



**T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARI, BİRİNCİ DERECE
AKRABALARI VE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM
PANNEXİN 1, IL-6, TNF ALFA, S100B, OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gözde DOĞAN DAĞTEKİN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA**

HATAY-2022

**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARI, BİRİNCİ DERECE
AKRABALARI VE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM
PANNEXİN 1, IL-6, TNF ALFA, S100B VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gözde DOĞAN DAĞTEKİN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA**

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 22.TU.001 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARI, BİRİNCİ DERECE
AKRABALARI VE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM
PANNEXİN 1, IL-6, TNF ALFA, S100B VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gözde DOĞAN DAĞTEKİN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Mustafa ARI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1.Prof. Dr. Mustafa ARI.....
- 2.Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA.....
- 3.Öğr. Üyesi Dr. Ertan YILMAZ.....

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	vi
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	ix
VII. TEŞEKKÜR	xi
VIII. ÖZET.....	xii
IX. ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Bipolar Bozukluk	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	4
2.1.4 Etiyoloji	5
2.1.5.Tanı ve Sınıflama.....	8
2.1.6 Seyir ve Prognoz.....	13
2.1.7 Bipolar Bozukluk Tedavisi	15
2.2 Pannexin Ailesi ve Pannexin 1	16
2.2.2 Pannexin 1	18
2.2.3 Panx1'in Merkezi Sinir Sistemindeki Rolü	19
2.3 Sitokinler	22
2.3.1 TNF alfa (TNF- α)	22
2.3.2 Interlökin 6 (IL-6).....	23
2.3.3 Bipolar Bozukluk ve Sitokinler	23
2.4. S100 Protein Ailesi ve S100B	25
2.4.1 S100B ve Bipolar Bozukluk	25
2.5 Oksidatif Stres Parametreleri.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Araştırmanın Deseni.....	28
3.2 Araştırmanın Etik Yönü	28
3.3 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi	28

3.4. Evren ve Örneklem.....	28
3.4.1 Örneklem için Güç Analizi.....	29
3.4.2 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	29
3.5. Veri Toplama Araçları.....	30
3.5.1 Hasta Grubu İçin Sosyodemografik Veri Formu:.....	30
3.5.2 Hasta Grubu İçin Bilgi Formu	31
3.5.3 Birinci Derece Akraba ve Sağlıklı Kontrol Grupları İçin Sosyodemografik Veri Formu.....	31
3.5.4 Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI).....	31
3.5.5 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)	32
3.5.6 Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS).....	32
3.5.7 Kısa İşlevsellik Derecelendirme Ölçeği (KİDÖ).....	32
3.6 İşlemler	33
3.6.1. Kan Alma ve Transferi	33
3.6.2.Biyokimyasal İşlemler	33
3.7 İstatiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1 Tüm Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	37
4.2Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	40
4.3 Kan Parametreleri Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması.....	45
5.TARTIŞMA	50
5.1 Sosyodemografik Verilerin İncelenmesi	50
5.2. Klinik Verilerin Tartışılması	52
5.3.2 TNF- α ve IL-6 Sonuçlarının Tartışılması.....	55
5.3.3 S100B Sonuçlarının Tartışılması.....	57
5.3.4 Oksidatif Stres Sonuçlarının Tartışılması.....	59
5.3.5 Lityum ve Panx1 İlişkisinin Tartışılması.....	60
5.4 Çalışmanın Kısıtlılıkları	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	65
8.EKLER.....	93
8.1 Ek A: Etik Kurul Kararı	93

8.2 EK B: FORMLAR.....	94
8.3 EK C: ANKET FORMU	98
9. ÖZGEÇMİŞ	109



IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. DSM 5'e Göre Bipolar I Bozukluk Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2. DSM 5'e Göre Bipolar II Bozukluğu Tanı Kriterleri	9
Tablo 3.DSM 5'e Göre Mani Dönemi Tanı Ölçütleri.....	10
Tablo 4.DSM 5'e Göre Hipomani Dönemi Tanı Ölçütleri	11
Tablo 5.DSM 5'e Göre Majör Depresyon Dönemi Tanı Ölçütleri	12
Tablo 6. Bipolar Bozuklukta Olumlu Gidiş Göstergeleri	14
Tablo 7. Bipolar Bozuklukta Olumsuz Gidiş Göstergeleri	14
Tablo 8.Bipolar bozukluk tip I tanılı hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme kriterleri	29
Tablo 9.Akraba ve sağlıklı kontrol grubu için dâhil edilme kriterleri	29
Tablo 10.Sağlıklı Kontrol Grubu ve Akraba Grubu İçin Dışlama Kriterleri	30
Tablo 11.Tüm Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri	30
Tablo 12.Hasta, Hasta yakını ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin İncelenmesi	38
Tablo 13. 13. Hasta, Hasta Yakını ve Sağlıklı Kontrol Gruplarındaki Bireylerin Diğer Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 14.Hasta Grubundaki Bireylerin Hastalık Süresi, Manik Atak, Depresif Atak, Karma Atak ve Yatarak Tedavi Sayılarının Dağılımı	41
Tablo 15.Hasta Grubundaki Bireylerin Diğer Klinik Özelliklerinin Dağılımı	42
Tablo 16.Hasta Gruptaki Bireylerin Psikometrik Özelliklerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	43
Tablo 17.Hasta Grubundaki Bireylerin Klinik Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	44
Tablo 18.Hasta, Hasta Yakını ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Bireylerin Panx1, IL- 6, TNF- α , S100B, TAS, TOS, OSI Düzeyleri Ortalamalarının Karşılaştırılması	46
Tablo 19.Hasta Grubundaki Bireylerin Ölçek Puanları ile Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	46
Tablo 20.Bipolar Bozukluk Hasta Grubunun Klinik Özellikler ile Panx1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	47

Tablo 21. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Klinik Özelliklerinin Diğer Kan Parametreleri ile İlişkinin İncelenmesi	48
Tablo 22. Lityum Düzeyi 0,5 mEq/L Altında Olan Hastalar ile Lityum Düzeyi 0,5-1,2 mEq/L Aralığındaki Hastaların Kan Parametreleri Arasındaki İlişki	49



V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.Connexin ve pannexin tabanlı kanalların genel yapısı.	16
Şekil 2. Üç pannexin ailesi üyesinin şematik gösterimi.....	17
Şekil 3.Panx1 kanallarının açılması, kaspaz1 aktivasyonu ve HMGB1 salınımı	20
Şekil 4.Panx1 aracılı kontrolsüz glutamat salınımı ve eksitoksisite	20



VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

APA	American Psychological Association
BB	Bipolar Bozukluk
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BTA	Başka Türlü Adlandırılmayan
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CGI	Klinik Global İzlenim Ölçeği
CYP	Sitokrom P450
DDB	Duygudurum Bozukluğu
DDD	Duygudurum Düzenleyiciler
DSM	The Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders
EPS	Ekstrapiramidal Sistem
ER	Endoplazmik Retikulum
GABA	Gama-aminobütirik Asit
HAM-D	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HMGB1	High mobility group box 1
HVA	Homovalinik Asit
ICD	International Classification of Diseases
IL	Interlökin
HMKU	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi
Kalsiyum	Ca ⁺²
KİDÖ	Kısa İşlevsellik Derecelendirme Ölçeği
LTP	Long Term Potentiation
MR	Mental Retardasyon

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı RNA
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	N-metil D-aspartat
NMDAR	N-metil D-aspartat reseptörü
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
Pannexin	Panx
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
TAS	Toplam Antioksidan Durumu
TOS	Toplam Oksidan Durumu
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
5HT	5-Hidroksi Triptamin
VgluT1	Veziküler glutamat Transporter-1
YMRS	Young Mani Derecelendirme Ölçeği

VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hayata bakış açısı ve yorumlarıyla kendilerinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, mesleğimin mimarları, değerli hocalarım Profesör Dr. Mustafa ARI ve Doçent Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA ile

Gerek uzmanlık tezimin oluşması, gerek asistanlık süresi boyunca, ayrıca sosyal hayatta dara düştüğüm zamanlarda desteğini ve tecrübesini esirgemeyen, her zaman bir abi edasıyla yaklaşan, dinlemekten keyif aldığım, rahatlatıcı tavırlarıyla motive eden değerli hocam, tez danışmanım Doçent Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA'ya ve

Yapmış olduğum rotasyonlarda öğrenimime katkısı olan tüm saygıdeğer hocalarıma şükranlarımı sunarım...

Sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Gözde, Dr. Ahmethan, Dr. Sena, Dr. Alper, Dr. Hülya başta olmak üzere ile rotasyonlarımda birlikte vakit geçirdiğim ve öğrenimime katkısı olan tüm asistan arkadaşlarıma sevgi ve şükranlarımı sunarım...

Asistanlık sürem boyunca birlikte vakit geçirdiğim kliniğimizin değerli hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Beni bu günlere getiren, koşulsuz şartsız desteklerini esirgemeyen, tüm hayatım ve öğrenimim boyunca sevgi ve fedakârlıkta cömert davranan, kızları olmaktan gurur duyduğum, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem ve babama,

Hayatımda ve kardeşim olduğu için şükrettiğim, gurur duyduğum canım kardeşime,

Elimi tuttuğu günden beri en büyük destekçim olan, değerini tanımlayacak kelime bulamadığım, anlayışına hayran olduğum, üzerimden ellerini hiç eksik etmeyen, ömür yoldaşım, canım eşime teşekkür ederim.

Dr. Gözde DOĞAN DAĞTEKİN

Kasım 2022

VIII. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARI, BİRİNCİ DERECE AKRABALARI VE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM PANNEXİN 1, IL-6, TNF ALFA, S100B VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bipolar bozukluk; ciddi işlev kaybı ile seyreden, manik, depresif, karma ataklar ve remisyon dönemleri ile karakterize, kronik seyirli bir psikiyatrik hastalıktır. Bu çalışma ile bipolar bozukluk hastalarında serum pannexin 1, IL-6, TNF alfa, S100B ve oksidatif stres parametrelerinin düzeylerinin araştırılması, hastalığın etyopatogenezinde nöroinflamatuvar süreçlerin rolünü araştırmak amacıyla bir aday biyobelirteç olan pannexin serum düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesine başvuran 18-65 yaş aralığında Bipolar Bozukluk tanısı almış toplam 80 hasta, 46 birinci dereceden bipolar bozukluk hasta yakını ve 50 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hastaların onamı alındıktan sonra sosyodemografik özellikleri ve klinik verileri ekte örneği sunulan forma kaydedilmiştir. Hastalara Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ve Kısa İşlevsellik Derecelendirme Ölçeği (KİDÖ) ölçekleri uygulanmıştır. Serum pannexin 1, IL-6, TNF alfa, S100B düzeyleri ELISA yöntemiyle, serum TAS ve TOS düzeyleri ADVIA 1800 cihazında kolorimetrik yöntemle çalışılmıştır. İstatistiksel analizlerde Mann Whitney-U, Student t, Kruskal Wallis ve Spearman Korelasyon testleri kullanılmış ve $p<0,05$ önemli kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların Panx1, IL-6, TNF alfa, S100B, TOS ortalamalarının kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Hastalık süresi ile TNF alfa düzeyi arasında anlamlı ilişkiye rastlanmıştır. CGI, YMRS, HAM-D VE KİDÖ ölçekleri ile pannexin 1 seviyeleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Lityum kan düzeyi 0,5-1,2 mEq/L aralığında olan hastaların Panx1 ortalamalarının ($6,08\pm3,94$), lityum düzeyi 0,5 mEq/L'nin altındaki hastaların Panx1 ortalamalarına ($4,34\pm2,83$) kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,026$).

Sonuçlar: Çalışmamız sonucunda bipolar bozukluk olgularının, serum pannexin 1 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Gruplar arasında serum IL-6, TNF alfa, S100B, TOS düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bipolar bozukluk tedavisinde önemli ajanlardan biri olan lityum ile pannexin 1 arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, Pannexin 1, inflamasyon, S100B, oksidatif stres, lityum

IX. ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM PANNEXIN 1, IL-6, TNF ALFA, S100B AND OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN BIPOLAR DISORDER PATIENTS, FIRST DEGREE RELATIVES AND HEALTHY CONTROLS

Aim: Bipolar disorder; is a chronic psychiatric disease characterized by severe functional loss, manic, depressive, mixed episodes and remission periods. In this study, it is aimed to investigate the levels of serum pannexin 1, IL-6, TNF alpha, S100B and oxidative stress parameters in patients with bipolar disorder and to evaluate the serum levels of pannexin, a candidate biomarker, in order to investigate the role of neuroinflammatory processes in the etiopathogenesis of the disease.

Materials and Methods: A total of 80 patients diagnosed with bipolar disorder between the ages of 18-65, who applied to Hatay Mustafa Kemal University Hospital, 46 first-degree bipolar disorder patient relatives and 50 healthy control groups were included in the study. After obtaining the consent of the patients, their sociodemographic characteristics and clinical data were recorded in the attached form. Clinical Global Impression Scale (CGI), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), and Young Mania Rating Scale (YMRS) and Functioning Assessment Short Test (FAST) scales were administered to the patients. Serum pannexin 1, IL-6, TNF alpha, S100B levels were studied by ELISA method, and serum TAS and TOS levels were studied by colorimetric method in ADVIA 1800 device. Mann Whitney-U, Student t, Kruskal Wallis and Spearman correlation tests were used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: It was observed that the Panx1, IL-6, TNF alpha, S100B, TOS averages of the patients were higher than the control group ($p < 0.001$). A significant relationship was found between disease duration and TNF alpha level. There was no significant correlation between CGI, YMRS, HAM-D and KIDO scales and pannexin 1 levels. The Panx1 mean (6.08 ± 3.94) of the patients with lithium blood level in the range of 0.5-1.2 mEq/L was compared to the Panx1 mean of the patients below 0.5 mEq/L (4.34 ± 2.83) was found to be higher than ($p = 0.026$).

Conclusion: As a result of our study, a significant increase was found in serum pannexin 1 levels of bipolar disorder cases. It was observed that there was a statistically significant difference in serum IL-6, TNF alpha, S100B, TOS levels between the groups. A statistically significant relationship was found between lithium, which is one of the important agents in the treatment of bipolar disorder, and pannexin 1.

Key words: Bipolar disorder, pannexin 1, inflammation, oxidative stress, lithium

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB) belli bir düzen olmadan yineleyen depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma epizodlar ile giden kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur (1). Yaşam boyu yaygınlığı Bipolar I Bozukluk için %0–2,4, Bipolar II Bozukluk için %0,3–4,8 ve siklotimik bozukluk için %0,5–6,3 arasındadır. Tüm bipolar bozukluk alt tipleri dikkate alındığında, genel olarak yaşam boyu yaygınlığı % 7,8'e kadar çıkmaktadır (2).

BB genel popülasyonda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir (3). Yapılan çalışmalar hastalığın epidemiyolojisi, semptomları ve komplikasyonları üzerinde yoğunlaşsa da, etyoloji ve patofizyoloji yeterince aydınlatılamamıştır (4).

Duygudurum bozuklukları (DDB) alanında, inflamatuvar sürecin önemli bir rol oynadığı görülmektedir. BB'nin etiyolojik ve patofizyolojik faktörleri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, inflamatuvar süreçler önemli bir araştırma alanıdır (5). Çalışmamızda BB etiyolojisinde rolü olabileceği düşünülen önemli parametrelerden biri Pannexin 1'dir.

Pannexinler (Pannexler) yakın zamanda yeni bir boşluk bağlantı protein ailesi olarak tanımlanmıştır. Pannex ailesi, Pannex1, 2 ve 3 olmak üzere üç üyeden oluştuğu bildirilmiştir (6). Pannex1'in, nöronlar ve glia dahil olmak üzere çoğu beyin hücresinde erken gelişim evrelerinden yetişkinliğe kadar olan süreçte eksprese edildiği saptanmıştır (7). Doku hasarı üzerine, Pannex1 kanallarının aktive olduğu ve immün hücre infiltrasyonu, inflamatuvar aktivasyon, glia proliferasyonu ve skar oluşumu dahil olmak üzere karmaşık bir inflamatuvar yanıt kaskadının aktifleştiği düşünülmüştür (8). Astrositik sınırsızlıkta Connexin ekspresyon düzensizliğinin, glutamaterjik üçlü sinapslarda bir dengesizliğe neden olduğu ve bu durumun BB'nin patofizyolojisinden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (9).

BB'nin çocuk ve ergenlerde görülme sıklığı, klinik özellikleri, hastalığın ailesel görülme oranının yüksek olduğunun belirlenmesiyle genetik açıdan incelenmesi daha da önem kazanmıştır (10). BB tanılı bireylerin birinci derece akrabalarında BB görülme riski % 8.7 olarak belirlenmiştir (11). Bir çalışmada, BB tanısı almış kişilerin çocukları arasında hastalığın görülme riskinin yaklaşık % 13 bulunduğu bildirilmiştir (12). Ebeveynlerin her ikisinde de BB tanısı olması, çocukta hastalık görülme riskini % 50-75'e kadar çıkarmaktadır (13). Literatüre bakıldığında BB tanılı hastalar ile birinci derece hasta yakınlarında inflamatuvar parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. BB'nin genetik geçişli ruhsal bir hastalık olması, çalışmamızda hasta grubun yanında birinci derece hasta yakınlarını da içermesi, tedavi seçenekleri için yol gösterici olması, ayrıca sürece akademik anlamda katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda; Panx1'in BB hastalarında klinik özellikler ile ilişkisi, bunun yanında BB tanılı hasta ve onların birinci derece yakınları ile sağlıklı kontrol grubu arasında, inflamatuvar parametreler ve oksidatif stres parametreleri ile serum kan düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bipolar Bozukluk

2.1.1 Tanım

BB; manik, hipomanik ve depresif epizodların bir kombinasyonu ile karakterize, sosyal ve işle ilgili işlevsellikte azalmaya sebep olabilen, tekrarlama oranı sık, yaygın ve ciddi bir hastalıktır. Mani ya da karma epizod sonrası BB tanısı konulabilir. BB tanısı alan kişiler atak dönemleri arasında eşik altı belirtiler ile yaşamlarına devam edebilir ya da normal duygudurum yani ötimiye dönebilirler (14).

Bipolar I bozukluk tanısı için bir ya da birden fazla manik ya da karma epizod görülmelidir ve bu hastalık dönemlerine majör depresif epizod dönemleri eşlik edebilir. Bipolar II bozukluk tanısı için bir ya da birden fazla majör depresif hastalık döneminin yanı sıra en az bir hipomanik dönem görülmelidir (15).

2.1.2 Tarihçe

Eski çağlardan beri mani ve çökkünlük terimleri bilinmekle birlikte, eski dini kitaplarda, özellikle Yunan ve Latin kökenli kaynaklarda çökkünlük ve manik epizodlar geçiren kişilerden bahsedilmektedir. Mani kelimesi, Homeros tarafından M.Ö. 7. yüzyılda İlyada eserinde kullanılmıştır (16). Melankoli kelimesi ilk kez M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Hipokrat'ın; melankoliyi, 'kara safra' ile ilişkilendirdiği görülmektedir (17). Siklotimi teriminin farklı bir DDB için ilk kullanımı Ewald Hecker'e aittir. Kahlbaum, seyir ve şiddete bakarak döngüsel özellikleri de olabilen, hipertimi, siklotimi ve distimi terimleri arasında belirgin bir ayırım yapmıştır (18).

BB kavramını ayrı bir hastalık olarak ilk olarak ortaya koyan kişi 1851 yılında Fransız psikiyatrist Jean-Pierre Falret'tir. Falret bu hastalığı '*folie circulaire*' şeklinde tanımlayarak manik, depresif ve süresi belli olmayan normal ara dönemlerle seyreden bir hastalık olduğunu dile getirmiştir (19).

Bleuler'in ise 1930'lu yıllarda depresif ve manik semptomları içeren sendromları 'Afektif Bozukluklar' başlığı altında topladığı görülmüştür (20). Amerika Psikiyatri Birliğinin (APA) 1952'de oluşturduğu DSM-I'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ilk olarak "manik depresif reaksiyon" tanımlamasının kullandığı görülmüştür (21). Unipolar ve bipolar kavramlarını literatüre kazandıran kişi Alman nöropsikiyatrist Karl Kleist'tir. Karl Leonard ise unipolar ve bipolar hastalığı klinik anlamda tanımlamıştır ve bu tanımlama halen klinik olarak kullanılmaktadır (22).

Bipolar ve unipolar terimleri kullanılmaya başlandıktan sonra BB tanımı içine yalnızca manik epizod geçiren hastalar dahil edilirken, yalnızca depresif epizod geçirenler "unipolar" olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Dunner, hastalığın bipolar I ve bipolar II olmak üzere iki alt tipi olduğunu (1976) belirtmiştir (23).

Akiskal mizaç kavramını yeniden gözden geçirmiş ve hipertimik, siklotimik, depresif, irritabl ve anksiyeteli mizaç türlerini literatüre kazandırmıştır (24).

DSM- III'te BB ve depresyon DDB başlığı altında, farklı hastalıklar olarak belirtilmiştir. DSM-IV ve DSM IV-TR'de DDB içinde tanımlanan BB; 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te, 'Bipolar ve ilişkili bozukluklar' olarak tanımlanmıştır (25).

2.1.3 Epidemiyoloji

Küresel hastalık yükü tahminleri; 20 büyük engellilik nedeninden 5'inin zihinsel hastalıklar olduğunu işaret etmektedir. BB; 2. sıradaki depresyon, 7. sıradaki anksiyete, 11. sıradaki şizofreni ve 16. sıradaki distimiden sonra küresel hastalık yükünün 17. sırada önde gelen önemli nedenidir (26). BB'nin yaşam boyu prevalansı % 1 şeklinde belirtilmiş, BB I ve II dahil edildiğinde bu oranın % 5'e çıktığı bildirilmiştir (27). Literatüre bakıldığında son dönem çalışmalar; eşik altı süre ya da şiddetteki belirtilerin görüldüğü, rutin klinik koşullarda hasta olarak değerlendirilip tedaviye ihtiyaç duyan ve tedaviden yarar gören popülasyonun dahil edilmesi ile BB yaşam boyu yaygınlığının % 6.4'e kadar çıktığını işaret etmektedir (28).

BB insidansı bimodal dağılım göstermekte, 15-24 ve 45-54 yaşları arasında pik yapmaktadır (29). Nitekim aile öyküsünün varlığında BB'nin başlangıç yaşının daha erken olduğu düşünülmektedir (30). Ayrıca başlangıç yaşının erken olması halinde, hastalığın şiddetli ve kötü seyrettiği, hızlı döngülülüğün, intihar düşüncesi ve madde kullanımı gibi komorbid durumların arttığı bilinmektedir (31).

Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında, epidemiyolojik çalışmalardaki tutarsızlık nedeniyle net bir dağılım söz konusu değildir. Çoğu büyük ölçekli çalışma; bipolar I bozukluğun yaygınlık oranlarının kadın ve erkeklerde benzer olduğu, bipolar II bozukluğun ise kadınlarda daha yaygın olduğunu bildirilmiştir (16, 32). Erkek cinsiyette; manik epizodların, kadın cinsiyette; depresif ve karma epizodların, hızlı döngülülüğün, disforik mani dönemlerinin aynı zamanda intihar girişim oranının da daha sık olduğu belirtilmiştir. Alkol ve madde kullanım bozukluklarının erkeklerde, yeme ve anksiyete bozukluklarının ise kadınlarda; BB'ye daha sık eşlik ettiği görülmüştür (33, 34).

