



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**TEDAVİYE YETERLİ YANIT VEREN VE YETERSİZ YANIT
VEREN BİPOLAR MANİK ATAK HASTALARININ hsCRP,
CEA, WBC DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Songül ÇATI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2016



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**TEDAVİYE YETERLİ YANIT VEREN VE YETERSİZ YANIT
VEREN BİPOLAR MANİK ATAĞI HASTALARININ hsCRP,
CEA, WBC DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. SONGÜL ÇATI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MAHMUT BULUT

DİYARBAKIR 2016

ÖNSÖZ

Bu çalışmada desteğini esirgemeyen ve değerli bilgileriyle yardımcı olan danışman hocam Doç. Dr. Mahmut Bulut'a, eğitimimde rolü olan bütün hocalarıma ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa Özkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarımın hasta yönlendirmedeki gösterdikleri hassasiyet ve destekleri benim için önemliydi. Kliniğimdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Ayrıca her zaman yanımda olan ailem, iyiki varsınız.

Dr. Songül Çati

Diyarbakır 2016

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızdaki amacımız poliklinikten veya yatarak takip edilen Bipolar bozukluğu olan hastalarda hastalık patolojisiyle ilgili olabileceğini düşündüğümüz serum hsCRP, CEA, WBC, lenfosit seviyeleri ile tedaviye yeterli yanıt veren ve vermeyen mani arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalına 2015 mayıs ile 2016 ağustos ayları arasında başvuran 18-65 yaşları arasında DSM- 5 ölçütlerine göre Bipolar bozukluk I tanısı almış ve tedavi gören 60 hasta ile 30 sağlıklı kontrol grubu aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hasta seçerken akut mani atağında olup en az 6-8 hafta tedavi alan hastalar değerlendirildi. Tedavi koşulu olarak da son aldığı ilaçlarının en az birinin duygudurum düzenleyicisi ve en az birinin antipsikotik ilaç olmasına dikkat edildi. 3 grup oluşturuldu. **Grup 1:** 30 sağlıklı gönüllü(kontrol grubu), **Grup 2:** manik atak tedaviye yeterli yanıt veren 30 hasta ve **Grup 3:** manik atak tedaviye yetersiz yanıt veren 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara; Onam Formu, Sosyodemografik Veri Formu, Young Mani Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI). Verilerin analizinde SPSS 18. 0 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların sosyodemografik verileri incelendiğinde yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim, yaşadığı yer, sigara kullanımı, tüm gruplarda birbirine yakın olduğu istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Tedaviye yetersiz yanıt veren hasta gruplarında alkol ve madde kullanım öyküsünün daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak ise anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Gruplar arasında çalışma durumu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Grup 3 hastalarında işlevselliğin bozulduğu saptanmıştır.

Gruplar arasında madde kullanım öyküsü, alkol kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.117$). Gruplar arasında sigara kullanımı grup 3 hastalarında anlamlı derecede yüksekti($p<0.05$).

Grup 1 kontrol grubu ve hasta grupları (Grup 2 ve Grup 3) arasında YMDÖ ortalama toplam puanı, HDDÖ ortalama toplam puanı, HADÖ ortalama toplam puanı,

KGİ-S ortalama puanı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Grup 3'te ölçek puanları daha yüksekti.

Her 3 grubun hastalarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması sonucu Grup3'te hsCRP, CEA, LENFOSİT değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$). Gruplar arası WBC değerleri karşılaştırıldığında Grup 3 WBC değerleri diğer 2 gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Yapılan karşılaştırmada WBC ile klinik ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır($p<0,05$).

CEA seviyeleri ile YMDÖ arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuçlar: Bu çalışmadaki verilere göre, bipolar bozukluk I tanısı olan hastaların tedaviye yetersiz yanıt veren manik atak ve tedaviye yeterli yanıt veren hastaların, sağlıklı kontrollerden daha şiddetli inflamasyonu olabilir. Nitekim çalışmamızdan çıkan sonuç Grup 2 ve Grup 3 hastalarında kontrol grubuna oranla hsCRP, CEA, WBC, Lenfosit değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak, sonuçları etkileyebilecek bir çok faktör olabilir ve bu çalışmadaki bulgular gelecekte yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar sözcükler: Bipolar Bozukluk, tedaviye yetersiz yanıt, ,inflamasyon

ABSTRACT

Aim: Our aim in this study is to investigate the relationship between serum hsCRP, CEA, WBC, lymphocyte levels and treatment response with or without adequate response in patients with bipolar disorder who were followed up at the outpatient clinic or inpatient clinic for disease pathology.

Material and Method: Dicle University Medical Faculty Hospital Psychiatry Department 60 patients who were diagnosed and treated for bipolar disorder I according to DSM-5 criteria between the ages of 18-65 between May 2015 and August 2016 were included in the study after receiving their informed consent from 30 healthy control groups. Patients were evaluated for acute mania at least 6-8 weeks of treatment. At the time of the treatment, at least one of the drugs he had recently received was noted as a mood stabilizer and at least one of them was an antipsychotic drug. 3 groups were formed.

Group 1: 30 healthy volunteers (control group), **Group 2:** 30 patients who responded adequately to manic epilepsy treatment, and **Group 3:** 30 patients with inadequate response to manic epilepsy. The disease; Attitude Form, Sociodemographic Data Form, Young Mania Assessment Scale, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Scale, Clinical Global Impression Scale (CGI). SPSS 18.0 statistical package program was used in the analysis of the data.

Results: When the sociodemographic data of the patients were examined, it was found that there was no statistically significant difference in terms of age, gender, marital status, education, place of residence, cigarette use, and similarity in all groups ($p > 0.05$). It was found that the alcohol and substance use narrative was more frequent in the patients with inadequate response and statistically not significant ($p > 0.05$). There was a statistically significant difference in working status between the groups ($p < 0.05$). It has been determined that your function is impaired in Group 3 patients.

There were no significant differences between the groups in terms of substance use history and alcohol use ($p = 0.117$). Smoking among the groups was significantly higher in group 3 patients ($p < 0.05$). There was a statistically significant difference between Group 1 control group and patient groups (Group 2 and Group 3) when

compared with the mean total score of HMCS, HAMER mean total score, HADS mean total score and CGI-S mean score ($p < 0.05$). In Group 3, the scale scores were higher.

Comparisons of hsCRP, CEA, WBC, and LENFOSITE values of 3 groups of patients were found to be higher in Group 3 with hsCRP, CEA, LENFOSITE values but no significant difference ($p > 0.05$). When the WBC values of the groups were compared, the Group 3 WBC values were higher than the other 2 groups at a statistically significant level ($p < 0.05$). There was a significant correlation between WBC and clinical scales ($p < 0.05$).

There was a positive correlation between CEA levels and YMRS.

Conclusions: According to this study, patients with bipolar disorder I may have more severe inflammation than healthy controls in patients who respond adequately to treatment of inadequately responding manic episodes and treatment. As a matter of fact, the results of our study showed that hsCRP, CEA, WBC, and Lymphocyte values were higher in Group 2 and Group 3 patients compared to the control group. However, there can be many factors that can affect the results and the findings in this study should be supported by future studies.

Key words: Bipolar Disorder, inadequate response to treatment, inflammation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Epidemiyoloji ve Eşlik Eden Bozukluklar	5
2.3. Sınıflandırma	5
2.4. Bipolar Bozukluk İçin DSM - 5 TR Atak Ölçütleri	6
2.4.1. Bipolar I Bozukluğu	6
2.4.2. Mani Dönemi	6
2.4.3. Hipomani Dönemi	7
2.4.4. Major Depresyon Dönemi	9
2.4.5. Bipolar II Bozukluk	11
2.4.6. Bipolar Bozuklukla İlişkili Belirleyiciler	13
2.5. Bipolar Bozukluk Spektrumu	20
2.6. Klinik Gidiş ve Sonlanım.....	21
2.7. Akut Dönem Tedavisi.....	22
2.7.1. Manik Dönem Tedavisi	22
2.7.2. Depresif Dönem Tedavisi	22
2.7.3. Karma İle Giden Özellikli İse Tedavi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Yürütülmesi	24
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri	25
3.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri	25
3.4. Veri Toplama Araçları	25

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	25
3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	26
3.4.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)	26
3.4.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)	26
3.4.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	26
3.5. Kan Ürünleri,Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması.....	27
3.5.1. High sensitive(yüksek duyarlıklı) (CRP) Ölçümü.....	27
3.5.2. Carsinoembrijenik Antijen(CEA) Ölçümü.....	28
3.5.3. Beyaz Kan Hücre(WBC), Lenfosit Ölçümü.....	28
4. BULGULAR	30
4.1. Çalışmaya Katılan Hasta Gruplarının Sosyodemografik Bulguları	30
4.2. Çalışmaya Katılan Hasta Gruplarının Psikiyatrik Özgeçmiş Bulguları	32
4.3. Hasta Gruplarının Kullandığı İlaçların Karşılaştırılması.....	32
4.4. Çalışmaya Katılan Hasta Gruplarının Ölçek Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması	33
4.5. Çalışmaya katılan grupların hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT Değerlerinin Karşılaştırılması.....	34
4.6. Çalışmaya Katılan Grup 1 İle Grup 3 Hasta Gruplarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin Karşılaştırılması	35
4.7. Çalışmaya Katılan Grup 1 İle Grup 2 Hasta Gruplarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT Değerlerinin Karşılaştırılması	36
4.8. Grup 3 İle Grup 2 Hasta Gruplarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin Karşılaştırılması.....	36
4.9. Lityum Kullanmayan Hasta Gruplarında ve Kontrol Grupunda hsCRP,CEA,WBC,Lenfosit Değerleri.....	37
4.10. Hasta ve Kontrol Gruplarının hsCRP, CEA, WBC, Lenfosit Değerleri İle Klinik Ölçekler Arasındaki İlişki.....	38
5.TARTIŞMA	39
5.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri.....	39
5.2. Tedaviye Yanıt Yeterli Veren İle Tedaviye Yetersiz Yanıt Veren Hasta Gruplarının Ölçek Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması	40
5.3. Grupların hsCRP Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....	41

5.4. Grupların CEA, WBC, LENFOSİT Seviyelerinin Değerlendirilmesi	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER	55
EK-1. Klinik Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam Formu	55
Ek-2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği	58
Ek-3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	60
Ek-4. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği	62
Ek-5. Klinik Global İzlem Ölçeği	63
Ek-6. İUB Hastaların Sosyodemografik Veri Formu	64
Ek-7. Etik Kurul Onayı	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya katılan hasta gruplarının sosyodemografik özellikleri.....	31
Tablo 2: Çalışmaya katılan hasta gruplarının psikiyatrik özgeçmişleri.....	32
Tablo 3: Çalışmaya katılan hasta gruplarının ölçek ortalama puanları.....	34
Tablo 4: Çalışmaya katılan grupların hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 5: Çalışmaya katılan grup1 ve grup3'ün hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 6: Çalışmaya katılan grup1 ve grup2'nin hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 7: Çalışmaya katılan grup2 ve grup3 hastalarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 8: Lityum kullanmayan hasta Gruplarında ve Kontrol Grubunda hsCRP, CEA, WBC, Lenfosit değerleri	37
Tablo 9: Kan parametreleriyle klinik ölçekler arasındaki ilişki	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı
KGI-S	: Klinik Global İzlem-Hastalığın Şiddeti
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Ölçeği
HADÖ	: Hamilton Anksiyete Ölçeği
YMDÖ	: Young Mani Değerlendirme Ölçeği
FDA	: Amerika Gıda Ve İlaç Cemiyeti (U. S.Food and Drug Administration)
AP	: Antipsikotik
BZD	: Benzodiyazepin
Li	: Lityum
HsCRP	: High sensitif C-reaktif protein
CEA	: Carsino embriyojenik antijen
WBC	: White blood cell
SSS	: Santral Sinir Sistemi
HMGB1	: High Mobility Group Box-1
KBB	: Kan Beyin Bariyeri

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bipolar bozukluk kronik, çoğu hastada depresyon ve mani veya hipomani ataklarıyla seyreden bir karakterdedir (1). Bipolar I bozukluk diyebilmek için en az 1 manik atak geçirilmesi gereklidir. Yaşam boyu prevalansın bipolar I için %1,0, bipolar II için %1,1 bipolar bozukluk ve major depresif dönem olmadan tekrarlayan hipomani ve hipomani ölçütlerini tam doldurmayan hipomani semptomları olarak tanımlanan bipolar spektrum bozuklukları için %2,4 olduğu belirtilmiştir (2). Bipolar bozukluk genellikle 18-20'li yaşlar gibi erken yaşta başladığı gibi küçük bir grup hastada ise 50'li yaşlarda başlayabilmektedir (3). Tedaviye yetersiz yanıt Bipolar bozuklukta farklı klinik durumlar için oldukça değişkendir. Hem Bipolar bozukluk tip I ve hem de tip II için tanımlanabilir. İki farklı gruptan ilacın yeterli doz ve sürede hastalığın özgül atağı için kullanıldığı halde hem klinik olarak hem de psikometrik ölçekler bakımından yeterli iyileşme elde edilememesi olarak kabul edilebilir (4).

Birçok çalışmada, daha önce yapılan iki ya da üç tedavi girişimine yeterli yanıt alınmaması, direnç için eşik değer olarak kabul edilmektedir. (5). Günümüzde tedaviye direnç konusunda en güncel tanımlama Uluslararası Bipolar Bozukluklar Derneği (ISBD) tarafından yapılmıştır. Tedaviye yanıt sendromal ve semptomatik (derecelendirme ölçütlerine dayalı) olmak üzere ikiye ayrılarak değerlendirilmektedir (6).

Akut mani: 6-8 hafta tedavi süresine rağmen Young Mani Derecelendirme Ölçeği skorlarında (YMDÖ) yeterli azalmanın olmaması ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) skorlarında 6 ve üzerinde puan artışı olması,

İdame dönemi: 1 yıl tedavi süresine rağmen atak sıklığında değişiklik olmaması, HAM-D puanlarının 6'nın üzerinde, YMRS'nin 7'nin üzerinde olması (6). Perlis ve arkadaşlarına göre, Bipolar bozuklukta tedavi direnci oldukça yaygındır; optimal idame tedavisi altında bile, belirtileri düzelmiş (remisyon) hastaların yaklaşık yarısında yineleme (rekürrens) görülecektir. Yineleme, kalıntı belirtilerin varlığı ile ilişkili bulunmuştur ve tedavide rezidüel belirtileri hedef almanın, yineleme oranını düşürmede bir fırsat sağlayabileceği vurgulanmıştır (5). Erken başlangıç, ileri yaş, ara dönemde kalıntı belirtiler, ruhsal bozukluk ek tanısı, 10'dan fazla mani dönemi, karma dönemler, uzun depresif dönemler hızlı

döngülülük gidişatı olumsuz etkileyip tedaviden yeterince yanıt alınmasını olumsuz etkileyen faktörlerdir (7). Bu faktörler tedaviye direnci öngörür ancak tedaviye direnci öngörebilecek biyokimyasal markır henüz bulunmamaktadır.

