları (Deltalab 327 -17), mikrosantrifüj, vorteks, izopropil alkol, % 70'lik etil alkol.

### 3.3.2 DNA İzolasyon Aşamaları

1. 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne 900  $\mu$ l cell lizis solüsyonu eklendi.
2. Kan tüpü kanın tamamen karışması sağlanana kadar hafifçe sallandı, sonra 300  $\mu$ l kan cell lysis solüsyonu i çeren mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Karışması için tüp 5 -6 kez alt-üst edildi. Kırmızı kan hücrelerinin lizisi için 10 dakika oda ısısında bekletildi, bu esnada tüp 2-3 defa alt-üst edildi. 13 000-16 000 rpm'de de 20 saniye santrifüj edildi.
3. Görünen beyaz pellete dokunmaksızın süpernatant yaklaşık 10 -20  $\mu$ l residüel sıvı bırakacak şekilde atıldı.
4. Beyaz kan hücreleri resüspanse olana dek tüp 10 -15 saniye kadar hafifçe vortekslendi.
5. 300  $\mu$ l Nuclei lysis solüsyonu resüspanse hücrelerin bulunduğu tüpe eklendi. Beyaz kan hücrelerinin lizisi için solüsyon 5 -6 kere pipetlendi. Solüsyonun visköz bir hale geldiği gözlemlendi. Karıştırma sonunda hücre çökeltileri görünür e bunlar çözülene kadar solüsyon 37°C de inkübe edildi. Eğer 1 saat sonra hala çökeltiler görülüyorsa ek olarak 100  $\mu$ l nuclei lysis solüsyonu ilave edilip inkübasyon tekrarlandı.
6. 1.5  $\mu$ l RNase solüsyonu eklendi ve tüp 25 defa alt-üst edilerek karıştırıldı. Karışım 37°C de 15 dakika inkübe edildi. Devam etmeden önce karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
7. Nükleer pellete 100  $\mu$ l protein presipitasyon solüsyonu eklendi. 10-20 saniye vortekslendi. Vortekslemeden sonra küçük protein çökeltileri görüldü.
8. 13 000-16 000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi. Koyu kahverengi protein pelleti görüldü.
9. İçinde DNA bulunan süpernatant, içine 300  $\mu$ l isopropanol konulmuş temiz bir 1.5 ml lik mikrosantrifüj tüpüne aktarılarak karıştırıldı.
10. Solüsyon alt-üst edilerek ağ şeklinde DNA kütlesi görülene kadar karıştırıldı.
11. 13 000-16 000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. DNA küçük beyaz bir pellet şeklinde görüldü.
12. Süpernatant atılarak 300  $\mu$ l %70 lik etanol eklendi ve -20°C'de saklandı.

### 3.3.3 DNA Konsantrasyonu ve Saflık Derecesinin Ölçülmesi

DNA konsantrasyonu ve saflık derecesinin belirlenmesi UV spektrofotometresi ile yapılabilmektedir. DNA örneğinin içerisinde bulunduğu solüsyon tarafından absorbe edilen UV miktarı örnekteki DNA miktarı ile doğru orantılıdır. Absorbans genellikle 260 nm dalga boyunda ölçülür. Bu dalga boyundaki ölçümlerde çift iplikli DNA için absorbans değeri 50  $\mu$ g/ml'lik konsantrasyon değerlerine karşılık gelir. UV absorbansı DNA'nın saflığının belirlenmesinde de kullanılabilir (260 nm'de nükleik asitler, 280 nm'de de proteinler pik verir). Saf bir DNA örneğinin 260 ve 280 nm'deki absorbans oranı (A260nm/ A280nm) 1.8'dir. Bu değer elimizdeki DNA örneğinin verimini gösterir. Dolayısıyla bulduğumuz değer 1.8'e ne kadar yakınsa verim o kadar yüksektir. 1.8'den düşük değerler örnekte fenol ya da protein kontaminasyonu, 1.8'den büyük değerler ise RNA kontaminasyonu varlığını gösterir (115). Hasta ve kontrol grubuna ait DNA örnekleri ölçülerek konsantrasyonları ve saflıkları belirlendi. 1.8'e yakın olmayan değerlere sahip örneklerin DNA'ları tekrar izole edildi.

### 3.3.4 MTNR1A geni -184T>C polimorfizminin analizi

Çalışmamızda toplam 108 hasta ve 95 kontrol grubu örneklerinde MTNR1A geni -184T>C polimorfizmi; Real-Time PCR melting curve analizi ile “Applied biosystems 7500 Fast RT-PCR” cihazı kullanılarak saptanmıştır. Polimorfizmin bulunduğu hedef bölgeye spesifik olarak dizayn edilen uygun primer çifti ile hedef bölge amplifiye edilirken; minör allele spesifik olarak dizayn edilen probun polimorfik bölgeye hibridizasyonu sağlanmıştır. Çalışmada kullanılan primerler

Ortak primer;

F - CTCTCTGGGATGGGACTTTTCACC – R

C Alleli için primer;

GCGGGCAGGGCGGCCTAATCTCATTTCGCATTGGG

T Alleli için primer;

GCGGGCCTAATCTCATTTCGCATTGGA

PCR Koşulları ve melting basamağı tablo 1’de görülmektedir.

**Tablo 8.** PCR şartları

95 °C	5 dak.	1 döngü
95 °C	15 sn	35 döngü
60 °C	30 sn	
72 °C	30 sn.	
72 °C	10 dak	1 döngü
40-90 °C		melting basamağı

Prob olarak simple prob kullanılmıştır. Bu probun tasarımına göre 5’ veya 3’ ucunda “quencher” adı verilen floresan olmayan bir baskılayıcı ve ona bağlı olan bir haberci (reporter) floresan molekül bulunmaktadır. PZR karışımı içinde hedef diziyeye bağlanmadığı zaman anlamlı bir sinyal oluşturmayacak düzeyde ışığa yapan floresan; hibridizasyon sonrası baskılayıcı molekülün etkisi büyük ölçüde azalması ve cihazın lazer uyarısı ile kuvvetli ışığa meydan getirmektedir. PZR siklusu süresince oluşan ampliconların miktarına bağlı olarak bu ışığa artmaktadır. Daha sonra polimorfizmi saptamak amacıyla amplifikasyon ürünleri “melting curve” erime eğrisi analizine alınmıştır. Her çift sarmal DNA kendine özgü “melting temperature, T<sub>m</sub>” (çift sarmal DNA’nın % 50’sinin tek sarmal hale geçmesi için gerekli sıcaklık) değerine sahiptir. PZR amplifikasyonundan sonra sıcaklık yavaş yavaş yükseltilecek elde edilen ampliconların melting dereceleri tayin edilmiştir.

Real time PCR cihazında amplifikasyon sonrasında yapılan melting curve analizi sonucundan MTNR1A geni -184C alleli 81 C’de erime eğrisi vermiştir. MTNR1A geni -184T alleli ise 69 C’de erime eğrisi vermiştir. Her iki ısıda da erime eğrisinin görülmesi heterozigot “TC” olarak değerlendirilmiştir.

### 3.4 İstatistik Analizler

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS for Windows 20,0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik yapılmıştır. Hasta ve

kontroller genotip ve allel sıklıklarının dağılımı ki-kare analizi ile yapıldı. Değerlendirmelerde  $p < 0,05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Çalışma grubu 55'ü erkek (%50,9) ve 53'ü kadın (%49,1) olmak üzere toplam 108 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalamaları 36,96 idi (18-65 arası ve S.D.±12.25 ). Hasta grubunda 40 (%37,0) kişi bekar, 60 (%55,6) kişi evli ve 8(%7,4) kişi dul idi. Yine hastaların 39'u (%36,1) çalışıyor olup, 55'i (%50,9)'u çalışmıyordu, 7'si (%6,5) öğrenci, 7'si (%6,5) emekliydi. Hastaların 77'si (%71,3) en az bir kez hastanede yatarak tedavi görmüş olup, 31'i (28,7) sadece ayaktan tedavi görmüştü. Hastaların 83'ü (%76,9) ötimik, 15'i (13,9) manik, 10'u (% 9,2) depresif dönemdeydi, 15'inde (%13,9) suikid girişimi öyküsü bulunmaktaydı. Aile hikayesi olguların 50'sinde (%46,3) t vardı. Hastaların 61 'i (%56,%) sigara kullanmaktaydı. Ortalama hastalık süresi 11,7±8,97 yıl olup hastalığın başlama yaşı ortalama 25,38±9,29 idi.

Kontrol grubu 51'i (%53,7) kadın, 44'ü (%46,3) erkek olmak üzere toplam 95 sağlıklı bireyi içermektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 37,32±12,52 olarak hesaplandı. Yine hastaların 35'i (36,8) çalışıyor olup, 40'ı (42,1)'u çalışmıyordu, 15'i (15,8) öğrenci, 5'i (%5,3) emekliydi. Medeni durum açısından 70'i (%73,7) evli, 24'ü (%25,3) bekar ve 1'i (%1,1)duldu. Gönüllülerin 34' ü (35,8) sigara kullanmaktaydı. Diğer madde kullananlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamda bir farklılık gözlenmedi. Sigara içimi Bipolar-I Bozukluğu olan hastalarda daha fazlaydı.

**Tablo 9:** Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Demografik Özellik	Hasta grubu (N=108)	Kontrol grubu (N=95)	P değeri
Yaş (Ortalama± SD)	36,96±12.25	37,32±12,52	0,840
Cinsiyet Erkek/Kadın n(%)	55 (%50,9)/ 53 (%49,1)	44 (%46,3)/ 51 (%53,7)	0,695
Medeni durum			
Evli n(%)	60 (%55,6)	70 (%73,7)	

Bekar n(%)	40 (%37,0)	24 (%25,3)	
Dul n(%)	8(%7,4)	1 (%1,1)	
<b>Çalışma Durumu</b>			
Çalışmıyor n(%)	55 (%50,9)	40 (42,1)	
Çalışıyor n(%)	39 (%36,1)	35 (36,8)	
Öğrenci n(%)	7 (%6,5)	15 (15,8)	
Emekli n(%)	7 (%6,5)	5 (%5,3)	
<b>Hastalık Atak</b>			
Manik Atak n(%)	15 (%13,9)	-	
Depresif Atak n(%)	10 (% 9,2)	-	
Ötimik n(%)	83 (%76,9)	-	
<b>Suicid Girişimi Öyküsü</b>			
Var n(%)	15 (%13,9)	-	
Yok n(%)	93 (%86,1)	-	
<b>Hastanede yatış sayısı</b>			
Var n(%)	77 (%71,3)	-	
Yok n(%)	31 (%28,7)	-	
<b>Sigara Kullanımı</b>	61(71,%3)/47(28%,7)	34 (%35,8)/ 61(%64,2)	0,003
<b>Var n(%) /Yok n(%)</b>			
<b>Ailede Bipolar Bozukluk Öyküsü</b>			
Var n(%)	50 (%46,3)	-	
Yok n(%)	58 (%53,7)	-	
<b>Hastalık Başlama Yaşı(ortalama±ss)</b>	25,38±9,29	-	
<b>Hastalık Süresi (ortalama±ss)</b>	11,77±8,97	-	

Bipolar-I bozukluğu olan 39 hastada TT, 57 hastada TC, 12 hastada CC genotipi tesbit edildi. Sağlıklı 34 kişide TT, 51 kişide TC, 10 kişide CC genotipi tesbit edildi.

MTNR1A geni -184T>C polimorfizmi bakımından, Bipolar-I Bozukluğu olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında, genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P>0.05). Benzer şekilde allel frekansları bakımından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P>0.05). MTNR1A geni -184T>C polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki genotip dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** MTNR1A geni -184T>C polimorfizminin hasta ve kontrol grubundaki genotip dağılımı

MTNR1 (T/C)	Hasta n=108	Kontrol n=95*	P	OR (CI 95%)
<b>Genotip</b>				
TT	39	34		1
TC	57	51	0.93	0.97 (0.53-1.76)
CC	12	10	0.92	1.04 (0.40-2.72)
<b>Allel</b>				
T	135	119		1
C	81	71	0.97	1.00 (0.67-1.50)

\*Kontrol grubundaki genotip dağılımı Hardy-Weinberg eşitliği ile uyumlu bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Bipolar- I Bozukluk mani ve depresyon dönemleri ile karakterize, çevresel ve genetik faktörlerin etiolojisinde önemli rol oynadığı heterojen bir hastalıktır (130,131). BB-I'in kompleks bir hastalık olması hastalığın teşhis, tedavi, sınıflandırılma ve patofizyolojisinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (72). Mani dönemlerinde; aşırı öfke, coşku ya da neşe, riskli davranışlar, enerji ve aktivitenin artışı gibi belirtiler gözlenirken, depresyon döneminde ise keyifsizlik, ilgi kaybı, suçluluk ve değersizlik düşünceleri, ümitsizlik duygusu gibi belirtiler gözlenmektedir(132).

Bipolar bozukluk hastalarında ritm anormallikleri, sirkadyen ritm bozukluğu kontroller (153,154) ile karşılaştırıldığında, mevsimsellik, hızlı döngülülük gözlenmektedir. Sirkadyen ritm bozuklukları ve uyku bozuklukları bipolar bozukluğun kalıcı semptomları arasında yer almaktadır. BB de sirkadyen ritim ve uyku/uyanıklık döngüsü anormallikleri yaygın bildirilmiştir ancak (155,156) semptomatik komorbiditenin altta yatan temel unsurlarını temsil eden patofizyolojik süreçler çok az bilinmektedir.

Kalitsal faktörlerin bipolar bozuklukta önemli olduğu bilinmektedir. Duygudurum bozuklukları ve psikotik hastalıklarda aile öyküsü yaygındır. Ayrıca aile öyküsü bipolar bozuklukta klinik belirleyicilerdendir. Klinik gözlemleri ile tutarlı olarak, aile ile klasik genetik epidemiyolojik araştırma, ikiz ve evlat edinme çalışmaları bipolar bozukluğa yatkınlığı etkileyen genlerde kanıtlar üretti. Bipolar bozukluğu olan probandla akrabalıkları azaldıkça duygudurum bozukluğu riskide azalmaktadır.(71)

Klinisyenler bipolar bozukluğun basit bir mendeliyan kalıtımı takip etmediğini bilirler. Epistazis, lokus heterojenitesi, allelik heterojenite, mitokondriyal kalıtım gibi pek çok genetik faktörün hastalığın gelişimine katkıda bulunuyor olabilir(67,68,73). Tüm bu mekanizmalar önerilmiş ve bipolar bozukluğa katkıda bulunduğu kabul edilmiştir. Şimdiye kadar elde edilen kanıtlar yaygın DNA baz değişikliklerini ve nadir kopya sayısı varyantlarının bipolar bozukluğuna katkıda bulduklarını destekler

Psikiyatrik bozukluklar için genotip ve fenotip arasındaki ilişki karmaşıktır. Bir olgunun genetik veya çevresel olduğunu düşünmek, ya da bipolar bozukluk için tek bir gen

hakkında konuşmak hiç uygun değildir. Anahtar nokta bipolar bozukluk vakalarının çoğu, çeşitli genlerin veya daha karmaşık genetik mekanizmalar ile birlikte genetik olmayan (çevresel) risk faktörleri ve rastgele faktörlerin birlikte etkileşimini içerir.

Son zamanlarda insan genomundaki doğal genetik varyasyonlar ve bunların klinik ve fonksiyonel önemleriyle ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu ilerlemeler bize bazı multifaktoriyel hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynayan genetik faktörlerin anlaşılmasında yol gösterici olacaktır. İnsan genomunda polimorfizmlerin çoğu fonksiyonel olarak nötraldir. Yani, genin oluşturduğu protein yapısını ya da fonksiyonunu etkilemezler. Bununla birlikte bazı polimorfizmler gen yapısındaki kodlayıcı alanları ya da düzenleyici baz dizilerini etkileyerek gen transkripsiyonu, mRNA stabilitesi, RNA uç birleştirme, protein yapısı ve fonksiyonunu etkileyebilmektedirler. Böyle değişiklikler hastalık yatkınlığını ve ciddiyetini arttırma ya da azaltma, tedaviye cevap ve ilacın yan etkilerine karşı hassasiyet gibi farklı klinik etkiler ortaya çıkarabilirler (152)

Esas olarak iki tip moleküler genetik araştırma söz konusudur. Bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (assosiasyon) çalışmaları. Bağlantı analizleri; bu yaklaşıma göre, bir ailede hastalığın dağılımını tek bir gen etkilemektedir ve bu genin saptanabilmesi için kuşaklar arası kalıtımın izlenebileceği ve kalıtım kalıbının saptanabileceği en az üç kuşaklı büyük ailelere ihtiyaç vardır. İlişkilendirme (assosiasyon) analizleri; bu yaklaşımda ise hastalığın biyolojisiyle ilgili varsayımlardan yola çıkarak aday genlerde mutasyon belirlenmeye çalışılır. Bu tip analizler için kalıtım kalıbının bilinmesine ve geniş ailelere gerek yoktur. Bugüne kadar yapılmış moleküler genetik araştırmalarda bütün kromozomlar üzerinde bipolar bozuklukla ilişkili olan lokuslar tesbit edilmiştir.(133)

Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. İlk çalışma DGKH (Diaçilgliserol kinaz) ile yapılmış ve anlamlı bir ilişki bildirilmiştir(134). Daha sonra, Ferreira ve arkadaşları ANK3 bölgesini (kodlayan ankirin 3) ve CACNA1C (L-tipi kalsiyum kanalı alfa alt birimini kodlayan)yi tespit etmiştir(135). Üçüncü bir çalışma, NCAN(kodlama neurocan) geni ile yapılmış olup anlamlı bir loci rapor edilmemiştir(136–139). Genom Boyu İlişkilendirme Eğitim Konsorsiyumu Bipolar Bozukluk Çalışma Grubu (AGS-BD) şimdiye kadar yapılan en büyük çalışmasında genom genelinde iki önemli loci teşhis etti; CACNA1C ve yeni bir lokus,

ODZ4 (Drosophila çifti-kuralı geninin insan homoloğunu kodlayan on-m [odz4])(140). Scott ve arkadaşları kromozom 3 üzerinde NEK4- ITIH1- ITIH3 bölgesinde güçlü kanıtlar (140) buldu; bu bölgenin şizofreni izlem çalışmalarında genom çapında önemli olduğu gösterilmiştir ve bağımsız bipolar bozukluk numunelerinde replikasyon için p değeri 0,05 ten küçük olduğu tesbit edilmiştir(141). Son meta-analizler özellikle Avrupa kökenli örnekler ve Tayvan'dan küçük bir örnek ile TRANK1, LMAN2L ve PTGFR de genom çapında ilişki gösterdi (142). Örneklem grubu genişletilerek yapılan ANK3 ve SYNE1 çalışmasında anlamlı bir ilişki tesbit edilmiştir(140,141,143). Yapılan diğer bir çalışmada CACNA1C, CACNA1D ve CACNB3 değerlendirildi. İlk iki gen, beyinde bulunan başlıca L-tipi alfa alt birimleri kodlar; Bipolar bozuklukta büyük ilgi duyulan iyon kanallarının rolü ile ilgili yayınlanmıştır. Voltaj kapılı kalsiyum kanalı aktivitesi gen ontolojisi (gen ontoloji: 0015270) kategorisinde yer alan bu 3 gende önemli zenginleştirme gösterilmiştir.(144). Hastalığın genetik etyolojisini belirlemeye yönelik fenotipinden yola çıkarak yapılan  $\gamma$ -aminobutirik-asit (GABA) A reseptör alt-birimleri kodlayan genler ile bipolar tip şizoaffektif bozuklukla ilişkisinin araştırıldığı çalışmada ikisi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(145,146)

Son genetik çalışmalar duygudurum ve psikotik hastalık arasındaki nozolojik ilişkilendirmelerini keşfetmekte önemli olmuştur. Şaşırtıcıdır ki, çapraz hastalık analizleri yetişkin duygudurum ve psikotik fenotipleri için mevcut genom ilişkilendirme çalışması verilerini kullanmış ve bipolar bozukluk ve şizofreni arasındaki örtüşen yatkınlık; bipolar bozukluk ve tekrarlayan unipolar depresyon arasındakine göre daha fazla kanıt göstermiştir(147). Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları verileri sürekli bipolar bozukluk ve şizofreni için örtüşen duyarlılık lokus'u göstermiştir. Hem spesifik genetik yatkınlığın loci içinde örtüşmesi(148,149) hemde poligenik background(150) bildirilmiştir. Yapılan geniş çaplı genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında ZNF804A, ITIH3-ITIH4, ANK3, CACNA1C ve MAPK3 genlerindeki varyantları içeren bazı yaygın polimorfizmler şizofreni ve bipolar bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (71)

Kromozom anomalilerinin major psikiyatrik hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Olgu ve aile raporları Velocardiyofacial Sendromu 22q1150 kromozomu delesyonu ve Prader-Willi Sendromu 15q11 q13 anne kaynaklı uniparental disomy ve bipolar bozuklukla ilişkili kromozom anomalisini rapor etmiştir.(151).

Uyku bozuklukları, BB (157,158) gelişiminde erken aşamalarında görülmektedir, ilk duygudurum dönemi oluşumu önce erken bir duyarlılık belirteci olarak kabul edilmektedir. İkinci olarak, uyku / uyanıklık bozuklukları sadece ruh halleri sırasında değil, aynı zamanda iyileşen hastada gözlenmiştir (159), bu yüzden faz ilerlemesini önlemek için tedbirler alınmalıdır. Uyku bozuklukları ve anormal sirkadiyen ritimde işleyen genetik yatkınlık faktörlerinin olduğunu destekler.

Melatonin uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen epifiz bezi tarafından salgılanan bir hormondur. Bu işleme esas olarak özel bir reseptör aracılık eder. Memelilerde, karakteristik olarak iki etkisi olan (sirkadiyen ritim ve gün uzunluğu etkilenen üreme değişiklikleri) iki yüksek afiniteli bir melatonin reseptör alt tipi klonlanmıştır; melatonin reseptör 1A (MTNR1A) (Reppert et al. 1994) ve melatonin reseptör 1B (MTNR1B) rapor edilmiştir (Reppert et al. 1995).

Melatonin biyosentezi yolağındaki varyasyonların son zamanlarda bir çok psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Genetik ve fonksiyonel sonuçlar bipolar bozukluğa yatkınlıkta azalmış melatonin seviyesinin rolü olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında yapılan bir çalışmada asetilserotonin O-metil transferaz (ASTM) geninin promotor bölgesindeki bir polimorfizm (rs4446909) BB'li hastalarda azalmış mRNA ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur(160).

Sirkadiyen ritim bozuklukları Bipolar Bozuklukta sık görülen bir semptomlar olup DSM 4'te tanı kriterleri arasında bulunmaktadır. Uyku düzensizliği patofizyolojisinde yer alan birçok nörotransmitter bulunmaktadır. Bunlardan en önemlilerinden biriside melatoninidir. Literatürde melatonin reseptör polimorfizmlerinin psikiyatrik bozukluklar ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan Park ve arkadaşları şizofrenili 289 hasta ve 505 kontrol üzerinde yaptıkları araştırmada, MTNR1A geninin şizofreni için bir duyarlılık geni olabileceğini ve şizofreni hastalarında görülen insomnia semptomuyla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (161). Gałeckave arkadaşları da tekrarlayan depressif düzensizliklerin MTNR1B (MT2) geni ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(162). Ancak De Jonghe A ve arkadaşları ise Deliryumu olan hastaların MTNR 1B geni üzerindeki polimorfizmler ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, deliryum ile MTNR 1B gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (163). Yine DEHB olan

hastalar ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada MTNR 1A ve MTNR 1B kodlamada önemli bir zenginleştirme saptanmamıştır(164). Sözkonusu çalışmamızda da MTNR1A geni -184T>C polimorfizmi bakımından bipolar bozukluğu olan hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Elde ettiğimiz bilgiler bu promotör polimorfizminin melatonin sinyal iletim yolunu etkilemediği sonucunu doğurmaktadır.

Bu durum bakılan polimorfizmin bu hastalıktaki uyku düzensizliği nedenleri arasında yer almadığı ve hastalığın genetik etyolojisinde etkili olmadığı sonucunu doğurmuştur. Gerek melatonin reseptör genindeki ekspresyon farklılığına yol açan mRNA sentez aşamasındaki etkenler, gereksede metilasyon gibi post transkripsiyonel epigenetik mekanizmalar da melatonin reseptörünün sentesizini ve aktivitesini etkileyebilir. Bu alanlarda yapılacak olan çalışmalar, melatonin ile uyku bozukluğu ve bipolar düzensizlik arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızda kullanılan örneklem sayısının küçüklüğü çalışmamızdaki bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Çalışmada elde edilen verilerin doğrulanabilmesi için aynı polimorfizmlerin farklı etnik populasyonlarda ve daha geniş örnek hacmi ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Yine bu gende yer alan diğer polimorfizmlerin hastalığa katkı sağlayıp sağlamadığının gösterilmesine ve farklı etnik populasyonlarla kıyaslamasının yapılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Yapılacak yeni çalışmalarda daha büyük bölgeleri kapsayan haplotip blokların kullanılarak aday genlerin taranması amaçlanmalıdır. Ayrıca insan genom dizileri ve polimorfizmler hakkında artan bilgiler BB-I'nin gelişmesinde bu varyasyonların potansiyel rolünün ve beyinde sentezlenen genlerin dizi varyasyonlarının belirlenmesini sağlayacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Angst J, Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993; 8: 211–5.
2. Meiser B, Mitchell PB, McGirr H, Van Herten M, Schofield PR. Implications of genetic risk information in families with a high density of bipolar disorder: an exploratory study. *Soc Sci Med.* 2005; 60: 109–8.
3. Mitchell PB, Malhi GS, Ball JR. Major advances in bipolar disorder. *Med J Aust.* 2004; 181: 207–10.
4. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24.
5. Ratzburg, C. Melatonin the myths and facts. <http://www.vanderbilt.edu/AnS/psychology/healthpsychology/melatonin.htm> (retrieved on Jan 01, 2013).
6. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000; 15: 445–57.
7. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. *Psychiatric Ann.* 1987; 17: 33–7.
8. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2000; 1; 5–30.
9. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1990; 47: 658–62.
10. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a general population survey. *Psychol Med.* 1997; 27: 1079–89.
11. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washington DC, American Psychiatric Association. 1994; 151–189.
12. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. IV-TR. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000; 151–89.
13. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am.* 1999; 22: 517–34.
14. Bipolar Disorder in Women Sermin Kesebir, Leman İnanç, Çiğdem Hazal Bezgin, Fatma Cengizr. (*Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2013; 5 (2): 220-231.

15. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998; 50: 143–51.
16. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar disorder. *Sos Psychiatry Epidemiology.* 1995; 30: 279–92.
17. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA.* 1996; 276: 293–9.
18. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res.* 1995; 55: 27–32.
19. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs.* 2001; 10: 1407–1414.
20. Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry.* 1994; 55: 46–52.
21. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. IV-TR. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000; 151–89.
22. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998; 50: 143–51.
23. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML. Gender, temperament, and the clinical Picture in dysphoric mixed mania: findings from french national study. *J Affect Disord.* 1998; 50: 175–86.
24. Konuk N, Kocabaşoğlu N. Bipolar affektif bozuklukta güncel tedaviler. *Yeni Symposium.* 2000; 38: 56–62.
25. Saka CM, Özer S, Uluşahin A. Bipolar Bozuklukta Bir Yıllık İzlem Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001; 12: 283–292.
26. Öztürk OM. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 9.Basım, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri. 2002: 86–92.
27. Özcan Y, Özcan EM, Boztepe VA, Karlıdağ R. Akut Manide Lityum, Karbamazepin ve Valproatın Klinik Etkinliğinin Karşılaştırılması: Bir Ön Çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 1999; 9: 203–207.
28. Bülbül F, Savaş E, Savaş HA, Selek S, Kaya C. İkiüçlü ve Teküçlü Bozuklukta Lamotrijin Kullanımı: Geriye Yönelik Bir Çalışma. *Türkiye’de Psikiyatri.* 2005; 7: 88–90.

29. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G. A randomized, placebo controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 64: 1013–24.
30. Baldassano CF, Ballas CA, O'Reardon JP. Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management. *CNS Spectr*. 2004; 9: 11–8.
31. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Past R, Whybrow PC, Gyulai L, Tay LK, Younkin SR, Bynum D, Lavors P. Multisite data reanalysis of the validity rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM–IV. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 506–515.
32. Yumru M, Savas HA, Kokaçya H, Vırit O. Şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidon: Geriye dönük bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2007; 17: 119–123.
33. Savas HA, Yumru M, Ozen ME. Use of long acting risperidone in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 530–1.
34. Savas HA, Yumru M, Selek S, Kaya MC. Atypical antipsychotics as “mood stabilizers”: a retrospective chart review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 1064–7.
35. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savaş E, Oral ET, Atagün I. Atypical Antipsychotics Related Metabolic Syndrome In Bipolar Patients. *J Affect Disord*. 2007; 98: 247–52.
36. Ozen ME, Yumru M, Savas HA, Cansel N, Herken H. Neuroleptic Malignant Syndrome Induced By Ziprasidone On The Second Day Of Treatment: A Case Report. *World J Biol Psychiatry*. 2007; 8: 42–4.
37. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1130–8.
38. Vahip S. İkiuçlu Duygudurum Bozukluğunda Depresif epizot Sağaltımı. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000; 8: 13–9.
39. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999; 9: 213–221.
40. Kul Müslüm, Kılınçslan A, Yumru M, Kandemir H, Adaletli H, Ceylan M. Escitalopram induced mania in children. *J Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008; 18 (1): 119-20.

41. Yumru M, Savaş HA, Savaş E. Tek Doz Klorpromazin Uygulaması Sonrası Gelişen ve Elektrokonvulsif Tedaviye Olumlu Yanıt Veren Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu sunumu. *Türkiye’de Psikiyatri*. 2005; 7: 126–8.
42. Yumru M, Savaş HA, Cansel N, Özen ME, Kandemir H. Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: geriye dönük bir araştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006; 16: 31–4.
43. Vırit O, Ayar D, Savaş HA, Yumru M, Selek S. Patients’ and their relatives’ attitudes towards electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *J ECT* 2007; 23: 255-9.
44. Vahip I, Kocadere M. İkiuçlu bozuklukta sağaltıma uyum sorunları ve psikososyal girişimler. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000; 8: 36–43.
45. Oral ET. İkiuçlu Bozuklukta Koruma: Neyle yapılmalı? Nasıl yapılmalı? *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2003; 11: 15–20.
46. Tunca Z, Özerdem A, Kaya N. İkiuçlu bozuklukta koruyucu sağaltıma alınan hastaların izlenmesinde uygulamalar. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000; 8: 9–18.
47. Oral T, Şahin Ş, Akman B, Verimli A. İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum: ‘Farz edelim ki, şeker hastasınsın.’ demek yeterli mi? *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2002; 3: 212–22.
48. Elkis H, Friedman L, Wise A ve ark. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 735-6.
49. Işık, E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar; İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003; 405-6.
50. Özen ME. İki uçlu bozuklukta triptofan hidroksilaz geni polimorfizmi: Bir ön çalışma. Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2004.
51. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M ve ark. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry*. 1993; 33: 602-9.
52. Hoge EA, Friedman L, Schulz SC Meta analysis of brain size in bipolar disorder. *Schizophr Res*, 1999;37: 177-81.
53. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC ve ark. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1990; 27: 1188-96.

54. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 93-100.
55. Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 442-75.
56. Benabarre A, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Martin F, Lomena F, et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 227-34.
57. Culha AF, Ozdel O, Yuksel D, Karadag F, Kırac S, Kalkan ON, et al. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99mTc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 144- 51.
58. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. A study of bipolar disorder using magnetization transferimaging and voxel-based morphometry. *Brain* 2004; 127: 2433–40.
59. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders –review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 86–106.
60. Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK et al. White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 516–21.
61. Taylor WD, Payne ME, Krishnan KR et al. Evidence of white matter tract disruption in MRI hyperintensities. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 179–83.
62. Adler CM, Adams J, DelBello MP et al. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 322–24.
63. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S et al. Frontothalamo- striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 733–42.
64. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot J-L, Paille`re-Martinot M-L. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 504–514.
65. Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry* 2009; 66 (3): 238–244.

66. Agama G, Shamira A, Shaltiela G, Greenberg ML. Myo-inositol-1-phosphate (MIP) synthase: a possible new target for antibipolar drugs. *Bipolar Disorders*, 2002; 4 (1): 15–20.
67. Merikangas K, Yu K. Genetic epidemiology of bipolar disorder. *Clinical Neuroscience Research*, 2002; 2: 127-41.
68. Shastri BS. Bipolar disorder: an update. *Neurochemistry International*, 2005; 46: 273–9.
69. Barnett JH, Smoller JW. The Genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 2009; 164: 331–43.
70. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Archives of General Psychiatry*, 1982; 39: 1157–67.
71. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends in Genetic*, 2009; 25 (2): 99-105.
72. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 2000: 8.Baskı. 1582-1594
73. Alda M. Bipolar disorder: from families to genes. *Canadian Journal of Psychiatry*, 1997; 42: 378–87.
74. Hoogendoorn B, Coleman SL, Guy CA, Smith SK, O'Donovan MC, Buckland PR. Functional analysis of polymorphisms in the promoter regions of genes on 22q11. *Human Mutation*, 2004; 24 (1): 35-42.
75. Piccardi MP, Ardu R, Chillotti C, Deleuze JF, Mallet J, Meloni R, Oi A, Severino G, Congiu D, Bayorek M, Del Zompo M. Manic-depressive illness: an association study with the inositol polyphosphate 1-phosphatase and serotonin transporter genes. *Psychiatric Genetics*, 2002; 12 (1): 23-7.
76. Barlas IO. İkiüçlü duygu-durum bozukluğu hastalarında serotonin taşıyıcı gen çok yapılılığı. Yüksek lisans tezi, Gaziantep Üniversitesi, 2002.
77. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, ES Lander ES. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Molecular Psychiatry*, 2002; 7: 579–93.
78. Müller DJ, De Luca V, Sicard T, King N, Strauss, Kennedy JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid cycling bipolar disorder: family-based association study. *The British Journal of Psychiatry*, 2006, 189: 317-23.

79. Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D, Karadima G, Daskalopoulou EG, Souery D, Mendlewicz J, Vassilopoulos D, Stefanis CN. Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. *Psychiatric Genetics*, 1999; 9 (4): 189-95.
80. Duffy A, Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Grof E, Joober R, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, Dvořáková M, Libigerová E, Vojtechovsk M, Zvolensky P, Nilsson A, Licht RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Robertson C, Rouleau GA, Alda M. Association and linkage studies of candidate genes involved in gabaergic neurotransmission in lithium-responsive bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2000; 25 (4): 353-8.
81. De bruyne A, Souery D, Mendelbaum K, Mendlewicz J, Van Broeckhoven C. A linkage study between bipolar disorder and genes involved in dopaminergic and GABAergic neurotransmission. *Psychiatric Genetic*. 1996; 6 (2): 67-73.
82. Arısoy Ö, Oral ET. Bipolar bozuklukla ilgili genel araştırmalar: bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2009; 20 (3): 282-93.
83. M. Baron Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Molecular Psychiatry*, 2001; 7: 342-58.
84. Akın H. Tıbbi Genetik Terimleri Sözlüğü. «Tıp Terimleri Sözlüğü», Sendrom III. Logos Tıp Yayınları, 2003: 1-24.
85. Claustat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24.
86. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56: 103-112.
87. Mollaoğlu H, Özgüner MF. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 52-56.
88. Webb SM, Domingo MP. Role of melatonin in health and disease. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 221-234.
89. Maksimovich AA. Structure and function of the pineal gland in the vertebrates, *Zh Evol Biokhim Fiziol* 2002; 38: 3-13.
90. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 175-190.
91. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 177-195.

92. Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1995; 2: 1-6.
93. Palaoğlu S, Beşkonaklı E. Pineal bez ve yaşlanma. Turkish Journal of Geriatrics 1998; 1: 13-18.
94. Touitou Y. Human aging and melatonin: clinical relevance. Exp Gerontol 2001; 36: 1083-1100.
95. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 111-115.
96. Arendt J. Melatonin, circadian rhythms and sleep. New Engl J Med 2000; 343: 1114-1116.
97. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. J Child Neurol 2001; 16: 86-92.
98. Attele AS, Xie JT, Yuan CS. Treatment of insomnia: an alternative approach. Altern Med Rev. 2000; 5: 249-259.
99. Rohr UD, Herold J. Melatonin deficiencies in women. Maturitas 2002; 41: 85-104.
100. Bendz LM, Scates AC. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Ann Pharmacother. 2010; 44: 185-191.
101. Baskett JJ, Wood PC, Broad JB, Duncan JR, English J, Arendt J. Melatonin in older people with age-related sleep maintenance problems: a comparison with age matched normal sleepers. Sleep. 2001; 24: 418-424.
102. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. Neurology. 2000; 55: 1746-1748.
103. Scheer F, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. Sleep Med Rev 2005; 9: 5-9.
104. Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. J Therm Biol 2004; 29: 31-34.
105. Russel R. Melatonin: clinical relevance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 273-285.
106. Lerner AB, Nordlund JJ. Melatonin: clinical pharmacology. J Neural Transm Suppl 1978; 13: 339-347.
107. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. Neuropsychobiology. 2011; 64: 152-162. 113.



108. Annagür BB, Savaş HA. Depresyonda ekhastalık, ekhastalık olarak depresyon: Türkiye’de yapılmış çalışmaların gözden geçirilmesi. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1: 87-94.
109. Arendt J. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. London, Chapman&Hall, 1995. 105-118
110. Şener G. Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 2010; 14: 112-120. 116.
111. Khaleghipour S, Masjedi M, Ahade H, Enayate M, Pasha G, Nadery F et al. Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2012; 130: 167-172.
112. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Zalsman G, Cooper TB, Mann JJ. Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 529-534.
113. Challet E. Mini review: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007; 148: 5648-5655. 119.
114. Lam RW, Bercowitz AL, Berga SL, Clark CM, Kripke DP, Gillin JC. Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Res* 1990; 33: 129-134.
115. Pacchierotti CL, Iapichino L, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 18-23.
116. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* 1981; 1: 383-384.
117. Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 237-241. 123.
118. Shamir E, Rotenberg VS, Laudon M, Zisapel N, Elizur A. Firts-night effects of melatonin treatment in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 691-694.
119. Blazejova K, Illnerova H, Hajek I, Nevsimalova S. Circadian rhythm in salivary melatonin in narcoleptic patients: *Neurosci Lett* 2008; 437: 162-164.
120. Penttinen J. Hypothesis: low serum cholesterol, suicide and interleukin 2. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 711-718.

121. Aydın N, Çayköylü A, Aktaş E, Şahin A, Kırpınar İ. İntihar girişiminde bulunan kişilerde plazma-solubl interlökin-2r ve lipid düzeyleri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11: 11-16. 127.
122. Catapano F, Monteleone P, Fuschino A, Maj M, Kemali D. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 1992; 44: 217-225.
123. Monteleone P, Catapano F, Tortorella A, Di Martino S, Maj M. Plasma melatonin and cortisol circadian patterns in patients with obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine treatment. Psychoneuroendocrinology 1995; 20 : 763-770.
124. Cameron OG, Nesse RM. Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. Psychoneuroendocrinology 1988; 13: 287-307.
125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4543>.
126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4544>.
127. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E: Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 13: 107-114.).
128. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin (HDDÖ) geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi 1996; 4: 251-259.
129. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD.1976.
130. Janardhan Reddy Y C. Prodromal symptoms of recurrences of mood episodes in bipolar disorder. Indian Journal of Medical Research, 2012; 135 (2): 154–156..
131. Dimitrova A, Milanova V, Krastev S, Nikolov I, Toncheva D, Owen MJ, Kirov G. Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment. Pharmacogenomics Journal. 2005; 5 (1): 35- 41.
132. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kesler R. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. Archives of General Psychiatry, 2007; 64 (5): 543–552..
133. Dr. Özden ARISOY, Dr. E. Timuçin ORAL, Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gözden Geçirme, Türk Psikiyatri Dergisi 2009; 20 (3): 282-293.

134. Baum AE, Akula N, Cabanero M, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 197–207.
135. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40: 1056–58.
136. Cichon S, Muhleisen TW, Degenhardt FA, et al. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 372–81.
137. Smith EN, Koller DL, Panganiban C, et al. Genome-wide association of bipolar disorder suggests an enrichment of replicable associations in regions near genes. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002134.
138. Smith EN, Bloss CS, Badner JA, et al. Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 755–63.
139. Scott LJ, Muglia P, Kong XQ, et al. Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 7501–06.
140. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011; 43: 977–83.
141. Hamshere ML, Walters JT, Smith R, et al. Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry* 2012. 67-79
142. Chen DT, Jiang X, Akula N, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 195–205.
143. Green EK, Hamshere M, Forty L, et al. Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample. *Mol Psychiatry* 2012; 142-158.
144. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E: Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-14.

145. Casamassima F, Hay AC, Benedetti A, Lattanzi L, Cassano GB, Perlis RH. L-type calcium channels and psychiatric disorders: a brief review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 1373–90.
146. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 364–66.
147. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013 Apr 20; 381(9875): 1371-9
148. Moskvina V, Craddock N, Holmans P, et al. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 252–60.
149. Williams HJ, Craddock N, Russo G, et al. Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross-traditional diagnostic boundaries. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 387–91.
150. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460: 748–52.
151. Soni S, Whittington J, Holland AJ, et al. The phenomenology and diagnosis of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome. *Psychol Med* 2008; 38: 1–10.
152. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epi demiology of obsessive - compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 1094-1099.
153. Ahn, Y.M., Chang, J., Joo, Y.H., Kim, S.C., Lee, K.Y. and Kim, Y.S. (2008) Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord.*, 10, 271–275.
154. Wood, J., Birmaher, B., Axelson, D., Ehmann, M., Kalas, C., Monk, K., Turkin, S., Kupfer, D.J., Brent, D., Monk, T.H. et al. (2009) Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res.*, 166, 201–209.
155. Dallassezia, S. and Benedetti, F. (2009) Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Curr. Psychiatry Rep*, 11, 488–493.
156. Mendlewicz, J. (2009) Disruption of the circadian timing systems: molecular mechanisms in mood disorders. *CNS Drugs*, 23 (Suppl. 2), 15–26.

157. Skjelstad, D.V., Malt, U.F. and Holte, A. (2010) Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J. Affect. Disord.*, 126, 1–13.
158. Duffy, A. (2009) The early course of bipolar disorder in youth at familial risk. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 18, 200–205.
159. Harvey, A.G. (2008) Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am. J. Psychiatry*, 165, 820–829.
160. Bruno Etain, Anne Dumaine, Frank Bellivier, Ce'cile Pagan, et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Human Molecular Genetics*, 2012, Vol. 21, No. 18.
161. Hae Jeong Park, Jin Kyung Park, Su Kang Kim, et al. Association of Polymorphism in the Promoter of the Melatonin Receptor 1A Gene with Schizophrenia and with Insomnia Symptoms in Schizophrenia Patients *J Mol Neurosci* (2011) 45: 304–308.
162. Elzbieta Galecka , Janusz Szemraj , Antoni Florkowski, Piotr Galecki, et al. Single nucleotide polymorphisms and mRNA expression for melatonin MT2 receptor in depression. *Psychiatry Research* 189 (2011) 472–474.
163. De Jonghe A(1), De Rooij S, Tanck MW, Sijbrands EJ, van Munster BC. Dement. Polymorphisms in the melatonin receptor 1B gene and the risk of delirium. *Geriatr Cogn Disord.* 2012; 33 (5): 306-10.
164. Pauline Chaste, Nathalie Clement, Hany Goubran, Botros, Jean-Luc Guillaume, Marina Konyukh. Genetic variations of the melatonin pathway in patients with attention-deficit and hyperactivity disorders. *J. Pineal Res.* 2011; 51: 394–399.