2.1.4 Etiyoloji

BB; hasta, aile ve topluma yüksek kişisel ve ekonomik maliyeti olan bir hastalık olup, hastalığın etiyolojisinde birden fazla faktörün etkisi vardır. Tekrarlayan majör depresyon ve manide; psikososyal etkenlere kıyasla, biyolojik etkenlerin rolünün daha büyük olduğuna dikkat çeken çalışmalar mevcuttur (17). BB'nin etiyolojisinde yeri olduğu düşünülen nörobiyolojik mekanizmaların ortaya çıkarılması önemlidir. BB etiyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş olmasa da, genetik ve biyokimyasal araştırmalar, nörogörüntüleme çalışmaları, BB etiyolojisini daha iyi anlamamıza önemli katkılar sunmuştur.

2.1.4.1 Genetik

BB tanılı bireylerin ailelerinde DDB ve psikotik bozukluk tanılarının normal popülasyondan daha fazla olduğu bildirilmiştir (35). Bir çalışmada birinci derece yakınlarında BB olan kişilerde, hastalığın görülme riskinin 10, major depresyon riskinin ise 3 kat arttığı belirtilmiştir (36). Her iki ebeveynde de BB tanısı varsa hastalık riskinin %50-75'lere kadar çıktığı bildirilmiştir (37). Bipolar I bozukluk ile

ilgili ikiz çalışmalarında, çift yumurta ikizlerindeyse neredeyse % 5 civarında, monozigotlarda gen konkordansının tek yumurta ikizlerinde neredeyse % 40 olduğu gösterilmiştir (38).

Evlat edinilen BB hastaları ile ilgili yapılan bir çalışmada, BB tanılı kişilerin biyolojik ebeveynlerinde artmış prevelans gösterilirken, evlat edinen ailelerde risk artışı izlenmemiştir. Bu durumun BB’de genetik kümelenme ile ilgili olarak yol gösterici olabileceği düşünülmüştür (39).

Majör depresif bozukluk, şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu ve BB tanılı 33.332 hastayı içeren bir genom çalışmasında; 6990 BB tanılı hastanın, 3p21. ve 10q24. kromozomları üzerinde üç adet tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmış ve bu hastalıkların tümüyle ilişkili bulunmuştur (40). BB’nin gelişiminde; tek bir gen ya da gen bölgesinin yalnız başına ya da yüksek oranda rol oynamadığını, geniş aile ya da hasta-kardeş çiftleri üzerinde yapılan genom ilişkilendirme çalışmaları ile gösterilmiştir (41).

Genetik geçişin biçimi henüz aydınlatılamamıştır, ancak birçok mutasyona uğramış gen ve çevresel faktörlerle etkileşimin sonucunda oluşan heterojen bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür (42).

2.1.4.2 Nörobiyoloji ve Biyobelirteçler

BB’de yaygın kabul görmüş monoamin hipotezi uzun zamandır geçerliliğini korumaktadır. Noradrenerjik aktivasyonun ve noradrenerjik kolinerjik sistemler arası denge bozukluğunun, manik dönem belirtilerinin ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Manik dönemde dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma olduğu gösterilmiştir. Pek çok çalışmada beyin omurilik sıvısında bulunan major dopamin metaboliti olan homovalinik asidin (HVA) depresyonda azaldığı bildirilmiştir (43). Serotonin öncülü olan L-triptofan yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturduğu gözlenmiştir (44). Aynı zamanda asetilkolin, GABA ve glutamatın da BB etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Asetilkolinin sinaptik salınımının artmasının depresyon, azalmasının ise mani ile ilgili olduğu bildirilmiştir (45).

Literatüre bakıldığında BB’de glutamat reseptör ekspresyonuna ilişkin tutarlı sonuçlara rastlanmıştır (46). BB’de hipokampusta N-metil-D aspartik asit (NMDA) glutamat reseptörü alt birimlerinin ekspresyonunda belirgin azalma ile anterior singulat kortekste Veziküler glutamat transporter-1(VgluT1) ekspresyonunda kontrol grubuna göre artış olduğu tespit edilmiştir (47).

BB hastalarında, kan sitokinlerinin meta-analizleri sonucunda; interlökin 2 (IL-2), IL-6, IL-10, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) seviyelerinin manik atakta kontrollere göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (22). Kronik hastalığı olan olgularda kontrollere kıyasla ötimik dönemde IL-6 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (48).

2.1.4.3 Nörogörüntüleme

BB beyin görüntüleme çalışmalarında; lateral ventriküllerin genişlediği, ventroparyetal frontal korteks hücre yoğunluğunun azaldığı, amigdala hacminde değişiklik olduğu ve hipokampus hacminin azaldığı tespit edilmiştir (16).

İlk manik epizodunu geçiren BB hastalarında yapılan bir Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmasında, gri/beyaz cevher dağılımının farklılık gösterdiği ve III. ventrikül hacminin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede genişlediği görülmüştür (49). Çok sayıda çalışma duyguların ifadesininin düzenlenmesinde önemli olan prefrontal kortekste ki yapıların hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığını göstermiştir (50).

Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler ışığında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, BB tanılı bireylerin temporal korteks, bazal ganglionlar, talamus ve amigdalada aktivasyon artışına sahip olduğu gösterilmiştir (51,52)

Beyin görüntüleme çalışmalarının sonucunda elde edilen veriler her zaman etiyolojik anlam taşımamakta ve araştırma sonuçlarındaki çelişkili bulguların varlığı mevcut sonuçların genellenebilmesini engellemektedir.

2.1.4.4 Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler BB'nin etiyolojisi ve klinik gidişinde önemlidir; doğum öncesi, erken yaşam olayları ve tüm yaşam süresince ortaya çıkan durumların bütününe kapsamaktadır (53).

DDB'de, ilk geçirilen epizodun genellikle bir stres etkeni sonrası ortaya çıktığı, ancak sonraki ataklarda stresli yaşam olaylarının daha az eşlik ettiği gözlenmiş ve bunun sonucunda Kindling Hipotezi (Ateşleme Modeli) ortaya atılmıştır (54). Bu modele göre geçirilen ilk epizodun hücre düzeyinde biyokimyasal değişiklikler ile kişide stresöre karşı duyarlılığı arttırdığı ve stresle başa çıkma becerisini azalttığı ve bu duyarlılık nedeni ile kişinin daha kolay atak geçirdiği belirtilmiştir (55).

BB gelişimi ve seyrinde, çocukluk çağında meydana gelen stres olayları ve travmaların önemi büyüktür. Literatüre bakıldığında, bu dönemde meydana gelen travmatik yaşam olayları ile erken hastalık başlangıç yaşı, hızlı döngülülük, intihar girişimi, hastaneye yatış ihtiyacı ve atak sayısında artış arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (56).

2.1.5 Tanı ve Sınıflama

APA tarafından 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te "Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" başlığı 7 alt başlık şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu alt başlıklar;

- Bipolar I bozukluk
- Bipolar II bozukluk
- Siklotimik bozukluk
- Madde veya ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluklar
- Diğer tıbbi durumlara bağlı bipolar ve ilişkili bozukluklar
- Tanımlanmış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklar
- Tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluklar şeklindedir.

ICD 10'da ise Bipolar I Bozukluk ve Bipolar II Bozukluk ayrımı yapılmamaktadır. DSM-5'te miks atak kavramı kullanılmamıştır. Onun yerine, "karma özellikler gösterme" gidiş belirleyicilerinin arasına alınmıştır. Bu gidiş belirleyicileri;

- Karma özellikler gösteren,
- Bunaltı-sıkıntı gösteren,

- Hızlı döngülü,
- Melankoli özellikleri gösteren,
- Atipik özellikler gösteren,
- Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren,
- Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren,
- Katatoni ile giden,
- Doğum zamanı (peripartum) başlayan,
- Mevsimsel örüntü gösteren olarak sayılabilir. Aynı zamanda DSM-5'te mani

ya da hipomani belirtilerinin antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkması durumunda da manik veya hipomanik dönem tanısı koyulabileceği belirtilmiştir (57).

Tablo 1. DSM 5'e Göre Bipolar I Bozukluk Tanı Kriterleri

- | |
|---|
| <p>A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır.</p> <p>B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.</p> |
|---|

Tablo 2. DSM 5'e Göre Bipolar II Bozukluğu Tanı Kriterleri

- | |
|--|
| <p>A. En az bir hipomani dönemi ve en az bir majör depresyon dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır.</p> <p>B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.</p> <p>C. Hipomani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.</p> <p>D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.</p> |
|--|

Tablo 3.DSM 5'e Göre Mani Dönemi Tanı Ölçütleri

- A.** Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.
- B.** Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (irritabl duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:
1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
 2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
 5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
 6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
- C.** Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikleri vardır.
- D.** Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.
- Not:** Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.
- Not:** A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

Tablo 4.DSM 5'e Göre Hipomani Dönemi Tanı Ölçütleri

- A.** Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.
- B.** Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (irritable duygu durum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur;
1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
 2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
 5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
 6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikomotor ajitasyon.
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
- C.** Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.
- D.** Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.
- E.** Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem tanım olarak mani dönemidir.
- F.** Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da ajitasyon belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de bipolar bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Not: A-F tanı ölçütleri bir hipomani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda hipomani dönemleri sık görülür, ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için hipomani dönemlerinin olması gerekli değildir.

Tablo 5.DSM 5'e Göre Majör Depresyon Dönemi Tanı Ölçütleri

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

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

1. Çökkün duygu durum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hissediyor ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının % 5 'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

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

5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

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

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

Not: A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda majör depresyon dönemleri sık görülür ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, parasal çöküntü, doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yeti yitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir majör depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

Klinikte BB hastalarının büyük bir kısmının tam olarak tanı alamaması durumu söz konusudur. Bu gruptaki hastalar resmi olarak başka türlü adlandırılmayan (BTA) şeklinde tanımlanmaktadır. Bu hasta grubunda tanının, sıklıkla “bipolar spektrum

bozukluğu”na ve Akiskal gibi otörler tarafından tarif edilen birçok ilave tanımlayıcı grupla ilişkili olarak kabul görmesi söz konusu olmaktadır (58).

Akiskal’e göre BB sınıflaması şu şekildedir;

BB^{I4}: Antidepresanlara hızlı yanıt veren ancak bu yanıtın sürdürülemediği, istikrarsız bir unipolar depresyon türünü kapsar.

BB^{I2}: Psikozun pozitif belirtilerini manik, hipomanik ve depresif epizotlarla birleştiren şizobipolar bozukluk olarak tanımlanır.

BB^{II2}: Depresyon olmadan uzun süreli ve tekrarlayıcı hipomanik epizodları kapsar.

BB^{III2}: Majör depresif epizod geliştiren siklotimik hastaları kapsar.

BB^{III}: Antidepresan tedavi aldığı sırada manik / hipomanik epizod geliştiren hastaları kapsar.

BB^{III2}: Madde kötüye kullanımı ile ilişkilendirilmiş bipolar türüdür.

BB^{IV}: Var olan hipertimik mizaç üzerine depresif dönemlerin eklenmesiyle oluşan bipolar türünü kapsar.

BB^V: Karma hipomani ile birarada bulunan depresyondur.

BB^{VI}: Demans içine yerleşmiş bipolaritedir (58).

2.1.6 Seyir ve Prognoz

BB tanılı hastalar ve hasta yakınları; hastalığın gidişatı, hangi durumlarda atakların daha az olacağı, hastalığın ne kadar süreceği, tedaviye yanıt oranları gibi birçok konuda bilgilendirilmek istemektedir. Tek hasta özelinde, geleceğe yönelik net bir görüş bildirmek güç olsa da, hastaların %90’ında hastalığın tekrarladığı bilinmektedir (59). BB’de geçirilen her atağın yeni bir atak geçirme riskini arttırdığı bilinmektedir. Hastalığın neden olduğu yeti yitimi ve kayıplar her atakla birlikte artmaktadır (60).

Bipolar bozuklukta görülen depresif epizodlar, majör depresif bozukluktan klinik olarak bazı farklılıklar göstermektedir. BB’de depresif ataklar majör depresyona kıyasla daha erken yaşta başlamaktadır. Psikomotor yavaşlama, değersizlik duyguları, belirgin anhedoni gibi semptomlar; geçmişte psikotik depresyon atağının olması; hastalık başlangıcında uykusuzluk, başkalarını suçlama eğilimi gibi bazı özellikler BB’de majör depresyona göre daha sık gözlenmektedir (61, 62).

BB'nin en yüksek intihar oranına sahip psikiyatrik hastalık olduğu bilinmektedir (63). BB hastaları için yaşam boyu intihar oranı %20'dir (63). Bipolar bozukluk I hastalarının %25'inin intihar girişiminde bulunduğu ve bu intihar girişimlerinin %15'inin başarılı olduğu bildirilmiştir (64). BB için olumlu ve olumsuz gidiş göstergeleri tablo 6 ve 7'de belirtilmiştir.

Tablo 6. Bipolar Bozuklukta Olumlu Gidiş Göstergeleri

• Manik epizodların baskınlığı
• Hasta ve ailesinin tedaviye uyum göstermesi
• Ötimik dönemlerin uzunluğu
• Aile, iş ve uğraşı şartlarının uygunluğu
• Ailede duygu dışavurumunun düşük olması

Tablo 7. Bipolar Bozuklukta Olumsuz Gidiş Göstergeleri

• Hastalığın genç yaşlarda ortaya çıkması
• Hastalığın ileri yaşlarda ortaya çıkması
• Ara dönemde kalıntı mani ve depresyon belirtilerinin varlığı
• Ek diğer psikiyatrik bozuklukların bulunması
• Geçirilmiş manik epizodların sayısının 10'dan fazla olması
• İlk hastalık döneminin mani ya da karma dönem olması
• Karma dönemler
• Alkol ve ilaç/madde alışkanlıklarının bulunması
• Depresif epizodların uzun süre devam etmesi
• Hızlı döngülülük
• Kişilik bozukluğu ek tanısı olması
• Ailede madde kullanım bozukluğu öyküsü
• Ailede duygu dışavurumunun yüksek olması

2.1.7 Bipolar Bozukluk Tedavisi

BB kronik bir psikiyatrik hastalıktır ve tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Bipolar bozukluk I tanılı hastaların yaklaşık %40'ının tedavi uyumunun kötü olduğu, düzenli takibi yapılanların bir kısmının ise tedavisinin uygunsuz olduğu bildirilmiştir (65). Tedaviye uyum ile ilgili sorun yaşayan özellikle kronik hastalarda semptom ve hastaneye yatışların tekrar ettiği, buna bağlı tedavi maliyetlerinin arttığı, intihar oranlarının yükseldiği sık görülmektedir (66).

BB'de tedavi, akut dönem ve sürdürüm dönemi olarak ikiye ayrılır. Akut mani tedavisinde amaç; riskli davranışların kontrol altına alınması, hastanın ve çevrenin güvenliğinin sağlanması, belirtilerin yatıştırılması ve yeni hastalık dönemlerinin önlenmesine yönelik hazırlık yapılmasıdır (60, 67). Güncel Kanada Duygudurum ve Anksiyete Rehber'inde (CANMAT) akut mani tedavisinde ilk sıra önerisi olarak lityum, ketiapin, valproat, asenapin, aripiprazol, paliperidon, risperidon ve kariprazin monoterapisi, lityum ve valproatla birlikte kullanım için de ketiapin, aripiprazol, risperidon ve asenapin bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısının ilk sıra önerilerinden birine uygun doz ve yeterli sürede, yani en az 3–4 hafta içinde yanıt verebilecekleri belirtilmiştir. Akut manide ilk seçilecek duygudurum düzenleyiciler (DDD) ise lityum ve valproattır (68). Şiddetli ve psikotik özellikli manide, DDD veya antipsikotik monoterapisi yerine, daha hızlı ve etkili sonuç veren DDD ve antipsikotik ilacın kombine kullanımının tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (69). Antipsikotiklerden özellikle haloperidol, risperidon ve olanzapin akut mani tedavisinde DDD'lere göre önemli ölçüde daha etkili bulunmuştur (70).

BB'de depresyon belirtileri mani belirtilerinden daha sık ve daha uzun süreli. Ayrıca depresif dönemde suisid riski de yüksektir. Bu dönemde de DDD olarak genellikle lityum tercih edilmektedir. Bunun bir nedeni de lityumun suisid belirtileri üzerindeki olumlu etkisidir (71). Etkili kan düzeyindeki lityuma 2-3 hafta süresince yanıt alınamazsa tedaviye antidepresan ya da lamotrijin eklenmesi önerilmektedir. Eğer tedaviye antidepresan ilaç eklenecekse minimum etkin dozda ve mümkün olduğunca kısa süreli kullanılması gerekmektedir. Bu dönemde sıklıkla Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve bupropion tercih edilmektedir (68). İkinci kuşak antipsikotik grubundan olan ketiapinin BB depresif dönemde etkili olduğu

gösterilmiştir. BB depresyon tedavisinde diğer bir seçenek ise olanzapin ve fluoksetin kombinasyonudur (68, 72). Tedaviye dirençli olan, psikotik özellik gösteren, yüksek suisid riski olan, oral alım yetersizliği nedeniyle nutrisyonel komplikasyon gelişen bipolar depresyonda ve gebelerde EKT tercih edilmesi gerektiği önerilmiştir (68).

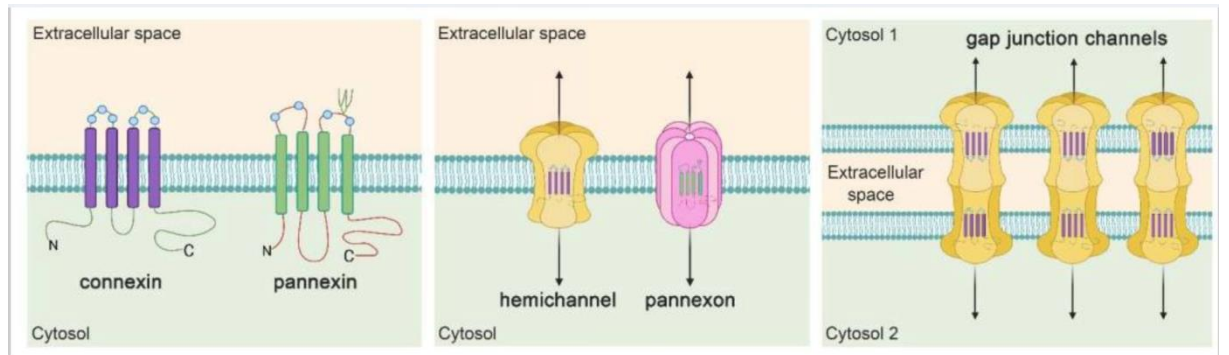
BB'nin koruyucu tedavisinin, akut dönem tedavisi kadar önemli olduğu bilinmektedir. Koruyucu tedavinin temel hedefleri; nüks ve rekürrenslerin önlenmesi, eşik altı belirtilerin tedavisi ve hastaların hastalık öncesi işlevsellik düzeylerine ulaşmasıdır. DDD'ler koruyucu tedavide önemlidir (73). Koruyucu tedavi döneminde lityum, valproat ve karbamazepin tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Genellikle hastanın akut dönemde fayda gördüğü tedavi ile sürdürüm döneminde de devam edilmesi önerilmektedir. Antipsikotik ve benzodiazepin grubu ilaçlar sürdürüm döneminde kesilmektedir. Ailede BB öyküsü varsa ya da ilk duygudurum epizodu çok ağır geçtiyse koruyucu tedaviye ilk epizod sonrası başlanılmalıdır (74).

2.2 Pannexin Ailesi ve Pannexin 1

2.2.1 Pannexin Ailesi

Pannexin ailesi; oluklu bağlantı proteinleri konneksin ve inneksinlerle membran yerleşimi açısından belirgin benzerlik gösteren integral membran proteinleridir (75). Pannexinler, ATP gibi küçük molekül ve iyonların hücre membranından geçmesini sağlarlar (76).

Pannexin ve connexinlerin kanal yapıları Şekil 1'de belirtilmiştir (77).

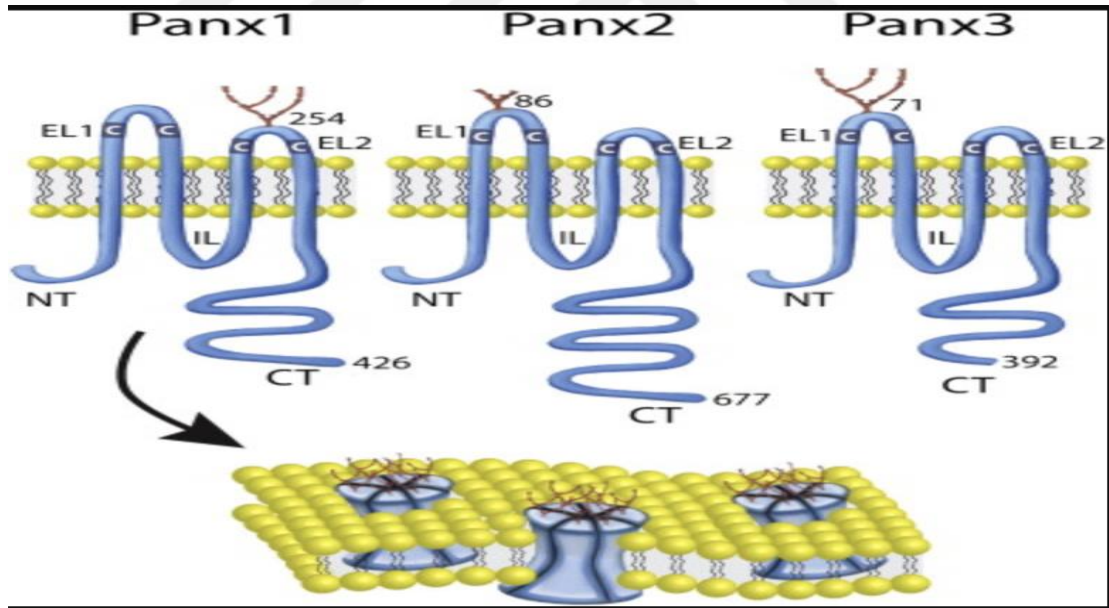


Şekil 1. Connexin ve pannexin tabanlı kanalların genel yapısı.

Pannexinler (Panx), nöronlardan ve astrositlerden; ATP ve araşidonik asit türevleri gibi büyük sinyal molekülleri salarak işlev görür. Ayrıca Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) yeni nonsinaptik bağlantılara katkıda bulunabilirler, böylece sinaptik işlevi, astrositik Ca^{+2} dalga yayılımını ve beyindeki vasküler tonusun regülasyonunu sağlarlar (78).

Panx kanalları anyonlar, katyonlar, ikincil haberciler ve metabolitler de dahil olmak üzere birçok molekül için geçirgendir (79). Normal fizyolojik durumlar için ya da hücrelerdeki strese veya patolojik durumlara cevap olarak; Panx aracılığıyla ATP salınımı ortaya çıkar (80). Panx kanal proteinlerinin aynı zamanda; hücre farklılaşması, doku rejenerasyonu, inflamasyon, yara iyileşmesi gibi süreçlerde rol aldığı bilinmektedir (81, 82).

Panx ailesi 2000 yılında Panchin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve Panx1, Panx2 ve Panx3 olmak üzere üç alt türü vardır (7, 83). Panx1, Panx2 ve Panx3'ün kanal yapıları Şekil 2'te gösterilmiştir (8).



Şekil 2. Üç pannexin ailesi üyesinin şematik gösterimi

Panx1; ATP salımı, fizyolojik işlevlerde ve patolojik durumlarda yer alır. Panx2, nöronlardaki farklılaşmayı düzenler. Panx3 cilt, kemik, sperm ve kıkırdak gelişiminde rol oynar (8). Üç alt tür arasında, mikrobiyal enfeksiyon, kanser ilerlemesi,

iskemi ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere çoklu fizyolojik ve patolojik işlevler üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle en çok çalışılan Panx1'dir (84).