Tedaviye yeterli yanıt vermeyen bipolar hastalarda altta yatan başka mekanizmaların olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda, duygudurum bozukluklarında immün ve inflamatuvar süreçlerin rollerine artan bir ilgi vardır. C-reaktif protein(CRP), kana ilk salgılanılan klasik akut faz reaktanı olup, enfeksiyon ve yaralanma durumların 10,000 katına kadar çıkabilir. Bu protein, genel akut faz yanıtının direk ve kantitatif bir ölçümüdür (8). CRP , karaciğerde üretilip kana salınan ve enflamasyon sürecinde merkezi bir rol oynayan pentamerik bir proteindir. Kanda C-reaktif protein ölçümü, enfeksiyon veya diğer inflamatuvar ajanların neden olduğu kronik enflamasyonu belirlemede güvenilir parametredir. Artmış C-reaktif protein seviyeleri kronik enfeksiyon ve inflamatuvar durumlarla birlikte aynı zamanda artmış inflamatuvar kardiyovasküler hastalık riski ile de ilişkilidir. CRP koroner arter hastalığı risk faktörü olarak bildirilmiştir (9). Mani hastalarının koroner arter hastalığı açısından artmış risk altında olma ihtimali, yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. CRP; IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktöre yanıt olarak karaciğerde üretilir. Protein düzeyleri, doku hasarı veya incinmesinden 4-6 saat sonra artmaya başlar, her 8-9 saatte ikiye katlanır ve 24-48 saat içinde bir kaç yüz katına çıkabilir(uyarana, olaya bağlı olarak). Serum CRP seviyeleri, akut faz yanıtı sürdüğü sürece yüksek seyreder ve ancak normal doku yapısı ve fonksiyonu sağlandığında eski seviyesine döner. Bu yüzden sistemik inflamasyonun bir markırı olarak kabul edilir (10). Genetik faktörlere ek olarak, enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler de hastalık etyoloji ve patogenezine potansiyel katkı sağlayıcı faktörler olarak tanımlanmıştır (11). Bilhassa, önceki çalışmalarda bipolar hastalığın immünolojik aktivasyonla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (12,13).

Wadee et al (2002), akut manik hastalarda hsCRP'nin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu bulmuş, ancak bu çalışmalarda akut mani fazında olmayan bipolar hastaları içermemektedir. Wadee ve ark. (14) manik hastalarda hsCRP seviyelerini kapsayan hümorale immüniteyi araştırmış ve bipolar gruplarda kontrollere oranla daha yüksek hsCRP seviyeleri bulmuştur. Ancak sonuçlar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Dickerson ve ark. (15), stabil

seyreden Bipolar bozukluk hastalarıyla çalışmış ve manik semptomlar ile CRP seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. Bugüne kadar, depresif episodlar ve CRP elevasyonu arasında açık bir ilişki gösterilemediği için, özellikle manik episodlarda daha yoğun bir inflamatuvar sistem aktivasyonu olabileceği düşünülmektedir. CRP'nin neden depresif veya ötimide değil manide yükseldiği henüz bilinmemektedir (16).

Karsinoembriyjenik antijen (CEA) onkofetal bir protein olup moleküler ağırlığı 180 kDa'dır. Adenokarsinomlarda ve özellikle kolorektal kanserde tümör markırı olarak kullanılır (16). CEA'nın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir, ancak önceki çalışmalar CEA'nın monosit ve makrofajları uyararak endotelial adhezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetiklediğini bildirmiştir (17). Bilhassa, önceki çalışmalar bipolar hastalığın immünolojik aktivasyonla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (18). İnflamatuvar süreçlerin Bipolar bozukluk etyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ek olarak, CEA'nın ve WBC'nin de proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı düşünülmektedir. Bu yüzden, CEA, hsCRP, WBC seviyelerindeki değişimin Bipolar Bozuklukta inflamatuvar bir marker olarak kullanılabilceğini düşündük. Bu alanda yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, bipolar hastalıkta hastalık patolojisiyle ilgili olabileceğini düşündüğümüz serum hsCRP, CEA, WBC, lenfosit seviyeleri ile tedaviye yeterli yanıt veren ve vermeyen mani arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Bipolar bozukluk tekrarlayan depresif, manik ya da karma ataklarla giden ve bu ataklar arasında kişinin sağlıklı duyguduruma dönebildiği (ötimi) bir duygudurum bozukluğunu tanımlar (19). Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %0.4 - 1.6 arasındadır. Bipolar spektrum olarak ele alındığında, prevalans %5'i geçmektedir (20). Hastaların % 20-30'unda ilk dönem 21 yaşından önce ortaya çıkarken, 50 yaşından sonra başlayan olgular % 10 olarak bildirilmektedir (21). Bipolar bozukluk tanımlı hastalarda hastalık başlangıç yaşı %50-60 oranında 18, %13-28 oranında 13 yaşından önce olmaktadır (2) Sıklıkla 20 yaşından önce ve depresyon atağı ile başladığı bilinmektedir. Tedavi edilmemiş depresif dönemlerin 6 – 13 ay, manik dönemlerin ise yaklaşık olarak 3 ay sürdüğü ifade edilmektedir (22). Bipolar bozukluk Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tüm hastalıklar ele alındığında kalıcı yeti yitimine neden olan hastalıklar içinde ilk 10 sırada, hatta altıncı sıradaki rahatsızlık olarak tanımlanan bir psikiyatrik bozukluktur (23).

2.1. Tarihçe

Hipokrat'ın MÖ.400 yılında mani ve melankoliyi tanımlaması, duygudurum bozukluklarının tanımlanması açısından başlangıç olmuştur. MS I.yüzyılda Soranus , yükselmiş duygudurumu ile melankolinin birbiriyle ilişkili olduğunu bildirmiş, mani ve melankoliyi ataklar halinde seyreden tek bir hastalık olarak tanımlamıştır (24). 1854 yılında iki Fransız doktor Falret ve Baillarger birbirini izleyen mani ve depresyon ataklarının tek bir bozukluk olduğunu belirtmek üzere “döngülü ruh hastalığı” ve “çifte biçimli ruh hastalığı” tanımlarını kullanmışlardır. Emil Kraepelin, duygudurum bozukluklarının bir spektrum olduğunu ileri sürerek, Psikiyatri Ders Kitabı'nda manik ve depresif durumları tek hastalık altında toplamıştır (24). 1854 yılında Jules Falret, hastalığın periyodik olarak tekrarladığını gözlemlemiş ve bazı psikotik hastaların diğerlerinden farklı olarak kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini belirleyerek bu hastalıklara “Folie Circulaire” adını vermiştir (25).

2.2. Epidemiyoloji ve Eşlik Eden Bozukluklar

ABD’de yapılan Epidemiological Catchment Area (ECA) çalışmasında iki uçlu bozuklukların yaşam boyu yaygınlığı %1.5 oranında bulunurken, Avrupa ülkelerinde yapılan ESEMED (The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) çalışmasında bu oran %1.0 olarak bulunmuştur (26). Yeni sınıflandırmada Amerika ve Avrupa’da İUB hastalarının %60’ı depresyon baskın Bipolar, %40’ı ise mani baskın Bipolar bozukluktur (6).

Bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarında, bipolar bozukluk tanı riskinin %9 olduğu bildirilmiştir (27). Normal popülasyonda ise bu oran çok daha düşüktür (%0,4-1,6). Hem anne hem de babada bipolar bozukluk varsa çocuklarında duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı %50-75 arasındadır (28).

Yaşam boyu görülebilecek ruhsal ektanılar arasında; anksiyete bozuklukları, alkol madde kullanım bozuklukları, yeme bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve kişilik bozuklukları sayılabilir. Bipolar bozukluk hastaların hayatları boyu % 66’sında bir diğer eksen I bozukluğun eşlik etme ihtimali bulunmaktadır. En sık görülen ruhsal ek tanılar anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluklarıdır. Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık yarısında farklı anksiyete bozuklukları bulunmaktadır. Bipolar bozuklukla birlikte görülme sıklığına göre ilk sırada panik bozukluğu ardından sırasıyla basit ve sosyal fobiler, travma sonrası stres bozukluğu gelmektedir (29).

2.3. Sınıflandırma

2013 yılında yayınlanan DSM- 5(*Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders*) sınıflandırmasında çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Bipolar bozukluk I, Bipolar bozukluk II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan Bipolar bozukluk yer almış ve son hastalık şiddetine göre (hafif, orta, ağır) ve klinik özelliklerine göre; bunaltılı, karma özellikli, atipik özellikli, duygudurumla uyumlu ya da uyumsuz psikotik özellikli, katatoni, peripartum başlangıçlı, mevsimsel örüntülü şeklinde belirleyiciler tanımlanmıştır. Manik dönemlerde, öfori, uyku ihtiyacında azalma, grandiyozite ve psikomotor hızlanma gibi belirtiler görülmektedir. DSM- 5’e göre manik atak tanısı için semptomların en az bir hafta devam etmesi ve

işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olması gerekmektedir. Hastaneye yatış gerektirecek kadar şiddetli durumlarda süre şart aranmadan tanı konulabilir. Hastalık tipik olarak ergenlik veya 20-30'lu yaşlarda başlamaktadır. Bipolar II bozukluğu; bir ya da daha fazla majör depresif epizodun yanı sıra en az 1 hipomanik atak olmasıyla belirlidir. Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk; tanımlı olan herhangi bir özgül bipolar bozukluk türlerinden herhangi birinin tanı özelliklerini karşılamayan bipolar bozukluk özellikleri gösteren durumları belirlemek için tanımlanmıştır (30).

2.4. Bipolar Bozukluklar İçin DSM - 5 TR Atak Ölçütleri

2.4.1. Bipolar I Bozukluğu

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda "Mani Dönemi" başlığının altında yer alan A-D tanı ölçütleri)

B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu bozuklukta daha iyi açıklanamaz.

2.4.2. Mani Dönemi

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 çoğu) (çabuk kızan bir 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 düşüncelerin 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, iste ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kıskırma (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 psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun 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 mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla iki uçlu 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 mani dönemi geçirilmiş olması gerekir (30).

2.4.3. Hipomani Dönemi

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

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

bir duygudurum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur:

1- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2- Uyku gereksiniminde azalma (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 düşüncelerin 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, iste ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (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. Bu dönem, kişinin belirsiz olduğu zamanlarda olduğundan daha çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarının 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 kışkırtma belirtileri) bir hipomani

dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de bipolar bozukluğa yatkınlığının bir göstergesi olarak görülmelidir (30).

2.4.4. Major Depresyon Dönemi

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 duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1- Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya da kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da 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.

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

5- Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (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 (sanrısız 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 major depresyon dönemi oluşturur. İki uçlu I bozukluğunda major depresyon dönemleri sık görülür ancak iki uçlu I bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Not: Önemli bir kayıp (örn. yas, parasal çöküntü, doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan kayba göre uygun bulunabilirse de, önemli bir kayba olağan tepkinin yanı sıra major depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçütlere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir (30).

Kodlarken ve Yazarken İzlenecek Yol

Tam olmayan yatışma gösteren: Bir önceki mani, hipomani ya da depresyon döneminin belirtileri vardır, ancak tanı ölçütleri tam karşılanmamaktadır ya da böyle bir dönemin bitmesinden sonra mani, hipomani ya da major depresyon döneminin belirgin belirtilerinin olmadığı iki aydan daha kısa bir süre vardır.

Tan yatışma gösteren: Son iki ay içinde, bu bozukluğun belirgin belirti ve bulguları yoktur.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz: Ağırlık tanı ölçütü, belirti sayısına, bu belirtilerin ağırlığına ve işlevsel yetiyitiminin derecesine bağlıdır.

Ağır olmayan: Belirtileri, varsa bile çok azdır ve ancak tanı ölçütlerinin karşılayacak sayıdadır, yoğunluğu açısından belirtiler sıkıntı verici bir düzeydedir

ancak belirtilerin üstesinden gelinebilir ve bu belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte çok az bir bozulmaya neden olur.

Orta derecede: Belirtilerin sayısı, yoğunluğu ve/ya da işlevsellikte bozulma "ağır olmayan"la "ağır" arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Belirtilerin sayısı, tanı konması için gerekenden daha çoktur, yoğunluk açısından belirtiler çok sıkıntı verici bir düzeydedir ve belirtilerin üstesinden gelinebilir, belirtiler toplumsal ve işle ilgili işlevselliği belirgin olarak bozmaktadır.

İki uçlu I bozukluğu, o sıradaki ya da en son dönemin türü, ağırlık/psikoz/yatışma belirleyicilerinden sonra o sıradaki ya da en son dönem için uygulanabilecek bütün belirleyiciler belirtilir:

- Bunaltılı sıkıntılı
- Karma özellikler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankoli özellikler gösteren
- Atipik özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumsuz psikoz özellikler gösteren
- Katatoni ile giden
- Peripartum başlayan
- Mevsimsel özellik gösteren

2.4.5. Bipolar II Bozukluk

Bipolar II bozukluk tanısı koyabilmek için, o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan major depresyon dönemi için aşağıdaki tanı ölçütlerini karşılanmış olması gerekir:

Bipolar II Bozukluğu

A. En az hipomani dönemi için (yukarıda "Hipomani Dönemi" başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) en az bir major depresyon dönemi için (yukarıda "Major Depresyon Dönemi" başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve major depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülmezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur

O sırada ya da geçmişte ortaya çıkan dönem belirtilmelidir:

- Hipomani

- Depresyon

Belirtiniz:

- Bunaltılı sıkıntılı

- Karma özellikler gösteren

- Hızlı döngülü

- Melankoli özellikler gösteren

- Atipik özellikleri gösteren

- Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren

- Duygudurumla uyumsuz psikoz özellikler gösteren

- Katatoni ile giden

- Peripartum başlayan

- Mevsimsel özellik gösteren

Kodlarken ve Yazarken İzlenecek Yol

Tam olmayan yatışma gösteren: Bir önceki mani, hipomani ya da depresyon döneminin belirtileri vardır, ancak tanı ölçütleri tam karşılanmamaktadır ya da böyle bir dönemin bitmesinden sonra mani, hipomani ya da major depresyon döneminin belirgin belirtilerinin olmadığı iki aydan daha kısa bir süre vardır.

Tan yatışma gösteren: Son iki ay içinde, bu bozukluğun belirgin belirti ve bulguları yoktur.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz: Ağırlık tanı ölçütü, belirti sayısına, bu belirtilerin ağırlığına ve işlevsel yetiyitiminin derecesine bağlıdır.

Ağır olmayan: Belirtileri, varsa bile çok azdır ve ancak tanı ölçütlerinin karşılayacak sayıdadır, yoğunluğu açısından belirtiler sıkıntı verici bir düzeydedir ancak belirtilerin üstesinden gelinebilir ve bu belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte çok az bir bozulmaya neden olur.

Orta derecede: Belirtilerin sayısı, yoğunluğu ve/ya da işlevsellikte bozulma "ağır olmayan"la "ağır" arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Belirtilerin sayısı, tanı konması için gerekenden daha çoktur, yoğunluk açısından belirtiler çok sıkıntı verici bir düzeydedir ve belirtilerin üstesinden gelinemez, belirtiler toplumsal ve işle ilgili işlevselliği belirgin olarak bozmaktadır (30).