2.2.2 Pannexin 1

Panx1 geni 11q14.3 lokusunda yer alır, 5 ekzon ve 4 introndan oluşur. Panx1'in en az iki alternatif eklenmiş mesajcı RNA'sı (mRNA) vardır (6). Panx1 de diğer integral membran proteinlerine benzer şekilde endoplazmik retikulumda (ER) sentezlenip N-glikolizasyon sonrası golgiye gider ve işlenerek Düz ER-golgiden sonra salınım yolağı ile hücre membranına taşınır (85).

Panx birçok hücre tipinde bulunur. Bunlar;

- iskelet ve kalp kası,
- göz, kas, koku epiteli,
- kan damarları,
- sinir ve bağışıklık sistemleri,
- ekzokrin bezleri,
- prostat,
- böbrek,
- tiroit,
- testis, yumurtalık,
- karaciğerdir (81).

Panx1 transkriptleri MSS'de ise;

- serebellum
- serebral korteks
- lenste
- retinada (retina ganglion, amakrin ve horizontal hücreler),
- neokorteks
- hipokampusun internöronları
- amigdala
- substantia nigra
- olfaktor bulbusda bulunur (8).

Hücre düzeyinde Panx1;

- mikrogliyalarda,
- piramidal hücrelerde,
- purkinje hücrelerinde,
- astrositlerde,
- dopaminerjik nöronlarda,
- kolinerjik motor nöronlarda
- ara nöronlarda tespit edilmiştir (86).

Hücre dinlenme durumundayken; Panx1 kanallarının kapalı halde bulunduğu bilinmektedir. Panx1'in 4 mekanizma ile aktive olduğu düşünülmektedir;

- Mekanik uyarı, hücre dışı K^+ konsantrasyonunda artış,
- Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunda artış,
- C terminalinin kaspaz-3 tarafından proteolitik kesilmesi,
- C terminalinin kaspaz-7 tarafından proteolitik kesilmesi (87). C terminalinin kaspazlar tarafından kesilmesi kanalın sürekli açık kalmasına neden olmaktadır ve bu durum apoptozla ilişkilendirilmiştir (87).

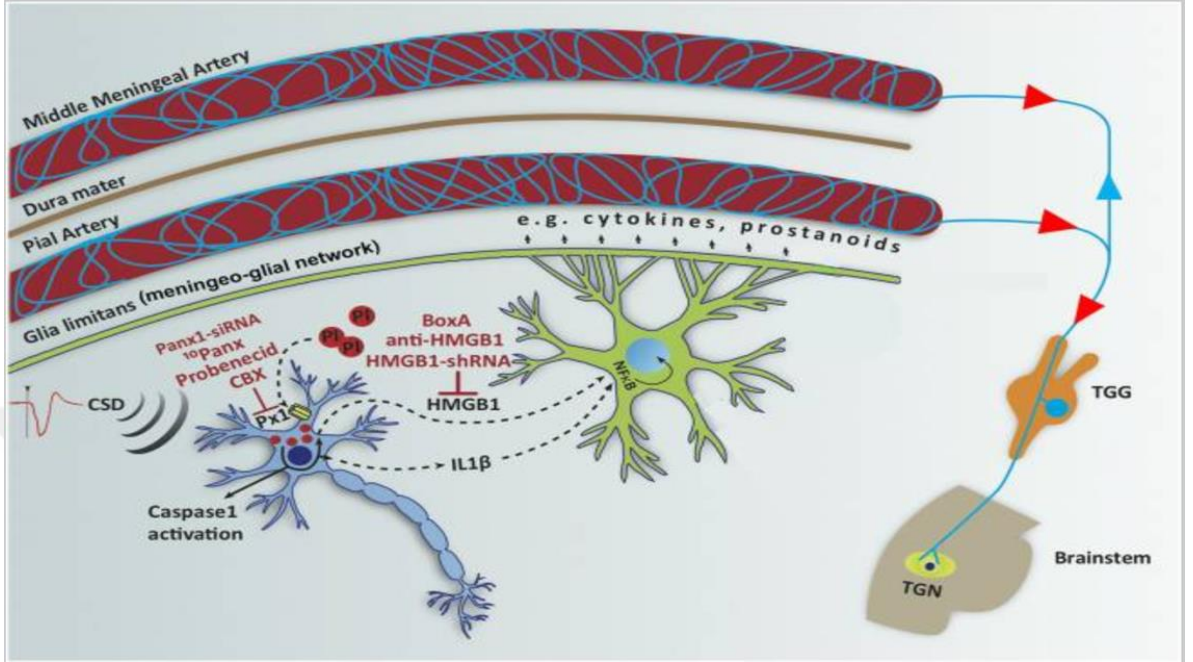
P2X pürinoseptörleri; Panx1 kanallarının bağlanma eşlerinden olup; immün dokular, nöro-endokrin hücreler ve sinir sistemi olmak üzere birçok dokuda Panx1 ile birlikte bulunmaktadır (88). Fizyolojik koşullarda, P2X reseptörü (P2XR) kanalları ve N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) kanalları, Panx1 kanalını kontrol etmektedir. Ayrıca, Ca^{+2} mobilize edici P2Y reseptörlerinin (P2YR) aktivasyonu Panx1 kanal fonksiyonlarını düzenlemektedir (88).

Panx1 kanalları aynı zamanda birçok inflamasyon bileşeni ile birleşmektedir (89). Pelegrin ve Suprenant 2006 yılında ilk kez Panx kanalları ve inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkiden bahsetmiştir. Panx1 kanallarının ve P2X7 reseptörlerinin, kaspaz-1'in etkinleşmesinde rolü olduğu ortaya konulmuştur (90).

2.2.3 Panx1'in Merkezi Sinir Sistemindeki Rolü

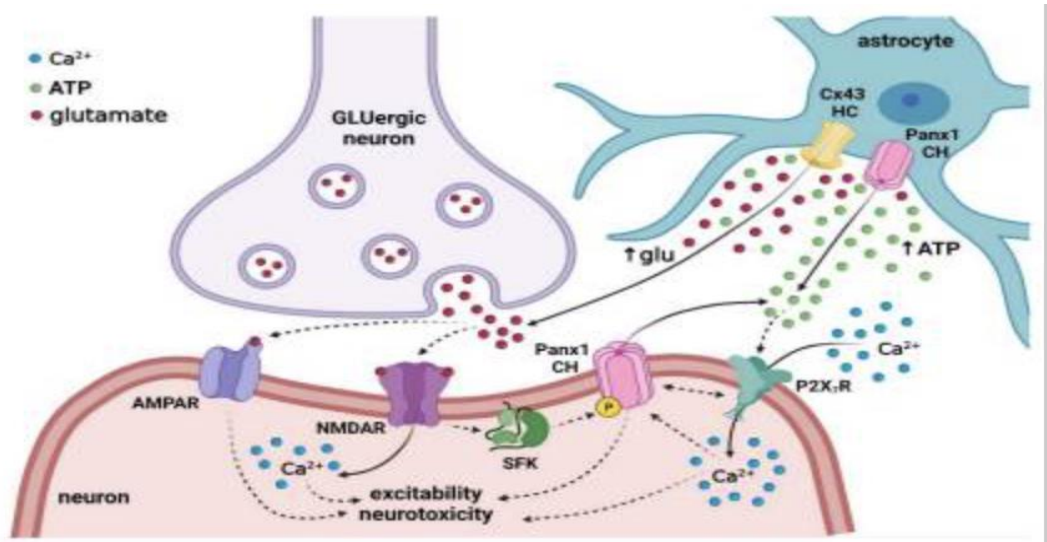
Literatüre bakıldığında Panx'ın çeşitli nörolojik durumlarla ilişkisinin araştırıldığı görülmüştür. Hücre dışı K^+ konsantrasyonunu artıran durumlar (nöbet, iskemi), açılan Panx1'den hücre dışına çıkan ATP'nin P2X7 reseptörlerini etkinleştirip bunun

sonucunda kaspaz-1 aracılığıyla IL-1b salınımına neden olduğunu belirtmiştir (Şekil 3) (78), (91).



Şekil 3. Panx1 kanallarının açılması, kaspaz-1 aktivasyonu ve HMGB1 salınımı

İskemik koşullarda; NMDAR'ların Panx1 kanallarını aktive ettiği, bunun sonucunda kontrolsüz glutamat salınımı, lezyon bölgesinde Ca^{2+} 'nin artışı ve eksitoksisiteye yol açtığı bildirilmiştir (8, 88). Panx1 aracılı kontrolsüz glutamat salınımı Şekil 4'te gösterilmiştir (77).



Şekil 4. Panx1 aracılı kontrolsüz glutamat salınımı ve eksitoksisite

Hipoglisemi, hücreler arası alanda yüksek K^+ konsantrasyonu, NMDAR'nın uyarılması; beyin iskemi ve reperfüzyon sürecinde Panx kanallarının açılmasını indükleyen faktörlerdir. Glikoz ve ATP gibi iyon ve moleküllere karşı geçirgen olan Panx1 kanallarının açılması; hipoksik depolarizasyona neden olur ve bu da hücrelerin ölümü ile sonuçlanabilmektedir (79, 92).

Pannexinin beyin damar sistemini, serebral kan akışını ve kan-beyin bariyerini düzenleme işlevi Panx1'in inmedeki rolü ile ilgilidir. Literatüre bakıldığında Panx1 aracılı ATP salınımı yoluyla vazokonstriksiyonu destekleyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (93).

Epileptik nöbet modellerinde Panx1 mRNA ve protein ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (94). Panx1 kanallarının NMDAR aracılığıyla açılmasının, piramidal nöronlarda epileptiform nöbet aktivitelerini artırdığı bildirilmiştir. Knockout farelerde yapılan araştırmalar Panx1'in in vivo epileptik nöbetlerin şiddetini etkileyebildiğini göstermiştir (95).

Panx1'in patolojik durumların yanına fizyolojik durumlarda önemli olduğu düşünülmektedir. Pannexin kanallarının yara iyileşmesinde ve doku yenilenmesinde rol aldığı; progenitör hücre çoğalması, farklılaşması ve göçünde etkili olduğu bildirilmiştir (96).

Literatüre bakıldığında; Panx1'in sinaptik plastiklikle ilgili süreçlerde rol oynadığı ve Panx1 aktivitesinin öğrenme için gerekli olduğu belirtilmiştir (97). Prochnow ve arkadaşları Panx1'in yokluğunda uyarılabilirliğin arttığını, anksiyete benzeri davranışların arttığını; öğrenme davranışında ve nesne tanımda bozulmalar olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada Panx1'in glutamat salınımını inhibe ettiği ve Panx1 yokluğundaki aşırı uyarım sonucu LTP'nin (Long Term Potentiation) doyma noktasına geldiği düşünülmüştür (97). Sonuçta Panx1'in LTP ve sinaptik plastiklikte rolü olabileceği öne sürülmüştür (97). Erişkin farelerle yapılan bir çalışmada Panx1 kanalları bloke edildiğinde veya kanal yokluğunda, hipokampal beyin dilimlerinde potansiyel artışı gözlemlendiği ve Panx1'in eksitatuvar sinaptik plastiklik eşiğini düzenlediği belirtilmiştir (98). Tüm bu bilgilerin ışığında Panx1'in BB hastalarında etiyolojik bir marker olabileceği hipotezi öne sürülmüştür.

2.3 Sitokinler

Sitokinler bağışıklık, inflamasyon ve hematopoeze aracılık eden protein ya da glikoprotein yapısında moleküllerdir (99). Sitokinlerin belirli özellikleri sıralanacak olursa;

- Hedef hücrede kendi reseptörlerine bağlandıkları,
- Sitokinlerin yarı ömrünün kısa olduğu, bundan dolayı sınırlı zaman diliminde etkili oldukları (100),
- Bir sitokin başka bir sitokin salgılanmasını, etkisini artırıp veya inhibe edebildiği (101),
- İnflamatuvar aktiviteyi arttıran proinflamatuvar sitokinler ve inflamatuvar aktiviteyi azaltan veya artan inflamatuvar aktiviteyi dengeleyenleri antiinflamatuvar sitokinler olarak sınıflandırılabilirdi bilinmektedir (102).

Proinflamatuvar sitokinler; bir patojenle karşılaşmaya, doku hasarına ya da psikososyal stresörlere yanıt olarak salgılanabilmekte, immün sistem ve beyin arasındaki iletişime aracılık etmektedir (103). Proinflamatuvar sitokinler; İnterlökin 1 (IL-1), İnterlökin 6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α)'dır (104).

Başlayan inflamasyon sürecinin baskılanmasında rol alan sitokinler ise antiinflamatuvar sitokinlerdir. Bu sitokinler; İnterlökin 4 (IL-4), İnterlökin 10 (IL-10) ve İnterlökin 13 (IL-13)'dır (105). Çalışmamızda BB tanılı hasta ve onların birinci dereceden akrabalarında proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve IL-6 düzeyleri incelenmiştir.

2.3.1 TNF alfa (TNF- α)

TNF- α , 26 kDa ağırlığında transmembran protein yapıda bir sitokindir (106). Anjiogenezis, lökositlerin endotelial göçü ve bunun sonucunda lokal nötrofil infiltrasyonu, lenfosit aktivasyonu, süperoksit üretiminde artış, fibroblast üretimi, makrofajların farklılaşması ile prostoglandinler, kemokinler ve başka sitokinlerin oluşumunu artırmak TNF- α 'nın görevleri arasındadır (107). İnflamatuvar sitokinlerden başlıca IL-1 β , IL-6 ve IL-8'in salınımını uyarır. Ayrıca ateş oluşumu, akut faz reaktanlarında yükselme, kaşeksi gibi durumlara aracılık eder (108).

TNF- α 'nın BB ile ilgili üzerinde en fazla çalışma yapılan proinflamatuvar sitokin olduğu bilinmektedir. Literatüre bakıldığında; 41 BB tanılı hasta ve 36 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada; atak dönemi ile remisyon dönemi arasında TNF- α düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunamamıştır (109). Başka bir çalışmada BB'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre sTNFR1, TNF- α plazma düzeyinin arttığı belirtilmiştir (48).

2.3.2 Interlökin 6 (IL-6)

IL-6; TNF- α ve IL-1 ile birlikte indüklenen ve dokuların büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen bir sitokindir. IL-6'nın başlıca görevleri, immünglobulin salınımı, hepatik akut faz yanıtı, makrofaj ve T hücrelerinin aktifleşmesi ve farklılaşması ile nöronal farklılaşma şeklindedir. IL-6 üretimini düzenleyen sitokinler arası zengin sitokin ağıdır (110).

Çözünür IL-6 reseptörünün (sIL-6R) nöroplastisite ve nörojenezi inhibe ettiği, HPA aktivasyonu ve nörotoksisitede görev aldığı bildirilmiştir. Depresyonda; plazma IL-6 ve sIL-6R düzeyi artışının, sIL-6R'nın etkinliği artırdığı görülmüştür (111). Bir çalışmada daha yüksek sIL-6R seviyelerinin, BB tanılı hastalarda daha ciddi bağlantı anormallikleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (112). BB tanılı 130 hasta, unipolar depresyon tanılı 149 hasta ve 130 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada; BB grubunda unipolar depresyon ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde artmış sIL-6R ve diğer proinflamatuvar belirteç düzeyleri saptanmış olup; bu da bize BB'de daha şiddetli bir inflamasyon olduğunu düşündürmektedir (113).

2.3.3 Bipolar Bozukluk ve Sitokinler

SSS'nin sadece lokal inflamasyonla değil aynı zamanda sistemik inflamasyonla da etkilenmesi ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda otoimmün-inflamatuvar hastalık sıklığının hem hasta hem de etkilenmemiş birinci derece akrabalarında artmış olması, SSS'nin inflamatuvar durumlardan etkilendiğini ve inflamasyonun, psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık komorbiditesinde ortak bir yolak olduğunu düşündürmektedir (114).

Literatür incelendiğinde; 61 BB tanılı hastanın dahil edildiği, serum sitokin düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada; sitokinlerin BB tanılı hastalarda yükseldiği, manik dönemde olan hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre, IL-2, IL-4 ve IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (115). Yine aynı çalışmada depresif dönemde olan BB tanılı hastalarda ise yalnızca proinflatuar sitokin olan IL-6'nın arttığı tespit edilmiştir (115).

Yakın zamanlı bir meta analizde, BB'li ötimik hastaların kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde artmış IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, sIL-2R, sIL-6R ve sTNF-R1 düzeyleri gösterilmiştir (48).

Literatür incelendiğinde; IL-6'nın uzun BB hastalık süresi ile ilişkili olduğu, bunun yanında erken evre BB hastalarında daha az atak görüldüğü, işlevsellik düzeylerinin daha iyi olduğu ve IL-6 düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (116). BB tedavisinde kullanılan lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi DDD'lerin sitokin düzeyleri ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, bu ilaçların IL-1 β , IL-2, TNF- α gibi sitokinlerin düzeyini azalttığı saptanmıştır (117). Başka bir çalışmada valproik asitin IL-6 ve TNF- α düzeylerini in vivo olarak azalttığı belirtilmiştir (118).

Ötimik dönemdeki BB hastaları, sağlıklı kontrol grubuyla ya da akut atak dönemiyle kıyaslandığında, birkaç çalışma dışında anlamlı düzeyde farklılık gösteren sitokin düzeyinden söz edilmediği görülmektedir. Bu durum ötimik dönemde sitokin aktivitesinde anlamlı değişiklik olmadığını düşündürmektedir (119).

Antiinflatuar ilaçların BB'nin tedavisinde olumlu sonuçları sergilediği belirtilmiştir (120). Tedaviye dirençli BB'de, antiinflatuar ilaçların eklenmesinin olumlu sonuçlara yol açabileceği düşünülmüştür (121). BB'de inflammatuar hastalıkların ve inflammatuar hastalıklarda bipolar bozukluğun sıklığının artması, BB ile inflamasyon arasında iki yönlü bir ilişkinin varlığını düşündürmüştür (122). BB'de kullanılan DDD bir ajan olan lityumun, antiinflatuar etkiler sergilediği gösterilmiştir (123).

Yakın dönem, 20 BB tanılı hasta, 25 kontrol grubu ile yapılan bir çalışma; duygusal işleme, çalışan sözel bellek ve yürütücü işlevsellikte performans düşüklüğü varlığında, BB tanılı ötimik katılımcıların, kontrol grubuna kıyasla plazma proinflatuar ve antiinflatuar sitokinlerinin yükseldiğini bildirmiştir (124).

2.4. S100 Protein Ailesi ve S100B

S100 protein ailesi, kalsiyum (Ca^{+2}) bağlayıcı bir protein grubunun alt gruplarından biridir. Bu proteinler uygun koşullarda amonyum sülfat ile çözelti oluşturur ve S100 adını almıştır (125). 1978 yılında s100 α ve s100 β olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır (126). Alt birimlere göre incelendiğinde;

S100 $\alpha\alpha$ izoformu iskelet kası, kalp ve böbrekte,

S100 $\alpha\beta$ izoformu glial hücrelerde ve melanositlerde,

S100 $\beta\beta$ izoformu gliyal hücreler, schwann hücreleri, Langerhans hücrelerinde bulunmuştur (127, 128).

S100B proteini, nöroplastisitenin birçok basamağında görev alarak nöroplastisiteyi düzenlemektedir. Bu etkiyi; hücrelerde Ca^{+2} dengesinin düzenlenleyerek, protein-kinazlarla etkileşimde bulunarak, nörotrofik faktör olarak ve nörotrofinlerle ilişkili bağlantıları kullanarak yerine getirebilmektedir (129, 130).

Kafa travması, beyin dokusundan S100B'nin Beyin Omurilik Sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçişine sebep olur ve bu durum kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış olduğunu gösterir. S100B proteini MSS için yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Travma sonrası ve inme gibi durumlarda serum protein S100B düzeyinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (131).

Literatürdeki bilgilere dayanarak, S100B'nin nöronal gelişim, farklılaşma ve beynin onarımında önemli rol oynadığı, bunun yanında beyin hasarı sonrası artan ekstraselüler konsantrasyonun ek hücre hasarlarının nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol oynadığı söylenebilir (132).

2.4.1 S100B ve Bipolar Bozukluk

Bir pilot çalışma, BB hastalarının manik epizodlar sırasında yüksek serum S100B seviyeleri sergilediğini göstermiştir (133). Başka bir çalışmada, S100B'nin ötimik ve manik hastalarda değil, yalnızca bipolar depresif hastalarda anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (134).

Literatüre bakıldığında, S100B'nin DDB ve şizofreni başta olmak üzere psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi araştırılmış olup çalışmaların çoğunda BOS ve serum S100B seviyelerinin hasta gruplarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (135, 136). Literatürde depresyon hastalarında S100B seviyesinin kontrol grubuna

göre yüksek olduğu ve antidepresan tedavi sonrası S100B seviyesinin düştüğü belirtilmiştir (137).

Bir çalışmada; sağlıklı kontrollere kıyasla bipolar hastalarda BOS'ta S100B seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (138). Başka bir çalışmada tedaviden sonra manik ataklarda bipolar hastalarda serum S100B düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (139).

Majör depresyon tanısıyla takip edilen hastalarda, melankolik alt tipinde serum protein S100B seviyelerinde artış olduğu saptanırken, non-melankolik depresif hastalarda serum protein S100B düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır (140).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada intiharla ölüm ve intihar dışı ölüm vakalarında postmortem BOS'ta S100B seviyesi karşılaştırılmış olup, intiharla ölen vakalarda S100B seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada S100B seviyesi ile yaş, cinsiyet, ölüm sebebi arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır (141).

S100B'nin sadece duygudurum bozukluklarında değil, aynı zamanda travmatik beyin hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklarda ve serebrovasküler patolojiler gibi birçok durumda da anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Down Sendromu, Alzheimer hastalığı ve epilepsisi olan hastalarda S100B düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (142).

2.5 Oksidatif Stres Parametreleri

Oksidatif stres, nöronal hasara yol açma potansiyeline sahip prooksidan-antioksidan kapasite dengesinde, prooksidan kapasite lehine bozulmayla ilişkili fizyopatolojik durum olarak tanımlanabilir (143). Yüksek düzey oksidatif stresin; nekroza, ATP tükenmesine ve kontrollü apoptotik ölümün önlenmesine neden olabileceği bilinmektedir (144).

İlk kez 1956 yılında, Herman Denham serbest radikallerin fizyolojik süreçlerde ve özellikle yaşlanma sürecinde rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Bu teori, çok sayıda çalışmaya ve araştırma çabalarına ilham vermiştir (145). İlerleyen yaş sonucu ortaya çıkan bilişsel gerilemede oksidatif stresin rol oynadığı bildirilmiştir (146). Bir hayvan çalışmasında da genetik ve/veya çevresel etmenler nedeni ile artan ROS'ların

(reaktif oksijen türleri) prefrontal kortekste birikerek nöron hasarına neden olduğu ve sonuçta da bilişsel semptomlara neden olabileceği bildirilmiştir (147).

İnsan vücudundaki ana ROS kaynakları, mitokondrideki oksidatif fosforilasyon ve ksantin oksidaz, NADPH oksidaz ve sitokrom P450 (CYP'ler) gibi bazı enzimlerin aktivitesidir. ROS'ların kısa yarı ömürleri nedeniyle doğrudan ölçülmesi zordur; bu nedenle, oksidatif stresin dolaylı belirteçlerinin araştırılması ve belirlenmesi tercih edilir (148).

Oksidatif stres pek çok nöropsikiyatrik hastalığın etiyolojisinde araştırılmıştır (149),(150). Oksidatif stresin beyin üzerinde yarattığı hasar Alzheimer tipi demans, Parkinson hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz, Friedrich ataksisi, Prion hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklarla; (151) şizofreni, anksiyete bozukluğu, duygudurum bozuklukları, madde kötüye kullanımı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm gibi psikiyatrik hastalıklara ilişkilendirilmiştir (152,153).

Toplam antioksidan durumu (TAS), toplam oksidan durumu (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI), oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki redoks dengesini yansıtan temel parametrelerdir. TAS, tüm antioksidanların aktivitesinin bir göstergesidir; TOS, ROS'un bir göstergesidir; ve OSI, TOS'nin TAS'a oranıdır ve oksidatif stres seviyesini gösterir (154).

Bir meta analiz, oksidatif stres belirteçlerinin BB'nin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir (155). Literatüre bakıldığında yakın dönemde yapılan bir çalışmada BB hastalarında TAS, TOS, OSI seviyelerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmiştir. BB hastalarında TAS düzeyinin hastalık şiddeti ve depresyon ile ilişkili olduğu, kadın hastalarda TOS düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aktif ve ötimik durum gruplarında TAS, TOS, OSI düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, aktif ve ötimik hastalar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (156).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Deseni

Bu çalışma tek merkezli, olgu kontrollü bir araştırma olarak planlanmıştır. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 22.TU.001 proje numarası ile desteklenmesi uygun bulunmuştur.

3.2 Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmaya başlamadan önce Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 10.01.2022 tarihli karar ile bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür (Ek A). Katılımcılardan çalışmaya katılmaya gönüllü olduğuna dair yazılı onam alınmıştır (Ek B).

3.3 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Süresi

Çalışmamız Aralık 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde yapılmıştır.

3.4. Evren ve Örneklem

Çalışmamıza dâhil edilme kriterlerini karşılayan Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar bozukluk tip I tanısı olan hastalar (n=80), Bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaları (n=46) ile sağlıklı kontroller (n=50) olmak üzere 3 grupta toplam 176 olgu dâhil edilmiştir. Katılımcılar Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran ve klinikte yatarak tedavi alan bipolar bozukluk tip I tanılı hastalardan ve bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birince derece akrabalarından oluşmuştur. Kontrol grubu; çalışmaya gönüllü olarak katılan, hasta grup ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşmuştur. Çalışma 'Dünya Tabipleri Birliği

Helsinki Bildirgesi İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeleri' prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Aranılan şartlara uyan hastalara ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır.

3.4.1 Örneklem için Güç Analizi

Güç %80, hata düzeyi 0.05 ve hipotez çift yönlü olarak belirlenmiştir. Üç bağımsız grupta ölçülecek parametreler için test öncesi güç analizi yapılmıştır. Literatürde yapılan çalışmalar referans alınarak etki büyüklüğü 0.27 (medium) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda yapılan hesaplamalarda, çalışmanın bağımsız her grupta en az 46 gözlem olmak üzere toplam 138 gözlem üzerinden yapılması gerektiği gözlenmiştir. Bu analiz G Power 3.1 programı ile yapılmıştır. Referans çalışma olarak 'Bipolar Bozukluğu Olan Hastalar ve Birinci Derece Akrabalarında Proinflatuar ve Antiinflatuar Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması' isimli çalışma kullanılmıştır.

3.4.2 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Bipolar bozukluk tanılı hastalar, onların etkilenmemiş birinci dereceden akrabaları ve sağlıklı kontrol gruplarındaki çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 8,9,10, 11'de belirtilmiştir.

Tablo 8.Bipolar bozukluk tip I tanılı hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme kriterleri

• Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
• 18-65 yaş arasında olması
• DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tip I tanısı almış olması

Tablo 9.Akraba ve sağlıklı kontrol grubu için dâhil edilme kriterleri

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

Tablo 10.Sağlıklı Kontrol Grubu ve Akraba Grubu İçin Dışlama Kriterleri

•Malignite tanısı bulunması
•Sağlıklı kontrol grubunda birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk tanısı olması
•Nörolojik veya santral sinir sistemini etkileyen tıbbi durumlar; atipik baş ağrısı, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, aktif kanser varlığı, serebrovasküler hastalık, epilepsi, nöbetler
•Devam eden enfeksiyon ve allerjinin varlığı
•Otoimmün hastalıkların varlığı veya immünsupresif tedavi altında olunması

Tablo 11.Tüm Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri

• Çalışmaya alındığı sırada herhangi bir allerjik ya da enfeksiyöz hastalık geçiriyor olması
• Herhangi bir antiinflamatuvar ya da immunsupresif ilaç kullanması
• Haftada 5 standart birimden fazla alkol alması
• Ek bir komorbid tanısı olması
• Kafa travması öyküsü olması
• Çalışmaya katıldığı halde anket veya ölçekleri doldurmayıp çalışmayı yarıda bırakması

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1 Hasta Grubu İçin Sosyodemografik Veri Formu:

Sosyodemografik veri formu; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim gibi sosyodemografik veriler, hastalığın klinik özellikleri, ataklardaki mevsimsellik, hızlı döngülülük, eş tanılar, kullanılan tedavi, EKT öyküsü, suisid öyküsü ile ilgili birçok parametreyi kapsayacak şekilde oluşturulmuştur.

3.5.2 Hasta Grubu İçin Bilgi Formu

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi psikiyatri polikliniğinde takip edilen hastalar; hasta dosyası ve Enlil (hastane bilgi işletim programı) ile izlenmiştir. Hasta dosyaları ve Enlil bilgi işletim sistemi kullanılarak incelenen veriler;

- Hastalık süresi, yatış sayısı, geçirilen atağın türü ve sayısı gibi bilgiler
- Ataklara ait bilgiler (yatış olup olmaması)
- Psikiyatrik ek tanılar
- Psikiyatri dışı hastalıklar
- İlaç kan düzeyleri
- Psikiyatrik aile öyküsü
- Sigara alışkanlıkları
- Geçmiş suisid girişimleri

3.5.3 Birinci Derece Akraba ve Sağlıklı Kontrol Grupları İçin Sosyodemografik Veri Formu

Birinci derece akrabalar için doldurulan bilgi formunda, yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim düzeyi gibi sosyodemografik veriler klinik görüşme ile bedensel hastalık ek tanıları, mevcut tedavileri, kan alımı sırasındaki sigara kullanım durumu ile ilgili veriler yer almıştır.

3.5.4 Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

CGI, Guy ve ark.'nın geliştirdiği, şiddet, global iyileşme ve yan etki düzeyinin gösterilebildiği üç alt ölçekten oluşan bir ölçektir (157). Bu çalışmada, hastalığın şiddet düzeyini ölçmek için, şiddet ölçeği kullanılmıştır. Ölçeğin şiddet birimleri:

1. Normal hasta değil,

2. Hastalık sınırında,
3. Hafif düzeyde hasta,
4. Orta düzeyde hasta,
5. Belirgin düzeyde hasta,
6. Ağır hasta,
7. Çok ağır hasta şeklindedir.

3.5.5 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

HAM-D, depresyon şiddetinin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçeklerdendir. Ölçek, 17 depresyon belirtisini, üç veya beş dereceli bir boyut üzerinde değerlendirmektedir. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Bu ölçek 17 maddeden oluşmaktadır. En yüksek puanı 53'tür. 0-7 puan depresyon yok, 8-12 puan hafif depresyon, 13-17 puan orta depresyon, 18-29 puan majör depresyon, 30-52 puan ağır majör depresyon olarak belirtilmiştir (158). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (159).

3.5.6 Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)

Maninin şiddetini ölçmek için kullanılan bir ölçektir. Young ve arkadaşları geliştirmiştir (160). On bir maddeden oluşan ölçeğin yedi maddesi beşli likert tipinde, diğer dört maddesi ise dokuzlu Likert tipindedir. Ölçekten en düşük 0, en yüksek 60 puan alınabilmektedir. On iki puan ve üzeri mani olarak değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışmasını Karadağ ve arkadaşları yapmıştır (161).

3.5.7 Kısa İşlevsellik Derecelendirme Ölçeği (KİDÖ)

Özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri olmak üzere 6 alt ölçekten oluşan ve kişilerin işlevselliğini değerlendiren ölçek 2007 yılında geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve Uykur tarafından 2012 yılında yapılmıştır (162). Ölçek 4'lü likert tipinden oluşmakta ve 24 sorudan oluşmaktadır. Puanlaması 0-3

arasındadır. Puanlanırken ve değerlendirilirken, ölçeklerden yüksek puan alan kişilerin, işlevselliğinde bozulma olduğu görülmektedir.

Ölçeğin alt boyutlarının puanlaması ise;

- 1-5 arası maddeler özerklik
- 5-10 arası maddeler mesleki işlevsellik
- 10-15 arası bilişsel işlevsellik
- 15-17 arası maddeler mali konular
- 17-23 arası maddeler kişilerarası ilişkiler
- 23 ve 24. maddeler ise boş zaman etkinlikleri şeklindedir.

Bu ölçeğin Cronbach alpha katsayısı 0,96 olarak hesaplanmıştır. Alt boyutlardan alınan puanlar yükseldikçe, işlevsellik bozulmaktadır (162). Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe sürümü BB tanılı kişilerde güvenilir ve geçerli biçimde kullanılabilmektedir (162).

3.6 İşlemler

3.6.1 Kan Alma ve Transferi

Kan örneği alma işlemleri prosedürlere uygun koşullarda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde yapılmıştır. Hastalardan biyokimya tüpüne 8 mL kan örneği alınmıştır. Yarım saat süreyle pıhtılaşma için beklenmiş ve sonrasında örnekler 4000 devirde 10 dk süreyle santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri ependorflara porsiyonlanmış ve çalışma gününe kadar -80 derecede muhafaza edilmiştir. Serum pannexin 1, IL-6, TNF- α ve S100B düzeyleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD'de ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Serum TAS ve TOS düzeyleri ise Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında ADVIA 1800 cihazında kolorimetrik yöntemle çalışılmıştır.

3.6.2 Biyokimyasal İşlemler

A) Numunelerin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm kişilerden jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance) 5 ml kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar 20 dk bekletildikten sonra 1500 x g’de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiş ve süpernatantları ayrılıp porsiyonlanarak analizler için çalışma gününe kadar – 80 derecede saklanmıştır.

B) Kullanılan Cihazlar

Numunelerin saklanması için derin dondurucu (New Brunswick Scientific U570), Soğutmalı Santrifüj (Thermo Scientific SL 16 R, UK) ve numunelerin porsiyonlanması için kalibre edilmiş pipet (Thermo Scientific, FINNIPETTE F2 Finland) kullanılmıştır.

C) ELISA Yöntemi ile Ölçülen Parametreler

ELISA yöntemiyle ölçülen parametreler için Thermo Fisher Scientific Multiscan Go (Finland) cihazı kullanılmıştır.

1) İnterlökin 6 (IL-6) Ölçümü

IL-6 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (USCN IL-6 ELİSA Kit, Cat. No: SEA079Hu) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuç pg/mL olarak ifade edilmiştir. Analiz aralığı 7,8-500 pg/mL ve hassasiyet 2,9 pg/mL’dir. Presizyon, intra-assay CV<% 10 ve inter-assay CV< % 12’dir.

2) Pannexin 1 (Panx1) Ölçümü

Panx1 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (USCN PANX1 ELİSA Kit, Cat. No: SEE788Hu) marka ticari kit kullanılmıştır. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuç ng/mL olarak ifade edilmiştir. Analiz aralığı 0,156-10 ng/mL ve hassasiyet 0,055 ng/mL’dir. Presizyon, intra-assay CV<% 10 ve inter-assay CV< % 12’dir.

3) S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B (S100B) Ölçümü

S100B tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (USCN S100B ELISA Kit, Cat. No: SEA567Hu) marka ticari kit kullanılmıştır. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuç ng/mL olarak ifade edilmiştir. Analiz aralığı 0,156-10 ng/mL ve hassasiyet 0,056 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 10 ve inter-assay için CV< % 12'dir.

4) Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

TNF- α tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (USCN IL-6 ELISA Kit, Cat. No: SEA133Hu) marka ticari kit kullanılmıştır. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuç pg/mL olarak ifade edilmiştir. Analiz aralığı 15,6-1000 pg/mL ve hassasiyet 6,5 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 10 ve inter-assay için CV< % 12'dir.

D) Serum Total Antioksidan Status Ölçümü

Serum TAS ölçümü Erel tarafından geliştirilen REL ASSAY marka kit (Lot: MS22128A) ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 1800, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. Sonuçlar TAS mmol Trolox/L olarak ifade edilmiştir.

E) Serum Total Oksidan Status Ölçümü

Serum TOS ölçümü Erel tarafından geliştirilen REL ASSAY marka kit (Lot: MS22142O) ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 1800, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. Sonuçlar TOS μ mol H₂O₂ /L olarak ifade edilmiştir.

F) Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif yükün göstergesi olan OSI aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$OSI = (TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 /\text{L}) / (TAS (\text{mmol Trolox/L}) * 100$$

3.7 İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sayısal verilerin ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için ANOVA Tek yönlü varyans analizi ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı, Sperman sıra korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. İki kategorik değişken ve sayısal değişkenler arasındaki ilişki ise nokta çift serili korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış olup $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız Aralık 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, DSM 5'e göre değerlendirilmelerinin sonucunda bipolar I bozukluk tanısı alan hastalarda (n=80), bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında (n=46) ve sağlıklı kontrollerde (n=50) Panx1, IL 6, TNF- α , S100B, TAS, TOS, OSI düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

4.1 Tüm Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları için sosyodemografik özellikler Tablo 12'de gösterilmiştir. Gruplarda cinsiyet dağılımının gruplar arasında benzer olduğu gözlenmiştir (p=0,705). Hasta grubunun 38'i (%47,5) erkek, 42'si (%52,5) kadın; hasta yakını grubunun 20'si (%43,5) erkek, 26'sı (%56,5) kadın; sağlıklı kontrol grubunun ise 26'sı (%52) erkek, 24'ü (%48) kadın olduğu saptanmıştır. BB tanılı hasta grubunda yaş ortalaması $34,00 \pm 12,46$, hasta yakını grubunda $45,43 \pm 12,36$, sağlıklı kontrol grubunda ise $32,98 \pm 9,60$ olarak hesaplanmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalaması bakımından benzer olduğu görülmüştür.

Medeni durum, meslek, eğitim düzeyi ve ek hastalık görülme oranlarının gruplar arasından anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir (p=0,001). Meslek açısından gruplar karşılaştırıldığında; BB tanılı hastaların 48'inin (%60) çalışmadığı, 16'sının (%20) iş durumunun serbest meslek olduğu, 14'ünün (%17,5) memur olduğu, 2'sinin (%2,6) işçi olduğu görülmüştür. Hasta yakını grubuna bakıldığında 20'sinin herhangi bir işte çalışmadığı (%43,5), 18'inin serbest mesleği olduğu (%39,1), 8'inin memur olduğu (%17,4) görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise 7 kişinin çalışmadığı (%14), 3 kişinin serbest mesleği olduğu (%6), 25'nin memur olduğu (%50), 15'inin işçi olduğu (%30) görülmüştür.

Eğitim düzeylerine bakıldığında hasta grupta; 1'inin (%1,3) eğitimsiz, 18'i (%22,5) ilkokul, 16'sı (%20) ortaokul, 28'i (%35) lise, 15'i (%18,8) yüksekokul, 2'si (%2,5) lisanüstü mezunu olduğu görülmüştür.

Hasta gruptaki sosyal destek incelendiğinde; 34'ünün (%42,5) sosyal desteğinin iyi olduğu, 38'inin (%47,5) orta düzeyde olduğu, 8'inin ise (%10) sosyal desteğinin kötü olduğu görülmüştür.

Tablo 12. Hasta, Hasta yakını ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özelliklerin İncelenmesi

	Hasta (n=80)		Hasta yakını (n=46)		Sağlıklı Kontrol (n=50)		
	n	%	n	%	n	%	p
Cinsiyet							
erkek	38	47,5	20	43,5	26	52	0,705
kadın	42	52,5	26	56,5	24	48	
Yaş (ort±SS)	^a 34,00±12,46		^b 45,43±12,36		^a 32,98±9,60		0,001*
Medeni durum							
bekar	39	48,8	6	13	22	44	0,001
evli	30	37,5	36	78,3	27	54	
boşanmış	11	12,8	4	8,7	1	2	
Meslek							
çalışmıyor	48	60	20	43,5	7	14	0,001
serbest	16	20	18	39,1	3	6	
memur	14	17,5	8	17,4	25	50	
işçi	2	2,6	0	0	15	30	
Eğitim düzeyi							
eğitimsiz	1	1,3	2	4,3	2	4	0,001**
ilkokul	18	22,5	20	43,5	6	12	
ortaokul	16	20	5	10,9	8	16	
lise	28	35	9	19,6	9	18	
yüksekokul	15	18,8	6	13	14	28	
fakülte							
lisansüstü	2	2,5	4	8,7	11	22	

*p değeri ANOVA testinden elde edildi.

**P değeri Ki kare testinden elde edildi. SS:Standart sapma, n:sayı

Diğer klinik özellikler hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 13'de sunulmuştur. Sigara kullanım oranı bakımından gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılıklara rastlanmıştır (p=0,001). Hasta bireylerin sigara kullanım oranının (%55), hasta yakını (%26,1) ve kontrol grubundaki bireylerin sigara kullanım oranlarına (%30) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir.

Gruplar arasında psikiyatri dışı ek hastalık için kullanılan tedavilerinde anlamlı düzeyde farklılıklar gözlenmiştir (p=0,001). Hasta yakınlarında psikiyatri dışı tedavi gözlenme oranının (%26), BB hasta grubunda psikiyatri dışı tedavi kullanım oranı

(%10), hasta yakını grubunda (%26) psikiyatri dışı tedavi kullanım oranından anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Gruplar arasında aile öyküsü gözlenme oranlarında anlamlı düzeyde farklılıklara rastlanmıştır ($p=0,001$). Hasta grupta aile öyküsü oranının (%41,3), sağlıklı kontrol grubu aile öyküsü oranına (%14) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

Suisid girişim oranları bakımından üç grup arasında anlamlı düzeyde farklılıklara rastlanmıştır ($p=0,001$). Hasta grupta suisid girişimi oranının (%21), hasta yakını (%2,2) ve kontrol grubundaki suisid girişimi oranına (%0) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. Ailede suisid öyküsü oranları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılıklara rastlanmıştır ($p=0,032$). Hasta grupta %12,5’inde, hasta yakınlarında %21,7’sinde, kontrol grubunda ise %4’ünde ailede suisid öyküsü olduğu saptanmıştır.

Tablo 13. Hasta, Hasta Yakını ve Sağlıklı Kontrol Gruplarındaki Bireylerin Diğer Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=80)		Hasta yakını (n=46)		Sağlıklı Kontrol (n=50)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sigara							
Evet	44	55,0	12	26,1	15	30,0	0,001
Hayır	36	45,0	34	73,9	35	70,0	
Psikiyatri dışı tedavi							
Var	8	10,0	12	26,1	1	2,0	0,001
Yok	72	90,0	34	73,9	49	98,0	
Aile öyküsü							
Evet	33	41,3	46	100	7	14,0	0,001
Hayır	47	58,8	0	0	43	86,0	
Suisid girişim							
Var	21	26,3	1	2,2	0	0,0	0,001
Yok	59	73,8	45	97,8	50	100,0	
Ailede suisid öyküsü							
Var	10	12,5	10	21,7	2	4,0	0,032
Yok	70	87,5	36	78,3	48	96,0	

n: sayı, p değeri Ki kare testinden elde edildi.

4.2 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Hasta grubundaki bireylerin klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 14'te sunulmuştur. Hasta bireylerin 14'ü (%17,5) 0-1 yıl, 24'ü (%30) 2-5 yıl, 21'i (%26,3) 6-10 yıl, 13'ü (%16,3) 11-20 yıl ve 8'i (%10) 21 yıl ve üzerinde hastalık süresine sahip olduğu görülmüştür.

Manik atak sayılarına bakıldığında; hastaların 16'sının (%20) 1 atak geçirdiği, 34'ünün (%42,5) 2-5 arasında atak geçirdiği, 25'inin (%31,3) 6-10 arasında atak geçirdiği, 5'inin (%6,3) 11 ve üzerinde atak geçirdiği saptanmıştır.

Depresif atak sayılarının dağılımı incelendiğinde; 8'inin (%10) hiç depresif atak geçirmediği, 9'unun (%11,3) 1 atak geçirdiği, 41'inin (%51,2) 2-5 arasında atak geçirdiği, 16'sının (%20) 6-10 arasında atak geçirdiği, 6'sının (%7,5) 11 ve üzeri atak geçirdiği gözlenmiştir.

Karma atak sayılarının dağılımı incelendiğinde; 58'inin (%72,5) hiç karma atak geçirmediği, 7'sinin (%8,8) 1 karma atak geçirdiği, 15'inin (%18,8) 2-5 arasında atak geçirdiği saptanmıştır.

BB hasta grubunda 7'sinin (%8,8) hiç psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi almadığı, 48'inin (%60) 1-3 kez yatarak tedavi aldığı, 13'ünün (%16,3) 4-6 kez yatarak tedavi aldığı, 12'sinin (%15) 7 ve daha fazla psikiyatri kliniğinde yatış öyküsü olduğu saptanmıştır.

Tablo 14.Hasta Grubundaki Bireylerin Hastalık Süresi, Manik Atak, Depresif Atak, Karma Atak ve Yatarak Tedavi Sayılarının Dağılımı

	n (%)
Hastalık süresi	
0-1 yıl	14 (17,5)
2-5 yıl	24 (30)
6-10 yıl	21 (26,3)
11-20 yıl	13 (16,3)
21 yıl ve üzeri	8 (10)
Manik atak sayısı	
1 atak	16 (20)
2-5 atak	34 (42,5)
6-10 atak	25 (31,3)
11 ve üzeri atak	5 (6,3)
Depresif atak sayısı	
0 atak	8 (10)
1 atak	9 (11,3)
2-5 atak	41 (51,2)
6-10 atak	16 (20)
11 ve üzeri atak	6 (7,5)
Karma atak sayısı	
0 atak	58 (72,5)
1 atak	7 (8,8)
2-5 atak	15 (18,8)
Yatarak tedavi sayısı	
hiç	7 (8,8)
1-3	48 (60)
4-6	13 (16,3)
7 ve fazlası	12 (15)

n: sayı

Hasta grubundaki diğer klinik özellikler Tablo 15’te özetlenmiştir. BB tanılı vakaların 19’unun (%23,8) komorbid psikiyatrik bozukluğunun olduğu, bunların 2’sinin (%2,5) Mental Retardasyon, 4’ünün (%5) kişilik bozukluğu, 5’inin (%6,3) anksiyete bozukluğu, 5’inin (%6,3) madde kullanım bozukluğu, 1’inin (%1,3) konversiyon bozukluğu, 2’sinin (%2,5) obsesif kompulsif bozukluk (OKB) eş tanılarının olduğu görülmüştür.

Hasta gruptaki bireylerin 33’ünün (%41,3) ataklarının mevsimsel özellik gösterdiği, 7’sinin (%8,8) hızlı döngülülük gösterdiği saptanmıştır. Vakaların son atak özellikleri incelendiğinde; 22’sinin (%27,5) son atağının depresif, 53’ünün (%66,3) son atağının manik, 5’inin (%6,3) son atağının karma dönem özelliğinde olduğu tespit edilmiştir.