2.4.6. Bipolar Bozuklukla İlişkili Belirleyiciler

Varsa belirtiniz:

Bunaltılı sıkıntı: O sıradaki ya da en son mani, hipomani ya da depresyon döneminin çoğu günü boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin varlığı:

- 1- Bunalma ya da gerginlik duyma
- 2- Hiçbir biçimde dinginlik sağlayamama (olağandışı bir huzursuzluk duyma)
- 3- Kaygılarından ötürü odaklanmakta güçlük çekme,
- 4- Kötü bir şey olacağından korkma
- 5- Kontrolünü yitirecekmiş gibi olma.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: İki belirti

Orta derecede: Üç belirti

Orta derecede-ağır: Dört ya da beş belirti

Ağır: Devinsel kıskırma (motor ajitasyon) ile birlikte dört ya da beş belirti.

Not: Hem birinci basamak sağlık kuruluşlarında, hem de ruh sağlığı kuruluşlarında, hem de iki uçlu bozukluğın, hem de major depresyon bozukluğunun belirgin bir özelliğinin bunaltı sıkıntı olması durumu olduğu bildirilmektedir. Yüksek bunaltı düzeyi, intihar olasılığının artmasına, hastalığın daha uzun sürmesine ve tedaviye yanıt alınmama olasılığının yükselmesine yol açmaktadır. Sonuç olarak, tedaviyi tasarlarırken ve tedaviye alınan yanıtı izlerken, bunaltı içinde sıkıntı

düzeşinin varlığını ve ağırlık düzeyini doğru olarak belirlemek klinik açıdan yarar sağlar (30).

Karma özellikler gösteren: Karma özellikler gösteren belirleyicisi, bipolar I ya da bipolar II bozukluğunda, o sıradaki mani, hipomani ya da depresyon dönemine uygulanabilir.

Mani ya da hipomani dönemi, karma özellikler gösteren:

A. Mani dönemi ya da hipomani dönemi tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki ya da en son mani ya da hipomani döneminin çoğu gününde aşağıdaki belirtilerden en az üçü vardır:

1- Belirgin disfori ya da çökkün duygudurum, bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür ya da kendini boşlukta hisseder) ya da bu durum başkalarının gözlenir (örn. ağlamaklı görünür).

2- Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide azalma ya da bunlardan zevk alamama (öznel anlatıma göre ya da gözlemlle belirlenir).

3- Neredeyse her gün, psikodeviinsel yavaşlama (başkalarının gözlenebilir; yalnızca, öznel, yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

4- Bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

5- Değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

6- 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- Karma belirtiler başkalarının da gözlenir ve kişinin olağan davranışlarında değişiklik vardır.

C- Belirtileri, hem mani, hem de depresyon için, dönem tanı ölçütlerinin eş zamanlı olarak tam karşılayan kişilerde tanı, maniyeye bağlı işlevsellikte bozulma ve klinik ağırlığı nedeniyle, mani dönemi, karma özellikler gösteren olmalıdır.

D- Karma belirtiler, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, ilaç ya da başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Depresyon dönemi, karma özellikler gösteren:

A: Major depresyon dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki ya da en son depresyon döneminin çoğu gününde aşağıdaki mani/hipomani belirtilerinden en az üçü vardır:

1- Kabarmış, taşkın duygudurum.

2- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

4- Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5- İçsel güçte ya da amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda).

6- Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

7- Uyku gereksinimde azalma (örn. her zamankinden daha az bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar; uykusuzluk çekmenin tersine).

B- Karma belirtiler başkalarınca da gözlenebilir ve kişinin olağan davranışlarında bir değişiklik vardır.

C- Belirtileri, hem mani, hem de depresyon için, dönem tanı ölçütlerini eş zamanlı olarak tam karşılayan kişilerde tanı, mani dönemi, karma özellikler gösteren olmalıdır.

D- Karma belirtiler, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç ya da başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Major depresyon dönemine eşlik eden karma özelliklerin, bipolar I ya da bipolar II bozukluğunun gelişme olasılığının yüksek olduğunu gösteren bir etken olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, tedaviyi tasarlarken ve tedaviye alınan yanıtı izlerken, bu belirleyicinin varlığını belirtmek klinik açıdan yarar sağlar (30).

Hızlı döngülü (bipolar I ya da bipolar II bozukluğuna uygulanabilir): Son 12 ay içinde, mani, hipomani ya da major depresyon dönemi için tanı ölçütlerinin karşılayan, en az dört duygudurum döneminin varlığı.

Not: Dönemler, en az iki ay süren, tam olamayan ya da tam yatışmalarla ya da karşı uçta bir döneme geçmeyle (örn. major depresyon döneminden mani dönemine) birbirlerinden ayrılır.

Not: Hızlı döngülü bipolar bozukluğun başlıca özelliği, son 12 ay içinde, en az dört duygudurum döneminin ortaya çıkmasıdır. Bu dönemler herhangi bir birliktelik biçimde ya da herhangi bir sırada ortaya çıkabilir. Bu dönemler, major depresyon, mani ya da hipomani dönemi için hem süre, hem de belirti sayısı tanı ölçütlerinin karşılamalı veya tam bir yatışma dönemi ya da karşı uçta bir döneme geçme ile birbirlerinden ayrılmalıdır. Mani ve hipomani dönemleri aynı uçta sayılır. Daha büyük bir sıklıkla ortaya çıkıyor olmaları gerçeğinin dışında, hızlı döngülü bir örüntüde ortaya çıkan dönemler, hızlı döngülü olmayan bir örüntüde ortaya çıkan dönemlerden değişik değildir. Hızlı döngülü örüntüde ortaya çıkan dönemler olarak sayılabilecek duygudurum dönemleri tanımlanırken, bir maddenin (örn. kokain, kortikosteroidler) ya da başka bir sağlık durumunun doğrudan neden olduğu dönemler dışarıda tutulur (30).

Melankoli özellikleri gösteren:

A. O sıradaki dönemin en ağır evresinde aşağıdakilerden en az biri vardır:

1- Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklerden zevk alamama.

2- Genelde zevk verebilecek uyaranlara tepkisiz kalma (iyi bir şey olduğunda, geçici olarak bile olsa, kendini çok daha iyi hissetmez).

B. Aşağıdakilerden üçü (ya da daha çoğu)

1- Derin bir bunalım, umutsuzluk ve/ya da somurtkanlık ya da duygusal boşluk yaşama olarak adlandırılabilen bir duygudurum ile belirli, değişik nitelikte bir çökkün duygudurum.

2- Depresyon, sürekli olarak sabahları daha kötüdür.

3- Sabah erken uyanma (her zamanki uyanma saatinden en az iki saat önce).

4- Belirgin bir psikodevinsel kışkırtma (psikomotor ajitasyon) ya da yavaşlama.

5- Yeme isteğinde belirgin azalma ya da kilo verme.

6- Aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.

Not: Dönemin en ağır evresinde bu özellikler varsa, "melankoli özellikleri gösteren" belirleyicisi kullanılır. Zevk alabilme yeterliği, yalnızca azalmış değil, neredeyse tam olarak ortadan kalkmıştır. Duygudurumda tepkiselliğin olmadığını değerlendirmek için yol gösterici bir kılavuz, çok istedik olayların bile duygudurumda belirgin bir açılmaya neden olmamasıdır. Duygudurum ya hiç açılmaz ya da ancak bir ölçüde açılır (örn. bir kezde, ancak birkaç dakika süreyle, olağan düzeyinin %20-40'ı oranına dek). "Melankoli özellikler gösteren" belirleyicisine özgü duygudurumun "değişik niteliği" vardır, melankoli özellikleri göstermeyen depresyon dönemi sırasında görülen duygudurumdan nitelik olarak çok farklıdır. Yalnızca daha ağır, daha uzun süreli ya da ortada bir neden yokken ortaya çıktı olarak tanımlanan çökkün duygudurum değişik bir nitelik olarak sayılamaz. Psikodevinsel değişiklikler neredeyse her zaman bulunur ve başkalarınca gözlenebilir. Aynı kişide, değişik zamanlarda ortaya çıkan dönemlerde, melankoliklerinin yinleme eğilimi oldukça düşüktür. Ayakta tedavi gören hastalardan çok yatarak tedavi gören hastalarda görülür; ağır olmayan major depresyon dönemlerinde, ağır dönemlere göre daha az görülür ve daha çok psikoz özellikleri gösterenlerde ortaya çıkma eğilimi gösterir (30).

Değişik tür (atipik) özellikler gösteren: O sıradaki ya da en son major depresyon döneminin çoğu gününde aşağıdaki özellikler baskın olduğunda bu belirleyici kullanılabilir:

A. Duygudurumda tepkisellik (gerçek ya da gerçek olabilecek olaylar karşısında duygudurum açılır).

B. Aşağıdaki özelliklerden ikisi (ya da daha çoğu)

1- Belirgin kilo alımı ya da yeme isteğinde artma

2- Çok uyku uyuma (hipersomni)

3- Kurşun paralizi (kolları ve bacakları, ağırlaşmış, kurşun gibi duyumsama).

4- Belirgin bir toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmayla sonuçlanan, uzun süreli, başkalarından kabul görmeme duyarlılığı (duygudurum bozukluğu dönemleriyle sınırlı değildir).

C. Aynı dönemde, "melankoli özellikler gösteren" ya da "katatoni ile giden" belirleyicileri için tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

Not: "Atipik depresyon"un tarihsel bir önemi vardır (değişik tür, ayakta tedavi gören hastalara seyrek olarak depresyon tanısının konduğu ve ergenlere ya da genç erişkinlere neredeyse hiç böyle bir tanının konmadığı zamanlarda bir ölçü olarak kabul edilen depresyonun, "endojen" , kışkırmayla giden alışlageldik görünümlere ters düşer) ve bugün, sık görülmeyen bir durum ya da adının çağrıştırdığından değişik olarak, olağandışı bir klinik görünüm gibi görülmemektedir. Duygudurum tepkiselliği, olumlu olaylarla karşılaştığında sevinebilme yeterlidir (örn. çocukların gelmesi, başkalarının övmesi). Dış koşullar iyi olursa, duygudurum uzun süreli olarak bile ötimi (üzüntülü olmama) durumunda kalabilir. Yeme isteğinde artma, açıkça daha çok yemek yeme ya da kilo alma ile kendini belli edebilir. Çok uyuma (hipersomni), gün içinde, toplamda en az 10 saati geçen (ya da depresyonda olunmadığı döneme göre en az iki saat daha uzun olan) gündüz uykularını ya da gece uykusunun uzamasını kapsayabilir. Kurşun paralizi, genellikle kollarda ya da bacaklarda ortaya çıkan, ağırlaşmış, kurşun gibi ya da üzerinde büyük bir yük binmiş gibi bir duyum olarak tanımlanır. Bu duyum, günde en az bir saat, ancak çoğu zaman, bir başladığında saatlerce sürer. Başkalarından kabul görmemeyle ilgili aşırı duyarlılık, diğer değişik tür özelliklerinden ayrı olarak, erken yaşlarda başlayan ve erişkinlik yıllarınca süren bir kişilik özelliğidir. Kabul görmemeyle ilgili duyarlılık, kişi depresyodayken de, depresyonda değilken de ortaya çıkar, ancak yine de depresyon dönemleri sırasında alevlenebilir (30).

Psikoz özellikler gösteren: Dönemin herhangi bir zamanında sanrılar ya da varsanılar vardır. Psikoz özellikleri varsa, bunların duygudurumla uyumlu ya da uyumlu olamadığını belirtiniz.

Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren: Mani dönemleri sırasında bütün sanrılarının ve varsanıların içeriği, büyüklük, incinemezlik gibi özgül mani konularıyla tutarlılık gösterir, ancak özellikle kişinin yeterlikleri, becerileri gibi konularda başkalarının kuşkusu olduğu zaman, kuşkuculuk ya da paranoya gibi konuları da kapsayabilir.

Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikler gösteren: Sanrılarının ve varsanıların içeriği, yukarıda tanımlanan uç dönem konularıyla tutarlılık göstermez ya da duygudurumla uyumlu ve duygudurumla uyumlu olmayan konuların karışımıdır.

Katatoni ile giden: Dönemin büyük bir kesiminde katatoni özellikleri bulunursa mani ya da depresyon dönemi için bu belirleyici kullanılır.

A. Klinik görünümde aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) baskındır:

1- Stupor (psikodevinsel etkinliğin olmaması; çevreyle etkin bir biçimde ilgilenmeme).

2- Katalepsi (yerçekimine karşı edilgin bir konum alma).

3- Balmumu esnekliği (muayene edenin konum vermesine çok az bir direnç gösterme).

4- Konuşmazlık (mutizm) (sözel tepki göstermeme ya da çok az gösterme [bilinen bir afazi varsa dışlayın]).

5- Olumsuzlama (negativizm) (yönergelere ya da dış uyaranlara karşı gelme ya da hiç tepki göstermeme).

6- Konum (postür) alma (yerçekimine karşı bir konumu, kendiliğinden ve etkin bir biçimde sürdürme).

7- Yapma davranış (manyerizm) (olağan eylemleri, yadırganacak denli olağana aykırı bir biçimde, önemsiz birtakım özelliklerini bozarak, çarpıtarak, abartarak ortaya koyma).

8- Basmakalıp davranışlar (yineleyici, olağandışı sıklıkta, amaca yönelik olamayan eylemler).

9- Kışkıрма (ajitasyon), dış uyaranlardan etkilenmez.

10- Yüzünü buruşturma (grimas).

11- Ekolali (yankılama) (başkasının konuşmasının aynısını yapma).

12- Ekopraksi (başkasının davranışlarının aynısını yapma) (30).

Doğum zamanı (peripartum) başlayan: Duygudurum belirtileri, gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde ortaya çıkarsa, o sıradaki dönem için ya da bir duygudurum dönemi için tanı ölçütleri o sırada tam olarak karşılanmıyorsa, bipolar I ya da bipolar II bozukluğunun en son mani, hipomani ya da major depresyon dönemi için bu belirleyici kullanılabilir (30).

Mevsimsel örüntü gösteren: Bu belirleyici, duygudurum dönemlerinin yaşam boyu örüntüsü için kullanılır. Başlıca özelliği, en az bir tür dönemin (mani, hipomani ya da depresyon) düzenli olarak mevsimsel örüntü göstermesidir.

Sözgelimi, kişinin mevsimsel manileri olabilir, ancak depresyonları düzenli olarak yılın belirli bir zamanında ortaya çıkmaz.

A. bipolar I ya da bipolar II bozukluğunda, mani, hipomani ya da major depresyon dönemlerinin başlaması ile yılın belirli bir zamanı arasında (örn. sonbahar ya da kış), düzenli olarak, zamansal bir ilişki olmuştur.

Not: Mevsimsel ilişkisi olan ruhsal-toplumsal tetikleyici etkenlerin açık etkilerinin olduğu (örn. düzenli olarak her kış işsiz kalma) olguları katmayınız.