BB hastaların lityum kullanım durumları incelendiğinde; 56'sının (%70) DDD ajan olarak lityum kullandığı görülmüştür. Hastaların 42'sinin (%52,5) daha önce EKT aldıkları öğrenilmiştir.

Tablo 15. Hasta Grubundaki Bireylerin Diğer Klinik Özelliklerinin Dağılımı

	n (%)
Ek psikiyatrik durum	
Evet	19 (23,8)
Hayır	61 (76,3)
Eşlik eden psikiyatrik durumlar	
MR	2 (2,5)
Kişilik Bozuklukları	4 (5)
Anksiyete bozukluğu	5 (6,3)
Madde kullanım bozukluğu	5 (6,3)
Konversiyon bozukluğu	1 (1,3)
OKB	2 (2,5)
Mevsimsellik	
Evet	33 (41,3)
Hayır	47 (58,8)
Hızlı döngülülük	
Evet	7 (8,8)
Hayır	73 (91,3)
Son geçirilen atak	
Depresif	22 (27,5)
Manik	53 (66,3)
Karma	5 (6,3)
Lityum kullanımı	
Evet	56 (70)
Hayır	24 (30)
Ekt öyküsü	
Var	42 (52,5)
Yok	38 (47,5)

n:sayı, MR: Mental Retardasyon, OKB:Obsesif Kompulsif Bozukluk

Hasta grubundaki bireylerin CGI puan ortalamalarının 2,74 standart sapmalarının 1,73 minimum 1 maksimum 6 değerinde olduğu, HAMD puan ortalamalarının 7,70 standart sapmalarının 7,63 minimum 1 maksimum 38 değerinde olduğu, YMRS puan ortalamalarının 13,84 standart sapmalarının 13,68 minimum 0 maksimum 46 değerinde olduğu, KİDÖ puan ortalamalarının 32,0 standart sapmalarının 16,43 minimum 1 maksimum 67 değerinde olduğu gözlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta Grubundaki Bireylerin Psikometrik Özelliklerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

	Ortalama	SS	Min	Maks
CGI	2,74	1,73	1	6
HAMD	7,70	7,63	1	38
YMRS	13,84	13,68	0	46
KİDÖ	32,00	16,43	1	67

SS:Standart sapma CGI=Clinical Global İmpression, HAMD= Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, YMRS: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, KİDÖ= Kısa İşlevselliği Derecelendirme Ölçeği

BB hastalarının klinik özellikleri arasındaki korelasyonlar Tablo 17’de sunulmuştur. Yaş ile hastalık süresi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkiye rastlanmıştır ($r=0,523$; $p=0,001$). Mevsimsellik değişkeni ile manik atak sayısı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkiye rastlanmıştır ($r=-0,300$; $p=0,007$). Hastalık süresi ile manik atak ($r=0,761$ $p=0,001$), depresif atak ($r=0,617$ $p=0,001$), karma atak ($r=0,524$ $p=0,001$), yatarak tedavi ($r=0,458$; $p=0,001$), lityum kullanımı değişkenleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkiye rastlanmıştır. Hastalık süresi ile mevsimsellik ($r=-0,242$; $p=0,031$) ve hızlı döngünlük ($r=-0,326$; $p=0,003$) değişkenleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 17. Hasta Grubundaki Bireylerin Klinik Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Hasta lık süresi	Man ik atak sayıs ı	Depre sif atak sayısı	Kar ma atak sayıs ı	Mevsi m sellik	Hızlı döngülü lük	Yatar ak tedavi	Lityu m kullanı mı	Lityu m düze yi	Lityu m süres i	Ekt öykü sü
Yaş	r	0,523	0,345	0,419	0,179	0,007	-0,215	0,225	0,177	-0,108	-0,029	0,043
	p	0,001	0,002	0,001	0,112	0,950	0,056	0,045	0,115	0,342	0,795	0,706
Hastalık süresi	r	1	0,761	0,617	0,524	-0,242	-0,326	0,458	0,326	-0,214	0,076	-0,132
	p		0,001	0,001	0,001	0,031	0,003	0,001	0,003	0,057	0,506	0,245
Manik atak sayısı	r		1	0,457	0,582	-0,300	-0,382	0,519	0,165	-0,071	0,239	-0,185
	p			0,001	0,001	0,007	0,001	0,001	0,145	0,53	0,033	0,100
Depresif atak sayısı	r			1	0,417	-0,106	-0,268	0,310	0,169	-0,077	0,084	-0,119
	p				0,001	0,347	0,016	0,005	0,135	0,496	0,461	0,293
Karma atak sayısı	r				1	-0,361	-0,424	0,330	0,175	-0,164	-0,018	-0,173
	p					0,001	0,001	0,003	0,12	0,147	0,873	0,124
Mevsimse llik	r					1	0,19	-0,115	-0,061	-0,035	-0,031	0,034
	p						0,092	0,310	0,591	0,757	0,785	0,762
Hızlı döngülü lük	r						1	-0,315	0,01	-0,029	-0,026	0,206
	p							0,004	0,932	0,798	0,819	0,067
Yatarak tedavi	r							1	-0,158	,265	,386	-0,311
	p								0,161	0,017	0,001	0,005
Lityum kullanımı	r								1	-0,805	-0,703	0,033
	p									0,001	0,001	0,773
Lityum düzeyi	r									1	,607	-0,123
	p										0,001	0,277
Lityum süresi	r										1	-0,165
	p											0,142

r: Spearman veya nokta çift serili korelasyon katsayısından elde edildi. (n=80)

4.3 Kan Parametreleri Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

Panx1'in ortalaması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı gözlenmiştir ($p<0,001$). Hastaların Panx1 ortalaması ($5,19\pm3,51$) hasta yakını ($3,20\pm1,57$) ve kontrol grubundaki bireylerin ($3,17\pm1,42$) Panx1 ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında IL-6 ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Hastaların IL6 ortalamasının ($17,87\pm7,35$) hasta yakını ($13,59\pm2,08$) ve kontrol grubundaki bireylerin ($11,41\pm1,67$) IL6 ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında TNF- α ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Hastaların TNF- α ortalaması ($44,16\pm17,58$); hasta yakını ($35,16\pm6,62$) ve kontrol grubundaki bireylerin ($26,28\pm5,41$) TNF- α ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca hasta yakınlarının TNF- α ortalamasının kontrol grubundaki bireylerin TNF- α ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek değerler aldığı gözlenmiştir.

S100B'nin ortalaması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir ($p=0,035$). Hastaların S100B ortalamasının ($1,32\pm0,41$), kontrol grubundaki bireylerin S100B ortalamalarından ($1,14\pm0,36$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu, hasta yakını grubunun S100B ortalamalarının ise hem hasta grubu ile hem de sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır.

TOS ortalaması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Hastaların TOS ortalamasının ($48,39\pm21,41$) hasta yakınlarının TOS ortalaması ($45,39\pm21,36$) ile benzer, kontrol grubundaki bireylerin ($9,10\pm3,24$) TOS ortalamalarından ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

OSI ortalaması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Hastaların OSI ortalamasının ($5,32\pm2,65$) hasta yakınlarının OSI ortalaması ($4,95\pm2,45$) ile benzer, kontrol grubundaki bireylerin ($1,05\pm0,42$) OSI ortalamalarından ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta, Hasta Yakını ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Bireylerin Panx1, IL-6, TNF- α , S100B, TAS, TOS, OSI Düzeyleri Ortalamalarının Karşılaştırılması

	grup			p
	Hasta (n=80)	Hasta yakını(n=46)	Sağlıklı Kontrol (n=50)	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Panx1	^b 5,19 $\pm$ 3,51	^a 3,20 $\pm$ 1,57	^a 3,17 $\pm$ 1,42	<0,001
IL-6	^b 17,87 $\pm$ 7,35	^a 13,59 $\pm$ 2,08	^a 11,41 $\pm$ 1,67	<0,001
TNF-α	^c 44,16 $\pm$ 17,58	^b 35,16 $\pm$ 6,62	^a 26,28 $\pm$ 5,41	<0,001
S100B	^b 1,32 $\pm$ 0,41	^{ab} 1,18 $\pm$ 0,47	^a 1,14 $\pm$ 0,36	0,035
TAS	1,09 $\pm$ 0,20	1,09 $\pm$ 0,16	1,17 $\pm$ 0,23	0,068
TOS	^b 48,39 $\pm$ 21,41	^b 45,39 $\pm$ 21,36	^a 9,10 $\pm$ 3,24	<0,001
OSI	^b 5,32 $\pm$ 2,65	^b 4,95 $\pm$ 2,45	^a 1,05 $\pm$ 0,42	<0,001

*p değeri ANOVA testinden elde edildi, SS:Standart sapma, Satırlardaki üst indislerle gösterilmiş farklı harfler (^{a,b}) LSD testi sonucuna göre istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir.

Hastaların ölçek puanları ile kan parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 19’de sunulmuştur. CGI, HAMD, YMRS ve KİDÖ puanları ile Panx1, IL-6, TNF- α , S100B, TAS, TOS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 19. Hasta Grubundaki Bireylerin Ölçek Puanları ile Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		CGI	HAMD	YMRS	KİDÖ
Panx1	r	-0,009	-0,093	0,035	0,121
	p	0,937	0,411	0,757	0,284
IL6	r	0,011	-0,064	0,036	-0,006
	p	0,921	0,573	0,752	0,961
TNF-α	r	-0,051	-0,079	-0,029	-0,061
	p	0,650	0,489	0,798	0,589
S100B	r	0,038	-0,059	0,092	-0,029
	p	0,736	0,606	0,418	0,796
TAS	r	-0,117	0,011	-0,124	0,063
	p	0,301	0,921	0,271	0,581
TOS	r	0,043	0,073	0,029	0,158
	p	0,703	0,520	0,800	0,161
OSI	r	-0,027	0,065	-0,040	0,143
	p	0,814	0,565	0,722	0,206

r:Spearman korelasyon katsayısından elde edildi. (n=80) CGI=Clinical Global İmpression, HAMD= Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, YMRS: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, KİDÖ= Kısa İşlevselliği Derecelendirme Ölçeği

Hastalık süresi 11 ila 20 yıl olan vakaların Panx1 ortalamalarının ($6,60\pm4,38$) olduğu, hastalık süresi 20 yıl üzeri olan vakaların Panx1 ortalamalarının ($3,55\pm2,34$) olduğu görülse de ilgili farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,188$). Benzer olarak manik atak sayısı, depresif atak sayısı, yatarak tedavi sayısı farklı olan bireylerin, atakların mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen bireylerin ve hızlı döngülülük gözlenen ve gözlenmeyen bireylerin Panx1 ortalamalarının benzer olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunun Klinik Özellikler ile Panx1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Panx1	
		Ort $\pm$ SS	p
Hastalık süresi	0-1 yıl	5,39 $\pm$ 3,21	0,188
	2-5 yıl	5,72 $\pm$ 4,02	
	6-10 yıl	4,2 $\pm$ 2,46	
	11-20 yıl	6,6 $\pm$ 4,38	
	21 yıl ve üzeri	3,55 $\pm$ 2,34	
Manik atak sayısı	1	5,47 $\pm$ 3,82	0,636
	2-5	5,45 $\pm$ 3,45	
	6-10	5,02 $\pm$ 3,6	
	11 ve üzeri	3,34 $\pm$ 2,63	
Depresif atak sayısı	0	6,06 $\pm$ 3,57	0,761
	1	4,82 $\pm$ 2,65	
	2-5	5,44 $\pm$ 4,11	
	6-10	4,27 $\pm$ 2,31	
	11 ve üzeri	5,29 $\pm$ 3,05	
Yatarak tedavi	hiç	3,95 $\pm$ 1,84	0,143
	1-3	5,78 $\pm$ 3,62	
	4-6	5,32 $\pm$ 4,29	
	7 ve fazlası	3,39 $\pm$ 2,04	
Mevsimsellik	evet	4,7 $\pm$ 3,15	0,302*
	hayır	5,53 $\pm$ 3,73	
Hızlı döngülülük	evet	4,24 $\pm$ 2,78	0,455*
	hayır	5,28 $\pm$ 3,57	

p değeri student t testinden elde edildi. **p* değeri Student t testinden elde edildi. SS:Standart sapma

Hastalık süresi ile TNF- α düzeyi arasında anlamlı ilişkilere rastlanmıştır ($p=0,019$). Hastalık süresinin artışı TNF- α düzeyinin anlamlı düzeyde artmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Depresif atak sayısı ile IL6, TNF- α , TOS ve OSI düzeyleri arasında anlamlı düzeyde ilişkilere rastlanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Bipolar Bozukluk Hasta Grubunda Klinik Özelliklerinin Diğer Kan Parametreleri ile İlişkinin İncelenmesi

	IL-6	TNF-α	S100B	TAS	TOS	OSI
	Ort$\pm$SS	Ort$\pm$SS	Ort$\pm$SS	Ort$\pm$SS	Ort$\pm$SS	Ort$\pm$SS
Hastalık süresi						
0-1 yıl	15,97 $\pm$ 5,11	37,67 $\pm$ 12,33	1,29 $\pm$ 0,47	1,07 $\pm$ 0,24	48,65 $\pm$ 24,02	5,26 $\pm$ 2,99
2-5 yıl	18,73 $\pm$ 8,03	47,94 $\pm$ 17,58	1,3 $\pm$ 0,39	1,09 $\pm$ 0,16	50,49 $\pm$ 16,7	5,49 $\pm$ 2,06
6-10 yıl	15,29 $\pm$ 6,29	36,9 $\pm$ 15,49	1,31 $\pm$ 0,4	1,06 $\pm$ 0,23	46,01 $\pm$ 22,35	5,05 $\pm$ 2,9
11-20 yıl	19,24 $\pm$ 6,82	48,15 $\pm$ 16,58	1,35 $\pm$ 0,48	1,09 $\pm$ 0,19	43,22 $\pm$ 26,7	4,75 $\pm$ 2,98
21 yıl ve üzeri	23,13 $\pm$ 9,62	56,69 $\pm$ 23,1	1,38 $\pm$ 0,4	1,17 $\pm$ 0,22	56,31 $\pm$ 19,55	6,52 $\pm$ 2,65
p	0,074	0,019	0,985	0,798	0,683	0,640
Manik atak sayısı						
1	15,84 $\pm$ 5,5	38,45 $\pm$ 12,77	1,31 $\pm$ 0,43	1,06 $\pm$ 0,23	48,25 $\pm$ 21,69	5,21 $\pm$ 2,73
2-5	18,49 $\pm$ 7,57	46,51 $\pm$ 17,58	1,31 $\pm$ 0,37	1,1 $\pm$ 0,2	44,2 $\pm$ 22,32	4,94 $\pm$ 2,75
6-10	16,83 $\pm$ 7,16	41,24 $\pm$ 17,39	1,34 $\pm$ 0,49	1,08 $\pm$ 0,21	53,84 $\pm$ 19,62	5,91 $\pm$ 2,57
11 ve üzeri	25,27 $\pm$ 8,93	60,98 $\pm$ 23,37	1,3 $\pm$ 0,37	1,09 $\pm$ 0,14	50,07 $\pm$ 23,03	5,28 $\pm$ 2,33
p	0,068	0,053	0,995	0,930	0,405	0,583
Depresif atak sayısı						
0	18,36 $\pm$ 7,49	43,1 $\pm$ 17,49	1,29 $\pm$ 0,58	1,12 $\pm$ 0,14	59,79 $\pm$ 19,93	6,64 $\pm$ 2,2
1	23,63 $\pm$ 6,31	57,69 $\pm$ 14,88	1,12 $\pm$ 0,35	1,14 $\pm$ 0,28	42,32 $\pm$ 19,38	4,96 $\pm$ 2,77
2-5	15,47 $\pm$ 5,88	38,28 $\pm$ 14,51	1,3 $\pm$ 0,36	1,09 $\pm$ 0,21	53,11 $\pm$ 18,47	5,88 $\pm$ 2,51
6-10	20,15 $\pm$ 9,04	51,48 $\pm$ 20,29	1,42 $\pm$ 0,48	1,04 $\pm$ 0,19	37,33 $\pm$ 23,28	3,87 $\pm$ 2,55
11 ve üzeri	18,84 $\pm$ 8,11	45,87 $\pm$ 19,77	1,5 $\pm$ 0,4	1,06 $\pm$ 0,14	39,53 $\pm$ 28,03	4,09 $\pm$ 2,83
p	0,017	0,009	0,376	0,733	0,031	0,035
Yatarak tedavi						
hiç	18,62 $\pm$ 9,21	45,51 $\pm$ 21,53	1,21 $\pm$ 0,57	1,04 $\pm$ 0,21	35,53 $\pm$ 19,48	3,78 $\pm$ 2,64
1-3	16,76 $\pm$ 6,6	41,71 $\pm$ 15,67	1,38 $\pm$ 0,43	1,09 $\pm$ 0,2	48,59 $\pm$ 21,36	5,34 $\pm$ 2,61
4-6	20,3 $\pm$ 7,53	49,73 $\pm$ 18,3	1,27 $\pm$ 0,35	1,06 $\pm$ 0,2	58,4 $\pm$ 14,74	6,22 $\pm$ 1,97
7 ve fazlası	19,21 $\pm$ 8,93	47,11 $\pm$ 21,88	1,18 $\pm$ 0,3	1,13 $\pm$ 0,22	44,26 $\pm$ 25,6	5,13 $\pm$ 3,3
p	0,400	0,461	0,377	0,796	0,119	0,276
Mevsimsellik						
evet	19,2 $\pm$ 7,3	47,33 $\pm$ 17,96	1,32 $\pm$ 0,36	1,07 $\pm$ 0,18	50,79 $\pm$ 21,14	5,5 $\pm$ 2,45
hayır	16,93 $\pm$ 7,33	41,93 $\pm$ 17,15	1,32 $\pm$ 0,45	1,1 $\pm$ 0,22	46,71 $\pm$ 21,66	5,19 $\pm$ 2,81
*p	0,177	0,178	0,989	0,557	0,405	0,616
Hızlı döngülülük						
evet	16,32 $\pm$ 7,97	38,96 $\pm$ 19,9	1,17 $\pm$ 0,29	1,11 $\pm$ 0,13	51,8 $\pm$ 25,89	5,71 $\pm$ 2,88
hayır	18,02 $\pm$ 7,33	44,65 $\pm$ 17,41	1,33 $\pm$ 0,42	1,08 $\pm$ 0,21	48,06 $\pm$ 21,11	5,28 $\pm$ 2,65
*p	0,564	0,416	0,316	0,776	0,662	0,686

*p değeri student t testinden elde edildi. *p değeri Student t testinden elde edildi. SS:Standart sapma*

Kronik olarak lityum kullanan hastalarda, düzenli kan lityum düzey ölçümleri ve düzeyin 0,5-1,2 mEq/L aralığında tutulması önerilmiştir. Çalışmamızda lityum

düzeyi 0,5 mEq/L altında olan hastalar ile lityum düzeyi 0,5-1,2 mEq/ aralığında olan hastaların kan parametreleri tablo 22’de karşılaştırılmıştır. Lityum düzeyi önerilen aralıkta olan (0,5-1,2 mEq/L) hastaların Panx1 ortalamalarının (6,08±3,94), lityum düzeyi önerilen aralığın altındaki (<0,5 mEq/L) hastaların Panx1 ortalamalarına (4,34±2,83) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,026). Diğer kan parametrelerinin lityum düzeylerinde benzer ortalamalara sahip olduğu gözlenmiştir (p>0,05).

Tablo 22. Lityum Düzeyi 0,5 mEq/L Altında Olan Hastalar ile Lityum Düzeyi 0,5-1,2 mEq/L Aralığındaki Hastaların Kan Parametreleri Arasındaki İlişki

	Lityum düzeyi <0,5 mEq/L	Lityum düzeyi :0,5-1.2 mEq/L	
	Ort±SS	Ort±SS	p
Panx1	4,34±2,83	6,08±3,94	0,026
IL6	18,79±7,66	16,89±6,98	0,251
TNF-α	45,63±18,52	42,61±16,63	0,446
S100B	1,33±0,46	1,3±0,36	0,767
TAS	1,1±0,2	1,08±0,2	0,634
TOS	46,55±21,37	50,32±21,56	0,435
OSI	5,14±2,64	5,5±2,69	0,545

p değeri student t testinden elde edildi. SS:Standart sapma

5. TARTIŞMA

BB; işlevsellik ve yaşam kalitesini önemli düzeyde etkileyen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu nedenle uygun tanı araçları ve yeni tedavi modaliteleri geliştirilmesinin önemi büyüktür (163). Yeni tedavi seçenekleri açısından BB patofizyolojisini anlamak önemlidir ancak halen tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

BB'nin önemli derecede yeti yıkımına yol açması nedeni ile son yıllarda etiyolojiye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarında bir kısmının inflamasyon ve BB arasındaki ilişkiyi anlamak için bu konuya yoğunlaşmıştır. Yakın dönemde inflamatuvar sistemin BB'nin etyolojisinde rolü olduğuna dair çalışmalar artmıştır (115).

Panx1 kanallarının açılmasının inflamasyon ile ilişkili olduğu görülmüş ve bu çeşitli MSS patolojilerinde gösterilmiştir. Son yıllarda, inflamasyon ve serebral nöropatiler (migren, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, majör depresif bozukluk, otizm spektrum bozukluğu, epilepsi, şizofreni, bipolar bozukluk) arasındaki bağlantıyı destekleyen veriler artmıştır (164). BB'nin daha iyi anlaşılabilmesi için bir biyobelirteç ihtiyacı olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda; BB etiyolojisinde rolü olabileceğini düşündüğümüz serum Panx1, IL-6, TNF- α , S100B, TAS, TOS düzeyleri; BB hastaları, onların etkilenmemiş birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerde değerlendirilmiştir.

5.1 Sosyodemografik Verilerin İncelenmesi

Bu çalışma; 42'si kadın (%52,5) ve 38'i (%47,5) erkek olmak üzere toplam 80 hasta, 20'si (%43,5) erkek, 26'sı (%56,5) kadın toplam 46 birinci dereceden hasta yakını, 26'sı (%52) erkek, 24'ü (%48) kadın toplam 50 sağlıklı kontrol ile yapılmıştır. Cinsiyet dağılımı açısından grupların benzer olduğu görülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte, bipolar bozukluk tip I ele

alındığında yaşam boyu yaygınlığın cinsiyetler arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir (165). Çalışmamızın BB tanılı grupta kadın erkek oranı bakımından literatüre benzer olduğu görülmüştür.

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığında iki grubun yaş ortalamalarının benzer olduğu görülmüştür. BB tanılı hasta grubunda yaş ortalaması 34, sağlıklı kontrol grubunda ise 32,9 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmamızda yer alan BB hasta grubundaki kişilerin %37,5'i evli, hasta yakını grubunun %78,3'ü, sağlıklı kontrol grubunun ise %54'ü evli olduğu görülmüştür. Bu çalışmada her grup için medeni durum açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). İtalya'da 563 hastayla yapılan çalışmada; hastaların %46,3'ünün evli olduğu, çalışmamızdaki orana benzer olduğu görülmüştür (166). Eşlerden birinin BB olduğu evliliklerde; anlaşmazlık, etkileşim sorunları, boşanma ve ayrı yaşamanın daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (167). Çalışmamızdaki hasta grupta evli olma oranının, diğer gruplara kıyasla düşük olmasında; işlevsellikteki bozulmanın, atak sıklığının, eşler arası damgalanmanın, iletişim sorunlarının etkili olduğu söylenebilir. Bunun yanında literatürde bipolar hastalarda evli hasta oranının (%60) bekar hasta oranından (%26) daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bildirilmiştir (168).

BB, işlevsellikte belirgin azalmaya yol açan bir hastalık olduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak çalışmamızda hastaların işsizlik oranları yüksek bulunmuş, BB tanılı hastaların ($n=80$) 48'inin (%60), sağlıklı kontrol grubunda ($n= 50$) 7'sinin (%14) herhangi bir işte çalışmadığı, gruplar arasında çalışma durumları kıyaslandığında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. BB tanılı hastalarda hastalık nedeni işlevsellik kaybı ve farmakolojik tedavinin yan etkileri nedeniyle istihdam düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (169). Çalışmamızda hasta grupta işsizlik oranının diğer gruplara göre yüksek olmasına; hastalık nedeniyle işlevselliğin azalması, hastalığa bağlı şiddet ve iletişim sorunları, stigmatizasyon gibi faktörlerin yol açabileceği düşünülmüştür.

Gerek işsizlik oranlarındaki yükseklik gerekse bekar olma oranlarındaki belirgin fark BB'nin sosyal ve işle ilgili alanlarda işlevsellikte belirgin azalmaya yol açtığı literatür bilgisi ile uyumludur. Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamıza dahil

edilen hastalar, sosyodemografik özellikleri bakımından literatür ile benzer özellikler göstermektedir.

5.2. Klinik Verilerin Tartışılması

Çalışmamızda; 2-5 yıl (%30) ve 6-10 yıl (%26,3) hastalık süresi olan hastaların oranlarının daha fazla olduğu, manik atak sayılarına bakıldığında; atak sayılarının 2-5 (%42,5) atak, 6-10 (%31,3) atak sayılarının oranının daha fazla olduğu, depresif atak sayılarının 2-5 (%51,2) atak ve 6-10 (%20) atak aralığında yoğunlaştığı tespit edilmiştir. BB hasta grubunda 1-3 kez yatarak tedavi alanların (%60) diğer yatış sayılarına kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür.

Veriler incelendiğinde çalışmamızda hastaların %23,8'inde eşlik eden bir psikiyatrik bozukluğun bulunduğu, en sık olarak eşlik eden psikiyatrik bozuklukların ise %6,3 oran ile madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozukluğu olduğu saptanmıştır. Namli ve ark. yaptığı bir çalışmada; BB tanılı hastaların kontrol grubuna göre yüksek anksiyete duyarlılığına sahip olduğu tespit edilmiştir (170). Akkaya ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde en sık eşlik eden psikiyatrik hastalığın %33,7 ile yaygın anksiyete bozukluğu olduğu görülmüştür (171).

BB ve madde kullanım bozukluğunun yaşam boyu yaygınlık oranı %47,3, bipolar I bozukluk ve madde kullanım bozukluğu için ise %60,3 olarak belirtilmiştir (172). BB tanılı bireylerde madde kullanımının yüksek oranda eşlik etmesinde; madde kullanımının BB'nin bir semptomu olabileceği, self medikasyon amaçlı ortaya çıkabildiği, BB ile madde kullanım bozukluğu risk faktörlerinin benzer olduğu biçiminde görüşler öne sürülmüştür (23, 173).

Mevsim değişikliklerinin BB'de atakların tetikleyicisi olabileceği bilinmektedir. BB'nin mevsimsel seyir gösterebildiği, olguların yaklaşık 1/3'ünde mani dönemlerinin yaz mevsiminde, depresif dönemlerin de bahar aylarında ortaya çıkmaya yatkın olduğu belirtilmiştir (174). Çalışmamızda hasta gruptaki bireylerde atakların mevsimsel özellik gösterme oranının %41,3 olduğu görülmüştür. Ortaya konan veriler ışığında, BB'de mevsim ilişkili çevresel etkenlerin incelenmesinin etyolojik olarak yeni veriler sağlayabileceği düşünülmüştür.

DSM 5'e göre BB tanısı almış ve yılda dört veya daha fazla atak geçiren olguların hızlı döngülü olarak adlandırıldığı bilinmektedir. BB'nin hızlı döngülü

özellik göstermesi, kötü gidişatın bir öngörücüsü olarak kabul edilmektedir (175). Bipolar I ve bipolar II bozukluğu için bir gidiş özelliği olarak yer alan hızlı döngülülüğün yapılan çalışmaların meta analizinde BB için yaygınlığı % 16.3 olduğu tespit edilmiştir (176). Çalışmamızda hasta grubun %8,8'inin hızlı döngülülük gösterdiği saptanmıştır.

Tütün kullanımının BB tanılı kişilerde, genel popülasyona göre yaklaşık 2-3 kat daha yaygın olduğu saptanmıştır (177). Çalışmamızda hasta gruptaki bireylerin %55'inin, hasta yakını grubunun %26,1'inin, sağlıklı kontrol grubunun %30'unun sigara içtiği görülmüştür. Çalışmamızda hasta gruptaki sigara içme oranının diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

Literatürde BB tanısı olan hastaların yaşamları boyunca ölümcül suisid riski %25-56 olarak bildirilmiştir (178). 91 BB tanılı hastayla yapılan bir çalışmada, BB hastalarının %43,9'unun yaşamları boyunca en az bir kez suisid girişiminde bulundukları tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalık süresince depresyon atağı fazla olanlarda, daha fazla karma atak geçirenlerde ve nispeten daha dürtüsel olan hastalarda suisid girişimi öyküsünün daha fazla olduğu saptanmıştır (179). Yapılan çalışmalarda ölümle sonuçlanan suisid açısından, manik dönemin düşük risk taşıdığı, karma ve disforik maninin ise daha yüksek riskle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (180,181). Çalışmamızda hasta grubunda ölümle sonuçlanmayan suisid girişimi oranının %26,3, hasta yakını grubunda %2,2, kontrol grubunda ise %0 olduğu tespit edilmiştir. Çalışma bulgularımız, literatürde BB tanılı bireylerde suisid oranı normal topluma göre belirgin düzeyde arttığı bilgisiyle paralellik göstermiştir. BB hasta grubundaki suisid risk artışının birden fazla faktörden etkilendiği düşünülmüştür.

BB aile öyküsü, çalışmamıza katılan hastaların %41,3'ünde saptanmıştır. Sonuçlarımızın Akkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer olduğu görülmüştür (171).

EKT'nin BB'de hem depresyon hem mani döneminde yanıt oranının yüksek olduğuna dair yayınlar vurgulanmıştır (182). Çalışmamızda hasta grubunda EKT öyküsü %52,5 olarak tespit edilmiştir. Bir çalışmada kliniğe yatırılan DDB tanılı hastaların (n=93) %32,2'sine (n=30) EKT tedavisi uygulandığı, BB tanılı hastaların ise %31,7'sine EKT uygulandığı gözlenmiştir (183).

5.3 Kan Parametreleri Sonuçlarının Tartışılması

5.3.1 Panx1 Sonuçlarının Tartışılması

Çalışmamızda; BB tanılı bireylerde ve onların birinci derece akrabalarında Panx1 düzeyinin sağlıklı grubun Panx1 düzeyi ortalamaları arasında farklılık gösterebileceği hipotezi kurulmuştur. Panx1 iyon kanalı reseptörlerinin, hücreden proinflatuar mediatörlerin salınımını tetikleyen inflamatuvar oluşumunu indükleyebildiği saptanmıştır (91). Sonuçta iyon kanallarının sadece nöronların uyarılabilirliğini değiştirmekle kalmayıp, DDB patofizyolojisinde yer alan inflamatuvar sinyalleme indüksiyonuna aracılık edebileceği düşünülmüştür.

Pannexin kanallarının açılması, kaspaz-1'in etkinleşmesi, High mobility group box 1'in (HMGB1) hücre dışına salınması ile devam eden inflamatuvar yolağın, iskemi, migren ve epilepsi gibi patolojik durumlarla ilişkilendirildiği belirtilmiştir (184),(185),(186). Stresin IL-1b, HMGB1 ve NLRP3'yi arttırdığı, depresyonda proinflatuvar moleküllerin rodent beyinde ve insan serumunda artış gösterdiği bildirilmiştir (187).

Panx1'in, başlıca enerji maddesi olarak görev yapan ATP'nin doğrudan salınımına aracılık eden önemli bir kanal olduğu saptanmıştır (188, 189). Özellikle, ATP eksikliğinin, hem klinik hem de hayvan çalışmalarında depresyon benzeri davranışlarla ilişkili olan defektif dendritik morfogenez ile sonuçlandığı bildirilmiştir (190). Panx1 ve ATP arasındaki yakın bağlantı göz önüne alındığında, Panx1'in ATP salınımını düzenleyerek depresyon ve anksiyete davranışlarında rol oynayabileceği bildirilmiştir (191). Yine aynı çalışmada; Panx1 inhibitörü antimalaryal bir ilaç olan meflokinin, farelerde depresyonu tetiklemesi de pannexin ile DDB arasındaki ilişkiyi desteklediği düşünülmüştür (191).

Çalışmamızda; serum Panx1 düzeyi ortalamasının hasta grupta ($5,19 \pm 3,51$); hasta yakını ($3,20 \pm 1,57$) ve sağlıklı kontrol gruplarından ($3,17 \pm 1,42$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Burada hasta yakını ve sağlıklı kontrol gruplarının Panx1 ortalamalarının benzer olması dikkat çekicidir. Çalışmamızdaki Panx1 düzeyinin hasta grupta; hasta yakını ve kontrol gruplarından anlamlı yüksek olması DDB için Panx1'in biyobelirteç olabileceği ile ilgili umut vadetse de bununla ilgili daha geniş örnekleme sahip daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Panx1 kanallarının nörotoksisite ile ilişkisi gösterilmiş olmak ile birlikte (192), günümüze kadar yapılan

çalışmalarda doğrudan BB hasta ve birinci dereceden hasta yakınlarında Panx1 düzeyini ölçen bir çalışma rapor edilmediği görölmüştür.

Çalışmamızda, hastalık süresi, manik atak sayısı, depresif atak sayısı, hastaneye yatış sayısı, mevsimsellik ve hızlı döngölölük ile Panx1 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, tüm bu değişkenler ile Panx1 seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,188$, $p=0,636$, $p=0,761$, $p=0,143$, $p=0,302$, $p=0,455$ 'tir). Mevcut sonuçlar, pannexin düzeyinin hastalığın gidiş belirleyicileriyle ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

CGI, hastalık şiddeti ile puanlaması artan bir ölçek olup, çalışmamızda pannexinle ilişkisi incelenmiş; ölçek puanı ile Panx1 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,937$). YMRS, BB tanılı hastalarda mani şiddetini, HAM-D ise depresyonun şiddetini değerlendirir. YMRS, HAM-D skorları ile Panx1 düzeyinin korelasyonu incelendiğinde, ölçek skorları ile Panx1 seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,757$, $p=0,411$). Literatürü incelediğimizde Panx1 düzeyleri ile YMRS ve HAM-D ölçek skorlarını karşılaştıran veri olmadığı görölmüştür.

BB'nin; iş, aile ve sosyal yaşam dahil olmak üzere birçok işlevsellik alanı üzerinde önemli etkisi vardır (193). İşlevsellikteki bozulmalar ötimik geçirilen sürelerde de devam edebilirken, yeterli DDD tedavi alan hastalarda bile atak sonrası işlevsellikte tam düzelme her zaman sağlanamayabilir (194). Araştırmamızda BB hasta grubunda işlevselliği değerlendirmek için KİDÖ ölçeği kullanılmıştır. KİDÖ; özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri alt gruplarını değerlendiren bir ölçek olup, işlevsellik düzeyi arttıka puanlarının azaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda KİDÖ ile Panx1 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,284$). Bu bulguların sonucunda; Panx1 düzeyi ile hastalık şiddeti, atak şiddeti ve işlevsellik arasında korelasyon olmadığı düşünülmüştür.

5.3.2 TNF- α ve IL-6 Sonuçlarının Tartışılması

Çalışmamızda değerlendirilen proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-6'nın hem biyobelirteç hem de yeni tedavi arayışlarının hedefi olduğu bilinmektedir.

Literatür incelendiğinde; sistemik inflamasyon ile santral inflamasyonun birbirleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (195). Bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda otoimmün-inflamatuvar hastalık sıklığının artmıştır bu da psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık komorbiditesinde ortak bir yolak olabileceğini düşündürmüştür. Bir çalışmada, BB ve inflamasyon arasında yakın ilişki olduğu ve BB'nin hem atak hem de remisyon dönemlerinde sitokin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (196).

Çalışmamızda gruplar arasındaki sitokin seviyeleri incelendiğinde; hasta gruptaki IL-6 düzeyi ortalamasının ($17,87 \pm 7,35$) hasta yakını ($13,59 \pm 2,08$) ve kontrol grubundaki bireylerin ($11,41 \pm 1,67$) IL-6 ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubun TNF- α düzeyi ortalamasının ($44,16 \pm 17,58$); hasta yakını ($35,16 \pm 6,62$) ve kontrol grubundaki bireylerin ($26,28 \pm 5,41$) TNF- α ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Hem hasta grubun hem de hasta yakınlarının TNF- α ortalamasının kontrol grubundaki bireylerin TNF- α ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızdaki hasta gruptaki IL-6 ve TNF- α değerlerindeki yükseklik literatürle uyumlu olduğu görülmüş olup ve BB'deki inflamatuvar hipotezi desteklediği düşünülmüştür.

Grande ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; BB patogenezinde rol oynadığı düşünülen IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, interferon gama, oksidatif stres parametreleri ve BDNF düzeyleri değerlendirilmiş, sadece IL-6 seviyesini BB birinci derece yakınlarında anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (116). Literatürde BB hastalarının birinci derece yakınlarında da inflamatuvar belirteçlerin arttığını gösteren çalışmaların yanında fark saptamayan çalışmalar da bildirilmiştir. Tek bir manik epizod geçirmiş ve remisyon döneminde olan BB tanılı hasta grubu ($n=28$) ile bu hastaların birinci derece akrabalarında ($n=21$) ve sağlıklı kontrol grubunda ($n=18$) IL-6 düzeylerini değerlendiren bir çalışmada, hasta grubunda diğer iki gruba göre IL-6 düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, diğer iki grup arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir (197). BB tanılı bireylerin birinci dereceden hasta yakınlarında yapılan sitokin çalışmaları için literatürde mevcut bilgilerin çelişkili olmasından yola çıkarak hasta ve birinci derece yakınlarını da içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Literatürde; BB ve sitokin düzeylerinin ilişkisini patofizyolojik açıdan inceleyen çalışmalarda sonuçların çelişkili olduğu görülmüştür. Bu çelişkili sonuçların

nedenleri; örneklemelerin duygudurum dönemi, hastalık süresinin farklı olması, hasta popülasyonlarının klinik açıdan heterojen olması ve kullanılan ilaçların farklılık göstermesi şeklinde yorumlanabilir.

Her ne kadar çalışmamızda hastalık süresindeki artışın TNF- α düzeyinin anlamlı düzeyde artmasına neden olduğu tespit edilmiş ($p=0,019$) olsa da literatürde; hastalık süresi ve TNF- α düzeyi arasında korelasyon olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (198).

Çalışmamızda depresif atak sayısı ile IL-6, TNF- α düzeyleri arasında anlamlı düzeyde ilişkilere rastlanmıştır ($p<0,05$). Yakın tarihli, ilk atak 31 major depresyon tanılı hasta, 38 tekrarlayan major depresyon tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada; tekrarlayan depresyon hasta grubunun TNF- α düzeyleri tedavi sonrası ilk atak depresyon hasta grubu ve sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada tekrarlayan depresyon grubunda tedavi öncesi ilk atak depresyon grubuna göre IL-6 düzeylerinin, anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (199). Bu da literatürle uyumlu olarak çalışmamızda tespit ettiğimiz depresif atak sayısının artmasıyla TNF- α ve IL-6 düzeylerindeki artışı destekler niteliktedir.

5.3.3 S100B Sonuçlarının Tartışılması

Nörodejenerasyonun, başta şizofreni ve majör depresyon olmak üzere psikiyatrik bozuklukların gelişiminde, yüksek serum S100B düzeyinin patogenetik bir faktör olabileceği düşünülmüştür (200). BB'nin, nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmediği ancak önemli DDD ajanlardan biri olan lityumun nörodejeneratif bozukluklarda koruyucu bir rolü olduğu bildirilmiştir (201). Dolayısıyla çalışmamızda BB ile ilişkili olarak nörodejeneratif süreçlerde rol oynadığı düşünülen S100B serumda değerlendirilmiştir. BB hasta grubunda serum S100B ortalamasının ($1,32\pm0,41$), kontrol grubundaki bireylerin S100B ortalamalarından ($1,14\pm0,36$) anlamlı düzeyde yüksek olduğu, hasta yakını grubunun S100B ortalamalarının ise hem hasta grubu ile hem de sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde; S100B'nin DDB'deki potansiyel rolünün araştırıldığı 20 makalenin incelendiği bir meta analizde; 14'ünün S100B'yi serumda, 3'ünün

BOS'ta, 2'sinin plazmada ve 1'inin lenfositlerde araştırıldığı görülmüştür. Serumda S100B çalışmalarının; 11'inde major depresyon hastalarında S100B düzeylerine bakılmış ve depresif epizod geçiren hastalarda serum S100B düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. İki çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptanmamış, 2 çalışmada ise remisyonadaki depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında S100B seviyeleri karşılaştırılmış ve remisyonadaki hasta grubunda S100B seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Son olarak 3 çalışmada; BB hastalarında S100B seviyelerine bakılmış ve çalışmaların 3'ünde de hasta grubunda serum S100B seviyesinin hem manik hem depresif dönemlerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (202). Yine aynı meta analizde; afektif bozukluklarda S100B'nin umut verici bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (202). Başka bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla hem depresyon hem de mani hastalarında artmış S100B protein serum düzeyleri tespit edilmiştir (203).

Çalışmamızda BB tanılı hasta grupta sağlıklı kontrollerden istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek serum S100B seviyeleri saptanmış olup, literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. İlginçtir ki hasta yakını grubundaki serum S100B düzeyi ortalaması hem hasta hem de kontrol grubuyla benzerlik göstermiştir. Shroeter ve arkadaşları bipolar hastalarda S100B'nin gen ekspresyonunu araştırmış ve bir meta analizde, BB'li hastaların hipokampusunda S100B gen ekspresyonunda bir artış olduğunu bildirmiştir (204). Çalışmamızdaki hasta yakını grubunda kontrol grubuna kıyasla yükselmiş S100B düzeyleri, literatürde S100B gen ekspresyonunun BB'deki artışı, nörodejeneratif süreçlerin yalnızca hasta grupta değil belkide BB hastalarının birinci derece yakınlarında da tetikleniyor olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda S100B düzeyi ile CGI, HAM-D, YMRS ve KİDÖ ölçek puanları arasındaki ilişki incelenmiş aralarında doğrudan anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma serum S100B seviyesi ile CGI, HAM-D, YMRS ve KİDÖ arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olduğu için literatüre katkı sağlamakta olup ölçeklerle arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını anlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

5.3.4 Oksidatif Stres Sonuçlarının Tartışılması

BB ile oksidatif stres arasındaki ilişki halen üzerinde araştırma yapılan önemli alanlardan biridir. Artan oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara neden olduğu yoksa psikiyatrik bozuklukların mı oksidanlarda artışa neden olduğu bilinmemektedir. Ancak, BB'nin ötimik ataklarında bile yüksek oksidatif stres belirtilerinin bulunması ve bazı psikiyatrik bozukluklarda tedavi ile oksidan düzeylerinin azalması, oksidanların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceğini düşündürmüştür (205).

Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisinde oksidatif stresin rolü üzerine yapılan çalışmalar, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğunu; bazı hastalıklarda bu dengesizliğin remisyon döneminde bile devam ettiğini ve bazılarında tedavi ile düzelme olduğunu belirtmiştir (206). Bir ikiz çalışmasında; BB'de oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir (207).

Çalışmamızda BB hastalarının TOS ortalaması hasta yakınları ile benzer, kontrol grubundan ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Hasta grubun yanında birinci dereceden hasta yakınlarında da TOS düzeylerinin yüksek olması dikkat çekicidir. Oksidatif parametreleri etkileyen birçok faktör olduğu bilinmekle birlikte, hasta yakını grubundaki dengenin de oksidasyon lehine bozulması çalışmamızın en önemli bulgularındandır.

Artmış OSI değerleri, dengeleyici antioksidan artışına rağmen, sistemin oksidanlar yönünde bozulduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hastaların OSI ortalamasının hasta yakınlarının OSI ortalaması ile benzer, kontrol grubundaki bireylerin OSI ortalamalarından ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ve bu sonuçlar literatürdeki oksidatif stres çalışmalarıyla örtüşmektedir.

Yakın tarihli bir çalışmada; TOS, OSI, disülfid, 4 hidroksi 2 nonenal gibi oksidatif stres parametrelerinin BB hasta grubunda, hasta yakını ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve aynı zamanda hasta yakını grubunun sonuçlarının da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir (208). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde farklı olarak hasta ve hasta yakını grubunda TOS, OSI'nin kontrol grubuna göre yüksek bulunması bu parametrelerin kalıtılabilir endofenotip adayı olabileceklerini düşündürmüştür.

Çalışmamızda BB tanılı hasta grubunda depresif atak sayısı ile TOS, OSI düzeyleri arasında da anlamlı düzeyde ilişkiye rastlanmıştır ($p<0,05$). Oksidatif stres, serbest radikallerin (reaktif oksijen ve nitrojen türleri) birikmesi ve/veya düşük antioksidan savunma ile yüksek pro-oksidan durumlara karşı bir dengesizliğin olduğu durumlarda ortaya çıktığı bilinmektedir (155). Çalışmamızda; oksidatif stresi gösteren TOS ile manik atak sayısı arasında korelasyon olmaması, depresif atak sayısı ile anlamlı düzeyde ilişkisinin olması dikkat çekicidir. Oksidatif stres ile ilişkili elde edilen veriler, psikiyatrik tabloların tamamını açıklayamamakla birlikte tedavi yanıtının biyobelirteçlerle spesifik olarak izlenmesi, belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

5.3.5 Lityum ve Panx1 İlişkisinin Tartışılması

Lityum günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta ve halen BB’de ilk tercih olduğu bilinmektedir. Yeni tedavi yaklaşımlarının yaygınlaşmasına rağmen, BB tedavisinde halen altın standart olmayı sürdürmektedir (209). Çalışmamızda lityum kullanım oranının %70 olması, literatürle uyumlu şekilde lityum tedavisinin BB’deki önemini göstermektedir.

Kronik olarak lityum kullanan hastalarda, düzenli kan lityum düzey ölçümleri ve düzeyin 0.5-1.2 mEq/L arasında tutulması önerilmektedir. Tedavi edici düzeyin üzerindeki kan düzeylerinde lityumun toksik etkileri gözlenmekte, 0,5 mEq/L’nın altındaki dozlarda yetersiz tedavi etkinliği görülmektedir (210).

Çalışmamızda Panx1 düzeyi ile lityum arasındaki ilişki incelenmiştir. Lityumun kandaki düzeyi 0,5-1,2 mEq/L olan (önerilen aralık) hastaların Panx1 düzeyi ortalamalarının ($6,08\pm3,94$) lityum kan düzeyi 0,5 mEq/L’nın altında olan hastaların Panx1 düzeyi ortalamalarına ($4,34\pm2,83$) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,026$). Literatür tarandığında Panx1 ile lityumun; hücre içi Ca^{+2} , glutamat ve inflamasyon ile bağlantılı olabilecek ortak bir mekanizmaya sahip olabileceği düşünülmüştür.