B. Yılın belirli bir zamanında da tam yatışma (ya da major depresyondan maniye ya da hipomaniye geçiş ya da tam tersi) olur (örn. ilkbaharda depresyon ortadan kalkar).

C. Son iki yıl içinde, kişinin mani, hipomani ya da major depresyon dönemleri, yukarıda tanımlandığı gibi, zamansal olarak, mevsimsel bir ilişki göstermiştir ve bu iki yıl içinde, o uçtan mevsimsel olmayan dönemler ortaya çıkmamıştır.

D. Mevsimsel maniler, hipomaniler ya da depresyonlar (yukarıda tanımlandığı gibi), kişinin yaşam boyu ortaya çıkmış olan mevsimsel olmayan mani, hipomani ya da depresyonlarından sayıca çok olmuştur.

Not: Bu belirleyici, bipolar I bozukluğu, bipolar II bozukluğu ya da major depresyon bozukluğu, yineleyen'de major depresyon dönemleri örüntüsü için kullanılabilir. Başlıca özelliği, major depresyon dönemlerinin yılın belirli zamanlarında başlıyor ve yatışıyor olmasıdır. Çoğu olguda budönemler sonbahar ya da kış aylarında başlar ve ilkbaharda yatıştır. Daha az sıklıkla, yaz aylarında yineleyen depresyon dönemleri olabilir. Dönemlerin böyle başlıyor ve yatışıyor olma örüntüsü en az iki yıl sürmüş olmalıdır. Ayrıca, mevsimsel depresyon dönemleri, kişinin yaşamı boyunca ortaya çıkmış olan mevsimsel olmayan dönemlerinden sayıca daha çok olmalıdır (30).

2.5. Bipolar Bozukluk Spektrumu

Klinik uygulamalarda görülen birçok hastanın ve hatta hastaların çoğunun tanımlarla tam olarak açıklanamaması söz konusudur. Bu grup resmi olarak “başka türlü adlandırılmayan” ya da “BTA” olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu durum birçok hasta için bir tek kategori oluşturmakta ve belirtilerinin zenginliği ve

karmaşıklığı gözden kaçırmaktadır. Bu hastaların tanısının, genelde “iki uçlu spektrum” a ve özellikle Akiskal gibi uzmanlar tarafından ortaya konan birçok ek tanımlayıcı kategoriye ait olarak kabul edilmesi söz konusudur (31).

İki uçlu ¼: antidepresanlara bazen hızlı ancak uzun sürmeyen şekilde yanıt veren tutarsız bir unipolar depresyon olarak tanımlanır.

İki uçlu ½: Şizobipolar bozukluk olarak tanımlanır. Psikozun pozitif belirtileri ile manik, hipomanik ve depresif dönemler kombine olmaktadır.

İki uçlu I½: Depresif dönem olmaksızın yineleyen hipomaniler olmaktadır.

İki uçlu II½: Majör depresif dönem geliştiren siklotimik mizaçlı hastalar için yapılan tanımlamalardır.

İki uçlu III: Antidepresanla birlikte manik veya hipomanik dönem geliştiren hastalar olarak tanımlanır.

İki uçlu III½: Madde kötüye kullanımı ile ilişkili olan iki uçlu bozukluk olarak tanımlanır. Madde kötüye kullanımının hipomaniye ulaşmak gayreti ile yapıldığı iki uçlu bozukluktur.

İki uçlu IV: Önceden var olan hipertimik mizaç ile depresif dönemlerin birleşimidir.

İki uçlu V: Karma hipomani ile birlikte depresyon.

İki uçlu VI: Demans halinde bipolarite (31).

2.6. Klinik Gidiş ve Sonlanım

Bipolar I hastaları majör depresif bozukluk hastalarına göre daha kötü prognoza sahipler. Profilaktik lityum tedavisi gidiş ve prognozo olumlu yönde düzene koysa da, hastaların sadece %50-60’ında lityumun belirtiler üzerinde belirgin kontrolü vardır. Uzun süren takiplerde, hastaların %15 tamamen iyileştiği, %45 iyileşme olmasına rağmen ataklarda tekrarlama yaşandığı, %30 kısmen iyileştiği, %10 kronikleştiği belirtilmektedir (32). Hastalıkla birlikte panik atak gibi komorbid rahatsızlıkların olması, alkol ya da madde bağımlılığı bulunması, cinsiyetin erkek olması, düşük sosyo-ekonomik sınıftan olma, ailede benzer hastalık öyküsünün varlığı, ayrılmış ya da hiç evlenmemiş olma, beyaz ırk dışındaki ırklarda gidiş daha kötü olmaktadır (33).

2.7. Akut Dönem Tedavisi

2.7.1. Manik Dönem Tedavisi(Akut Dönem)

Lityum; öforik mani ya da hipomanide ilk seçenek duygudurum dengeleyici olarak önerilmektedir. Akut mani sağaltımı için uygun lityum 2-3*300 mg/gün başlanır. Lityumla genellikle 7-10 günde olumlu sonuçlar alınır. Valproik asit; etkili doz 900-3000 mg arasında değişebilir. Valproatın mani belirtilerini 5-12 gün içinde etkisini gösterir (4). Karbamazepin; 600-1200 mg/gün başlanır, doz kan düzeyine göre ayarlanır. Kan düzeyi 7-12 uq/ml arasında tutulması önerilir. Lamotrijin; lityumdan sonra İUB idame tedavisinde FDA onayı alan ikinci ajandır. Mani ataklarını önlemede lityumdan daha az etkili fakat depresyon ataklarını önlemede lityumdan daha etkilidir (34). Aynı zamanda bu ilaçlara benzodiazepinler de eklenebilir. Oral alımı olmayan ya da tedavi uyumu göstermeyen hastalarda intramusküler antipsikotik tedavi zorunlu olabilmektedir. Klinik belirtiler yatıştıktan sonra antipsikotik tedavi azaltılarak kesilir ve duygudurum düzenleyici ile tedaviye devam edilir. Dirençli durumlarda, oral alımı olmayan, dehidrate kalan, aşırı saldırgan olabilen, antipsikotiklere yanıt vermeyen hastalarda ve gebelikte ise elektrokonvulsif terapi önerilmektedir (35). Akut mani/hipomani tedavisinde ilk tercih edilen tedavi monoterapide lityum, valproat, olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon, aripiprazol; kombinasyon tedavisinde lityum/valproat + olanzapin/risperidon/ketiyapin/ aripiprazol şeklinde olmalıdır. İkinci sırada tercih edilecek tedavi ise monoterapide karbamazepin, asenapin, paliperidon veya EKT, kombinasyon tedavisinde lityum+VPA, lityum/VPA+asenapin şeklinde olmalıdır. Üçüncü sırada tercih edilecek tedavi monoterapide haloperidol, klorpromazin, klozapin, okskarbazepin, tamoksifen; kombinasyon tedavisinde lityum/VPA+haloperidol, lityum+karbamazepin şeklinde olmalıdır. Önerilemeyen tedaviler ise monoterapide gabapentin, topiramet, lamotrijin, verapamil, tiagabin, kombinasyon tedavisinde risperidon + karbamazepin, olanzapin + karbamazepin kombinasyonlarıdır (36).

2.7.2. Depresif Dönem Tedavisi(Akut Dönem)

Hafif dereceli depresif dönemlerde ilk önce lityum tedavisinin başlanması ve lityum kan düzeyinin etkin sınırlara yükseltilmesi gerekmektedir. Başka bir

duygudurum düzenleyicisi alıyorsa kesilmesine gerek yoktur. Etkin kan düzeyindeki lityuma 2-3 hafta içinde yanıt alınamaması halinde antidepresan ilacın tedaviye eklenmesi önerilir. Yanıt alınamayan ve şiddetli durumlarda sağaltıma lamotrijin eklenebilir. Antidepresanların düşük dozda başlanması, etkili olan en düşük dozun kullanılması ve antidepresan sağaltımın uzun sürdürülmemesi önerilmektedir. Antidepresan seçiminde manik kayma ihtimalini en aza indirmek amacıyla seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) veya bupropiyon tercih edilmelidir. Ağır, katatonik ya da psikotik özellikli depresyonda ve gebelerde elektrokonvulsif terapi uygulanır. Antidepresan ilaç tedavisinin, depresif belirtiler yatıştıktan 3-6 ay sonra kesilmesi önerilmektedir (35).

2.7.3. Karma Dönem Tedavi(Akut Dönem)

Karma dönemin tedavisi temel olarak manik dönem tedavisine benzemekle beraber lityuma yanıt klasik maniye göre daha azdır ve bu nedenle valproat tercih edilmelidir. Bir diğer nokta karma dönemdeki depresif belirtilere yönelik antidepresan tedavinin başlanmaması, duygudurum dengeleyiciler ile bu dönemin atlatılması, uykusuzluk, ajitasyon durumlarında benzodiazepin tercih edilmesi yönündedir (35).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yürütülmesi

icle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalına 2015 Mayıs ile 2016 Ağustos ayları arasında başvuran DSM- 5 ölçütlerine göre İki Uçlu Bozukluk (İUB) I tanısı almış en az 6 aydır tedavi gören 60 hasta, 30 gönüllü sağlıklı aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız Dicle Üniversitesi etik kurulu tarafından 331 sayı ile onay almıştır.

Çalışmamıza alınan kişilerin sosyodemografik bilgileri tarafımızca hazırlanan bir sosyodemografik bilgi formuna kaydedilip, psikiyatri polikliniğine başvuran ya da yatışı bulunan DSM- 5 tanı kriterlerine uyan İki Uçlu Bozukluk I hastalar alındı.

Hasta seçerken akut mani atağında olup en az 6 hafta tedavi alan hastalar değerlendirildi. Tedavi koşulu olarak da son aldığı ilaçların en az biri duygudurum düzenleyici ve en az biri antipsikotik ilaç olmasına dikkat edildi. Çalışmaya, İki Uçlu Bozukluk I 60 hasta dahil edildi. Çalışmada 30 gönüllü sağlıklı birey (kontrol grubu) alındı. **Grup 1:** 30 sağlıklı birey(kontrol grubu), **Grup 2:** Tedaviye yeterli yanıt veren 30 manik hasta, **Grup 3:** tedaviye yetersiz yanıt veren 30 manik hasta.

Hastalara; Onam Formu, Sosyodemografik Veri Formu, Young-Mani Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Klinik Global İzleme Ölçeği (CGI), Sheehan Yetiyitimi Ölçeği uygulandı.

Tedaviye yetersiz yanıt kriterleri

Gittlin (2006) ve Tohen (2009)'in çalışmalarında belirtilen tedaviye yetersiz yanıt kriterleri göz önünde bulundurularak bizim çalışmamızda tedaviye yetersiz yanıt kriterleri aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

"Akut mani döneminde olan hasta için en az bir duygudurum ve antipsikotik tedaviyi yeterli dozda ve en az 6 hafta almasına rağmen YMRS'nin 18 ve üzerinde olması ya da CGI (Klinik Global İzlem)'nin 4 ve üzerinde olması ya da HAM-D' nin 7 ve üzeri olması (6).

3.2. Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

- 1- En az 6 aydır İUB I hastaları
- 2- 18-65 yaş arasında olmak
- 3-Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
- 4-Onay verebilecek yeterlilikte olmak
- 5-DSM-V tanı ölçütlerine göre Bipolar I
- 6- En az bir duygudurum ilaç tedavisi (lithuril, valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) ile en az bir antipsikotik (birinci ya da ikinci kuşak) ilaç almış olmak.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme (Hariç Bırakılma) Ölçütleri:

- 1- 18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük hastalar
- 2- Nörolojik ek hastalığı bulunan hastalar (Demans, Parkinson, SVO)
- 3- Son 3 ay içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü
- 4- Romatolojik hastalığı olanlar
- 5- Mental retardasyonu olan hastalar
- 6- Gebe Hastalar
- 7- Ağır endokrinopatiler
- 8- Ağır kardiyak yetmezlik
- 9- Kranial veya medulla spinalis travması
- 10- Vaskülit gibi damarsal hastalıklar
11. Komorbid psikiyatrik hastalığı olmak(madde kullanımı hariç)

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Bu form hastanın sosyodemografik verilerini; hastaların yaşını, cinsiyetini, medeni durumunu, eğitim ve çalışma durumunu, intihar girişimi ve hastaneye yatış öyküsünü, alkol-madde kullanımını, ilaç uyumunu, atak sayısı ve atakların özelliklerini, hastalığın başlangıç yaşını içerir. Bu veriler hasta, hasta yakınları ve hastane kayıtlarından yararlanılarak temin edilecektir.

3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)

Hastalığın şiddeti, hastanın tedaviye ne ölçüde cevap verdiği ve tedaviye uyumunu değerlendiren bir ölçektir. Herhangi bir hastalığın şiddeti ile hastalık belirtilerindeki düzelmeyi genel olarak değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Hastalığın şiddeti ile belirtilerdeki düzelmelerin derecesini, 1'den 7'ye uzanan Likert tipi bir derecelendirme üzerinde (1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta) değerlendirecektir. Her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (37).

3.4.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Günümüzde depresif bozukluklar ile ilgili yapılan araştırmalarda depresyonun şiddetini belirlemek için en çok kullanılan ölçeklerden biridir. Hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçen, tedavi sırasında izlemi kolaylaştıran, 17 sorudan oluşan, klinisyen tarafından doldurulan bir testtir. Türkçe formunun güvenilirlik geçerlik çalışması yapılmıştır (38). Kesme noktaları $23 <$; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve $7 \geq$ normal olarak saptanmıştır. Görüşmeci her madde için "0" (yok), "1" (hafif), "2" (orta), "3" (şiddetli), "4" (çok şiddetli) arasında bir değerlendirme yaparak puan verir ve toplam puan hesaplanır.

3.4.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

Ölçek ruhsal ve bedensel belirtileri sorgulayan 14 soru içermektedir. Beşli likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Hastalardaki anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirler ve şiddet değişimini ölçer. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (39).

3.4.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)

Manik atağın şiddetini belirlemek için en çok kullanılan ölçeklerden biridir. 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. YMÖ 11 maddeden oluşan likert tipi ölçektir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 44'tür. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında; ölçeğin iç tutarlılık katsayısı her iki çalışmacı için 0.79

olarak bulunmuştur. Madde toplam puan korelasyon katsayıları 0.407-0.847 arasında elde edilmiştir (40).

3.5. Kan Ürünleri, Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.5.1. High Sensitive (yüksek duyarlılık) CRP Ölçümü

CRP pentraxin ailesinin bir üyesi olup 5 adet 23 kd birimin birleşiminden meydana gelmiş olan esas olarak karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Biyolojik yarı ömrü ortalama 13-16 saat olup bir akut faz reaktanı olarak enflamasyonun başlamasını takiben 24 saat içinde salgılanır (41). Çok hızlı salgılanıp yine hızlı bir şekilde yıkıldığı için enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda hastalığın aktivitesini saptamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. CRP düzeylerinin belirgin derecede yükseldiği (genellikle >10 mg/L yüksek ve hatta 100-500 mg/L'ye kadar ulaşabilen değerler) bu akut durumlarda CRP düzeyleri standart testlerle ölçülür (41). Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik enflamatuvar yanıtın özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogenezinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir. Ancak bu düzeydeki, yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki enflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.02 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere yüksek duyarlılık CRP ya da high sensitive CRP (hs-CRP) testleri denilmektedir. Genellikle ELISA metodu gibi daha komplike ölçüm metodlarını kullanan bu testlerle 5 mg/L'den daha düşük CRP düzeyleri kalitatif değil kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Hastalığın hızlı progresyonunda da hs-CRP'nin önemli olduğu gösterilmiştir (42). Ancak bu çalışmalarda da hs-CRP düzeyinin devam eden kronik bir inflamasyonu gösterecek tarzda yüksek olduğu saptanmıştır (43). Bir çok çalışma CRP seviyelerindeki değişikliklerin, sitokin seviyelerindeki (özellikle interlökin-6) değişiklikler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (44). CRP bir koroner arter hastalığı risk faktörü olarak bildirilmiştir(9)Mani hastalarının koroner arter hastalığı açısından artmış risk altında olma ihtimali, yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

hsCRP seviyesi ölçümü: High-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) mg/L olarak nephelometric assay kullanılarak ölçüldü.

3.5.2. Carsinoembrijenik Antijen(CEA) Ölçümü

Karsinoembriyojenik antijen (CEA) Gold ve Freedman tarafından ilk olarak 1965 yılında kolorektal karsinomlarda tümör belirteci olarak tarif edildikten sonra en yaygın kullanılan tümör belirteci olmuştur. Molekül ağırlığı 200.000 dalton olan kompleks bir yüzey glikoproteindir. Kolumnar epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve ekstrasvasküler vücut sıvılarına geçer. İlk olarak embriyonik ve fetal hayatın ilk iki trimesterında fetal karaciğer, bağırsak ve pankreas dokusundan elde edilmiştir. Daha hassas olan radyo-immünoassay (RIA) yönteminin gelişmesi ile birlikte kolorektal kanserler dışında pankreas, akciğer, meme, prostat, mesane, mide, over, uterus, safra kanalları ve tiroid bezi gibi malignitelerde de kullanılmış ve serum düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (45). İnsanlarda CEA'nın fizyolojik yarı ömrü bilinmemekle beraber başarılı bir rezeksiyondan sonra 1-8 gün içerisinde serum seviyelerinin düşmesi kanser araştırmalarında bu kadar popüler olmasının başka bir nedenidir. Sigara içenlerde yüksek bulunması ise bir dezavantaj teşkil etmektedir (45) CEA, kolorektal kanserlerin postoperatuar nükslerinin saptanmasında non-invaziv bir yöntem olmasıyla öne çıkmaktadır. İçeriğindeki aminoasit ve karbonhidrat seviyeleri farklı kanserlerde farklı oranlarda bulunur. Bu yüzden seviyelerinin yükseldiği diğer malignitelerle ayırımı yapılabilmektedir (46).

CEA seviyesi ölçümü: 30 dakikalık süre zarfında 4°C'de 10 dk. boyunca 5000 devirle santrifüj edilmiştir. Hazırlanan serum örnekleri CEA değerleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında elektrokemiluminesan immunoassay kullanılarak belirlenmiştir.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS v.18.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra, normal dağılım gösteren üç grubun sürekli verilerinin karşılaştırılmasında student t testi, tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA), nitel (kategorik) verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi ve gruplardaki

farklıkların neden kaynaklandığını belirtmek için Mann Whitney U kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için non-parametrik Kruskal-Wallis testi ve parametrik T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson ve Spearman'ın bağıntı analizleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan Hasta Gruplarının Sosyodemografik Bulguları

Ayaktan ve yatarak takip edilen 60 İki Uçlu Bozukluk tanılı hasta çalışmaya alındı, 60 hastanın 30'u tedaviye yanıt verirken, tedaviye yetersiz yanıt veren hasta sayısı 30 olarak belirlendi. Toplamda üç grup oluşturuldu. Grup 1: 30 sağlıklı gönüllü (kontrol grup) Grup 2: manik atak tedaviye yeterli yanıt veren 30 hasta ve Grup 3: akut manik atakta olup tedaviye yetersiz yanıt veren 30 hasta alındı. Çalışmaya katılan hasta ve grupların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Gruplar arasında yaş ortalamasının, cinsiyetin, medeni halin, sosyoekonomik düzey, eğitim sürelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Çalışmamızda gruplar arasında çalışma durumu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Grup 2 ve grup 3 hastalarında işlevselliğin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha bozuk olduğu saptanmıştır.

Bipolar bozukluk tanılı 60 hasta madde kullanımı açısından değerlendirilmiştir. Tüm hastaların %22 ($n=13$)'sinde madde kullanım öyküsü varken %78 ($n=47$)'inde yoktu. Madde kullanan hastaların yaklaşık 10'u esrar kullanımı, 3'ünde ise çoklu madde kullanımı mevcuttu. Grup 2'de 4'ünde madde kullanım öyküsü varken 26'sında yoktu. Grup 3'te 9'unda madde kullanım öyküsü varken 21'inde madde öyküsü yoktu. Gruplar arasında madde kullanım öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.117$).

Alkol kullanım öyküsü toplamda hastaların %12($n=7$)'sinde varken %88 ($n=53$)'inde yoktu. Grup 2'de 3'ünde alkol kullanım öyküsü varken 27'sinde yoktu. Grup 3'te 4'ünde alkol kullanım öyküsü varken 26'sında yoktu. Gruplar arasında tedaviye yanıtı etkileme açısından alkol kullanım öyküsünün istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sigara kullanımı öyküsü toplamda hastaların %58 ($n=35$)'inde varken, %42(25)'sinde yoktu. Grup 2'de 13'ünde sigara kullanım öyküsü varken 17'sinde yoktu. Grup 3'te 22'sinde sigara kullanım öyküsü varken 8'inde yoktu. Gruplar

arasında sigara kullanım öyküsü açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Hasta gruplarında 60 kişiden 38'inde aile öyküsü mevcuttu. Hastalar sosyoekonomik durumuna göre alt, orta alt ve orta üst olarak ayrılmıştır. Asgari ücretle geçinenler alt, kendi evi olup kısmen daha rahat geçinenler orta-alt ve yüksek refah düzeyine sahip olanlar ise orta üst grup olarak tanımlanmıştır.

Tablo 1: Çalışmaya katılan hasta gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Toplam (n=90) ort±ss	Grup1 (n=30) ort±ss	Grup2 (n=30) ort±ss	Grup3 (n=30) ort±ss		
Yaş	33.04±10,816	35.03±8.712	33.83±13,002	30.27±10,069		0.091
	Toplam (90) n (%)	Grup1(30) n	Grup2 (30) n	Grup3 (30) n	χ^2	p
Cinsiyet						
Kadın	28(%31,1)	8(%26,6)	12(%40)	8(%26,6)		
Erkek	62(%68,9)	22(%83,3)	18(%60)	22(%83,3)	1.659	0.436
Medeni Hal						
Evli	53(%58,9)	22(%83,3)	17(%63,3)	14(%46,6)		
Bekar	37(%41,1)	8(%26,6)	13(%36,7)	16(%54,4)	4.498	0.106
Eğitim süresi						
Okur yazar değil	5(%5,6)	1(%3,3)	1(%3,3)	3(%10)		
5 yıl	25(%27,8)	7(%23,3)	11(%36,6)	7(%23,3)	5,963	0.651
6-8 yıl	18(%20)	7(%23,3)	3(%10)	8(%26,6)		
9-12 yıl	24(%26,7)	9(%30)	9(%30)	6(%20)		
Üniversite	18(%20)	6(%20)	6(%20)	6(%20)		
Sosyoekonomik durum						
Alt	16(%17,8)	3(%10)	5(16,6)	8(%26,6)		
Orta-Alt	63(%70)	21(%70)	23(%76,6)	19(%64,4)	5,120	0.275
Orta-Üst	11(%12,2)	6(%20)	2(%6,6)	3(%10)		
Çalışma Durumu						
Çalışıyor	40(%44,4)	23(%76,6)	9(%30)	8(%26,6)	18,990	< 0.001
Çalışmıyor	50(%56,6)	7(%23,3)	21(%70)	22(%83,3)		
Yaşadığı yer						
Kentsel	63(%70)	22(%83,3)	19(%63,3)	22(%83,3)	5,286	0.259
Kırsal	27(%30)	8(%26,6)	11(%36,6)	8(%26,6)		

Grup 1: sağlıklı kontrol, **Grup 2:** tedaviye yeterli yanıt veren manik hastalar, **Grup 3:** Tedaviye yetersiz yanıt veren akut manideki hastalar

4.2. Çalışmaya Katılan Hasta Gruplarının Psikiyatrik Özgeçmiş Bulguları

Grup 1de sağlıklı gönüllülerde özgeçmişte herhangi bir psikiyatrik hastalık yoktu.

Grup 2'deki hastaların ilk tanı alma yaşı $22.8\pm6,687$, Grup 3'teki hastaların 21.90 ± 6.875 , Gruplar arasında ilk tanı aldığı yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 2'de gruplar toplam ortalama atak açısından karşılaştırıldığında, Grup 2'de $5,266\pm4,322$, Grup 3'te $5,633\pm4,664$. Gruplar ortalama atak sayısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.644$). Karma atak sayısı Grup 2'de $0,166\pm0,461$, Grup 3'te $0,366\pm0,668$ saptandı. Görüldüğü gibi tedaviye yetersiz yanıt veren manik dönemdeki hastalarda karma atak sayısı daha fazla ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 2: Çalışmaya katılan hasta gruplarının psikiyatrik özgeçmişleri

	Grup2 (n=30) ort± ss	Grup3 (n=30) ort±ss	P
Toplam Ort.			
Atak Sayısı	5,266±4,322	5,633±4,664	0,644
Hastaneye Yatış sayısı	2,00±0,871	2,17±0,874	0,462
		0.17	

Grup 1: sağlıklı kontrol, **Grup 2:** tedaviye yeterli yanıt veren manik hastalar, **Grup 3:** Tedaviye yetersiz yanıt veren akut manideki hastalar

4.3. Hasta Gruplarının Kullandığı İlaçların Karşılaştırılması

60 hastanın %75 (n=45)'inde ilaç bırakma öyküsü varken, %25 (15)'inde ilaç bırakma öyküsü yoktu. Hastaların 59'unda atipik AP kullanımı, 5'inde tipik AP kullanımı mevcuttu. 60 hastanın 57'sinde DDD kullanımı mevcuttu. Gruplar arası DDD, antipsikotik kullanım öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.4. Çalışmaya katılan hasta gruplarının ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 3'te tüm hasta grupları arasında YMDÖ ortalama toplam puanı, HDDÖ ortalama toplam puanı, HADÖ ortalama toplam puanı, KGI-S ortalama puanı, SYÖ-İş, sosyal, aile ortalama puanı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

YMDÖ incelendiğinde, kontrol grubu Grup 1 hastalarında YMDÖ ortalama toplam puanı 00.20 ± 0.484 , tedaviye yeterli yanıt veren Grup 2 hastalarında 2.17 ± 0.913 , Grup 3 hastalarında 27.97 ± 4.694 ve olarak hesaplandı. Grup 2 hastalarında, tedaviye yetersiz yanıt veren hastalara göre ortalama YMDÖ daha düşük saptandı.

Gruplar arası HDDÖ puanları; kontrol grubu Grup 1 hastalarda 0.90 ± 0.960 , tedaviye yeterli yanıt veren Grup 2 hastalarda 2.96 ± 1.170 , tedaviye yetersiz yanıt veren akut mani olan Grup 3 hastalarda 11.70 ± 3.164 olarak hesaplandı. Ayrıca tedaviye yetersiz yanıt veren Grup 3 hastalarında HDDÖ ortalama toplam puanı, tedaviye yanıt veren Grup 1 hastalarından daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Hasta gruplarının HADÖ'ne bakacak olursak Grup 1 hastalarda 0.97 ± 0.809 , Grup 2 hastalarda 3.17 ± 1.262 , Grup 3 hastalarda 10.87 ± 3.181 olarak hesaplanmıştır. Tedaviye yetersiz yanıt veren hasta gruplarında daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

Hasta gruplarının KGI-S hastalık şiddeti incelendiğinde tedaviye yanıt veren Grup 1 hastalarda 1.14 ± 0.392 , tedaviye yetersiz yanıt veren Grup 2 hastalarda 4.60 ± 0.964 , Grup 3 hastalarında 4.72 ± 0.813 olarak hesaplandı. Tedaviye yetersiz yanıt veren grupların KGI-S ortalama puanları, KGI-S 4 "Orta derecede rahatsız" ve KGI-S 5 "Belirgin derecede rahatsız" arasında idi.

Tablo 3: Çalışmaya katılan hasta gruplarının ölçek ortalama puanları

ORTALAMA ÖLÇEK PUANLARI	Toplam (n=90) ort±ss	Grup1 (n=30) ort±ss	Grup2 (n=30) ort ±ss	Grup3 (n=30) ort ±ss	F	ANOVA p
YMDÖ	10.11±13.015	0,20±0,484	2,17±0,913	27.97±4.694	40,83	<0.001
HDDÖ	5,24±5,160	0,90±0,960	2,96±1,170	11,70±3,164	20,83	<0.001
HADÖ	5.00±4.717	0,97±0,809	3,17±1,262	10,87±3,181	13,59	<0.001
KGİ-S	2,45±1.195	1.00±0.000	4.60±0.964	1,23±0.430	5,114	<0.001

*:p<0,001

Grup 1: sağlıklı kontrol grup, **Grup 2:** tedaviye yeterli yanıt veren manik hastalar, **Grup 3:** Tedaviye yetersiz yanıt veren akut manideki hastalar

YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği **HDDÖ:** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği **KGİ-S:** Klinik Global İzlem-Hastalığın Şiddeti

4.5. Çalışmaya Katılan Grupların hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup1 (kontrol grubu), Grup2 (tedaviye yeterli yanıt veren manik dönemdeki hastalar) ve Grup3 (tedaviye yetersiz yanıt veren manik dönemdeki hastalar) hastalarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması tablo4' te verilmiştir. Tedaviye yetersiz yanıt veren Grup3'te hsCRP, CEA, LENFOSİT değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Gruplar arası WBC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). Tedaviye yetersiz yanıt veren manik dönemdeki grup3 hastalarında inflamasyon değerleri anlamlı derecede yüksekti.

Tablo 4: Çalışmaya katılan grupların hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam (n=90)	Grup1(n=30)	Grup2(n=30)	Grup3(n=30)	P	F
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort +ss		
hsCRP	0,21±0,332	0,22±0,276	0,18±0,355	0,23±0,368	0,824	0,194
CEA	2,72±1,509	2,49±1,365	2,51±1,505	3,16±1,599	0,150	1,941 -
WBC	8,58±2,271	7,56±2,063	8,33±1,900	9,82±2,28	< 0,001	8,942 -
LENF.	2,74±1,163	2,63±0,632	2,77±1,042	2,82±1,61	0,816	

4.6. Çalışmaya Katılan Grup 1 İle Grup 3 Hasta Gruplarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5’te Tedaviye yetersiz yanıt veren Grup3’te, kontrol grubundan hsCRP, CEA, LENFOSİT değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). İki grup arasında WBC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Tablo 5: Çalışmaya katılan grup1 ve grup3’ün hsCRP,CEA,WBC,LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1(n=30)	Grup3(n=30)	P
	ort±ss	ort +ss	
hsCRP	0,22±0,276	0,23±0,368	0,896
CEA	2,49±1,365	3,16±1,599	0,088
WBC	7,56±2,063	9,82±2,28	<0,001
LENF.	2,63±0,632	2,82±1,61	0,558

P<0,001

4.7. Çalışmaya Katılan Grup 1 İle Grup 2 Hasta Gruplarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin Karşılaştırılması

Tedaviye yeterli yanıt veren ötimik hastalar Grup2, kontrol grubu Grup1’de hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$).

Tablo 6: Çalışmaya katılan grup1 ve grup2’nin hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1(n=30)	Grup2(n=30)	
	ort±ss	ort +ss	P
hsCRP	0,22±0,276	0,18±0,355	0,625
CEA	2,49±1,365	2,51±1,505	0,960
WBC	7,56±2,063	8,33±1,900	0,143
LENF.	2,63±0,632	2,77±1,04	0,547

4.8. Grup 3 İle Grup 2 Hasta Gruplarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 7’de Tedaviye yetersiz yanıt veren Grup3 hastalarının, Tedaviye yeterli yanıt veren Grup2 hastalarına göre hsCRP, CEA, LENFOSİT değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). İki grup arası WBC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Tedaviye yetersiz yanıt veren manik dönemdeki grup3 hastalarında inflamasyon değerleri daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 7: Çalışmaya katılan grup2 ve grup3 hastalarının hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerlerinin karşılaştırılması

	Grup2(n=30)	Grup3(n=30)	P
	ort±ss	ort +ss	
hsCRP	0,18±0,355	0,23±0,368	0,585
CEA	2,51±1,505	3,16±1,599	0,111
WBC	8,33±1,900	9,82±2,28	<0,001
LENF.	2,77±1,04	2,82±1,61	0,884

4.9. Lityum kullanmayan hasta Gruplarında ve Kontrol Grubunda hsCRP, CEA, WBC, Lenfosit değerleri

Tablo 8: Çalışmaya katılan lityum kullanmayan hasta grupların WBC değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam(n=68)	Grup1(n=30)	Grup2(n=17)	Grup3(n=21)	F	P
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort +ss		
WBC	8,29 ± 2,378	7,56 ± 2,060	7,88 ± 1,940	9,63 ± 2,624	5,657	0,005

Tablo 8’de Çalışmaya alınan gruplarda lityum kullanmayanlar arasında WBC değerleri karşılaştırılmıştır. Oneway ANOVA kullanıldı. Lityum kullanmayan kontrol grubu, Tedaviye yetersiz yanıt veren Grup3 ve Tedaviye yeterli yanıt veren Grup2 ‘de hsCRP, CEA, WBC, LENFOSİT değerleri karşılaştırılmıştır. Tedaviye yetersiz yanıt veren grup 3’te CEA, hsCRP değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arası WBC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Lityum kullanımının lökositoz yaptığı bilinmektedir. Ancak lityum kullanmayan hastalarda yapılan kan markırlarının karşılaştırılmasında da tedaviye yetersiz yanıt veren grupta WBC düzeyi yüksek saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

4.10. Hasta ve Kontrol Gruplarının hsCRP, CEA, WBC, Lenfosit değerleri İle Klinik Ölçekler arasındaki ilişki

Tablo 9: Kan parametreleriyle klinik ölçekler arasındaki ilişki

	HsCRP		CEA		WBC		LENFOSİT	
	p	r	p	r	p	r	p	r
YMDÖ	0.600	-0.056	0.032	0.226	0.001	0.377	0.540	0.066
HDDÖ	0.920	0.010	0.022	-0.244	0.001	0.352	0.937	-0.009
HADÖ	0.920	-0.011	0.048	0.209	0.001	0.440	0.319	0.107

Grupların hsCRP, CEA, WBC, Lenfosit değerleri ile klinik ölçek bulguları arasında yapılan karşılaştırmada WBC ile klinik ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$). WBC ile hsCRP arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

- Lenfosit değerleri ile HDDÖ arasında negatif korelasyon gözlenmiştir.
- CEA'nın YMDÖ, HADÖ ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
- CEA ile HDDÖ arasında negatif korelasyon saptandı.
- hsCRP ile WBC arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

5.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo1'de çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri karşılaştırılmıştır.

İki uçlu bozukluk sıklık açısından cinsiyet farklılığı göstermezken, seyir açısından iki cinsiyet arasında belirli farklar bulunduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hsCRP'nin düzeyi açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($Z = -0,869$ $p = 0,385$). WBC, Lenfosit değerleri cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). CEA'nın düzeyi erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,05$). Erkeklerde sigara içiciliği daha yüksek olduğundan dolayı erkeklerde CEA düzeyi daha yüksek saptanmış olabilir. Sigara içiciliği, herhangi bir malignite kanıtı olmaksızın serum CEA seviyelerini arttırmaktadır (47).

Çalışmamızda Grup 1 ile diğer grupları karşılaştırırken medeni hal açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$). hsCRP düzeyi bekar ve evli şahıslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bekar hastalarda hsCRP daha yüksekti ($p < 0,05$). Bu bulgu tarafımızca grup 3 gibi tedaviye yeterli yanıt vermeyen manik atak hastalarında bekar olma oranının yüksek olmasının etkili olduğu düşünüldü. Yapılan bir çalışmada bekar iki uçlu bozukluk hastalarında evli, boşanmış hastalara göre ilk duygudurum dönemini takiben hastalığın tekrarlama riskinin 3.15 kat daha fazla olduğu dönem süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (48). hs CRP'nin yaşadığı yer ve eğitim düzeyi ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bipolar bozuklukta işsizlik oranı 2 kat daha fazladır (49). Çalışmamızda tedaviye yanıt veren ve tedaviye yeterli yanıt vermeyen gruplarda kontrol grubuna kıyasla çalışma durumu istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı Grup 2 ve grup 3 hastalarda işlevsellik daha kötüydü ($p < 0,05$). Ancak hsCRP ile çalışma durumu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Çalışmamızda tedaviye yetersiz yanıt veren hasta gruplarında, tedaviye yanıt veren Grup 1 hastalara göre madde ve alkol kullanım öyküsü daha fazlaydı ancak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Madde ve alkol kullanım öyküsü, daha çok dönem geçirmeye ve daha fazla sayıda hastaneye yatışa neden olduğu bildirilir. Aynı zamanda tedaviye yanıt da düşer. Klinik gidiş ve prognozu olumsuz etkiler (50).

Çalışmamızda sigara kullanım öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Grup 3'te sigara kullanımı anlamlı olarak yüksekti ($p=0.018$). Sigara hastalar tarafından self medikasyon, hastalık belirtileri ile başa çıkma amacıyla kullanılmaktadır. Hastalar, atak döneminde genelde sigara içimini arttırmaktadır. Ancak sigara, ilaçların düzeyini düşürerek etkisini azaltmakta ve tedavi yanıtını da azaltmaktadır (47).

Bizim çalışmamızda Grup 2 hastaları ile diğer hasta gruplarında belirtilerin başlangıç yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta gruplarını seçerken YMRS>18, CGI->4 ve HAMD>7 kriterlerini kullandık. Bu nedenle hastalık süresi ve başlangıç yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgu hasta gruplarımızı seçerken homojeniteye verdiğimiz önemi göstermektedir.

5.2.Tedaviye Yanıt Yeterli Veren İle Tedaviye Yetersiz Yanıt Veren Hasta Gruplarının Ölçek Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 3'te Grup 1 kontrol grubu ve Grup 2 tedaviye yeterli yanıt veren manik atak hastaları olduğundan YMDÖ ve HDDÖ normal ve sınırdaki yükseklik saptanırken, Grup 3'de tedaviye yetersiz yanıt veren manik atak olduğundan YMDÖ ve HDDÖ daha yüksek saptandı.

HADÖ puanlarına bakacak olursak yine tedaviye yanıt veren Grup 2 hastalarda, yetersiz yanıt veren hastalara göre daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Hasta gruplarının KGI-S hastalık şiddeti incelendiğinde tedaviye yanıt veren Grup 2 hastalarında KGI-S 1 "normal, hasta değil" iken, tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda Grup 3 KGI-S 4 "orta derecede rahatsız" ve KGI-S 5 "belirgin derecede rahatsız" arasında hesaplandı.

Grup 2 hastaları ötimik dönemde de olsa kalıntı belirtiler olabileceğinden kronik inflamasyonun devam ettiğini düşünmekteyiz. Ölçek puanlarına bakacak olursak Grup 2 hastalarda gerek YMDÖ, gerek HDDÖ ortalamaları sıfır değildir. Bu da kalıntı belirtilerin olduğunu göstermektedir.

5.3. Grupların hsCRP Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Bipolar Bozukluk süreçlerinin patofizyolojisi hakkında bilinenler kaydadeğer şekilde artmışsa da, altta yatan biyoloji ve psikiyatrik bozuklukların yaygın mekanizması henüz büyük ölçüde bilinmemektedir. Bipolar hastalık ile artmış kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskleri arasındaki ilişki iyi bilinmekte olup (51), bunların altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tartışma konusudur. Hem immün hem de inflamatuvar sistemlerin bu süreçlerde bir rol oynaması ve sitokinlerin ana mediyatörlerden biri olması ile mümkündür. Duygudurum ataklarının sitokin profillerinde, immünoglobulin, kompleman proteinleri, faktör B gibi akut faz proteinlerinde ve hs-CRP'de (52) görülen değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız, mani semptomlarının ciddiyeti ile C-reaktif protein seviyesi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Tedaviye yetersiz yanıt veren Grup 3'te hsCRP değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri manik epizodu olan hastaların, normal kontrollere göre daha yüksek hsCRP seviyelerine sahip olmalarıdır. Her ne kadar Wade ve ark. (2002) da manik epizodu olan hastaların sağlıklı kontrollerden daha yüksek hsCRP seviyeleri olduğunu bulmuşsa da, onlar da arada bir istatistiksel anlamlı fark olduğunu gösterememiştir. Sonuçlarımız, bipolar I hastalığın, akut faz reaksiyonu ile ilişkili olabileceği anlamına gelmektedir (14) C-reaktif protein (CRP) pozitif akut faz reaktanlarından biri olup, major depresyonlu hastalarda artmış seviyelerde olduğu bildirilmiştir (53). Güncel olarak, O'Brien ve ark.(2006) depresyon tedavisinin CRP seviyelerindeki düşüşle ilişkili olduğunu bulmuştur. Ancak, bipolar I hastalığı olan hastalardaki serum CRP seviyesi ile ilgili veriler henüz kısıtlıdır, özellikle de akut manik epizodu olan hastalar için (14). Ancak literatürde Hornig ve ark. (52), unipolar ve Bipolar bozukluk hastalarını karşılaştırmış ve gruplar arası CRP seviyeleri arasında bir fark bulamamıştır.

Bir çok çalışma CRP seviyelerindeki değişikliklerin, sitokin seviyelerindeki (özellikle interleukin-6) değişiklikler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (44). Dahası, Gabay enfeksiyon, cerrahi ve doku enfarktüsü durumlarında akut faz proteini konsantrasyonlarında "ciddi" bir değişim olduğundan bahsetmiştir. "İlımlı" değişiklikler, yoğun egzersiz ve doğumdan sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak, "küçük" değişiklikler psikolojik stres ve ciddi psikiyatrik hastalıklarda ortaya çıkmaktadır (54).

Yüksek hassas tekniklerle (hs-CRP) saptanan C-reaktif protein, klinik uygulamada enflamatuar aktivitenin kullanışlı ve duyarlı bir işaretidir. hsCRP'nin CRP'den farkı düşük inflamasyonu saptayabilmesidir. hsCRP'nin sağlıklı kişilerde koroner kalp hastalığının riskinin tahmin edilmesinde de önemlidir. Bizim Çalışmamız gibi daha güncel çalışmalar, Bipolar bozukluk hastalarında high-sensitivity CRP(hsCRP) prevalansını(daha hassas bir yöntem) ölçmüştür. Wade ve ark. (14) manik hastalarda hsCRP seviyelerini kapsayan hümorale immüniteyi araştırmış ve bipolar hasta gruplarında kontrollere oranla daha yüksek hsCRP seviyeleri bulmuştur. Ancak sonuçlar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Huang ve Lin, 2007 (55) yaklaşık 23 majör depresyon hastası, 13 bipolar manik atak hastası ve 31 sağlıklı gönüllü bireyde yaptığı çalışmada, manik epizod dönemindeki bipolar hastaları ve unipolar depresyonlu hastaları incelediler. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, yalnızca bipolar grubun yüksek hsCRP seviyesi olduğu görüldü ancak bu çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Son olarak, Dickerson ve ark.(15), stabil seyreden Bipolar bozukluk tanılı 122 hastada çalışmış ve bizim çalışmamızda olduğu gibi manik semptomlar ile CRP seviyeleri arasında bir ilişki bulmuştur.

Bizim çalışmamızla tutarlı olarak, önceki çalışmalar da inflamasyon, CRP ve nöropsikiyatrik(alzheimer ve bipolar bozukluk gibi) hastalıklar arasında bir ilişki bildirmiştir (56 ,57). Daha önce yapılan çalışmalarda Parkinson hastalığında hs-CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hs-CRP sistemik düşük grade inflamasyonun non-spesifik bir markeridir (58). Her ne kadar infeksiyon, organ hasarı gibi akut faz cevabında rol alsada dolaşımdaki hs-CRP arterosklerozda olduğu gibi devam eden düşük grade inflamasyonu göstermektedir. CRP kan beyin bariyerinden eser miktarda geçmektedir. Fakat belli bir eşik değerin üstündeki konsantrasyonları kan beyin bariyerindeki paraselüler permeabilityyi arttırarak kan beyin bariyeri fonksiyonlarını bozar. Bu eşik değeri obesitede ve sistemik inflamasyon durumlarında kolayca aşılır. Artan paraselüler permeability CRP'nin SSS'ne geçmesine reaktif gliosis ve SSS fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Diğer taraftan SSS'de artan enflamatuar proteinler nöroinflamasyonun neden olduğu kan beyin bariyerindeki bozulma nedeniyle KBB'den geçerek veya periferik enflamatuar proteinlerin yapımını stümüle ederek periferik

inflamatuvar protenlerin artmasına neden olur. Bu durum inflamatuvar proteinlerin periferik konsantrasyonları SSS'deki nöroinflamatuvar değişiklikleri gösterebilir (59).

Ek olarak, CRP, kronik enflamasyon belirteci olarak, Alzheimer hastalarının senil plaklarında ve nörofibriler yumaklarında saptanmıştır. Hs-CRP'nin, kan-beyin bariyerinin parasellüler permeabilitesini arttırdığı için yüksek konsantrasyonlarda hs-CRP'nin serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (60, 61). Bugüne kadar, depresif episodlar ve CRP elevasyonu arasında açık bir ilişki gösterilemediği için, özellikle manik episodlarda daha yoğun bir inflamatuvar sistem aktivasyonu olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da grup 3 (tedaviye yeterli yanıt vermeyen manik hastalar) hastalarında hsCRP seviyeleri grup 2 ve grup 1 hastalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasada yüksek saptanmıştır.

İnflamatuvar hastalıklar oksidatif stres tarafından başlatılıyor olabilir (62). Bazı çalışmacılar, bipolar bozukluk hastalarda artmış oksidatif stres markırların olduğunu göstermiştir, örneğin: lipid peroksidasyon, DNA hasarı ve antioksidan enzimlerde değişiklikler (63). Bu bağlamda CRP, oksidatif stres markerlarıyla(lipid peroksidasyola) ilişkilidir (64). Ikeda ve ark(65), CRP'nin NO sentezi üzerinde etkisi olmadığını ancak IL-1'in miyositlerde NO sentezini anlamlı derecede arttırdığını göstermiştir. İlginç şekilde, IL-1 diğer sitokinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır(IL-6, IL-10, TNF-a ve S100B) ve S100B'nin ayrıca akut manide de arttığı gösterilmiştir (66). İnflamasyonun aktivasyon sırasında bazı nörotropik faktörler salgılayabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalar Bipolar bozuklukta duygudurum epizodları sırasında nörotropik faktörlerin serum düzeylerinin değiştiğini öne sürmüştür: düşük BDNF gibi (67).

Aterosklerozda hsCRP-HMGB1 ilişkisini değerlendiren bir çalışmada hsCRP'nin makrofaj hücrelerini Fcγ receptor ve p38MAPK aracılığıyla aktive ettiği gösterilmiştir. Ayrıca obesitede ve kardiyovasküler hastalıklarda ölçülen dozlardaki CRP'nin makrofajlardan anlamlı derecede HMGB1 salınımına neden olduğu gösterilmiş ve bu hsCRP'nin çeşitli inflamatuvar sistemlerde önemli rolü olabileceğine işaret etmektedir (68).

Bizim çalışmamızda tedaviye yeterli yanıt vermeyen manik hastalar grup 3 ve tedaviye yeterli yanıt veren grup 2 hastalarında inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı

düşünülmektedir. Nitekim tedaviye yetersiz yanıtta hsCRP, CEA, WBC, Lenfosit değerleri yüksek saptanmıştır ancak sadece WBC yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

5.4. Grupların CEA, WBC, LENFOSİT seviyelerinin değerlendirilmesi

Bu çalışmanın önemli diğer bulgularından biri WBC'nin yüksek olması YMDÖ'nün CEA ile pozitif korelasyonudur. Bizim çalışmamızda olduğu gibi inflamatuvar süreçlerin Bipolar bozukluk etyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. CEA'nın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir, ancak önceki çalışmalar CEA'nın monosit ve makrofajları uyararak endotelial adezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetiklediğini bildirmiştir (17). Adenokarsinomlarda, özellikle de kolorektal kanserlerde ekspresyonu artar. Normal mukozal hücrelerden de ekspresyon edilir. Artmış CEA düzeyleri pankreatitler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, siroz, bilier obstrüksiyonlar, peptik ülser, hipotiroidi ve sigara içenlerde görülür. CEA, inflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırıyor, endoteli aktive ediyor, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve inflamatuvar olayları körüklüyor olabilir. Kolorektal CA hastalarında hs-CRP ve CEA arasındaki ilişki gösterilmiştir(69, 70). Bipolar bozukluk esnasında hem periferde hem beyinde hafif düzeyde kronik bir inflamasyon görülmektedir (71, 72).

Mani dönemindeki Bipolar bozukluk hastaları ile çalışmış ve TNF- α ve IL-6 seviyelerini yüksek saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise, Bipolar bozukluk hastalarında CEA seviyeleri çalışılmış diğer çalışmaların Bipolar bozukluk ve inflamasyon birlikteliği tezine paralel olarak serum kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Andrezza ve ark. (73) meta-analizlerinde BD hastalarında oksidatif stress markerlarının ve NO seviyelerinin yükseldiğini bildirmiştir. Bu durum hastalığın, kronik immün aktivasyon ve inflamatuvar sendrom ile ilişkisine işaret etmektedir. Bulut ve ark. (2015), yaptığı çalışmada serum CEA değeri ötimik fazdaki bipolar hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur(74).

Proinflamatuvar süreçler de dahil olmak üzere immün değişikliklerin bipolar bozukluğun etyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (75). Bu bulgular, bipolar bozuklukta farklı tedavi yanıtlarıyla ilişkili olduğundan, bağışıklık sisteminin belirteçleri klinik tedavi kararlarında potansiyel etkilere sahip olabilir (76). Bu

nedenle, bağışıklık sistemi bipolar bozukluğun etiyolojisinde ve bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, bugüne kadar klinik araştırmalar, az sayıda hastayı ve proinflatuar belirteçler için sınırlı sayıda araştırmayı içermektedir.

Beyaz kan hücresi sayısı, genel bağışıklık sistemi aktivitesinin bir ölçüsüdür; özellikle yüksek seviyeler inflamasyon tepkisini ve düşük seviyeleri ise yetersiz immün aktiviteyi gösterir. Özellikle manik, sinirlilik ve psikotik semptomlar, WBC seviyesi yüksek olan bireylerde artmıştır. Potansiyel bağışıklık sistemi biyobelirteçlerinin cinsiyet gibi temel demografik özelliklere ve diğer hastalık özelliklerine göre farklılık gösterip göstermeyeceği konusunda bilgi eksiktir. Çalışmamızda da cinsiyetler arasında WBC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (t:0,480 p:0,634). Sonuçlarımız, yüksek WBC düzeyleri dahilinde, bağışıklık sistemi aktivitesinin bipolar bozukluk semptom şiddetini etkileyebileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, WBC düzeyindeki sapmaların duygudurum belirtilerinin şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündük. Özellikle tedaviye yeterli yanıt vermeyen grup 3 hastalarında, grup 2 ve grup 1 ile kan markırlarının karşılaştırılmasında da tedaviye yetersiz yanıt veren grupta WBC düzeyi yüksek saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Bu bulgu bize özellikle tedaviye yeterli yanıt vermeyen manik atak grubu hastalarında inflamasyonun daha fazla olduğunu düşündürmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kliniğimizde yapılan bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. İki uçlu bozuklukta hsCRP, CEA, LENFOSİT, WBC seviyeleri yüksek saptanmıştır. Bu verilere göre, bipolar I hastalığı olan tedaviye yetersiz yanıt veren manik atak ve tedaviye yeterli yanıt veren hastaların, sağlıklı kontrollerden daha şiddetli inflamasyonu ile ilişkilidir.

2. Gruplar arasında WBC açısından anlamlı farklılık saptandı. Lityum kullanmayan hastalarda da anlamlı farklılık devam etti.

3. CEA'nin YMDÖ ile anlamlı pozitif korelasyonu saptandı. HDDÖ ile negatif korelasyonu saptandı.

4. WBC'nin YMDÖ ve HDDÖ ile anlamlı pozitif korelasyonu saptandı.

Sonuçları etkileyebilecek bir çok faktör olabilir ve bu çalışmadaki bulgular, gelecekte yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir. Bunları dikkate alacak yeni çalışmalar, mani semptomlarının gelişmesi ve gidişatıyla inflamasyonun rolü arasındaki ilişkiyi daha iyi tanımlayacaktır. Bulgular değerlendirilirken çalışmanın kısıtlılıklarının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamızın bir sınırlaması, örneklem sayısının azlığı ve hastalarımızın CRP seviyelerini, değişen mani ve diğer duygudurum semptomları ile birlikte longitudinal olarak inceleme fırsatımızın olmayışdır. Çalışmamızın bir diğer sınırlaması hasta gruplarının kullandığı ilaçların ve polifarmasi durumlarının serum CEA, hsCRP düzeylerini etkileme riskinin olmasıdır. Bipolar bozukluk için daha özgül parametrelere ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Steiman Mk, Krane-Gartiser K, Langsrud K, Sand T, Kallestad H, Morken G. Cognitive behavioral therapy for insomnia in euthymic bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:24 [Epub 18 January 2014).
2. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):543-52. Epub 2007/05/09
3. Erdal Iş. İki uçlu bozuklukta psikofarmakolojik tedavinin gerekçeleri, genel tedavi ilkeleri ve uygulama biçimleri. *Journal of Mood Disorders* 2013;3(Suppl. 1):S23-S25
4. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381:1672-82
5. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006;163:217-24
6. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2009;11:453-73
7. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1635-4
8. Ferranti SD de, Rifai N (2007) C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol* 16:14–21
9. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005;3:1618–27.

10. Sugano Y, Anzai T, Yoshikawa T, Satoh T, Iwanaga S, Hayashi T, Maekawa Y, Shimizu H, Yozu R, Ogawa S (2005) Serum Creactive protein elevation predicts poor clinical outcome in patients with distal type acute aortic dissection: association with the occurrence of oxygenation impairment. *Int J Cardiol* 102:39–45
11. Potash JB, DePaulo Jr JR. Searching high and low: a review of the genetics of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000;2:8-26.
12. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. R immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *Neuroimmunology* 2004;150:116–22.
13. Yolken RH. Subtraction libraries for the molecular characterization of geneenvironmental interactions in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002;4(Suppl 1): 77–80.
14. Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M (2002) Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Hum Psychopharmacol* 17:175–1
15. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R (2007) Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:952–955
16. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, GutierrezMora D, Moreno J, Heinze G, Pavon L (2007) Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord* 9:596–602
17. Ganguly A, Yeltsin E, Robbins J. Identification of a carcinoembryonic antigen binding protein on monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:319–323. [Epub 1 November 2003]
18. Knijff EM, Ruwhof C, de Wit HJ, Kupka RW, Vonk R, Akkerhuis GW, et al. Monocyte-derived dendritic cells in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:317–26.
19. Casona GB, Dell Osso L, Frank E, Miniati M, et al. The bipolar spectrum a clinical reality in search of diagnostic criteria and assessment methodology. *J Affect Disord*, 1999; 54:319-328

20. Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Möller, H. J., Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of affective disorders* 59:5-30.
21. Bellivier, F., Golmard, J.L., Rietschel, M., Schulze, T.G., Malafosse, A., Preisig, M. Leboyer, M. (2003). Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *American Journal of Psychiatry* 160 (5): 999-1001
22. Kaplan, H.I., Sadock, B.J. (2004). *Klinik psikiyatri*. Abay E, çeviren. Nobel Tıp Kitapevi: İstanbul
23. Demirel A. Neurocognitive Deficits in Euthymic Bipolar Patients. *Current Approaches in Psychiatry*. 2012;4(3):381-95
24. Soykan Aysev A, Işık Taner Y., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İkiüçlü Bozukluk, 2007., 373-381
25. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J. Clinic Psychopharmacology*, 1996; 16: 4-14.
26. Carta MG, Angst J. Epidemiological and clinical aspects of bipolar disorders: controversies or a common need to redefine the aims and methodological aspects of surveys. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*. 2005;1(1):4. Epub 2005/06/22
27. Smoller, J. W., Finn, C.T. (2003,). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 123, No. 1, pp. 48-58). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company
28. Rice, J., Reich, T., Andreasen, N.C., Endicott, J., Van Eerdewegh, M., Fishman, R., Klerman, G.L. (1987). The familial transmission of bipolar illness. *Archives of General Psychiatry* 44 (5): 441-447.
29. Vazquez, G.H., ve ark., Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview *Depress Anxiety*, 2014. 31: s. 196-206
30. DSM- 5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı, Amerikan psikiyatri birliği, çeviren: Prof. Dr. Ertuğrul Köroğlu, Hekimler yayın birliği, boylam psikiyatri enstitüsü,s.63-73

31. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 3 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2012
32. Sadock BJ, Sadock VA(2016), Davranış Bilimleri Klinik Psikiyatri, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara
33. Cusin, C., ve ark., Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry Res*, 2000. 97: s. 217-27
34. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2012;14:51-65
35. Öztürk MOU, A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. ; 2015
36. Aydemir AU, A. Akdeniz, F. İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Klavuzu. Ankara: TPD Yayınları; 2010
37. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976
38. Akdemir A, Turkcapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*. 2001;42(2):161-5. Epub 2001/03/13
39. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:114-117
40. Karadag F, Oral T, Yalcin FA, Erten E. [Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale]. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*. 2002;13(2):107-14. Epub 2003/06/10. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği
41. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 8: 735-46.
42. Torun D, Sezer S, Baltali M, Adam FU, Erdem A, Ozdemir FN, Habberal M: Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis. *Ren Fail*. 2005; 27: 221-6

43. Golbasi Z, Ucar O, Keles T, Sahin A, Cagli K, Camsari A, Diker E, Aydogdu S. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4(5): 593-5.
44. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 1996;64:161–7.
45. Silverman NA, Alexander JC Jr, Chretien PB. CEA levels in head and neck cancer. *Cancer.* 1976;37:2204-11.
46. Rassekh CH, Johnson JT, Eibling DE. Circulating markers in squamous cell carcinoma of the head and neck: a review. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994; 30:23-8.
47. Stevens Dp, Mackay Ir. Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. *Lancet* 1973;2:1238–1239. [Epub 1 December 1973].
48. Kessing LV, Andersen EW, Andersen PK. Predictors of recurrence in affective disorder - analyses accounting for individual heterogeneity. *J Affect Disord* 2000;57(1-3):139-45.
49. Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:46-52.
50. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR et al. (2004) Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BP). *Am.J. Psychiatry.* 161: 2222-2229
51. Newcomer JW (2006) Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 67(Suppl 9):25–30
52. Hornig M, Goodman DB, Kamoun M, Amsterdam JD (1998) Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. *J Affect Disord* 49:9–18
53. Maes M, Scharpe S, Bosmans E, Vandewoude M, Suy E, Uyttenbroeck W, et al. Disturbances in acute phase proteins during melancholia: additional evidence for the presence of inflammatory process during that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:501–15

54. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54).
55. Huang TL, Lin FC (2007) High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:370– 372
56. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH (2007) Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J. Affect Disord* (in press)
57. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL (2000) Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res* 887:80–89
58. Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of inflammatory system involvement in Parkinson's disease. *BioMed research international*. 2014;2014:308654. Epub 2014/07/23.
59. Song IU, Kim YD, Cho HJ, Chung SW. Is neuroinflammation involved in the development of dementia in patients with Parkinson's disease? *Intern Med*. 2013;52(16):1787-92. Epub 2013/08/21.
60. Gao HM, Zhou H, Zhang F, Wilson BC, Kam W, Hong JS. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(3):1081-92. Epub 2011/01/21.
61. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(3):181-4. Epub 1992/03/01.
62. Sen J, Belli A (2007) S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res* 85:1373–1380
63. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F (2007) Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:283– 285

64. Dohi Y, Takase H, Sato K, Ueda R (2007) Association among C-reactive protein, oxidative stress, and traditional risk factors in healthy Japanese subjects. *Int J Cardiol* 115:63–66
65. Ikeda U, Maeda Y, Yamamoto K, Shimada K (2002) C-reactive protein augments inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 56:86–92
66. Machado-Vieira R, Lara DR, Portela LV, Goncalves CA, Soares JC, Kapczinski F, Souza DO (2002) Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:269–272
67. Walz JC, Andreatza AC, Frey BN, Cacilhas AA, Cereser KM, Cunha AB, Weyne F, Stertz L, Santin A, Goncalves CA, Kapczinski F (2007) Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 415:87–89
68. Nawaz MI, Mohammad G. Role of high-mobility group box-1 protein in disruption of vascular barriers and regulation of leukocyte-endothelial interactions. *Journal of receptor and signal transduction research*. 2015;35(4):340-5. Epub 2015/10/21.
69. Aarons Cb, Bajenova O, Andrews C et al. Carcinoembryonic antigen-stimulated THP-1 macrophages activate endothelial cells and increase cell-cell adhesion of colorectal cancer cells. *Clin Exp Metastas* 2007;24:201–209.,
70. Minami S, Furui J, Kanematsu T. Role of carcinoembryonic antigen in the progression of colon cancer cells that express carbohydrate antigen. *Cancer Res* 2001;61:2732–2735.
71. Goldstein Bi, Kemp De, Soczynska Jk, McIntyre Rs. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1078–1090. [Epub 6 June 2009].,
72. Hamdani N, Tamouza R, Leboyer M. Immuno-inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:2170–2182. [Epub 29 December 2011].

73. Andrezza Ac, Kauer-Sant'anna M, Frey Bn et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a metaanalysis. *J Affect Dis* 2008;111:135–144. [Epub 10 June 2008].
74. Kaplan I, Bulut M, Atli A, Güneş M, Kaya MC, Çolpan L. Serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with bipolar disorder,2015
75. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, et al. (2010) The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 10: 59–76.
76. Li H, Hong W, Zhang C, et al. (2015) IL-23 and TGF-beta1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *Journal of Affective Disorders* 174: 361–3

8. EKLER

EK-1.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU TEDAVİYE YETERLİ YANIT VEREN VE YETERSİZ YANIT VEREN BİPOLAR MANİK ATAK HASTALARININ hsCRP,CEA,WBC DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

İki uçlu bozukluk (İUB) manik, hipomanik, depresif ataklar ve bu ataklar arasındaki ötimik dönemlerle seyreden kronik bir hastalıktır. Biz bu çalışmada hastalığınız olan bipolar bozuklukta hastalığınızla ilgili olabileceğini düşündüğümüz hsCRP, CEA, WBC gibi bazı kan parametrelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasını amaçlıyoruz. Araştırmamızın adı ‘Tedaviye Yeterli Yanıt Veren ve Yetersiz Yanıt Veren Bipolar Manik Atak Hastalarının hsCRP,CEA,WBC Düzeylerinin Sağlıklı Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması’dır. **Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır.** Kişisel bilgiler gizli tutulacak ve kimseyle paylaşılmayacaktır. Çalışmadan isteğiniz zaman ayrılabilirsiniz. Siz istemediğiniz takdirde verileriniz bilimsel amaçla kullanılamaz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmamızı psikiyatri polikliniğine başvuran 18-65 yaşları arasındaki iki uçlu bozukluğu olan hastalarla yapmaktayız. Bu çalışmada Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda hazırlanmış olan “iki uçlu bozukluk hastalarında sosyodemografik veri formu” ve “ilgili psikiyatrik klinik ölçekler” kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmayı düz biyokimya tüplerine ve hemogram tüplerine toplamda önkol (antekubital) dan 12 ml kan örneği almamız gerekmektedir. Alacağımız bu kandan, hastalığınızla ilişkili olabileceğini düşündüğümüz bir takım biyokimyasal parametrelerin düzeyi ölçülecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak testlerin getirebileceği olası riskler: Yapılacak testin getirebileceği herhangi bir risk yoktur.

Yapılacak testlerin getireceği olası yararlar: Hastalığın nedenleri hakkında yeni bilgiler edinmek ve daha sonra yapılacak bilimsel araştırmalara ışık tutmak.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Songül Çati tarafından Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Songül Çati 0(507) 5591608 no’lu cep veya 0(412)2488001-4747 no’lu iş telefonlarından ve Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D’daki adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza



Ek-2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Tarih:									
Hastanın adı:	1	2	3	4	5	6	7	8	
1.YÜKSELMIŞ DUYGU DURUM									
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 ENERJİ ARTIŞI									
0-Yok									
1-Kendini enerjik hissetme									
2-Canlılık; jestlerde artış									
3-Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilecek huzursuzluk									
4-Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılmayan hiperaktivite									
3.CİNSEL İLGI									
0-Yok									
1-Hafif ya da olası artış									
2-Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması									
3-Cinsel içerikli konuşma, cinsel komular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi									
4-Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeceye yönelik aleni cinsel eylem									
4.UYKU									
0-Uykuda azalma tanımlanmıyor									
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.İRİTABİLİTE									
0-Yok									
2-Kendisi arttığını belirtiyor									
4-Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke ve kızgınlık atakları									
6-Görüşme sırasında sıklıkla iritabile, kısa ve ters yanıtlar veriyor									
8-Düşmanca, işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız									
6.KONUŞMA HIZI VE MİKTARI									
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 YAPI 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									

	1	2	3	4	5	6	7	8
8.DÜŞÜNCE İÇERİĞİ								
0-Normal								
2-Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar								
4-Özel projeler, aşın dini uğraşlar								
6-Büyükük veya paranoid fikirler alınma fikirleri								
8-Sanrılar, varsanlar								
9.YIKICI-SALDIRGAN DAVRANIŞ								
0-Yok, işbirliğine yatkın								
2-Alaycı, küçümseyici, savunmacı tutum içinde zaman zaman sesini yükseltiyor								
4-Tehdide varacak derecede talepkar								
6-Görüşmeciyi tehdit ediyor, bağırıyor, görüşmeyi sürdürmek güç								
8-Saldırgan, yıkıcı görüşme olanaksız								
10.DIŞ 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, üstü tuhaf giysiler								
11.İÇGÖRÜ								
0-İç görüşü var hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor								
1-Hastalığı olabileceğini düşünüyor								
2-Davranışlarında değişiklikler olduğunu itiraf ediyor ancak hastalığı olduğunu reddediyor								
3-Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor								
4-Her hangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor								
TOPLAM PUAN:								

Ek-3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Tarih:									
Hastanın Adı:									
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1. DEPRESİF RUH HALİ (Keder ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)									
0-Yok									
1-Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor									
2-Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor									
3-Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.									
4-Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü ya da sözsüz olarak belirtiyor.									
2. SUÇLULUK DUYGUSU									
0-Yok									
1-Kendi kendini kınıyor, insanları üzdiğünü sanıyor.									
2-Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.									
3-Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.									
4-Kendisini ihbar veya 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-İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.									
4-İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)									
4. UYKUYA DALAMAMAK									
0-Bu konuda zorluk çekmiyor.									
1-Bazen yattığımda yarım saat kadar uyuyamadığımdan şikayetçi.									
2- Gece boyunca gözünü bile kırpmadığımdan şikayet ediyorum.									
5. GECE YARISI UYANMAK									
0-Herhangi bir sorun yok.									
1-Gece boyunca huzursuz veya rahatsız olduğundan şikayetçi.									
2-Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (Herhangi bir neden olmaksızın).									
6. SABAH ERKEN UYANMAK									
0-Herhangi bir sorunu yok.									
1-Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.									
2-Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.									
7. ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER									
0-Herhangi bir sorunu yok.									
1-Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.									
2-Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).									
3-Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatariken hergün en az 3 saat, servisteki işlerin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.									
4-Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapamayanlara 4 puan verilir.									
8. RETARDASYON (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)									
0-Düşünceleri ve konuşması normal.									
1-Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.									
2-Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.									
3-Görüşmeyi yapabilmek çok zor.									
4-Tam stuporda.									
9. AJİTASYON									

0-Yok									
1-Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.									
2-Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.									
10.PSİŞİK ANKSİYETE									
0-Herhangi bir sorun yok.									
1-Subjektif gerilim ve iritabilite.									
2-Küçük şeylere üzüliyor.									
3-Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.									
4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.									
11.SOMATİK ANKSİYETE									
0-Yok									
1-Hafif									
2-İlmih									
3-Şiddetli									
4-Çok şiddetli									
Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:*Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme *Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı *Solumunla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma *Terleme									
12.SOMATİK SEMPTOMLAR, GASTROİNTESTİNAL									
0-Yok									
1-İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.									
2-Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.									
13.SOMATİK SEMPTOMLAR, GENEL									
0-Yok									
1-Ekstremiteelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.									
2-Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.									
14.GENİTAL SEMPTOMLAR (Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)									
0-Yok									
1-Hafif									
2-Şiddetli									
3-Anlaşılamadı.									
15.HİPOKONDRIYAKLIK									
0-Yok									
1-Kuruntulu									
2-Aklını sağlık konularına takmış durumda									
3-Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.									
4-Hipokondriyaklık delüzyonları.									
16.ZAYIFLAMA (A ya da B'yi doldurunuz.)									
A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)									
0-Kilo kaybı yok.									
1-Önceki hastalığına bağlı zayıflama.									
2-Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.									
B Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde									
0-Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.									
1-Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.									
17.DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ									
0-Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.									
1-Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.									
2-Hasta olduğunu kabul etmiyor.									
TOPLAM PUAN									

Ek-4. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

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

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN:
PSİŞİK (1,2,3,5,6)
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)

Ek-5. Klinik Global İzlem Ölçeği

KGI (Klinik Global İzlenim Ölçeği)

Tarih:								
Hastanın adı:	1	2	3	4	5	6	7	8
1.Hastahğin şiddeti								
Bu popülasyondaki tüm deneyiminizi göz önüne alacak olursanız bu hasta şu anda mental olarak ne derecede rahatsızdır? 0.Değerlendirilemedi 1.Normal, rahatsız değil 2.Sınırdaki bir mental rahatsızlık 3.Hafif derecede rahatsız 4.Orta derecede rahatsız 5.Belirgin derecede rahatsız 6.Ciddi derecede rahatsız 7.En ekstrem rahatsız hastalar arasında								
2.Genel düzelme								
Sizin kanaatinize göre tamamen ilaç tedavisine bağlı olsun olmasın toplam düzelme değerlendirin. Projeye dahil edildiğindeki tablosu ile karşılaştırıldığında ne ölçüde değişiklik göstermektedir? 0.Değerlendirilemedi 1.Çok çok düzelmiş 2.Çok düzelmiş 3.Minimal ölçüde düzelmiş 4.Değişiklik yok 5.Minimal derecede kötüleşmiş 6.Çok kötüleşmiş 7.Çok çok kötüleşmiş								
3.Etkinlik endeksi								
Bu maddeyi yalnız ilaç etkisi temelinde değerlendirin. Terapötik ve yan etki düzeylerinde en iyi şekilde tanımlayan terimler seçin.								
3.1.Terapötik etki								
0.Değerlendirilemedi 1.Belirgin çok büyük ölçüde düzelme tüm semptomlarda tam veya hemen hemen tam remisyon 2.İlmlı derecede olumlu düzelme semptomlarda kısmi remisyon 3.Minimal hafif düzelme hastanın tedavi ve bakımına gereksinimini değiştirmemiş 4.Değişiklik yok veya kötüleşmiş								
3.2.Yan etkiler								
0.Değerlendirilemedi 1.Yok 2.Hastanın işlevselliği üzerinde anlamlı olumsuz bir etkide bulunmuyor. 3.Hastanın işlevselliği üzerinde anlamlı derecede olumsuz etkilerde bulunmuyor. 4.Terapötik etkilerden daha ağır basıyor.								
TOPLAM PUAN:								

Ek-6. İUB Hastaların Sosyodemografik Veri Formu

Ad:	Soyad:	Telefon:				
Cinsiyet:	Kadın	Erkek				
Yaş:						
Medeni Hali:	Evli	Bekar	Boşanmış			
Eğitim Durumu:	Okur Değil	Yazar	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite
Sosyoekonomik Durum:	Alt	Orta-alt	Orta-üst	Üst		
Çalışma Durumu:	Çalışıyor	Çalışmıyor	Emekli			
Yaşadığı Yer:	İl	İlçe	Köy			
El Tercihi:	Sol El:	Sağ El:				
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:	Var	Yok				
Hastalık Başlangıç Yaşı:						
İlk Tanı Alma Yaşı:						
Hastalık Süresi(Yıl):	0-1	2-5	6-9	>10		
Hastaneye Yatış Sıklığı:	Tekrarlı Yatış	Yılda Bir Kez	Diğer			
Tanı Almış Ek Hastalık:	Var	Yok				
Kullandığı İlaçlar:	Duygudurum Düzenleyiciler	Tipik Antipsikotik	Atipik Antipsikotik	Antidepresan:	Benzodiazepin:	Diğer:
Son Kullandığı İlaçlar	Duygudurum Düzenleyiciler	Tipik Antipsikotik	Atipik Antipsikotik	Antidepresan:	Benzodiazepin:	Diğer:
İlaç Bırakma Öyküsü:	Var(ay/yıl)	Yok				
İlk Epizod Türü:	Mani	Hipomani	Depresyon	BTA		
Şu Anki Epizod Türü:	Mani	Hipomani	Depresyon	BTA		
Atak Belirleyicisinin Özelliği						
Bunaltılı Sıkıntılı	Var	Yok				
Karma Özellikler Gösteren	Var	Yok				
Hızlı Döngülü:	Var	Yok				

Mevsimsellik:	Var	Yok				
Melankoli Özellikleri Gösteren:	Var	Yok				
Atipik Özellik Gösteren	Var	Yok				
Duygudurumla uyumlu psikoz	Var	Yok				
Duygudurumla uyumlu psikoz	Var	Yok				
Katatoni İle Giden	Var	Yok				
Peripartum :	Var	Yok				
Mevsimsel Örüntü Gösteren	Var	Yok				
Suisid Girişimi:	Yok	İlaç İçerek	Kesici Alet İle	Yüksekten Atlama	Diğer	
Stresör Faktör:	Var	Yok				
Sigara:	Var.....adet/gün	Yok				
Alkol:	Var	Var				
Madde:	Var	Yok				

Ek-7. Etik Kurul Onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES				
331 KARAR				
Doç. Dr. Mahmut BULUT, Yrd. Doç. Dr. İbrahim KAPLAN, Asist. Dr. Songül ÇATI isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Tedaviye Yeterli Yanıt Veren ve Yetersiz Yanıt Veren Bipolar Manik Atak Hastalarının hsCRP, CEA, WBC Düzeylerinin Sağlıklı Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya nakalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.				
DECISION				
The project titled as "Comparison of hsCRP, CEA WBC Levels of Patients with Bipolar I manic Episode With Adequate Response to Treatment, Inadequate Response to Treatment and Healthy Control Group" planned by Mahmut BULUT, İbrahim KAPLAN, Songül ÇATI has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.				
Kurum No (Meeting Number) :		Tarih (Date): 02.06.2016	Saat (Hour): 13:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Aydın ECE		
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS				
ÜN VANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
Doç. Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Goğus Hast.	
Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	Temel İslam Bilimleri	
Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimlik	Avukat	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412. 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com