○ Hücre İçi Ca^{+2} ilişkili;

Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu arttıran birçok fizyolojik sürecin Panx1 aktivitesini etkilediği görülmüştür (211). BB’de ise hücre içi Ca^{+2} düzeyini kontrol eden Na-K-ATP’az aktivitesinin azalmış olduğu, platelet ve lenfositlerde hücre içi Ca^{+2}

düzeylerinin artmış olduğu belirtilmiştir (212). Lityumun Na-K-ATP'az aktivitesini artırarak hücre içi Ca^{+2} düzeyini azalttığı belirtilmiştir. BB manik döneminde görülen hafif düzeyde artmış hücre içi Ca^{+2} düzeyleri hücre metabolizmasını artırırken; BB depresyon döneminde Ca^{+2} düzeyinin daha fazla artması hücrelerin metabolizmasını yavaşlattığı bildirilmiştir (213). Panx1 aktivitesinin hücre içi Ca^{+2} ile ilişkili olması, lityumun hücre içi Ca^{+2} düzeyini azaltması, çalışmamızda lityum ve Panx1 serum düzeyleri arasında anlamlı ilişki olması; lityum ile Panx1'in hücre içi Ca^{+2} üzerinden ortak bir yolağa sahip olabileceğini düşündürmüştür.

○ **Glutamat İlişkili;**

Mani ve depresif epizoddaki BB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre orbitolateral beyaz cevherde glutamat düzeylerinde artış tespit edilmiştir (214). BB'de temel DDD ajanlardan biri olan lityumun bilinen etkileri arasında glutamatın geri alımını artırarak sinaptik aralıktaki glutamat düzeylerini düşürdüğü ve eksitotoksistiteyi azalttığı bilinmektedir (215). Panx1 kanallarının iskemik koşullarda aktive olarak kontrolsüz glutamat salınımına neden olduğu bunun sonucunda eksitotoksistiteye yol açtığı bilinmektedir (88). Bu da bize lityum ile Panx1'in arasındaki ilişkiye glutamatın aracılık edebileceğini düşündürmüştür.

○ **İnflamasyon İlişkili;**

Panx1 açılmasının hücre içi çeşitli inflamatuvar yolakları uyardığı ve sonucunda HMGB1, intörlökin-1beta gibi inflamatuvar yolak elemanların nöronlardan hücre dışına salıverilmesi ve inflamasyonla ilişkisi belirtilmiştir (184). Lityumun ise sitokinler üzerindeki etkisinin incelendiği prelinik araştırmalarda deneysel olarak mani tetiklenen sıçanlarda hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokin seviyelerinin; periferde ve SSS'de arttığı, lityumun bu artışı anlamlı düzeyde geriye çevirdiği gösterilmiştir (216). Bu bilgiler ışığında belki de inflamatuvar sistemin; lityum ve Panx1 arasındaki ilişkiye ışık tutabilecek diğer bir yolak olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak; hasta grupta diğer gruplara kıyasla ortalama Panx1 düzeyinin anlamlı derecede yüksek olması, ortalama Panx1 düzeyinin kan lityum kullanımı ile ilişkili olması, Panx1 ve lityumun ortak bir veya birden fazla yolak üzerinden etkili olabileceğini düşündürmüş olup tedavide yeni hedefler olabileceğini akla getirmiştir.

Literatüre bakıldığında; BB tanılı hastalarda antioksidan sistemin bozulduğu ve lityum tedavisinin hastanın bozulmuş olan antioksidan mekanizması üzerinde

olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir (217). Her ne kadar literatürde lityumun antioksidan sistemle ilişkisine dair yayınlar mevcutsa da çalışmamızdaki TAS düzeyleri ile lityum arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

5.4 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesine başvuruda bulunmuş ve ilk atak veya daha önceden tanısı bulunan BB hastalarından oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısının azlığı kısıtlılıklar arasında bulunmaktadır.

Örnekleminizdeki hasta grubu oluşturan bireylerin mani, depresyon ve ötimi dönemlerindeki BB hastalarından oluşması bu nedenle heterojen bir grup olması, oksidatif değerleri etkileyebileceği düşünülen diyet, egzersiz, sigara gibi faktörlerin eşleştirilmemiş olması da, çalışmanın diğer bir kısıtlılığı olup bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bunun yanında, çalışmaya dahil edildiklerinde hastaların birçoğunun tedavi alıyor olması, antipsikotiklerin inflamasyon ve oksidasyon üzerine olan etkileri nedeniyle karıştırıcı bir faktör olarak etki etmiş olabilir.

Panx1'in LTP ve sinaptik plastiklikle ilişkisi olabileceği, mekanizmasının tam aydınlatılamadığı bilinmektedir (218). Bu nedenle nöroplastisite, öğrenme ve bellek işlevlerini değerlendiren testlerin kullanılmamış olması diğer bir kısıtlılıktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

BB için biyolojik belirteçlerin tespit edilmesi, hastalığın tanısının konmasında, hastalığı ve risk altındaki bireyleri izlemede yararlı olacaktır. Bu çalışmada BB tanılı hastalarda sosyodemografik ve klinik değişkenlere göre Panx1, IL-6, TNF- α , S100B ve oksidatif stres parametrelerinde oluşabilecek değişiklikler incelenmiştir. İncelenen parametreler arasındaki ilişkinin kontrolünden sorumlu mekanizmalar konusunda yapılacak çalışmaların BB'nin patofizyolojisini aydınatabileceği ve bu sistemler üzerinden etki edebilecek yeni tedavi hedefleri önerebileceği düşünülmüştür.

Serum Panx1, IL-6, TNF- α , S100B, TOS düzeylerinin BB tanılı kişilerde sağlıklı kontrollere göre yüksek çıkması, incelenen kan parametreleri, hastalık şiddeti ve işlevsellik arasında ilişki saptanmamış olması çalışmamızın önemli bulgularındandır.

Çalışma bulgularımız BB hastaları, onların birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerin verilerinden elde edilmiştir. Genetik geçişli olan hastalıklarda yapılan çalışmalarda birinci derece akraba verileri oldukça önemlidir. Psikiyatrik hastalıklar ve pannexin arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte, literatürde BB ve birinci derece akrabalarında Panx1 düzeyinin doğrudan karşılaştırdığı çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız BB tanılı bireyler ve onların birinci derece akrabalarında serum Panx1 düzeylerini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Özellikle en ilginç sonuçların Panx1 ile ilgili olduğu görülmüştür. Panx1 ile lityumun kan düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda yalnızca lityum kullanan- kullanmayan şeklinde bir ayrımla sınırlı kalınmamıştır. Lityumun kan düzeyini etkileyen birden fazla parametre olduğu bilinmektedir. Lityumun kandaki düzeyi ölçülerek Panx1 ile korelasyonlarının yapılmış olması sonuçların objektif olması yönüyle önemlidir.

Panx1'in; BB'de tanı, hastalık seyri, tedaviye cevap gibi parametrelerin daha önceden saptanabilmesinde biyobelirteç olarak kullanımı konusunda; daha geniş örneklem büyüklüğü ile BB alt gruplarını da içeren daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Panx1'in hastalığa karakteristik olarak tanımlanabilmesi için, hastalık dönemlerinin düzenli takip edilip, Panx1 düzeylerinin süreç içindeki değişikliklerin kaydedilmesi; tedavi alan ve almayan hastaların Panx1 parametrelerinin karşılaştırılması; değişik dönemlerdeki hastaların (ötimi, mani, depresyon, psikotik belirti gibi) Panx1 düzeylerinin incelenmesi, BB alt tipleri arasındaki farklılıkların tespit edilmesi daha iyi aydınlatılmasında yararlı olabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Goodwin FK JK. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, Second Edition. Am J Psychiatry. 2008;165(4):541-2.
2. Özdel K, Kart A, Turkcapar MH. Cognitive Behavioral Therapy in Treatment of Bipolar Disorder. Noro Psikiyatr Ars. 2021;58(Suppl 1):S66-S76.
3. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2013;148(2-3):161-9.
4. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2014;53:23-34.
5. Gubert C, Stertz L, Pfaffenseller B, Panizzutti BS, Rezin GT, Massuda R, et al. Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects. Journal of psychiatric research. 2013;47(10):1396-402.
6. Baranova A, Ivanov D, Petrash N, Pestova A, Skoblov M, Kelmanson I, et al. The mammalian pannexin family is homologous to the invertebrate innexin gap junction proteins. Genomics. 2004;83(4):706-16.
7. Bruzzone R, Hormuzdi SG, Barbe MT, Herb A, Monyer H. Pannexins, a family of gap junction proteins expressed in brain. Proceedings of the national academy of sciences. 2003;100(23):13644-9.

8. Penuela S, Gehl R, Laird DW. The biochemistry and function of pannexin channels. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2013;1828(1):15-22.
9. Mitterauer BJ. Downregulation and upregulation of glial connexins may cause synaptic imbalances responsible for the pathophysiology of bipolar disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2011;17(5):281-93.
10. Baytunca MB, Aydın R, Erermiş S. Bipolar bozukluğun genetik altyapısı. *The Journal of Pediatric Research*. 2014;1(2):49-53.
11. Smoller JW, Finn CT, editors. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2003: Wiley Online Library.
12. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Archives of General psychiatry*. 1982;39(10):1157-67.
13. Shastri BS. Bipolar disorder: an update. *Neurochemistry International*. 2005;46(4):273-9.
14. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, et al. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry*. 2003;53(11):1028-42.
15. Jain A, Mitra P. Catatonic schizophrenia. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2021.

16. Yeloğlu ÇH. Önemli bir ruh sağlığı sorunu: Bipolar bozukluk. MKÜ Tıp Dergisi. 2017;8(30):41-54.
17. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016.
18. Koukopoulos A. Ewald Hecker's description of cyclothymia as a cyclical mood disorder: its relevance to the modern concept of bipolar II. Journal of affective disorders. 2003.
19. Yazıcı O, Oral T. Psikoz Manik-Depresiften İki Uçlu Bozukluğa: Tanım ve Yaklaşımda Neler Değişti? İlk Söz.
20. Menuck M. What did Eugen Bleuler really say? The Canadian Journal of Psychiatry. 1979;24(2):161-6.
21. Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, et al. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. Brain, behavior, and immunity. 2013;28:16-24.
22. Perris C. The importance of Karl Leonhard's classification of endogenous psychoses. Psychopathology. 1990;23(4-6):282-90.
23. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression: Oxford university press; 2007.
24. Almış BH, Işık E. İki uçlu mizaç bozukluğu: Mizaç sözcüğünü yersiz mi kullandık? Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2020;21(4):447-8.

25. Association AP, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 2013. Washington, DC: American psychiatric association. 2013.
26. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-8.
27. Kaplan BJ. Kaplan and sadock's synopsis of psychiatry. *Behavioral sciences/clinical psychiatry. Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2016;58(1):78-9.
28. Cederlöf M, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Serlachius E, Ludvigsson JF. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers–Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC psychiatry*. 2016;16(1):1-7.
29. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(7):785-95.
30. Angst J. The bipolar spectrum. *The British Journal of Psychiatry*. 2007;190(3):189-91.
31. Carter TDC, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. 2003;37(4):297-303.
32. Benazzi F. Gender differences in bipolar–II disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2006;256(2):67-71.

33. Azorin J-M, Bellivier F, Kaladjian A, Adida M, Belzeaux R, Fakra E, et al. Characteristics and profiles of bipolar I patients according to age-at-onset: findings from an admixture analysis. *Journal of affective disorders*. 2013;150(3):993-1000.
34. Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Sugar CA, McElroy SL, et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(6):708-15.
35. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013;381(9878):1654-62.
36. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1995;30(6):279-92.
37. Stringaris A, Youngstrom E. Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(6):609-11.
38. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R, et al. The familial transmission of bipolar illness. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(5):441-7.
39. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2003;53(11):970-7.
40. Smoller J. Cross Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis (vol 381, pg 1371, 2013). *Lancet*. 2013;381(9875):1360-.

41. Wendland JR, McMahon FJ. Genetics of bipolar disorder. *Behavioral Neurobiology of Bipolar Disorder and its Treatment*: Springer; 2010. p. 19-30.
42. Blackwood DH, Muir WJ, Visscher PM. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *The British journal of psychiatry*. 2001;178(S41):s134-s6.
43. Walderhaug E, Varga M, Pedro MS, Hu J, Neumeister A. The role of the aminergic systems in the pathophysiology of bipolar disorder. *Behavioral Neurobiology of Bipolar Disorder and its Treatment*: Springer; 2010. p. 107-26.
44. Işık E. Duygu durumu bozuklukları: Depresyon ve bipolar bozukluklar: yayl. y; 2003.
45. van Enkhuizen J, Milienne-Petiot M, Geyer MA, Young JW. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology*. 2015;232(18):3455-67.
46. Ginsberg SD, Hemby SE, Smiley JF. Expression profiling in neuropsychiatric disorders: emphasis on glutamate receptors in bipolar disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;100(4):705-11.
47. Eastwood SL, Harrison PJ. Markers of glutamate synaptic transmission and plasticity are increased in the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2010;67(11):1010-6.
48. Goldsmith D, Rapaport M, Miller B. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*. 2016;21(12):1696-709.

49. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biological psychiatry*. 1993;33(8-9):602-9.
50. Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala–anterior paralimbic neural system. *Bipolar disorders*. 2012;14(4):340-55.
51. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills N, DelBello MP. A preliminary FMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(9):1734-40.
52. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous Prefrontal-Subcortical Activation in Familial Pediatric Bipolar Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(8):781-92.
53. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2017.
54. Bender RE, Alloy LB. Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clinical psychology review*. 2011;31(3):383-98.
55. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2007;31(6):858-73.
56. Janiri D, Sani G, Danese E, Simonetti A, Ambrosi E, Angeletti G, et al. Childhood traumatic experiences of patients with bipolar disorder type I and type II. *Journal of affective disorders*. 2015;175:92-7.

57. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsai elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı Çeviri editörü: Köroğlu E Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2013.
58. SM S. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. T Alkın (Çev Ed), İstanbul: Tıp Kitabevi. 2015:243-50.
59. Tondo L, H Vazquez G, J Baldessarini R. Depression and mania in bipolar disorder. Current neuropharmacology. 2017;15(3):353-8.
60. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi/Long-term Treatment in Bipolar Disorder. Psikiyatride Guncel Yaklasimler. 2010;2(2):206.
61. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. Bipolar disorders. 2008;10(1p2):144-52.
62. Andreasen N, Grove W, Endicott J, Coryell W, Scheftner W, Hirschfeld R, et al. The phenomenology of depression. Psychiatry and Psychobiology. 1988;3(1):1-10.
63. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, . A RM, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. American journal of psychiatry. 2006;163(9):1561-8.
64. Kupfer D. Epidemiology and clinical course of bipolar disorder. Bipolar depression The clinician's reference guide Current Psychiatry LLC, Montvale NJ. 2004:1-14.

65. Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology*. 1985;87(2):173-7.
66. Riley WT, Velligan DI, Sajatovic M, Valenstein M, Safren S, Lewis-Fernaández R, et al. Adherence to psychiatric treatments. *Psychiatry*. 2009;20(4):89-96.
67. Hirschfeld RM, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Perlis RH, Suppes T, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Focus*. 2003;1(1):64-110.
68. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. The evolution of CANMAT Bipolar Disorder Guidelines: past, present, and future. *Bipolar Disorders*. 2013;15(1):58-60.
69. Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: Network meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015;49(12):1215-20.
70. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.
71. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;346.
72. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *The lancet*. 2013;381(9878):1672-82.

73. Goodwin GM, Young AH. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England). 2003;17(4 Suppl):3-6.
74. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2010;2(2):206-36.
75. Panchina Y, Kelmanson I, Matz M, Lukyanov K, Usman N, Lukyanov S. A ubiquitous family of putative gap junction molecules. *Current biology*. 2000;10(13):R473-R4.
76. Thompson RJ, MacVicar B. Connexin and pannexin hemichannels of neurons and astrocytes. *Channels*. 2008;2(2):81-6.
77. Prieto-Villalobos J, Alvear TF, Liberona A, Lucero CM, Martínez-Araya CJ, Balmazabal J, et al. Astroglial hemichannels and pannexons: the hidden link between maternal inflammation and neurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9503.
78. MacVicar BA, Thompson RJ. Non-junction functions of pannexin-1 channels. *Trends in neurosciences*. 2010;33(2):93-102.
79. Thompson RJ. Pannexin channels and ischaemia. *The Journal of physiology*. 2015;593(16):3463-70.
80. Boyd-Tressler A, Penuela S, Laird DW, Dubyak GR. Chemotherapeutic drugs induce ATP release via caspase-gated pannexin-1 channels and a caspase/pannexin-1-independent mechanism. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(39):27246-63.

81. Makarenkova HP, Shah SB, Shestopalov VI. The two faces of pannexins: new roles in inflammation and repair. *Journal of inflammation research*. 2018;11:273.
82. Maes M, Decrock E, Cogliati B, Oliveira AG, Marques PE, Dagli ML, et al. Connexin and pannexin (hemi) channels in the liver. *Frontiers in physiology*. 2014;4:405.
83. Panchin Y, Kelmanson I, Matz M, Lukyanov K, Usman N, Lukyanov S. A ubiquitous family of putative gap junction molecules *Curr Biol*. 2000;10:R473-R4.
84. Qu R, Dong L, Zhang J, Yu X, Wang L, Zhu S. Cryo-EM structure of human heptameric Pannexin 1 channel. *Cell research*. 2020;30(5):446-8.
85. Bhalla-Gehi R, Penuela S, Churko JM, Shao Q, Laird DW. Pannexin1 and pannexin3 delivery, cell surface dynamics, and cytoskeletal interactions. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(12):9147-60.
86. Ray A, Zoidl G, Weickert S, Wahle P, Dermietzel R. Site-specific and developmental expression of pannexin1 in the mouse nervous system. *The European journal of neuroscience*. 2005;21(12):3277-90.
87. Chekeni FB, Elliott MR, Sandilos JK, Walk SF, Kinchen JM, Lazarowski ER, et al. Pannexin 1 channels mediate 'find-me' signal release and membrane permeability during apoptosis. *Nature*. 2010;467(7317):863-7.
88. Li S, Bjelobaba I, Stojilkovic SS. Interactions of Pannexin1 channels with purinergic and NMDA receptor channels. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2018;1860(1):166-73.

89. Jackson DG. Activation and inhibition of Pannexin 1 channels: University of Miami; 2015.
90. Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1 β release by the ATP-gated P2X7 receptor. *The EMBO journal*. 2006;25(21):5071-82.
91. Eren-Koçak E, Dalkara T. Ion channel dysfunction and neuroinflammation in migraine and depression. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.
92. Zhou KQ, Green CR, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. The role of connexin and pannexin channels in perinatal brain injury and inflammation. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:141.
93. Billaud M, Lohman AW, Straub AC, Looft-Wilson R, Johnstone SR, Araj CA, et al. Pannexin1 regulates α 1-adrenergic receptor-mediated vasoconstriction. *Circulation research*. 2011;109(1):80-5.
94. Mylvaganam S, Zhang L, Wu C, Zhang ZJ, Samoilova M, Eubanks J, et al. Hippocampal seizures alter the expression of the pannexin and connexin transcriptome. *Journal of neurochemistry*. 2010;112(1):92-102.
95. Santiago MF, Veliskova J, Patel NK, Lutz SE, Caille D, Charollais A, et al. Targeting pannexin1 improves seizure outcome. *PloS one*. 2011;6(9):e25178.
96. Makarenkova HP, Shestopalov VI. The role of pannexin hemichannels in inflammation and regeneration. *Frontiers in physiology*. 2014;5:63.
97. Prochnow N, Abdulazim A, Kurtenbach S, Wildförster V, Dvorianchikova G, Hanske J, et al. Pannexin1 stabilizes synaptic plasticity and is needed for learning. *PloS one*. 2012;7(12):e51767.

98. Ardiles AO, Flores-Muñoz C, Toro-Ayala G, Cárdenas AM, Palacios AG, Muñoz P, et al. Pannexin 1 regulates bidirectional hippocampal synaptic plasticity in adult mice. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:326.
99. Brietzke E, Kapczinski F. TNF- α as a molecular target in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(6):1355-61.
100. Bilgehan H. Temel mikrobiyoloji ve bağışıklık bilimi:(Uygulama konuları ile): Fakülteler Kitabevi Barış yayınları; 2005.
101. Dusheiko G. Treatment of chronic viral hepatitis: the end of the beginning? *British journal of hospital medicine*. 1994;52(1):8-11.
102. Raison C, Cowles M, Miller A. Immune system and central nervous system interactions. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 2009;1:175-98.
103. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(2):201-17.
104. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *New England journal of medicine*. 2000;343(1):37-49.
105. Sitokinler KK. İmmünoloji. Güneş & Nobel Tıp Kitapevi Bursa. 2000.
106. Van Deventer S. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut*. 1997;40(4):443.
107. Davis Jr JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating

- ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(11):3230-6.
108. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162-72.
 109. Li H, Hong W, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Yuan C, et al. IL-23 and TGF- β 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *Journal of Affective Disorders*. 2015;174:361-6.
 110. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology E-book: Elsevier Health Sciences; 2014.
 111. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? Expert opinion on therapeutic targets. 2014;18(5):495-512.
 112. TU, Pei-Chi, et al. Structural and functional correlates of serum soluble IL-6 receptor level in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 2017, 219: 172-177.
 113. Bai YM, Su TP, Li CT, Tsai SJ, Chen MH, Tu PC, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar disorders*. 2015;17(3):269-77.
 114. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar disorders*. 2010;12(6):638-46.
 115. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and

euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2009;116(3):214-7.

116. Grande I, Magalhães P, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo G, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;129(6):437-44.
117. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(11):1751-9.
118. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF- α and IL-6 and activation of NF- κ B. *Brain research*. 2000;857(1-2):246-51.
119. Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafahoğlu N. İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon. *Journal of Mood Disorders*. 2017;7(1).
120. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain sciences*. 2017;7(11):144.
121. Halaris A, Cantos A, Johnson K, Hakimi M, Sinacore J. Modulation of the inflammatory response benefits treatment-resistant bipolar depression: a randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*. 2020;261:145-52.
122. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2019;177:12-9.
123. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatric Clinics*. 2016;39(1):125-37.

124. Barbosa IG, de Almeida Ferreira R, Rocha NP, Mol GC, Leite FdMC, Bauer IE, et al. Predictors of cognitive performance in bipolar disorder: the role of educational degree and inflammatory markers. *Journal of psychiatric research*. 2018;106:31-7.
125. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*. 2008;12(4):198.
126. Isobe T, Tsugita A, Okuyama T. The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b). *Journal of neurochemistry*. 1978;30(4):921-3.
127. Kaskel P, Berking C, Sanderb S, Volkenandt M, Peter RU, Krähn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(6):962-9.
128. Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke*. 1997;28(10):1961-5.
129. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(7):637-68.
130. Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends in neurosciences*. 1997;20(2):84-91.
131. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM, Brundell J, Baumgartner WA, Razumovsky AY. A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(6):2196-201.

132. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy research and technique*. 2003;60(6):540-51.
133. Machado-Vieira R, Lara D, Portela L, Goncalves C, Soares J, Kapczinski F, et al. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *European neuropsychopharmacology*. 2002;12(3):269-72.
134. Moutsatsou P, Tsoporis JN, Salpeas V, Bei E, Alevizos B, Anagnostara C, et al. Peripheral blood lymphocytes from patients with bipolar disorder demonstrate apoptosis and differential regulation of advanced glycation end products and S100B. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014;52(7):999-1007.
135. Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A, Ponath G, et al. Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(2):361-4.
136. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Cunha AB, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(6):523-9.
137. Ambrée O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, et al. S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(3):pyv103.
138. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ, Sellgren C, Johansson AG, Zetterberg H, et al. Elevated concentrations of neurofilament light chain in the cerebrospinal

fluid of bipolar disorder patients. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(10):2349-56.

139. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, Blasig IE. S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport*. 2002;13(13):1675-8.
140. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, et al. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of affective disorders*. 2001;66(1):89-93.
141. Dogan KH, Unaldi M, Demirci S. Evaluation of postmortem cerebrospinal fluid S100B protein and serotonin levels: comparison of suicidal versus nonsuicidal deaths in Konya, Turkey. *Journal of forensic sciences*. 2016;61(5):1285-91.
142. Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *Journal of neuroscience research*. 2007;85(7):1373-80.
143. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford university press, USA; 2015.
144. Shukla V, Mishra SK, Pant HC. *Oxidative stress in neurodegeneration*. *Advances in pharmacological sciences*. 2011;2011.
145. Kohen R, Nyska A. Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*. 2002;30(6):620-50.
146. Mulero J, Zafrilla P, Martinez-Cacha A. Oxidative stress, frailty and cognitive decline. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(9):756-60.

147. Maas DA, Vallès A, Martens GJ. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Translational psychiatry*. 2017;7(7):e1171-e.
148. Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, Styczeń K, Szewczyk B, Kotarska K, et al. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacological Reports*. 2013;65(6):1558-71.
149. Nucifora L, Tanaka T, Hayes L, Kim M, Lee B, Matsuda T, et al. Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry. *Translational psychiatry*. 2017;7(8):e1215-e.
150. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przeglasiński E, et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacological Reports*. 2015;67(3):569-80.
151. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of neurochemistry*. 2006;97(6):1634-58.
152. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(6):851-76.
153. Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatická J. Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015.
154. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.

155. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2008;111(2-3):135-44.
156. Ermis B, Sagaltici E, Unal A, Alici D, Ozyurt AB. Oxidative Metabolism and Oxidative DNA Damage in Bipolar Disorder: There are No Difference in Acute and Euthymic state. *Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2021;11(4):249-.
157. Guy W. Clinical global impression. *Assessment manual for Psychopharmacology*. 1976:217-22.
158. Hamilton M. The Hamilton Depression Scale—accelerator or break on antidepressant drug discovery. *Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
159. Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
160. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*. 1978;133(5):429-35.
161. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13(2):107-14.
162. Aydemir Ö, Uykur B. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği’nin Türkçe Sürümünün Bipolar Bozuklukta Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23(3):193-200.

163. Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(2):5356.
164. Sarrouilhe D, Dejean C, Mesnil M. Connexin43-and pannexin-based channels in neuroinflammation and cerebral neuropathies. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10:320.
165. Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International review of psychiatry*. 2010;22(5):437-52.
166. Bellantuono C, Barraco A, Rossi A, Goetz I. The management of bipolar mania: a national survey of baseline data from the EMBLEM study in Italy. *BMC psychiatry*. 2007;7(1):1-8.
167. Levkovitz V, Fennig S, Horesh N, Barak V, Treves I. Perception of ill spouse and dyadic relationship in couples with affective disorder and those without. *Journal of Affective Disorders*. 2000;58(3):237-40.
168. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar disorders*. 2005;7(2):159-65.
169. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Current medical research and opinion*. 2004;20(2):139-54.
170. Namlı Z, Tamam L, Demirkol ME, Çakmak S. Bipolar bozukluk ve şizofrenide anksiyete duyarlılığı. *Cukurova Medical Journal*. 2020;45(2):721-30.

171. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, et al. Türkiye'de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2012;22(1):31-42.
172. Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. American Journal of Psychiatry. 2013;170(1):23-30.
173. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. Harvard review of psychiatry. 1997;4(5):231-44.
174. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri temel kitabı. Baskı Ankara: HYB Basım Yayın. 2007;273.
175. Carvalho A, McIntyre RS. Treatment-resistant mood disorders: Oxford Psychiatry Library; 2015.
176. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. Journal of Clinical Psychiatry. 2003;64(12):1483-94.
177. Thomson D, Berk M, Dodd S, Rapado-Castro M, Quirk SE, Ellegaard PK, et al. Tobacco use in bipolar disorder. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2015;13(1):1.
178. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. The Science of Mental Health. 2019:115-9.

179. Kerim U, Tamam L, Özpoyraz N, Demirkol ME. Bipolar bozuklukta özkıyım davranışlarının değerlendirilmesi. Cukurova Medical Journal. 2012;44(2):659-68.
180. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH, Whiteside JE. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. Journal of Affective disorders. 1999;56(1):75-81.
181. Dilsaver SC, Chen Y-W, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. The American journal of psychiatry. 1994.
182. Tomruk NB, Oral T. Elektrokonzulsif tedavinin klinik kullanımı: Bir gözden geçirme. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2007;8(4):302-9.
183. Eroğlu MZ, İçbay E, Tamam L. Bir üniversite hastanesi psikiyatri kliniğinde elektrokonzulsif tedavi uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri. Dicle Tıp Dergisi. 2012;39(3):371-6.
184. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. Science. 2013;339(6123):1092-5.
185. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Aronica E, Iyer AM, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. Nature medicine. 2010;16(4):413-9.
186. Kim JB, Lim CM, Yu YM, Lee JK. Induction and subcellular localization of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the postischemic rat brain. Journal of neuroscience research. 2008;86(5):1125-31.

187. Polyakova M, Schroeter ML, Elzinga B, Holiga S, Schoenknecht P, De Kloet E, et al. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature. *PloS one*. 2015;10(11):e0141564.
188. Locovei S, Bao L, Dahl G. Pannexin 1 in erythrocytes: function without a gap. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(20):7655-9.
189. Iglesias R, Dahl G, Qiu F, Spray DC, Scemes E. Pannexin 1: the molecular substrate of astrocyte “hemichannels”. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(21):7092-7.
190. Oruganty-Das A, Ng T, Udagawa T, Goh EL, Richter JD. Translational control of mitochondrial energy production mediates neuron morphogenesis. *Cell metabolism*. 2012;16(6):789-800.
191. Ni M, He J-G, Zhou H-Y, Lu X-J, Hu Y-L, Mao L, et al. Pannexin-1 channel dysfunction in the medial prefrontal cortex mediates depressive-like behaviors induced by chronic social defeat stress and administration of mefloquine in mice. *Neuropharmacology*. 2018;137:256-67.
192. Bargiotas P, Krenz A, Hormuzdi SG, Ridder DA, Herb A, Barakat W, et al. Pannexins in ischemia-induced neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(51):20772-7.
193. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos J. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2009;78(5):285-97.
194. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):1-16.

195. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduyn J, Klein HC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *Journal of leukocyte biology*. 2012;92(5):959-75.
196. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(3-4):326-31.
197. Sanjay TN, Shivakumar V, Subbanna M, Biradar SU, Muralidharan K, Venkatasubramanian G. Plasma interleukin-6 in remitted early bipolar I disorder and subjects at high-risk for bipolar disorder. 2017.
198. Karabulut S, Taşdemir İ, Akcan U, Küçükali Cİ, Tüzün E, Çakır S. Erken evre ve kronik bipolar bozukluk hastalarında inflamasyon ve nörodejenerasyon bulguları. *Türk Psikiyatri Derg*. 2019;30:75-81.
199. Aslan Ş. Tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda total antioksidan seviyesi (tas), total oksidan seviyesi (tos) ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ile ilaç etkisinin değerlendirilmesi. 2018.
200. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microscopy research and technique*. 2003;60(6):614-32.
201. Chuang D-M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Critical Reviews™ in Neurobiology*. 2004;16(1&2).

202. Kroksmark H, Vinberg M. Does S100B have a potential role in affective disorders? A literature review. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2018;72(7):462-70.
203. Rajewska-Rager¹ A, Pawlaczyk M. The role of S100B protein as a potential marker in affective disorder. *Psychiatr Pol*. 2016;50(4):849-57.
204. Schroeter ML, Steiner J, Schönknecht P, Mueller K. Further evidence for a role of S100B in mood disorders: a human gene expression mega-analysis. *Journal of psychiatric research*. 2014;53:84-6.
205. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*. 2003;47(2):61-5.
206. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(3):697-702.
207. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(1):283-5.
208. Kılıçarslan T. Bipolar bozukluk hastaları ve etkilenmemiş birinci derece yakınlarında optik koherens tomografi bulgularının oksidatif stres parametreleri ile ilişkisi/The relation of optical coherence tomography findings with oxidative stress parameters in bipolar disorder patients and unaffected first-degree relatives: Bezmialem Vakıf University; 2020.

209. Möller H-J. Is lithium still the gold standard in the treatment of bipolar disorders? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2003;253(3):113.
210. Kesebir S, Akdenik F, Vahip S. Lityum zehirlenmesine bağlı koreatetoz: Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;12(4):315-9.
211. Bond SR, Naus CC. The pannexins: past and present. *Frontiers in physiology*. 2014;5:58.
212. Dubovsky SL, Christiano J, Daniell LC, Franks RD, Murphy J, Adler L, et al. Increased platelet intracellular calcium concentration in patients with bipolar affective disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1989;46(7):632-8.
213. Dubovsky S, Franks R. Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and an hypothesis. *Biological psychiatry*. 1983;18(7):781-97.
214. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar disorders*. 2002;4(6):357-65.
215. Hokin LE, Dixon JF, Los GV. A novel action of lithium: stimulation of glutamate release and inositol 1, 4, 5 trisphosphate accumulation via activation of the N-methyl D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. *Advances in enzyme regulation*. 1996;36:229-44.
216. Valvassori SS, Tonin PT, Varela RB, Carvalho AF, Mariot E, Amboni RT, et al. Lithium modulates the production of peripheral and cerebral cytokines in an animal model of mania induced by dextroamphetamine. *Bipolar disorders*. 2015;17(5):507-17.

217. Üstdal MK, Haspaylan H, Saraymen R, Kılıç E. Lityum tedavisi gören ve görmeyen bipolar affektif bozukluk tanısı konulmuş hastaların eritrositlerinde süperoksit dismutaz ve katalaz düzeylerinin incelenmesi. Sağlık bilimleri dergisi.13(1):16-20.
218. Prochnow N, Abdulazim A, Kurtenbach S, Wildförster V, Dvorianchikova G, Hanske J, et al. Correction: Pannexin1 Stabilizes Synaptic Plasticity and Is Needed for Learning. Plos one. 2013;8(1).



8.EKLER

8.1 Ek A: Etik Kurul Kararı

Uzerinde doküman numarası bulunmayan dokümanlar kontrolsüz dokümandır.



AKADEMİK KURUL KARARLARI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO	SAYFA SAYISI
10.01.2022	1	1	1/1

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu Prof. Dr. Mustafa ARI'nın başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararı almıştır.

KARAR 1 – Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan Araştırma Görevlisi Dr. Gözde DOĞAN DAĞTEKİN'in "Bipolar Bozukluk Hastalarında Serum Pannexin, IL-6, TNF Alfa, S100B ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmasının Anabilim Dalımız Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA danışmanlığında tez konusu olarak belirlenmesine ve durumun Dekanlık Makamına arzına oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa ARI
(Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. Bşk.)

Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA

8.2 EK B: FORMLAR

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ETİK KURULU
Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu
(Hasta)

Araştırmanın Konusu: Bipolar Bozukluk Hastaları, Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde Serum Pannexin 1, IL-6, TNF alfa, S100B ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Araştırmanın Amacı: Bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum pannexin 1, IL-6, TNF alfa, S100B, TAS, TOS düzeylerinin hastalıkla ilişkisini değerlendirerek, bipolar bozukluğun etyolojisine katkı sağlamak

Araştırmaya Katılma Süresi: 45 dakika

Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Hasta Sayısı: 80

Sayın Gönüllü;

‘Bipolar Bozukluk Hastaları, Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde Serum Pannexin 1, IL-6, TNF alfa, S100B ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi’ başlıklı münferit bilimsel araştırma projemize örnek sağlamak amacıyla rızanızla kanınızdan sarı kapaklı biyokimya tüpüne 8 mL kan örneği alınacaktır. Bu esnada size 30 soruluk sosyodemografik veri formu, 3 soruluk CGI, 11 soruluk YMRS, 17 soruluk HAM-D, 22 soruluk KİDÖ ölçekleri uygulanacak puanları kaydedilecektir. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Ek girişim yapılmayacaktır.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 8 mL (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alacağımız bu kandan, hastalığınızla ilişkili olan birtakım maddelerin düzeyi ölçülecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Ayrıca hastalığınız ile ilgili bazı testler (sorular sorularak) tarafımızca uygulanacaktır.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda tedavinizde bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza:
Yakınlığı:	
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
TANIK:	
Adı Soyadı: Görevi Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (HASTA YAKINI VE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARI İÇİN)

T.C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ETİK KURULU**

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

(Hasta Yakını)

(Sağlıklı Kontrol)

Araştırmanın Konusu: Bipolar Bozukluk Hastaları, Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde Serum Pannexin 1, IL-6, TNF alfa, S100B ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Araştırmanın Amacı: Bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum pannexin 1, IL-6, TNF alfa, S100B, TAS, TOS düzeylerinin hastalıkla ilişkisini değerlendirerek, bipolar bozukluğun etiyolojisine katkı sağlamak

Araştırmaya Katılma Süresi: 45 dakika

Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Hasta Sayısı: 80

Sayın Gönüllü;

‘Bipolar Bozukluk Hastaları, Birinci Derece Akrabaları ve Sağlıklı Kontrollerde Serum Pannexin 1, IL-6, TNF alfa, S100B ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi’’ başlıklı münferit bilimsel araştırma projemize örnek sağlamak amacıyla rızanızla kanınızdan sarı kapaklı biyokimya tüpüne 8 mL kan örneği alınacaktır. Bu esnada size 15 soruluk sosyodemografik veri formu uygulanacak puanları kaydedilecektir. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Ek girişim yapılmayacaktır.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 8 mL (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alacağımız bu kandan, hastalığınızla ilişkili olan bir takım maddelerin

düzeyi ölçülecektir. Bu aşamada başarısız olunduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Ayrıca hastalığınız ile ilgili bazı testler (sorular sorularak) tarafımızca uygulanacaktır.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza:
Yakınlığı:	
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
TANIK:	
Adı Soyadı: Görevi Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)

8.3 EK C: ANKET FORMU

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU (HASTA GRUP):

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri A.B.D Bipolar Bozukluk Sosyodemografik Veri Formu

1-Hastanın değerlendirilme tarihi: Dosya no:.....

2-Adı Soyadı :.....

3. Cinsiyeti: 1-Erkek 2-Kadın

4-Yaş:

5. Medeni durumu: 1-Bekar 2-Evli 3-Boşanmış 4-Dul

6. Mesleği: 1-Yok 2-Serbest meslek 3-Memur 4-işçi 5-Çiftçi

7-Adresi:

8-Telefon numarası (cep ve ev):

9- Eğitim düzeyi:

1-Eğitimsiz 2-İlk 3-Orta 3-Lise 4-Yüksekokul-Fakülte 5-Lisans üstü ve daha fazla

10- Sosyal desteği: 1-İyi 2- Orta 3-Zayıf

11-Hastalık süresi: 1- 0-1 yıl 2- 2-5 yıl 3- 6-10 yıl 4- 11-20 yıl 5- 21yıl ve üzeri

12-Kaç manik, kaç depresif kaç karma atak geçirmiş?

manik atak: 0- 0 atak 1- 1 atak 2- 2-5 atak 3- 6-10 atak. 4- 11 atak ve üzeri

depresif atak: 0- 0 atak 1- 1 atak 2- 2-5 atak 3- 6-10 atak. 4- 11 atak ve üzeri

13- Son geçirdiği epizod: (1) depresif (2) manik (3) karma (4) hipomanik

14- Mevsimsellik var mı?: 1. Evet 2.Hayır

15- Öyküde Hızlı döngülülük var mı?: 1. Evet 2.Hayır

16- Hasta kaç kez yatarak tedavi görmüş? 1-Hiç 2- 1-3 3- 3-6 4- 7 ve daha fazlası

17-Şuan kullandığı ilaçlar

.....

18- Lityum kullanıyor mu? 1-Evet 2-Hayır

Evitse kaç yıldır? 0- kullanmıyor 1- 0-1 yıl 2- 1-5 yıl 3- 5-10 yıl 4- 10 yıl ve üzeri

19- EKT öyküsü: 1-Var 2-Yok

20-Ek tıbbi hastalık öyküsü: 1-Evet 2-Hayır

Evetse ne(ler)dir?

21- Varsa kullanmakta olduğu bir başka farmakoterapi:

22-Kaç yıldır psikiyatrik tedavi görüyor, ilk kez hekime ne zaman gitmiş?

23-Komorbid psikiyatrik bozukluk var mı? Evetse ne? 1-Evet 2-Hayır

Evetse nelerdir?

0- yok 1- MR 2-Eksen2 3-Anksiyete 4-Madde kullanımı 5-Konversiyon

24- Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: 1-Evet 2-Hayır

25-Şuan kullandığı ilaçlar

.....

26- Suisid girişimi var mı? 1-Evet 2-Hayır

27- Ailede suisid öyküsü:

28- Sigara: 1-Evet 2-Hayır

30- CGI: HAM-D: YMRS: KIDÖ:

**SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU (HASTA YAKINI VE
SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARI İÇİN):**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri A.B.D Sosyodemografik Veri Formu

1-Hastanın değerlendirilme tarihi:

2-Adı Soyadı:

3. Cinsiyeti: 1-Erkek 2-Kadın

4-Yaş:

5. Medeni durumu: 1-Bekar 2-Evli 3-Boşanmış 4-Dul

6. Mesleği: 1-Yok 2-Serbest meslek 3-Memur 4-işçi 5-Çiftçi

7-Adresi:

8-Telefon numarası (cep ve ev):

9- Eğitim düzeyi: 1-Eğitimsiz 2-İlk. 3-Orta 3-Lise 4-Yüksekokul-Fakulte 5-
Lisans üstü ve daha fazla

10- Ek tıbbi hastalık öyküsü: 1-Evet 2-Hayır Evetse ne(ler)dir?:

11- Varsa kullanmakta olduğu bir başka farmakoterapi:

12- Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: 1-Evet 2-Hayır

13- Suisid girişimi var mı? 1-Evet 2-Hayır

14- Ailede suisid öyküsü:

15- Sigara: 1-Evet 2-Hayır

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI):

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D):

Hasta Adı Soyadı: Hekim Adı Soyadı:								
HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HAM-D)	1	2	3	4	5	6	7	8
1-DEPRESİF RUH HALİ 0= YOK 1= Bu duyguları ancak sorulduğunda gösteriyor 2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor 3= Bu duyguları sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor 4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ya da sözsüz belirtiyor								
2-SUÇLULUK DUYGUSU 0= Yok 1= Kendini suçlu bularak insanları üzdüğünü sanıyor. 2= Eski yaptıklarından ve hatalarından dolayı suçluluk hissediyor 3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk delüzyonları gösteriyor 4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor								
3-İNTİHAR 0= Yok 1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor 2= "Keşke ölmüş olsaydım" diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor 3= İntiharını düşünüyor ya da düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor. 4= İntihar girişiminde bulunmuş								
4-UYKUYA DALAMAMAK 0= Uykuya dalmakta herhangi bir güçlük çekmiyor 1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor 2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor								
5-GECE YARISI UYANMAK 0= Yok 1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor 2= Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalmak 2 puanla değerlendirilir.								
6-SABAH ERKEN UYANMAK 0= Sorun yok 1= Sabah erken uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor 2= Sabah erken uyanıp tekrardan uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor								

7-İŞ VE AKTİVİTELER 0= Herhangi bir sorun yok 1= Aktiviteleriyle, işiyle, ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor 2= Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir. 3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma: Hastane değerlendirmesinde eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine ayırmıyorsa 3 puan verin 4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa 4 puan ile değerlendirin.								
8-RETARDASYON 0= Normal konuşma ve düşünce 1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor 2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor 3= Görüşme yapmakta güçlük çekiliyor 4= Tam stupor								
9-AJİTASYON 0=Yok 1=Yerinde duramama 2=Eller, saçlar vb ile oynama 3=Ayakta dolaşma, sakin oturamama 4=Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme								
10-PSİŞİK ANKSİYETE 0= Güçlük yok 1= Subjektif gerilim ve irritabilite 2= Küçük şeylerden kaygı duyma 3= Yüzünden ve konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor 4= Korkularını daha sorulmadan anlatıyor								
11-SOMATİK ANKSİYETE 0= Yok 1= Hafif 2= Orta 3= Şiddetli 4= Çok şiddetli Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: GİS: ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. KVS:palpitasyon, baş ağrısı. Solunum:hiperventilasyon,iç çekme. Sık idrara çıkma, terleme								

12-SOMATİK SEMPTOMLAR-GİS 0= Yok 1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. GİS semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.								
13-SOMATİK SEMPTOMLAR-GENEL 0= Yok 1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi. 2= Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir								
14-GENİTAL SEMPTOMLAR (LİBİDO KAYBI, MENSTRÜEL BOZUKLUKLAR VS) 0= Yok 1= Hafif 2= Şiddetli								
15-HİPOKONDRIASİS 0= Yok 1= Evhamlılık 2= Sağlıkla ilgili evhamlar 3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb 4= Hipokondriak delüzyonlar								
16-ZAYIFLAMA /(A YA DA B'Yİ İŞARETLEYİNİZ) Anamneze göre değerlendirirken 0= Kilo kaybı yok 1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı 2= Kesin(hastaya göre) kilo kaybı B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde 0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı 1= Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı 2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı								
17-DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ 0= Hasta ve depresyonda olduğunu farkında 1= Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacıolduğuna bağlıyor 2= Hasta olduğunu kabul etmiyor								

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ:

İsim:

Tarih

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5) İritabilite

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapısı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

- 0. Yok, iş birliğine yatkın

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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

Toplam Puan:

KISA İŞLEVSELLİK DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (KİDÖ)

ÖZERKLİK 1. Evde sorumluluk üstlenme 2. Kendi başına yaşayabilme 3. Alışveriş yapabilme 4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik)	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
MESLEKİ İŞLEVSELLİK 5. Maaşlı bir işte çalışabilme 6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme 7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme 8. Mesleki kazanımlar elde etme 9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK 10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme 11. Akıldan hesap yapabilme 12. Bir problemi hakkıyla çözebilme 13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme 14. Yeni bilgiler öğrenebilme	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
MALİ KONULAR 15. Kendi parasını idare edebilme 16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
KİŞİLERARASI İLİŞKİLER 17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürebilme 18. Sosyal faaliyetlere katılabilme 19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme 20. Ailesiyle birlikte yaşama 21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması 22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürebilme	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)
BOŞ ZAMAN AKTİVİTELERİ 23. Egzersiz veya spor yapma 24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma	(0) (1) (2) (3) (0) (1) (2) (3)

9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■ yılının ağustos ayında öğretmen anne babanın 1. çocuğu olarak ■■■■■ ilçesinde dünyaya geldi. İlk ve orta öğretimini Kocatepe ilköğretim okulunda tamamladı. Lise eğitimini Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesinde tamamladı. 2011 yılında Konya Meram Tıp Fakültesinde tıp eğitimine başlayıp 2017 yılında mezun oldu. Mecburi hizmetini 2017-2018 yılları arasında Hatay 'ın Arsuz ilçesinde yaptı. 2018 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesinde Ruh Sağlığı ve Hastalıkları eğitimine başladı. Psikiyatri asistanlığı eğitimini 2022 yılında tamamladı. Şuan halen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmaktadır.