

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ

UNİPOLAR MANİ VE BİPOLAR BOZUKLUK
HASTALARININ BDNF VE SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Milkıbar Kyazım ULUTÜRK

EDİRNE-2020



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez araştırmam boyunca katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin Görgölü'ye , Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erdal Vardar'a, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri, Prof. Dr. Cengiz Tuğlu'ya, Prof. Dr. Okan Çalıyurt'a, Doç. Dr. Bülent Sönmez'e, Doç. Dr. Rugöl Köse Çınar'a, çalışmamın laboratuvar aşamasındaki yardımları için Dr. Öğr. Üyesi Orkide Palabıyık'a, çalışmamın istatistiksel analizini yapan Prof. Necdet Süt'e, değerli çalışma arkadaşlarıma, her zaman desteğiyle yanımda olan aileme, araştırmayı TÜBAP-2018/06 nolu proje ile destekleyen TÜBAP komisyonuna teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
BİPOLAR BOZUKLUK	3
UNİPOLAR MANİ	10
NÖROTROFİK FAKTÖRLER VE NÖROPLASTİSİTE	19
SİTOKİNLER	24
GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
BULGULAR	39
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	64
ÖZET	66
SUMMARY	68
KAYNAKLAR	70
EKLER	

KISALTMALAR

BDNF	: Brain-derived Neurotropic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
CRP	: C-reactive Protein
CTQ	: Childhood Trauma Questionnaire
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı)
HAM-D	: Hamilton Depresyon Ölçeği
hs-CRP	: High Sensitivity C-reactive Protein
IL-6	: İnterlökin -6
IL-1	: İnterlökin-1 beta
KAM	: Kısa Akıl Muayenesi
MDB	: Major Depresif Bozukluk
SCID-1	: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme)
TEMPS-A	: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris ve San Diego- Autoquestionnaire
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör-alfa
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

GİRİŞ ve AMAÇ

Bipolar bozukluk dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen kronik ve ciddi bir psikiyatrik bozukluktur (1). Bipolar bozukluk sıklıkla işlevsellikte bozulmaya ve yaşam kalitesinin düşmesine yol açar. Kişiyi en çok engelleyen psikiyatrik hastalıklar arasında sayılmaktadır (2).

En yaygın kullanılan ve kabul edilen iki sınıflandırma sistemi olan DSM-5 ve ICD-10 tanı kılavuzlarına göre hiç depresif atak geçirmeden ve en az bir manik atak veya tekrarlayan manik ataklar geçirmiş olmak bipolar bozukluk tanısı için yeterli bulunmuştur. Bu kılavuzlarda unipolar mani ayrı bir tanı olarak kabul edilmemiştir. Bipolar bozukluk tanısının unipolar mani tanısını kapsadığı görülmektedir (3,4). Geçmişte hiç depresif ve karma atağı olmayan, en az dört yıl süreyle takipli ve en az 4 manik atağı olan hastalar unipolar mani olarak tanımlanmıştır (5). Ayrıca unipolar mani başka sınıflandırma sistemlerinde yer aldığı bilinmektedir (6).

Bipolar bozukluğun DSM-5'e göre bipolar bozukluk I ve bipolar bozukluk II olmak üzere iki alt tipi mevcuttur (4). Ayrıca birçok araştırmacı tarafından bipolar bozukluğun farklı alt tiplere ayrıldığını ve bu alt tiplerin birbirinden farklı özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir. Bu araştırmacılar bipolar bozukluğun heterojen olduğunu ve bir spektrum olarak ele alınması gerektiğini savunmuşlardır. Manik grup veya unipolar mani olarak değerlendirilen hastaların, klasik bipolar bozukluk hastalarından ayrı bir tanı grubu olarak ele alınması için birçok kanıt ortaya konulmuştur (5,7). Ayrıca bipolar bozukluğun bir spektrum olarak değerlendirilmesi Akiskal'ın sınıflandırılmasında da gösterilmiştir (8).

Yapılan çalışmalarda unipolar maninin düşünüldüğü gibi nadir görülmediğini, unipolar mani tanı ölçütlerini karşılayan birçok hasta mevcut olduğunu ve bu tanının uluslararası psikiyatri nozolojisinde yer alması gerektiği öne sürülmüştür (9). Farklı

araştırmacılar tarafından unipolar mani ölçütleri farklı kabul edilmiştir (5). Yapılan çalışmalarda unipolar maninin bipolar bozukluktan sosyodemografik, klinik özellikler ve tedavi yanıtları açısından farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (10).

Bipolar bozukluğun etiopatogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. İnflamatuvar yanıtta etkin rol oynayan ve sistemik dolaşımda ölçülebilen sitokinler, inflamasyonda anahtar rol oynayan polipeptid yapıda moleküllerdir. İnterlökinler (IL), tümör nekrotizan faktörler (TNF), transforming growth faktörler (TGF) ve kemokinler sitokin ailesine dahil moleküllerdir. Sitokinler ile bipolar bozukluğun ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (11).

Bozulmuş nöroplastisitenin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (12). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) beyinde en fazla bulunan ve üzerinde en çok çalışılan nörotrofinlerden biri olup, bipolar bozukluk hastalarında anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edilmiştir (13). BDNF'nin emosyonun düzenlenmesi ile birlikte dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (14).

Sitokinler ve BDNF'nin bipolar bozukluğunun anahtar patofizyolojik mekanizmalarını, hastalık aktivitesini ve progresyonunu yansıtabileceği öne sürülmüştür (15).

Bu araştırmanın temel amacı unipolar mani ve bipolar bozukluk hastalarında sosyodemografik ve klinik veriler ile birlikte serum BDNF ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılmasıdır. Literatürde bipolar bozukluk ile unipolar mani hastalarının farklılıkları incelenmiş olup, iki grup arasında bipolar bozukluğun etiyojisinde önemli rol alan BDNF ve sitokin düzeylerini araştıran çalışma yoktur.

Unipolar maninin varlığı ve ayrı bir hastalık tanısı olup olmadığı soruları psikiyatri tarihi içerisinde tartışılmıştır ve net bir sonuca varılamamıştır. Unipolar mani ve bipolar bozukluk hastalarının karşılaştırılmasında serum sitokin ve BDNF düzeylerinde anlamlı farklılık bulunması, unipolar maninin ayrı bir alt tip olma olasılığını destekleyebilecektir.

GENEL BİLGİLER

BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk, tekrarlayan mani, hipomani, karma ve depresif ataklarla giden ve ataklar arasında kişinin sağlıklı duyguduruma dönebildiği, kronik seyirli bir hastalıktır (16).

Tarihçe

Yunan ve Latin yapıtlarında çökkünlük ve mani dönemleri geçiren kişiler tanımlanmıştır. Melankoli terimini ilk olarak Hipokrat kullanmıştır. Bugün ağır çökkünlük olarak bildiğimiz bozukluğa Hipokrat melankoli adını vermiş ve “kara safra” ile bağlantısının olduğunu savunmuştur (17).

Eski Yunanlılar yüksek duygudurumla seyreden bir “delilik” durumunu tanımlamışlardı. Bu durumun melankoliyle ilişkisini Soranus ortaya koymuştur. Soranus maniyi melankoliyle nöbetleşe seyreden ve azalıp çoğalan bir hastalık olarak tarif etmiştir (18).

Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 150) iki temel duygudurum arasındaki bağlantıyı şöyle ifade etmiştir: “Bana öyle geliyor ki, melankoli maninin başlangıcı ve bir parçasıdır”. Öforik maniyi çağdaş psikiyatride bilinen haliyle tanımlamıştır. 17. yüzyılda Jules Falret “folie circulaire” (döngüsel ruh hastalığı) ve Jules Baillarger’nin “folie a la double forme” (çifte biçimli ruh hastalığı) kavramlarıyla duygudurum bozuklukları yeniden gündeme getirilmiştir (19).

Kraepelin’in 19. yüzyılın sonlarında büyük katkısı melankoli ve maniyi aynı başlık altında ele almasından çok, sağlam gözleme dayanan yöntemsel bir rasyonel oluşturmasındadır. Kraepelin’nin manik ve depresif dönemlerini aynı hastalık altında toplaması “Lehrbuch der Psychiatrie” (Psikiyatri ders kitabı) adlı kitabının altıncı basımında görülmüştür (19).

Kraepelin “dementia precox” ile “manik-depresif psikoz” ayrımını yapmıştır. Manik-depresif hastalıkta semptomların olmadığı ara dönemler gözlendiğini ve tekrarlayan bir şekilde seyrettiği vurgulanmıştır (20).

Leonard (1959) Kraepelin’in manik depresif hastalık tanısını, manik ve depresif ataklarla giden “bipolar bozukluk” ve sadece depresif ya da sadece manik ataklarla giden “monopolar bozukluk” olmak üzere iki alt gruba bölmeyi önermiştir (21).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders II’de (DSM II) 1968 yılında “manik-depresif” hastalık tanımı yapılmıştır (22). 1980 yılında ilk defa DSM-III’te affektif bozukluklar terimi kullanılmış ve unipolar depresyonun bipolar bozukluktan ayrı bir bozukluk olduğu açıklanmıştır. DSM-III-R’de bipolar bozukluk için “duygudurum bozuklukları” tanımı tercih edilmiştir. 1994 yılında DSM-IV’ün yayınlanmasıyla bipolar bozukluk; bipolar bozukluk I, bipolar bozukluk II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. 2000 yılında kullanıma giren DSM-IV-TR sınıflandırılmasında ise genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu tanıları eklenmiştir (23). DSM—5 sınıflandırılmasının 2013 yılında yayımlanmasıyla bipolar bozukluk depresif bozukluklardan bölünmüş ve Bipolar ve ilişkili bozukluklar başlığı altında yer almıştır. DSM-5’te ayrıca antidepresan ve elektrokonvulsiv tedavi (EKT) alırken ortaya çıkan mani ya da hipomani semptomları için manik ya da hipomanik dönem tanısı koyulacağı açıklanmıştır (4).

DSM -5 Bipolar I Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Bipolar I bozukluğu tanısı koyabilmek için bir mani dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerek. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da majör depresyon dönemleri bulunabilir.

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

B. Mani ve majör depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklarla daha iyi açıklanamaz (4).

DSM-5 Mani Dönemi Tanı Ölçütleri

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta süreyle (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması (4).

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 derecede değişiktir:

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

2. Uyku gereksiniminde azalma.

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

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

Bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir defa manik dönem geçirilmiş olması gerekmektedir (4).

DSM-5 Hipomani Dönemi Tanı Ölçütleri

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde sürmesi (4).

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 derecede değişik ve belirgin derecede olmuştur:

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

2. Uyku gereksiniminde azalma.

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

F. Bu dönem bir maddenin fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (4).

DSM-5 Major Depresif Dönemi Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden beşi ya da daha çoğu bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır (4).

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

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

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

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

5. Neredeyse her gün, ajitasyon ya da yavaşlama.

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da enerji düşüklüğü.

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.

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

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

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

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

Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi

Bipolar bozukluk küresel popülasyonun %1'den fazlasını etkilemektedir (24). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında yapılan bir çalışmada yaygınlık oranı bipolar bozukluk I için %1, bipolar bozukluk II için %1,1 olarak saptanmıştır (25). Bazı çalışmalar daha yüksek oranlar ileri sürmüştür; örneğin DSM-5 ölçütlerine göre bipolar bozukluk I için %1,5'lik 12 aylık küresel yaygınlık ve %2,1'lik yaşam boyu yaygınlık bildirilmiştir (26).

Bipolar bozukluğun başlangıcı etnik köken, milliyet ve sosyoekonomik durumdan bağımsızdır. Bipolar I bozukluğun yaygınlığı erkeklerde ve kadınlarda benzerdir, ancak bipolar II bozukluk kadınlarda daha yaygındır (27).

Bipolar bozukluk gençlikte başlar ve ortalama başlangıç yaşı olarak 20'li yaşlardır (28). Bipolar bozukluk tanılı hastaların %20-30'unda ilk atak 21 yaşına kadar, daha az bir kısmında %10 gibi 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (29). Erkeklerde manik ataklar daha sık, kadınlarda ise depresif ataklar daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (30). İlk atağın erkeklerde daha çok manik, kadınlarda ise depresyon olduğu gösterilmiştir (21).

Bipolar bozukluk depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve distimiden sonra küresel hastalık yükünün on yedinci ana nedenidir (2).

Bipolar bozukluk en sık anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve kişilik bozuklukları ile birlikteliği görülmektedir ve bu eş tanılar daha kötü prognozla ilişkilendirilir (25).

Duygudurum bozuklukları arasından bipolar bozukluklar genel popülasyondaki oranından 20 kat daha yüksek bir biçimde, en yüksek özkıyım oranına sahiptir (31). Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık üçte biri ile yarısı en az bir defa özkıyım girişiminde bulunduğunu ve özkıyım girişimlerinin yaklaşık %15-20'sinin ölümcül olduğu bildirilmiştir. Özkıyım girişimleri için risk faktörleri arasında; erken hastalık başlangıç yaşı, kadın cinsiyet, depresif dönemde olmak, anksiyete bozukluğu, madde bağımlılığı ve kişilik bozukluğu eş tanılarının bulunmasının olduğu düşünülmüştür. Bipolar bozukluk hastalarında tamamlanmış özkıyım için risk faktörleri arasında ise birinci derece akrabalarında özkıyım öyküsünün bulunması ve erkek cinsiyet olduğu tespit edilmiştir (32).

Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

Bipolar bozukluk etiyolojisine yönelik çok sayıda aile, ikiz, evlat edinme ile kromozomal bölge ve aday gen araştırmaları yapılmıştır. Genetik faktörlerin bipolar bozukluk oluşumunda yaklaşık %60-80 oranında etkileyebileceği bildirilmiştir (33). Aile öyküsünün,

hastalık riskini tek başına 4-8 kat arttırabilen bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur (34). Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk tanısı bulunan kişilerde hastalığın gelişme riskinin 10 kat, majör depresif bozukluğu (MDB) görülme riskinin de 3 kat arttığı saptanmıştır (35). Yapılan bir genom ilişkilendirme bağlantı araştırmasında ise herhangi bir gen ya da gen bölgesinin hastalığın gelişiminde tek başına ya da yüksek ağırlıkta rol oynamadığını göstermiştir (36).

Bipolar bozuklukta kabul edilen monoamin hipotezi uzun süredir geçerliliğini korumaktadır. Manik dönemin ortaya çıkmasında noradrenerjik aktivasyonun ve noradrenerjik-kolinerjik sistemler arası denge bozukluğunun rolü olduğu düşünülmektedir. Manik dönemde dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma olduğu gösterilmiştir. Serotonin öncülü olan L-triptofan yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturduğu saptanmıştır (21). Depresyonun monoaminlerdeki azalma, maninin ise monoaminlerdeki artmayla ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (37). Etiyolojide rol oynadığı düşünülen diğer nörotransmitterler ise asetilkolin, GABA ve glutamattır. Asetilkolinin sinaptik salınımının artması depresyon, azalması ise mani ile ilgili olduğu bildirilmiştir (38). GABA işlevinin artışıyla ilişkilendirilen antidepresan etki, GABA'nın duygudurum üzerindeki etkisini düşündürmektedir. Beyinde glutamat reseptörlerinin blokajı duygudurum düzenleyici gibi etkiye neden olduğunu düşündürmüştür (21).

Bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi (HHB) aksında düzensizlik olduğu gösterilmiştir. HHB eksen bozuklukları belli bir hastalık dönemi ile bağlantı göstermediği, hem mani hem depresyonda da benzer sonuçlar gösterdiği tespit edilmiştir (39).

Bipolar bozukluk hastalarında belirgin beyin görüntüleme bulguları olarak; lateral ventriküllerde genişleme, derin beyaz cevher ve subkortikal gri cevher alanlarında hiperintensite artışı, ventroparietofrontal korteks hücre yoğunluğunda azalma, amigdala hacminde artma ya da azalma, hipokampus hacminde azalma, bazal ganglionlarda hiperintens lezyonlarda artış ya da glial hücre azalması saptanmıştır (40). Strakowski ve ark. bir çalışmada ilk manik atak sırasında bipolar bozukluk tanılı hastaların ventrikül hacminin sağlıklı bireylerinkine benzer olduğunu, genişlemiş ventriküllerin ise yalnızca çok sayıda atak geçiren hastalarda anlamlı bir bulgu olduğunu bildirmiştir. Hastalığın başlangıcından sekiz yıl sonra, lateral ventriküllerin ilk atak dönemine kıyasla %122 olarak daha büyük olduğu bulunmuştur (41).

Bipolar bozukluğun kalıtım derecesi yüksek olmasına rağmen hastalığın başlangıcını ve seyrini değiştirebilecek çevresel faktörler de dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Hamilelikte annenin sigara içmesi, maternal viral enfeksiyonlar, babanın yaşının ilerlemiş olması gibi perinatal risk faktörlerin bipolar bozukluk riskinin arttırdığı ileri sürülmüştür. Çocukluk dönemindeki olumsuz olaylar risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ergenlik döneminde madde kullanımının bipolar bozukluğunun erken başlamasına ve daha şiddetli seyretmesine yol açtığı bildirilmiştir (42).

Bipolar bozukluk riskiyle ilişkilendirilen tıbbi durumlar arasında; Multipl Skleroz, İnme, Sistemik Lupus Eritematozus ve endokrin bozukluklar yer almaktadır. Ayrıca eşik altı hipotiroidizm hızlı döngülü bipolar bozuklukla yakından ilişkili bulunmuştur (42).

Mevsim değişiklikleri ve artan ışık maruziyeti bipolar bozukluğunun tetikleyicileri ve hastalık seyrinin yordalayıcıları olarak tanımlanmıştır (42).

Son yıllarda bipolar bozuklukta nöroprogresyon kavramından söz edilmektedir ve hastalığın ilerleyici bir seyir gösterdiği düşünülmektedir. Nöroprogresyon, bipolar bozukluğun seyri sırasında klinik ve nörobilişsel bozulmaya paralel olarak ortaya çıkan beyin patolojik yeniden bağlantılar oluşturmasını da kapsamaktadır. Bipolar bozukluğun nöroprogresyonuyla ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Kindling (ateşlenme) hipotezine göre, beyin plastisitesindeki değişikliklerin stresörlere karşı kademeli bir hassasiyete yol açtığı ve bunun da atak nüksüne karşı duyarlılığı arttırdığı düşünülmektedir. Allostatik hipoteze göre ise başta ataklar sırasında olduğu gibi, tekrarlanan nörobiyolojik stresin, allostatik yükü arttırabilen biyolojik düzenlemeler gerektirerek daha sonraki atakların riskini arttırdığını ve hastalığın nöroprogresyonunu hızlandırdığı ileri sürülmektedir (42)

Son zamanlarda bipolar bozukluğun etiyopatogeneziyle ilgili; mitokondriyal işlev bozukluğu, nöroinflamasyon, endoplazmik retikulum stresi, oksidasyon, apoptoz ve epigenetik değişiklikler dahil üzere nöronal bağlantısallığı değiştirebilen hücrel ve moleküler değişiklikler araştırılmaktadır (43).

Bipolar Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu

Bipolar bozukluk çoğunlukla depresyon ile başladığı tespit edilmiştir. Major depresif bozukluk tanısı alan hastaların ilk atak sonrası 6 ile 10 yıllık takip süresinde %5 ile 10'unda manik atak geliştiği görülmüştür. Hastaların çoğunda her iki dönem görülürken, %10 ile 20'lik bir kesimde sadece manik atak geçirdikleri bilinmektedir. Manik ataklar tipik olarak hızlı başlangıçlı olup ve tedavi edilmeyen manik atakların yaklaşık 3 ay sürdüğü, tedavi edilmeyen depresif atakların 6 ile 13 ay süresince devam ettiği saptanmıştır. Tek bir manik atak geçiren kişilerin tekrar hastalanma olasılığı çok yüksek bulunmuştur. Bipolar bozukluk tanılı hastalarının %5 ile %15'i bir yıl içinde dört veya daha fazla hastalık dönemi geçirebileceğini

bilinmektedir ve bu hastalar hızlı döngülü olarak tanımlanmaktadır. Hastalar iki ile otuz manik atak geçirebilmelerine rağmen ortalama yaklaşık dokuz atak geçirdikleri bilinmektedir (44). Tedavi gören bipolar bozukluğu olan hastaların %37'sinin bir yıl ve %60'ının iki yıl içinde yeni bir atak geçirdikleri bildirilmiştir (25).

Bipolar bozukluğun kadınlarda menstrual dönemleri, hamilelik ve menopoz dönemleriyle ilişkili olduğunu gösteren bulgular mevcuttur (45).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında yapılan Amerikan Ulusal Ek Tanı Taraması'nda bipolar I bozuklukla birlikte herhangi bir ek tanının birlikte görülme oranı %97,7, bipolar II bozuklukta ise %95,8 olarak bulunmuştur. Bipolar bozuklukta yaşam boyu görülebilecek ruhsal ek tanılar arasında anksiyete bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları, yeme bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve kişilik bozuklukları saptanmıştır (25).

Bipolar bozuklukta kötü prognoz göstergeleri; erkek cinsiyet, erken başlangıç yaşı, dönemler arasında eşik altı belirtilerin olması, dönemlerde psikotik belirtilerin görülmesi, alkol ya da madde kullanım bozukluğu ek tanısının varlığı, hızlı döngülülük, ailede bipolar bozukluk öyküsü ve hastalık öncesi işlevselliğin bozuk olması olarak değerlendirilmiştir (46).

Bipolar bozukluk için iyi prognoz belirteçleri; geç başlangıç yaşı, kısa süren hastalık dönemleri, az sayıda özkıyım düşüncesi, eşlik eden daha az sayıda psikiyatrik ve tıbbi komorbidite olarak sayılmıştır (44).

Bipolar bozukluk tanılı kişilerin yaşam süresi beklenenden kısa olduğu bilinmektedir. Erken ölüm nedenleri arasında; kalp damar hastalıkları, diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı, zatüre, kazalar ve özkıyımın yer aldığı gösterilmiştir (47).

UNİPOLAR MANİ

Unipolar mani literatürde pür mani, tek kutuplu mani, rekürren mani ve periyodik mani olarak da adlandırılmaktadır.

Unipolar Mani Kavramının Tarihsel Gelişimi

Karl Kleist (1953) "unipolar" ve "bipolar bozukluk" kavramlarını ilk kullanan kişi olmuştur ve öğrencileri Neele (1949) ve Leonhard (1957) tarafından sahiplenilmiştir. Bu otörlerin hem saf mani hem de saf melankoliyi "homonomik" (Kleist 1937), "unipolar" (Kleist 1953, Neele 1949) veya "monopolar" (Leonhard 1957) bozukluklar olarak sınıflandırması önemlidir. Kleist ve Neele bipolar bozukluk hastalığını birbirlerine karşı özel bir afinitesi olan iki monopolar form olarak açıklamışlardır. Kleist-Leonhard okulundaki bipolar bozukluk

tanımında pür monopolar manik bozukluk dışlanmıştır (7). Kraepelin depresyon olmadan yineleyen mani ataklarını tanımlayan ilk kişi olmasına rağmen, unipolar ve bipolar duygudurum bozukluklarını aynı başlık içene almıştır (16).

Akiskal ve Pinto (8) DSM’de yer alan bipolar bozukluk sınıflandırılmasının yetersiz olduğunu öne sürmüştür ve bipolar spektrum kavramını ortaya koymuştur. Akiskal ve Pinto’nun (8) bipolar spektrum sınıflandırması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hagop Akiskal’e göre bipolar spektrum bozuklukları (8)

BB ½	Şizobipolar bozukluk
BB I	Manik-depresif hastalık
BB I ½	Uzamış hipomani ile beraber depresyon
BB II	Spontan hipomanik dönemler ile birlikte depresyon
BB II ½	Siklotimiye eklenmiş depresyon
BB III	Antidepresan ve ya somatik tedaviye bağlı gelişen hipomani
BB III ½	Alkol ve madde kullanımıyla ilişkili bipolar bozukluk
BB IV	Hipertimiye eklenen depresyon

BB: Bipolar Bozukluk.

Angst ve ark. (7) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada bipolar bozukluğun heterojen olup olmadığını sorgulamışlar ve bipolar bozukluk tanılı hastaları 3 gruba ayırmışlardır. Birinci grupta unipolar mani olarak adlandırılan (M) ve manik baskın gidişli veya minör depresif bozuklu mani (Md) hastalarını “manik” grup adı altında birleştirmişlerdir. Bu grup yalnızca manik ataklarda hastaneye yatırılmış, depresyon varsa bile ayaktan tedavi edilmiştir. İkinci grupta manik ve depresif atak oranları aşağı yukarı aynı olan ve klasik bipolar I bozukluk olarak tanımlan (MD) hastalardan oluşmuştur. Bu grup hem mani hem depresyon atakları için yatarak tedavi görmüş olan hastalardan oluşmuştur. Üçüncü grupta depresif baskınlığının belirgin olduğu, major depresif ataklarla birlikte hipomani ataklarının da görüldüğü (Dm) veya bipolar bozukluk II olarak bilinen hastalardan oluşmuştur. Aynı çalışmaya dördüncü grup olarak majör depresif bozukluk (D) olarak değerlendirilen hastalar da eklenmiştir. Manik baskın grupta yer alan hastaların klasik bipolar bozukluk hastalarından birçok yönden farklılık gösterdiği bulunmuştur (7).

Unipolar mani terimi DSM ve ICD gibi uluslararası sınıflandırma sistemlerinde kullanılmamaktadır. DSM-5’e göre tek bir manik atak veya tekrarlayan manik ataklar geçirildiğinde hastaya bipolar bozukluk tanısı konulmaktadır. Mevcut tanıma göre unipolar

mani, bipolar bozukluğu tanımlamaktadır (4). Bununla birlikte unipolar mani başka sınıflandırma sistemlerinde yer aldığı bilinmektedir.

Çin’de kabul edilen “Chinese Classification of Mental Disorders” sınıflandırma dizgesinde duygudurum bozuklukları sınıflandırılmasında rekküren mani ayrı alt başlık olarak yer almaktadır (6).

Bipolar bozukluğun DSM ve ICD dışındaki sınıflamalarından olan ve sık kullanılan Young ve Klerman’ın bipolar spektrum sınıflamasında, unipolar mani bipolar bozukluğun ayrı bir alt grubu olarak belirtilmiştir (48).

Barselona’da 1988 yılında düzenlenen ve Barselona Uluslararası Konsensusu olarak adlandırılan bir uzlaşmada, klinikte onaylanmış bipolar bozukluğun alt tipleri ele alınmış ve unipolar mani ayrı alt başlık olarak sınıflandırılmıştır (49).

Unipolar Mani Tanı Ölçütleri

Unipolar mani tanısı ile ilgili belirleyici ölçütler, yapılan çalışmalarda farklı tutulmuştur. Unipolar mani tanı ölçütleriyle ilgili ortak görüş bulunmamaktadır. Tanı ölçütleri ile ilgili asıl sorunlar; minimum manik atak sayısı, asgari takip süresi ve dışlama ölçütleri ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Neredeyse tüm unipolar mani tanısı ile ilgili çalışmalarda tanı öyküde majör depresyon döneminin bulunmamasına dayanmaktadır. Yapılan çalışmalarda unipolar mani tanımı için manik atak sayısı ve asgari takip süresi ile farklı görüşler mevcuttur. Unipolar mani ile ilgili daha eski tarihli çalışmalarda minimum gerekli manik atak sayısı bir ya da iki iken, daha yeni araştırmalarda bu sayı üç ya da dört atağa çıkmıştır. Bu çalışmalar genel olarak geriye dönük hasta kaydı incelemeleriyle yapılmıştır (5). Abrams ve ark. (50) 1979 yılında yaptıkları bir çalışmada unipolar mani tanısı için ilk iki atağın mani olması yeterli olduğunu kabul etmişlerdir. Srinivasan ve ark. (51) 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada unipolar mani ölçütleri için depresif atak olmadan 3 ya da daha fazla manik atak geçirilmesi gerektiğini, fakat takip süresi belirtilmemiştir. Shulman ve Tohen (52) bir çalışmada unipolar mani tanısı için 3 ile 10 yıl takip süresi koşulu koymuşlar ve depresif atak öyküsü olmadan en az 3 manik atak geçirilmiş olması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Türkiye’de Yazıcı ve ark. (53) yaptığı bir çalışmada; hiç depresif ve karma atak geçirmemiş, en az 3-4 manik atak geçirmiş hastaların ve en az dört yıllık hastalık izlem süresinin unipolar mani tanısı için belirleyici ölçütler olarak kabul edilmiştir. Daha uzun süre takip koşulu koyan araştırmacılar da mevcut olduğu bilinmektedir. Perugi ve ark. (54) 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada unipolar mani tanısı için en az geçirilmiş 3 manik atak ve en az 10 yıl takip süresi kabul etmişlerdir. Andrade-Nascimento ve ark. (55) çalışmada unipolar mani tanısı için izlem

süresinin 15 yıl tutulurken, karma atak geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Unipolar mani ile ilgili tanı ölçütleri farklı çalışmalarda Tablo 2’de verilmiştir (5).

Tablo 2. Unipolar mani tanı ölçütleri ile ilgili araştırmalar (5)

Araştırma yazarı ve yılı	Tanı ölçütleri
Abrams ve ark. (1979) (50)	En az 2 manik atak Depresyon yok
Nurnberg ve ark. (1979) (73)	En az 1 manik atak (hastaneye yatış gerektiren) Depresyon yok
Perris (1982) (59)	En az 1 manik atak Depresyon yok
Pfohl ve ark. (1982) (71)	En az 1 manik atak Depresyon yok
Makanjuola (1985) (65)	En az 2 manik atak Depresyon yok En az 5 yıl takip süresi
Srinivasan ve ark. (1985) (51)	En az 3 manik atak Depresyon yok
Shulman ve Tohen (1994) (52)	En az 3 manik atak Depresyon yok Örneklem yatan hastalardan
Avasti ve ark. (1996) (76)	En az 3 manik atak Depresyon yok
Aghanwa (2001) (66)	En az 3 manik atak Depresyon yok En az 4 yıllık takip süresi
Yazıcı ve ark. (2002) (53)	En az 4 manik atak Depresyon yok En az 4 yıllık takip süresi
Solomon ve ark. (2003) (58)	En az 1 manik atak Depresyon yok 15-20 yıllık prospektif takip
Perugi ve ark. (2007) (54)	En az 3 manik atak Depresyon yok En az 10 yıllık takip süresi
Dakhloui ve ark. (2008) (60)	En az 2 manik atak Depresyon yok En az 5 yıllık takip süresi
Andrade-Nascimento ve ark. (2011) (55)	Depresyon yok Manik atak sayısı belirlenmemiş En az 15 yıllık takip süresi

Unipolar mani tanısı için araya giren herhangi bir depresif atak olmadan ve en az üç veya dört manik atağın olmasının gerekliliği konusunda bir fikir birliğine varılmadığı görülmüştür. Yine de 1990 yılından sonra unipolar mani tanımlamak için manik atak sayısı 3 veya 4'e çıkarılmıştır (5).

Unipolar Mani Tanı Geçerliliği

Yazıcı ve ark. yaptıkları 7 yıllık prospektif izlem çalışması sonucunda 34 unipolar mani tanısı alan hastaların %88,2'sinin tanısının değişmediği bulunmuştur. Sonuçlar takip süresi uzun oldukça ve mani dönemlerinin sayısı arttıkça unipolar mani tanısının yanlış olma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (56). Çin'de 1981-1991 yılları arasında Xu ve Chen (57) tarafından yürütülen bir prospektif çalışmada unipolar mani tanısı alan 24 hastanın %75'inin tanısının sabit kaldığı bulunmuştur. Solomon ve ark. (58) unipolar mani tanısı alan 27 hastayı 15-20 yıl boyunca izlemiş ve sadece 7 hastada majör depresif bozukluk hiç ortaya çıkmamış, beş bireyde ise minör depresif bozukluk görülmemiştir. Çalışmanın sonunda %25,9 hastanın halen unipolar mani tanısı aldığını ve yazarlar verilerin unipolar maninin tanisal istikrarını desteklediğini sonucuna varmışlardır.

Unipolar maninin geçerliliği ile ilgili bir diğer önemli husus, bazı unipolar mani hastalarının rapor edilmemiş depresyonları olabileceğidir. Angst ve ark. klinikte çoğu mani olgusunun hafif veya şiddetli depresyon sergilediğini ve depresyon hakkında detaylı bilgi edinme konusundaki her başarısızlığın olgulardaki unipolar mani tanısını arttırdığını bulmuşlardır. Unipolar mani tanısının sınırlarını kesin olarak çizmek için birkaç dönem üzerinden uzun vadeli prospektif izleme verilerinin elde edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (7). Perris (59) kutupsallıktaki değişimin çoğunlukla üçüncü ataktan sonra görüldüğünü ve bu olasılığın sekizinci ataktan sonra daha nadir olduğunu bildirmiştir.

Unipolar Mani Epidemiyolojisi

Unipolar mani geniş bir dağılım göstermektedir. Literatürde unipolar mani yaygınlığının bipolar bozukluk tanılı hastalar içinde %1,1 gibi çok düşük bulan çalışmalar olduğu tespit edilmiştir (59). Dakhlaoui ve ark. (60) 2008 yılında Tunus'ta yaptıkları bir çalışmada unipolar mani sıklığının ise çok yüksek olduğunu ve %65,3 civarında bulunmuştur.

Srinivasan ve ark. (51) yatarak tedavi gören bipolar bozukluk tanılı hastalarda unipolar mani yaygınlığının %40 olarak açıklamışlardır. Andrade-Nascimento ve ark. (55) yaptıkları bir prospektif çalışmada 15 yıllık takip süresince sadece manik atak geçiren hastalar ile manik ve depresif atağı olan hastalar karşılaştırılmış ve 298 bipolar bozukluk tanılı katılımcıdan sadece

16'sı (%5,6) unipolar mani olarak değerlendirilmiştir. National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (Alkol ve İlişkili Durumlar Üzerine Ulusal Epidemiyolojik Araştırma Sonuçları, NESARC) unipolar mani epidemiyolojisi ve seyrine yönelik yürütülen ilk büyük ölçekli araştırmada, klasik bipolar bozukluğu olanlarda unipolar mani sıklığı %5-7,2 arasında değiştiği ve 3 yıllık takip süresinde unipolar mani hastaların yaklaşık 18'i depresif atak yaşadığı bulunmuştur (61). Beş ülkede yürütülmüş ve dokuz epidemiyolojik araştırmadan oluşan yeni tarihli bir çalışmadan elde edilen verilere göre unipolar maninin yaşam boyu yaygınlığı bipolar bozukluğunun yaklaşık üçte biri kadar olduğu tespit edilmiştir. Sadece Zürih çalışması ve onun paralelinde yürütülen başka bir epidemiyolojik araştırmasında unipolar mani ile bipolar bozukluk yaygınlık oranlarının benzerlik gösterdiği saptanmıştır (62). Brezilya'nın Pelotas şehrinin kentsel bölgesinde yaşayan ve 1560 genç erişkinin dahil edildiği toplum temelli bir çalışmada yaşam boyu sadece mani ve hipomanik atak geçirme yaygınlığı %7,5 ile %5,3 bulunmuştur (63).

Unipolar maninin batılı olmayan kültürlerde yaygın olduğu tespit edilmiştir (64). Nijerya'da depresyon olmadan tekrarlayan maninin istisnadan ziyade kural olduğu ve 5 yıllık izlem boyunca unipolar mani oranı %53 bulunurken, tek bir manik atak geçirme oranı %34,5 ve bipolar bozukluk oranı %12,5 tespit edilmiştir (65). Fiji Adaları'nda unipolar mani yaygınlığının ve özelliklerinin belirlenmesini amaçlayan bir çalışmada, unipolar maninin bipolar bozukluk hastalarının %47,2'sini oluşturduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada farklı etnik gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı da gösterilmiştir (66). Amamo ve ark. (67) bir çalışmasına 173 bipolar bozukluk tanılı hasta dahil edilmiş ve bu hastaların 129'unun ilk ataklarının mani olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların ayrıca %90,8'inde maninin baskın kutup olduğu ve unipolar mani yaygınlığı %56,6 olarak bulunmuştur. Hindistan'da bipolar bozukluğun seyrini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada, bu hastaların %79'unda manik atakların baskın olduğu ve bu hastaların %48'inin unipolar mani ölçütlerini karşıladığı gözlenmiştir (68). Geriye dönük verilere dayanarak unipolar mani oranları batı ülkelerinde batı dışındaki ülkelere göre daha düşük bildirilmektedir. Batı ülkelerinde yapılan üç ileriye dönük çalışmada unipolar mani yaygınlığı için %11 gibi daha düşük oranlar bildirilmiştir (10).

Unipolar mani ile ilgili çalışmaların çoğu Nijerya, Tunus, Hindistan, Hong Kong, Fiji Adaları, Türkiye gibi batılı olmayan ülkelerde yapıldığından dolayı unipolar maninin bu ülkelerde daha yaygın olduğu izlenimi uyandırmaktadır. Ancak kültürlerarası çalışmaların eksikliği nedeniyle bu durumun kesin olarak kabul edilemeyeceği vurgulanmıştır (69). Douki ve ark. (70) 2012 yılında yaptıkları kültürlerarası bir çalışmada unipolar maninin Tunus'ta Fransa'dan üç kat daha yaygın olduğu bildirilmiştir.

Solomon ve ark. (58) ve Pfohl ve ark. (71) Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları unipolar mani ile ilgili araştırmalarında, unipolar mani hastalarının çoğunluğunun çalışmanın yürütüldüğü diğer bölgelere göre daha kırsal bir bölge olarak tanımlanan Iowa'dan geldiğini belirtmişlerdir.

Abrams ve ark. (50) bir çalışmasında unipolar mani ile bipolar bozukluk tanılı hasta gruplarında beyaz ırkın siyah ırka oranı farklı bulunmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütölen NESARC araştırmasının sonuçlarına göre unipolar maninin beyaz ırktan olmayan kişilerde daha yaygın olduğu saptanmıştır (61).

Unipolar Maninin Bipolar Bozukluktan Farklılıkları

Unipolar mani ve bipolar bozukluk tanılı hastalar arasındaki farklılıkları ortaya koyan birçok araştırma yapılmıştır.

Unipolar mani ile bipolar bozukluk tanılı hastalar arasında cinsiyet açısından bir farklılık bulamayan çalışmalar olduğu gibi (65,71), unipolar maninin kadınlarda daha yaygın olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (53,58,66). Yapılmış başka iki çalışmada ise erkeklerde kadınlara göre unipolar maninin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (50,61).

Unipolar mani tanı ölçütlerini karşılayan hastaların bipolar bozukluk tanı ölçütlerini karşılayan hastalara göre hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (52,53,60,61). Çalışmaların çoğunda unipolar mani tanılı ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda hastalığın başlangıç yaşında anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir (51,65,66,71).

Bazı çalışmalarda unipolar mani tanılı hastalarında bipolar bozukluk tanılı hastalara göre daha fazla psikotik semptom görüldüğü (54,71), ilk ataklarında psikotik belirtilerin daha sık olduğu (53,55) bulunmuştur. Manik belirtiler arasından grandiyozitenin unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre görülme sıklığının daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (50,71).

Unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre manik ataklarının daha kısa olduğunu bulan çalışmalar olmakla birlikte, bazı araştırmalarda unipolar mani ve bipolar bozukluk hastaları arasında geçirilmiş atak sayısı, atak süresi açısından bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (53,55,61).

Unipolar mani hastalarında eş tanıda anksiyete ve DEHB oranları daha düşük bulunmuştur (61). Andrate-Nascimento ve ark. (55) yürüttükleri bir çalışmada eşlik eden anksiyete bozuklukları unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre daha az görölmüştür. Brezilya'da genç erişkinleri kapsayan toplum temelli bir çalışmada, yaşam boyu sadece manik ve hipomanik ataklar geçiren bipolar bozukluk hastalarında eş tanı anksiyete

bozuklukları, madde bağımlılığı ve özkıyım yaygınlığı yüksek olduğu tespit edilmiştir (63). Dakhlaoui ve ark. (60), Abrams ve ark. (50) çalışmalarında unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre madde kullanım öyküsüne daha az rastlandığını tespit etmişlerdir. Güney Afrika'da yapılmış bir çalışmada ise unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre daha fazla madde kullanımını bulunmuştur (72).

Özkıyım girişimi açısından iki grup karşılaştırıldığında, yapılan araştırmalarda unipolar mani tanılı hasta grubunda bipolar bozukluk grubuna göre özkıyım riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (53,73).

Bazı çalışmalarda hızlı döngülülüğün unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre daha az görüldüğü bulunmuştur (53,73).

Aile öyküsü açısından iki grup değerlendirildiğinde, Fiji Adaları'ndaki tek hastanede gerçekleştirilen geriye dönük bir çalışmada 51 unipolar mani tanılı hasta 31 bipolar bozukluk tanılı hasta ile karşılaştırılmış. Unipolar mani grubunun aile öyküsünde majör psikiyatrik hastalık oranı %9,8 bulunurken, bipolar bozukluk grubunda %22,6 tespit edilmiştir. Unipolar mani için genetik geçişin bipolar bozukluğa kıyasla daha az etkili olduğu öne sürülmüştür (66). Leonhard, bipolar bozukluk tanılı hastaların akrabalarında unipolar mani hastaların akrabalarına göre 2-3 kat daha fazla endojen psikoz görüldüğünü saptamıştır (74). Başka bir çalışmada ise Abrams ve ark. (50) unipolar mani tanısı alan kişilerin birinci derece akrabalarında unipolar depresyon riskinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Birçok çalışmada iki grubun birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (53,54,71). Merikangas ve ark. (75) yaptığı bir çalışmada ise bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarında maninin kalıtılabilirliği daha yüksek saptanmıştır.

Avasthi ve ark. (76) 1996 yılında Hindistan'da unipolar mani ölçütlerini karşılayan 50 hastadan 11'inin mevsimsel duygudurum bozukluk ölçütlerini karşıladığını ve bu grubun en fazla yaz ve kış aylarında atak geçirdiği kaydedilmiştir. Unipolar manide ilk atağın yaz sonbahar mevsiminde olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (60).

Unipolar mani hastalarının mizaç özelliklerini değerlendiren çalışmalarda, bu hastaların hipertimik mizaca sahip oldukları görülmüştür (53).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarına kıyasla unipolar mani tanılı hastaların sosyal, ailevi ve iş göremezlik derecelerinde daha düşük skorlar bildirmişlerdir (54). Başka bir çalışmada unipolar maninin seyrinde daha iyi sosyal uyum ve daha iyi işlevselliğe sahip oldukları tespit edilmiştir (55). Angst ve ark. (7) bir çalışmasında manik baskın gruba dahil edilen hastaların klasik bipolar bozukluk hastalarına göre daha az nüks, kronikleşme görüldüğü ve akademik başarılarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Mehta (69) bir meta analiz çalışmasında unipolar mani ve bipolar bozukluk grupların klinik farklılıklarını tablo halinde özetlemiştir. Bu iki grubun klinik belirtiler açısından karşılaştırması Tablo 3'te gösterilmiştir (69).

Tablo 3. Unipolar mani ve bipolar bozukluk tanımlı hastaların klinik özellikleri (69)

Klinik değişkenler	Unipolar mani	Bipolar bozukluk
Grandiyozite	Daha fazla	Daha az
Psikotik dönemler	Daha fazla	Daha az
Psikotik semptomlar	Daha fazla	Daha az
İlk atakta psikotik semptom varlığı	Daha fazla	Daha az
Duygudurumla uyumlu psikotik semptomlar	Daha fazla	Daha az
Esrar ve amfetamin kullanım öyküsü	Daha fazla	Daha az
Hipertimik mizaç	Daha fazla	Daha az
Hızlı döngülülük	Daha az	Daha fazla
İntihar öyküsü	Daha az	Daha fazla
Eş tanı anksiyete bozuklukları	Daha az	Daha fazla
Mevsimsel özellikler	Daha az	Daha fazla
Sosyal, ailesel ve mesleki işlevsellik kaybı	Daha az	Daha fazla

Unipolar maninin bipolar bozukluktan farklı bir kavram olduğu görüşünü destekleyen en önemli bulgulardan biri tedaviye verilen yanıtta görülen farklılığa bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda maninin akut tedavi sonuçlarında bir farklılık bulunmamakla birlikte idame tedavi yanıtı açısından unipolar mani ile bipolar bozukluk arasında önemli farklılık olduğu gösterilmiştir (5). Nurnberg ve ark. (73) 1979 yılında yaptıkları bir çalışmada 20 unipolar mani hastası ile depresyon tanısıyla hastaneye yatırılmış 88 bipolar bozukluk hastasında lityum idame tedavisine verilen yanıtın farklı olmadığını bulmuşlar. Ayrıca depresyon nedeniyle hiç yatarak tedavi görmemiş bipolar bozukluk hastalarında lityumun daha az etkili olduğu görülmüştür. Grobler ve ark. (72), unipolar mani hastalarına bipolar bozukluk hastalarına göre daha fazla antipsikotik reçete edildiğini, fakat duygudurum düzenleyicilerin daha düşük oranda yazıldığını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada unipolar mani hastalarında kronik lityum tedavisi sırasında daha az tiroid ile ilgili otoimmün bozukluk görüldüğü bulunmuştur (77).

Bipolar bozukluk tanılı hastalar arasında kardiyovasküler nedenli mortalite oranları genel nüfusa göre iki katı bulunmuştur. Kardiyovasküler mortalite için manik semptom yükünün yordayıcı olduğu tespit edilmiştir (78). Angst ve ark. (79) 50 yıl süreli bir takip çalışmasında; majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk II, bipolar bozukluk I ve manik baskın hasta grupları arasında mortalite farklılıkları ve mortalite risk faktörleri analiz edilmiştir. En yüksek kardiyovasküler mortalite oranı manik baskın grubunda tespit edilirken, özkıyım nedeniyle ölüm oranları en yüksek majör depresif bozukluk grubunda bulunmuştur.

Yapılmış büyük ölçekli bir çalışmada; erkek cinsiyetin, beyaz ırktan olmama, eş tanılı anksiyete bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu varlığının unipolar maniden bipolar bozukluğa geçiş riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Eşik altı depresyon geçiş riski ile ilişkili bulunmamıştır (61).

Unipolar Mani Hastalarında Beyin Görüntüleme

Unipolar mani hastalarında kranial görüntüleme sonuçlarını inceleyen çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bir araştırmada unipolar mani hastalarının bipolar bozukluk hastalarına göre daha küçük üçüncü ventriküle sahip oldukları gösterilmiştir (80). Starkstein ve ark. (81) bir çalışmasında beyin hasarından sonra unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre daha küçük subkortikal ve daha büyük kortikal lezyonların bulunduğunu, unipolar mani hastalarında daha yüksek mini mental skorlar tespit etmişlerdir.

Başka bir çalışmada ise unipolar mani ile bipolar bozukluk hastaları arasında nöropsikolojik testlerin sonuçlarında bir farklılık bulunmamıştır (82).

NÖROTROFİK FAKTÖRLER ve NÖROPLASTİSİTE

Nöroplastisite beynin vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara adaptasyon sağlayabilme kapasitesi olarak tanımlanmıştır. Nöroplastisite santral sinir sisteminde bulunan nöronların ve oluşturdukları sinapsların iç ve dış uyarılara bağlı olarak sergiledikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsamaktadır (83). Nöroplastisiteye bağlı nöronlarda veya belli bir bölümünde fiziksel değişiklikler meydana gelebileceği gösterilmiştir. Nöroplastik yanıtla bağlantılı beyinde birtakım değişiklikler bulunmaktadır. Bu değişiklikler; yeni nöron oluşumu ya da nöron ölümü, dendritlerde dallanmanın azalması veya artması, nörotrofik faktörlerde değişiklikler, beyin metabolitlerinde azalma veya artma şeklindedir (84).

Bipolar bozukluk hastalarının beyinlerinde yapısal anormalliklerin nöronal atrofi ile bağlantılı olabileceği ve nöroplastisitedeki bozulmanın bipolar bozukluk etiolojisinde önemli rol oynayabileceği tespit edilmiştir (85). Nörobiyolojik ve nöroanatmik çalışmalarda depresyon

ve bipolar bozukluk hastalarında hipokampus ve prefrontal korteks hacimlerinde azalma olduğunu ve bunun nöroplastisite ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (86).

Nörotrofik faktörler yeni nöron oluşumu, nöronal farklılaşma ve nöronların hayatta kalması için gerekli olan büyüme faktörlerinin bir ailesidir. Nörotrofik faktörler sinaptik plastisite, nöronal eksitabilite ve modülasyonunda önemli rol oynamaktadır (12, 87). Bugüne kadar birçok nöral büyüme faktörü tanımlanmıştır. Nerve Growth Factor (sinir büyüme faktörü, NGF), Brain Derived Neurotrophic Factor (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, BDNF), Neurotrophin-3,4,5 (3,4 ve 5 numaralı nörotrofinler, NT3,4,5), Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (glial hücre dizisi kaynaklı nörotrofik faktör, GDNF), Ciliary Neurotrophic Factor (siliyar nörotrofik faktör, CNTF), Insulin Like Growth Factor I and II (insülin benzeri büyüme faktörü, ILGF I ve II), Fibroblast Growth Factor (fibroblast büyüme faktörü, FGF) ve Epidermal Growth Factor (epidermal büyüme faktörü, EGF) santral sinir sisteminde bulunan nörotrofik faktörlerdir (88). Bu nörotrofik faktörlerden en önemli olanları beyin kaynaklı nörotrofik faktör, sinir büyüme faktörü, nörotrofin 3 ve nörotrofin 4'tür (89).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Merkezi sinir sisteminde en fazla bulunan nörotrofik faktör BDNF'dir. Duygu ve dikkat, hafıza ve yürütücü işlevsellik gibi çeşitli bilişsel işlevlerin düzenlemesiyle ilişkili beyin alanları olan amigdala, hipokampus ve prefrontal kortekste yüksek oranda eksprese edilir (14,90,91). BDNF beynin gelişim evresinde immatür nöronların büyüme ve farklılaşmasında, nöronların yaşamlarının sürdürülmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (92). BDNF düzeylerinde artış hipokampal boyutta artış, mekansal bellek ve öğrenme performansında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (93).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör preproBDNF olarak bilinen prekürsör protein olarak sentezlenir. PreproBDNF peptidinin çeşitli hücre içi proteazlarla proBDNF'ye ayrılması sonrasında proBDNF hücre dışı proteazlar yoluyla olgun BDNF'ye dönüştürülür. BDNF'nin her bir formu ters fizyolojik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Olgun BDNF tirozin kinaz reseptörü B'ye (TrkB) bağlanır. ProBDNF düşük duyarlılıklı nörotrofin p75 reseptörüne iyi bir şekilde bağlanarak c-Jun, N-terminal kinazlar, p53 ve Bax aracılığıyla apoptotik yolu aktive ettiği gösterilmiştir (13). Bir çalışmada serum proBDNF düzeylerinin bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiş ve proBDNF'den olgun BDNF'ye dönüşümün bipolar bozukluk patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği düşündürmüştür (94).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör nörogenez, nöronal sağkalım ve nöral gelişimsel yolların normal olgunlaşması için önemlidir. Yetişkinlerde yalnızca sinaptik plastisite ve

dendridik büyüme için değil, aynı zamanda uzun süreli hafıza için de esastır. BDNF tirozin kinazlar (Trk) ve mitojenle aktiveleşen protein kinaz (MAPK), fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3) ve fosfolipaz C (PLC) gibi bir dizi nörotrofik faktör reseptörlerin biri üzerinden etki eder (95). BDNF Trk B reseptörü üzerinden etki ederken, NGF Trk A reseptörü üzerinden ve nörotrofin 4 ve 5 (NT4/5) Trk C reseptörü üzerinden etki eder (96).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör en fazla beyinde eksprese olduğu bilinmektedir. Ayrıca periferik dokularda da; kaslar, karaciğer, pankreas, endotelial hücreler, adipoz doku, akciğer, kalp ve kan hücrelerinde de sentezlendiği bulunmuştur (97,98). BDNF serumda büyük oranda plateletlerde depo edildiği ve belli uyaran sonrası salgılandığı bilinmektedir.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün kan beyin bariyerinden çift yönlü transportu vardır ve serum BDNF miktarı ile santral sinir sistemindeki BDNF miktarı arasında sıkı bir ilişki olduğu düşünülmektedir (99).

Yaş, cinsiyet, depresyon, vücut kitle indeksi gibi faktörler BDNF düzeylerini etkilemektedir. Yapılan bir araştırmada kadınların erkeklerden anlamlı derecede düşük trombosit BDNF düzeylerine sahip olduğunu ve adet döngüsü sırasında bu düzeylerin değiştiği gösterilmiştir (99). Başka bir çalışmada serum BDNF düzeylerinin belirgin mevsimsel değişim gösterdiğini, ilkbahar-yaz döneminde artan düzeyler ve sonbahar-kış döneminde azalan BDNF düzeyleri gösterilmiştir (100). Yapılan egzersizin BDNF düzeylerini arttırdığı tespit edilmiştir (101).

Stresin duygudurum bozuklukların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (12). Glukokortikoidlerin hipokampusun belirli bölgesinde BDNF mRNA'yı baskıladığını ve dendrit yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir (102). Şizofreni, bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştıran bir çalışmada çocukluk çağı cinsel istismar bildiren hastalarda cinsel istismara maruz kalmayan hastalardan daha düşük BDNF düzeyleri saptanmıştır (103).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serum BDNF düzeyleri ile duygusal, motor, bilişsel semptomlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Major depresif bozukluk, bipolar bozukluk, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı tanımlı hastaların dolaşımlarında BDNF düzeylerinde değişiklik olduğu bildirilmiştir (90).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk patofizyolojisinde BDNF ekspresyonundaki değişikliklerle birlikte birçok nörotrofik faktörün yer aldığı düşünülmektedir (13). Bazı nörotrofik faktörlerle birlikte

BDNF'nin dopaminerjik, kolinerjik, serotonerjik etkilerinin olduğu gözlenmesi, nörotrofik faktörlerle duygudurum bozuklukları arasında bağlantı olabileceği fikrini doğurmuş ve bu yönde araştırmalar yapılmasına neden olmuştur (104). BDNF'de azalma serotonininde azalma ile birlikte, çeşitli nörokimyasal ve davranışsal değişikliklerle de ilişkili bulunmuştur (105).

Depresyonda BDNF düzeylerinin azaldığını gösteren birçok araştırma mevcuttur. Görgülü ve ark. çalışmasında major depresif bozukluk tanılı hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre düşük BDNF düzeyleri saptanmış ve düşük BDNF düzeyleri depresif semptomların şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (106). Yapılan başka çalışmalarda depresyon tanılı hastalarda tedavi sonrası BDNF düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (107,108).

Bipolar bozukluk ile BDNF ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Rabie ve ark. bir kesitsel çalışmasında, tedavi almayan 25 manik atakta olan bipolar bozukluk tanılı hasta ile 15 sağlıklı kontrol grubunda BDNF düzeyleri incelenmiştir. BDNF düzeylerinin manik hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük ve BDNF'nin manik atakların bir belirteci olabileceği öne sürülmüştür (109). Barbarosa ve ark. (110) 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada 53 bipolar bozukluk tanılı hasta ile 38 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve plazma BDNF düzeylerinin mani ve ötimik dönemde olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Kapczinski ve ark. (111) bir araştırmasında bipolar bozukluk tanılı hastaların mani ve depresyon ataklarında BDNF düzeylerinin azaldığını, ötimik dönemde normal değerlere ulaştığını tespit etmişlerdir. Fernandes ve ark. (91) ve Lin (112) tarafından yapılmış meta analizlerde, bipolar bozukluk tanılı manik ve depresif ataktaki hastaların BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu ve ötimik hastaların serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca Fernandes ve ark. (91) serum BDNF seviyelerinin, manik veya depresif ataktaki hastalarda ötimik olanlardan %90 duyarlılıkta ve %85 özgüllükte farklılaştığını tespit etmişlerdir. Bu son iki çalışmada da BDNF'nin bipolar bozukluk hastalarında hastalık dönemlerin bir biyobelirteci olabileceği önerilmiştir. Bir ileriye dönük vaka kontrol çalışmasında, bipolar bozukluk tanılı hastaların; 35'i depresif atakta, 32'si manik atakta çalışmaya dahil edilmiş ve 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış. BDNF, VEGF gibi nörotrofik faktör düzeylerinin bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontroller arasında benzer bulunmuştur. İncelenen nörotrofik faktörlerin hiçbiri duygudurum semptomlarının şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır (113).

Barborosa ve ark. (114) 23 yıldır bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen 48 bipolar bozukluk tanılı manik atakta olan hastayı 58 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları bir çalışmada uzun yıllardır bipolar bozukluk tanısıyla izlenen hastaların BDNF düzeylerinin

yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer sonuçlar Barborosa ve ark. (110) başka bir çalışmasında, Munkholm ve ark. (115) bir meta analizinde de BDNF düzeylerinin özellikle daha uzun hastalık süresi olan bipolar hastalarında arttığı görülmüştür. Başka bir çalışmada BDNF düzeyleri ile hastalık süresi arasında negatif ilişki gösterilmiş ve BDNF sadece bipolar bozukluğun geç evresinde azaldığı bulunmuştur (116).

Yapılan başka bir çalışmada depresif ataktaki bipolar bozukluk tanılı hastaların plazma BDNF düzeyleri unipolar depresyon tanılı hastalarla karşılaştırılmış ve depresif ataktaki bipolar bozukluk hastalarının daha düşük BDNF düzeyleri eksprese ettiği bulunmuştur (117). Grup farklılıklarını inceleyen başka iki çalışmada bipolar I bozukluk ve bipolar II bozukluk tanılı hastalar arasında BDNF düzeyleri açısından bir farklılık tespit edilmemiştir (118,119).

Serum BDNF düzeylerinin bir başka potansiyel uygulaması tedaviye yanıtın öngörülmesi ve farmakolojik etkinliğin kontrolüdür. Tramontina ve ark. (120) tedavi ile BDNF'nin ilişkisini değerlendirmişler ve manik atağın tedavisinden sonra BDNF düzeylerinde normalleşme olduğunu tespit etmişlerdir. 2010 yılında Rybakowski ve Suwalska'nın (121) yaptıkları bir çalışmada lityuma iyi yanıt veren hastaların plazma BDNF düzeylerin lityuma direnç gösteren hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Başka bir araştırmada lityum ve valproik asitin BDNF'yi arttırdığı tespit edilmiştir. Bu iki duygudurum düzenleyecinin mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAP) yolağı üzerinden etki etmesi de nöroprotektif etkilerine katkı sağladığı düşündürmüştür (122). Başka bir meta analiz çalışmasında manik atakların başarılı tedavisinden sonra BDNF düzeylerinin arttığı, depresif atağın tedavisinden sonra artmadığı gösterilmiştir (123). Ayrıca antidepresanların uzun vadede kullanılması hipokampusta BDNF ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (124). EKT'nin BDNF üzerine etkisini araştıran bir çalışmada ratlarda uzun vadede EKT uygulanmasının frontal korteks ve hipokampusta BDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (125). Balu ve ark. (126) yaptığı bir araştırmada antidepresanların ve antipsikotiklerin uzun süreli alınmasının BDNF üzerine etkisi incelenmiştir. Desipramin, fluoksetin, fenelzin uzun süreli kullanımı frontal kortekste BDNF düzeylerinin ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur. Uzun süreli haloperidol kullanımı frontal korteks ve amigdalada BDNF düzeylerini artırırken, klozapinin ise olfaktor lobda BDNF düzeylerini azaltırken frontal lobda arttırdığı gösterilmiştir. Görgülü ve ark. (106) çalışmasında majör depresif bozukluk tanılı hastalarda uyku yoksunluğunun ilk uygulamasında depresyonun çabuk düzeldiğini ve serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeylerini hızla arttığı tespit edilmiştir.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörü kodlayan gende yaygın bir polimorfizm olarak bilinen val66met polimorfizmi tanımlanmıştır. Val66met aleli daha zayıf epizodik bellek, düşük

hipokampal hacim, düşük N-asetilaspartat, artmış bilateral hipokampal aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir (127). Yapılan genetik çalışmalarda BDNF'nin genetik polimorfizmi ile bipolar bozukluk arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (128,129). Bir genetik araştırmada BDNF'nin val66val aleli bipolar bozukluk ile anlamlı ilişkili olduğu tespit edilmiştir (129). BDNF'nin val66val aleli bipolar bozukluğun hızlı döngülü varyantı ile ilişkilendirilmiştir (130). Başka bir çalışmada val66val aleli ile erken başlangıçlı bipolar bozukluk ilişkili olduğu bildirilmiştir (131). Bipolar bozukluk ile BDNF geni bağlantısını araştıran başka çalışmalarda tutarlı sonuçlara ulaşılamamıştır (12).

Bipolar bozukluk hastalarında BDNF düzeylerinin yürütücü işlevler ve sözel bellek gibi bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (132). Bipolar bozukluk hastaların hipokampusünde BDNF mRNA düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (133).

Yapılan çalışmalarda ciddi ruhsal bozukluğu olan hastalarda düşük BDNF düzeylerinin klinik evreleme için potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (103,123). BDNF bipolar bozuklukta hem hastalık aktivitesinin takibi hem de hastalık ilerlemesini gösteren bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (134). Son yıllarda yapılan meta analizlerde bipolar bozukluk tanılı hastalarda düşük BDNF seviyeleri sağlıklı kontrollere göre doğrulanırken, duygudurum dönemine bağlı BDNF değişiklikleri veya hastalığın ilerlemesi ile bağlantısı tutarlı bulunmamıştır (115,123,135). Munkholm ve ark. (115) bir meta analizinde BDNF düzeylerin bipolar bozukluk tanılı hastaların mani ve depresif ataklarında sağlıklı kontrollere kıyasla azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca hastalığın farklı duygudurum dönemleri karşılaştırıldığında BDNF düzeylerinde hiçbir farklılık gözlenmemiştir. Yeni bir çalışmada BDNF düzeyleri bipolar bozukluk hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmede orta düzeyde bir keskinlik gösterdiğini, bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük BDNF düzeyleri içerdiği tespit edilmiştir (136).

SİTOKİNLER

Sitokinler bağışıklık sisteminin sinyal molekülleri olarak hareket ederek, organizmanın enfeksiyona, immun reaksiyonlara, inflamasyona ve hasara verdiği tepkiyi düzenleyen küçük salgı proteinleridir (137). İnterlökinler (IL), tümör nekrotizan faktörler (TNF), transforming growth faktörler (TGF) ve kemokinler sitokin olarak bilinen moleküllerdir (138). Endokrin sistemindeki klasik hormonlara benzer özellikleri olduğundan hormon olarak da kabul edilebilirler. Sitokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır. Sitokinler immun sisteme ait hücreler tarafından salgılanırlar ve farklı işlevleri mevcuttur. Sitokinler genellikle ilk sitokinlerin indüklenerek sonraki sitokinlerin üretimini arttırılmasının sağlandığı kaskatlarda

düzenlenirler. Sitokinler ile sitokin reseptörleri arasındaki etkileşim sitokinlere verilen fizyolojik tepkinin kilit bir bileşeni olduğu bilinmektedir (139).

Sitokinler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak rol oynayabilirler. IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler proinflamatuvar yanıt göstererek patojenlerin eliminasyonunu hızlandırmaya ve inflamatuvar zorluğun çözülmesine yönelik bağışıklık tepkisini güçlendirmede görev alırlar. Antiinflamatuvar sitokinler ise bağışıklık sisteminin etkisini azaltmada işlev görürler. Antiinflamatuvar sitokin örnekleri arasında IL-4, IL-10 ve IL-13 yer almaktadır. Bu sitokinlerden bazıları hücre işlevi ve diğer sitokinlerin sentezinin azaltılmasına neden olurlar. Kimi sitokinler hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar rol üstlense de bu durumun oldukça az görüldüğü tespit edilmiştir (139).

Sitokinler üretildikleri yardımcı T hücrelerinin işlevsel profiline bağlı olarak yardımcı T hücresi 1 (Th₁) ve yardımcı T hücresi 2 (Th₂) sitokinleri olarak iki geniş kategoriye ayrılmıştır. Yardımcı T hücresi 1 (Th₁) sitokinleri genellikle hücreli bağışıklık tepkilerine aracılık eder ve IFN- γ , TNF- α ve IL-12 örneklerini içerir. Yardımcı T hücresi 2 (Th₂) sitokinleri antikor-aracılı bağışıklık tepkilerini geliştirir ve IL-4, IL-5 sitokin üretimini içerir (140).

Yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), eş tanımlı tıbbi hastalıklar, tıbbi tedavi sitokin ve çözünür sitokin reseptör düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca sitokin veya sitokin reseptör seviyeleri klozapin, lityum ve benzodiazepinler ile tedavi edilen hastalarda belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir (141, 142).

Sitokinlerin beyine ulaşmaları dört farklı yolla; 1-Sitokinlerin kan-beyin bariyerinden yoksun sirküventriküler alandan beyin hücrelerine pasif taşınımı, 2- Sitokinlerin serebral vasküler endotelyuma bağlanarak prostaglandin ve nitrik oksit gibi ikincil taşıyıcıların üretimini tetiklemesi, 3- Sitokinlerin taşıyıcı aracılığıyla kan-beyin bariyerinden taşınması, 4- Sitokinlerin serbest bırakıldığı bölgelerde periferik duyu sinir uçlarının aktivasyonuna neden olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (143). Periferik sitokinler aktif taşınma yanında koroid pleksus bölgeleri yoluyla da kan-beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiştir (144). Sitokinlerin beyin faaliyetinde yer alabilmeleri için her zaman doğrudan veya dolaylı olarak beyine ulaşmaları gerekmediği, çoğu merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan mikroglialar tarafından sentezlenerek salınabileceği tespit edilmiştir (139). Ayrıca mikroglial aktivasyonun duygudurum bozukluklarında kronik ve akut olarak arttığı gösterilmiştir (145).

Beyin, doku hasarına veya beyin enfeksiyonlarına cevap olarak aktive olan mikroglia adı verilen yerleşik makrofajlardan zengindir. Mikrogliaların beyinde nöronal aktivite ve kritik değişiklikleri ilk tespit eden hücreler olabileceği öne sürülmüştür (146). Mikroglial aktivasyon iki tipe ayrılabilir: klasik M1 (ilk savunma hattı) ve alternatif M2 (antiinflamatuvar, bazen de

nöroprotektif olarak da adlandırılmaktadır). M2 fenotipinde mikroglial aktivasyonda antiinflamatuvar sitokinlerin ve nörotrofik faktörlerin üretimi ve salınımı arttığı bilinmektedir. M2 fenotipindeki mikroglialar beyindeki hasarlı hücre dışı matriksin onarımı ve yeniden yapılandırılmasında rol oynayan sitoaktif faktörlerin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (147). M1 fenotipi mikroglial aktivasyon ise enfeksiyonları temizleyen ve dokuları onarabilen bir dizi proinflamatuvar sitokinlerin sentezine yol açtığı bulunmuştur. Aktif mikroglialardan salınan TNF- α ve IL-1 β 'nin yüksek düzeylerde nöronların yaralanmasına neden olduğu bulunmuştur (148).

Bipolar Bozukluk ve İnflamasyon

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde inflamasyon çok önemli yer almaktadır. Sağlıklı veya tıbbi olarak hasta kişilerde proinflamatuvar bir durumun indüklenmesi depresif semptomatolojiye benzeyen hastalık davranışını tetiklediği gösterilmiştir (149). Bipolar bozuklukta görülen inflamatuvar ve immün değişiklikleri açıklamaya yönelik çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar aşağıda verilmiştir (150).

Bipolar bozukluk hastalarında Hasarla İlişkili Moleküler Yapılar (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) aracılı inflamasyon hipotezi: Bipolar bozukluk hastalarında azalmış hücrel direnç ve artmış apoptozis ile ilgili belirteçler saptanmıştır. Apoptoza uğrayan hücrelerden hasar ilişkili moleküler yapıların salındığı, bu yapıların toll benzeri reseptörlerin aktivasyonuna ve immün yanıtın tetiklenmesine yol açtığı bulunmuştur. Bipolar bozukluk hastalarında yüksek düzeyde periferde DAMPs saptanmıştır (150).

Mikroglial aktivasyon hipotezi: Mikroglialar beyin gelişimi, nöroplastisite ve enflamasyonda önemli rolü bulunan merkezi sinir sisteminin makrofajlarıdır. Bipolar bozukluk hastalarının beyinlerinde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mikroglial hücreler arasında düzensizliğin eşlik ettiği, fazla bir mikroglial aktivasyon olduğu gösterilmiştir. Aktive olmuş mikroglialar tarafından da sitokinlerin salgılandığı ve bu sitokinlerin inflamasyonu artırarak mikroglial hücrelerin pozitif bir ileri besleme döngüsüne sebep olduğu bulunmuştur (150).

Hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi (HPA) aksında işlev bozukluğu: Bipolar bozukluk hastaları için bildirilen hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi aksında işlev bozukluğu ve hiperkortizolemi, glukokortikoid reseptörü aktivitesindeki bir işlev bozukluğundan kaynaklanabilen ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde bir dengesizliğe neden olabileceği öne sürülmüştür (150).

Mikrobiyom ve barsak-beyin aksı: Son yıllarda yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarının bağırsak mikrobiyotası içeriğinde değişiklikler olabileceği, hatta bazı organizmaların bağırsaktan dolaşıma sızabileceği gösterilmiştir. Bu bakteriyal translokasyona bağlı inflamatuvar yanıt gelişebileceği öne sürülmüştür (150).

Genetik ve epigenetik mekanizmalar: Bipolar bozuklukta görülen bağışıklık sistemi bozukluğunun bir kısmı belirli çevresel etkenlerle bir araya geldiğinde inflamatuvar fenotip izlenmesiyle sonuçlanabilecek olan birtakım genetik ve epigenetik göstergelerden kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmüştür. Bipolar bozuklukta anormal inflamatuvar gen ekspresyonu tespit edilmiştir. Bazı araştırmalarda tekli nükleotid polimorfizminin ve inflamatuvar genlerde yer alan DNA metilasyon değişikliklerin bipolar bozukluk hastalarında daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Bu bulgular sonucundan bipolar bozukluğun epigenetik altyapısının gözlemlenen immün işlev bozukluğu riskini arttırabileceği düşündürmüştür (150).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarında otoimmün hastalıkların, kronik enfeksiyonların, kardiyovasküler hastalıkların ve metabolik hastalıkların eş tanı oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir (151). Sistemik otoimmün hastalığı olanlarda bipolar bozukluğunun görülme olasılığının yüksek olduğu ve otoimmün süreçler ile artmış psikiyatrik bozuklukların arasında anlamlı bir etkileşim saptanmıştır. Bipolar bozukluk riskinin; Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Otoimmün Vaskülit, Sicca Sendromu ve Crohn Hastalığı olan bireylerde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (152).

Bipolar bozukluk ve inflamasyonla ilgili durumların birbirine katkıda bulunduğu, iki yönlü etkileşim olduğunu ve bazı genetik ve çevresel faktörlerin bu durumların gelişme riskini arttırdığı öne sürülmüştür (151).

Bipolar bozukluğunun inflamasyonla ilişkilendirilen patofizyolojisi tam olarak anlaşılacakla birlikte dahil edilebilecek birçok mekanizma olduğu savunulmuştur. Sitokinlerin serotonin üretimini azalttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda sitokinlerin HPA aksını aktive ettiğini ve glukokortikoid duyarsızlığını indüklediği gösterilmiştir. Mikroglial hücrelerin aşırı aktivasyonu patolojik sinaptik budamalarına ve beyin işlev bozukluğuna sebep olduğu düşünülmüştür. Bozulmuş nöroplastisitenin yapısal ve işlevsel beyin değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (149).

Bipolar Bozukluk ve Sitokinler

İnflamatuvar bir reaksiyonda üretilen sitokinlerin bipolar bozukluk tanılı hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Brietzke ve ark. (153) 61 bipolar bozukluk tanılı hastanın serum

sitokin düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada, manik atakta olan hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek IL-2, IL-4 ve IL-6 düzeyleri bulunmuştur. Bu çalışmada depresif atakta olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda ise yalnızca proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın arttığı bulunmuştur. Remisyon sırasında yalnızca IL-4 düzeylerinin yükseldiğini, duygudurum semptomların IL-2 ve IL-6 ile pozitif ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Kim ve ark. (154) manik atakta olan 37 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 74 sağlıklı kontrol grubunda TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ düzeylerini araştırmışlar ve manik atakta olan hastaların daha yüksek IL-6 ve TNF- α düzeylerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada duygudurum dzenleyecilerle altı haftalık tedaviden sonra bipolar bozukluk hastalarında normal IL-6 düzeyleri saptanırken, TNF- α düzeyleri yüksek seyrettiği grlmştir. Bu nedenle araştırmacılar IL-6'nın manik atağın bir belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarının manik/hipomanik ataklarında, depresif ve ötimik dönemleriyle karşılaştırıldığında yüksek IL-6 ve IL-18 düzeyleri tespit edilirken, ancak depresif ve ötimik dönemler arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Bu araştırmada da IL-6 ve IL-18 manik atak belirteci olarak önerilmiştir (155). Sayana ve ark. (156) birçok çalışmayı içeren bir araştırmasında bipolar bozukluk hastalarında özellikle de akut duygudurum dönemleri sırasında proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artmış olduğunu, duygudurum dönemin iyileşmesi ile bazı proinflamatuvar sitokinlerin normal dzeyele geldiği gösterilmiştir. Kaleliğolu ve ark. (11) bir derlemesinde, bipolar bozukluğun manik ataklarında TNF- α , IFN- γ , IL-6 düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Antiinflamatuvar zellik gösteren bazı sitokinlerin bipolar bozukluk tanılı hastaların manik ataklarında, remisyon dönemlerine ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azaldığını veya değişmediği tespit edilmiştir.

Liu ve ark. (157) bir meta analiz çalışmasında majör depresif bozukluk tanılı hastalarda IL-6, TNF- α ve znr interlökin 2 reseptörleri (sIL-2R) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tuğlu ve ark. (158) bir çalışmasında, TNF- α 'nın majör depresif bozukluğunun tanımlanmasında önemli bir belirteç olabileceği ileri srlmştir. Majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluğun depresif ataklarında artmış immün infamatuvar aktivasyon olduğu bilinmektedir. Brunoni ve ark. (159) 245 majör depresif bozukluk tanılı hasta ve 59 depresif atakta olan bipolar bozukluk tanılı hastaların sitokin düzeylerini karşılaştırdığı bir çalışmada, IL-1 β , TNF- α , znr TNF reseptör 1 (TNF -1R), IL-12, IL-10 düzeyleri majör depresif bozukluk tanılı hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. IL-6, znebilir TNF reseptör 2 (TNF -2R), IL-18, IL-33 düzeyleri ise depresif ataktaki bipolar bozukluk tanılı hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir.

Yapılan araştırmaların büyük bir kısmında bipolar bozukluk hastalarının ötimik dönemlerinde proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrol grubuna göre çok farklı olmadığı bulunmuştur (11). Ancak Chou ve ark. (160) ötimik dönemde olan bipolar bozukluk hastalarında TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve ötimik dönem bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol grubuna göre düşük IL-1 β düzeyleri ve anlamlı derecede artmış IL-10 saptanmıştır. Başka bir çalışma TNF- α düzeylerinin ötimik dönemde olan bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda benzer olduğunu, fakat IL-10 düzeyleri bipolar bozukluk grubunda daha yüksek tespit edilmiştir (161). Wiener ve ark. (162) yaptığı toplum temelli 18-35 yaş arası 1037 kişiyi kapsayan bir kesitsel çalışmada, katılımcıların %13,7'sinde bipolar bozukluk, %14,4'ünde majör depresif bozukluk tanısı konmuş. Çalışmada bipolar bozukluk ve major depresif bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış IL-6 ve IL-10 düzeyleri tespit edilmiştir.

Grande ve ark. (163) IL-6'nın bipolar bozukluğun geç evresiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Erken evre bipolar bozukluk hastalarında geç evre bipolar bozukluk hastalarına göre hastalığın daha geç başlangıçlı olduğu, daha az atak görüldüğu, işlevsellik düzeylerinin daha iyi olduğu ve daha düşük IL-6 düzeyleri tespit edilmiştir.

Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi duygudurum düzenleyecilerin sitokin düzeyleri ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, bu ilaçların IL-1 β , IL-2, TNF- α gibi sitokinlerin azalmasına neden olduğu bulunmuştur (164). Başka bir çalışmada valproik asitin IL-6 ve TNF- α düzeylerini in vivo olarak azalttığı tespit edilmiştir (165).

Hope ve ark. (166) yaptığı bir çalışmada bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında inflamatuvar belirteçler ile bilişsel işlevler arasında anlamlı negatif ilişki olduğu saptanmıştır. Bipolar bozukluk hastaların farklı duygudurum dönemlerinde, özellikle de ataklarda bazı inflamatuvar belirteçlerin beynin beyaz cevherindeki yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur (167).

Bipolar Bozukluk, C-reactive Protein ve Kan Hücreleri

İnfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarında akut faz proteinlerinin düzeylerinde hızlı bir artış olduğu gösterilmiştir. C-reactive protein (CRP), serum amiloid A proteini, proteinaz inhibitörleri, koagülasyon proteinleri, bazı kompleman sistemi proteinleri bilinen akut faz proteinleridir. CRP inflamasyonu göstermede kullanışlı bir belirteçtir (168) . CRP IL-6, IL-1 ve TNF- α 'ya yanıt olarak karaciğer hepatositleri tarafından üretilir ve akut faz uyarısını takiben

10000 kata kadar yuakselebilir (169). CRP düzeyleri kronik enfeksiyon, inflamasyon ve kardiyovasküler bozukluklar için yüksek risk taşıyan kişilerde arttığı bilinmektedir (170).

CRP akut faz reaktanları içinde bipolar bozuklukta salınan ilk klasik proteindir. Cunha ve ark. CRP düzeylerinin bipolar bozukluk hastaların manik ataklarında, ötimik ve depresyon ataklarına ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (171). De Berardis ve ark. (172) manik ve depresif atakta olan bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış CRP düzeylerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca CRP düzeyleri ile HAM-D ve YMDÖ puanları arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Evers ve ark. (173) bir çalışmasında artmış CRP düzeyleri ve uzun hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İlaç tedavisinin CRP protein ekspresyonu üzerine etkisi bulunmamıştır.

Toplam 122 yatan hastadan oluşan bir örneklemede, hastaların 37'sine duygudurum bozukluğu ve 85'ine anksiyete bozukuluğu tanısı konmuş. Bu hastaların yakın zamanda özkıyım girişiminde bulunanları özkıyım girişimi olmayan hastalara göre daha yüksek CRP düzeyleri saptanmıştır (174).

Bipolar I bozukluk ötimik dönemde olan hastaların yükselmiş serum High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) düzeyleri orbitofrontal korteksin hacim azalması ile ilişkili olduğu öne srlmştir (169). Bipolar bozukluk, şizofreni ve kalp damar hastalıklarında artmış CRP düzeyleri bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (170).

Kalelioglu ve ark. (175) alışmasında mani ve ötimik dönemde olan bipolar bozukluk tanılı hastaların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kanda nötrofil sayısının arttığını ve lenfosit sayılarının azaldığı bulunmuştur. Cassidy ve ark. (176) lökosit, nötrofil ve monosit sayılarının karma atakta olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda, manik atakta olan hastalardan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir, fakat lenfosit sayıları iki grupta benzer bulunmuştur.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22.11.2017 tarih ve TÜTF-BAEK 2017/310 sayılı protokolle onaylandı (Ek-1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için maddi destek alındı (TÜBAP No:2018/06) (Ek-2) .

Unipolar mani hastaları ile bipolar bozukluk hastaları arasında BDNF ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin literatürde herhangi bir veri bulunmadığından gruplar arasında orta düzeye yakın bir etki büyüklüğü (0,60) öngörülerek, %5 yanılma payı ve %80 güç değeriyle her bir gruptan 45'er hastanın çalışmaya alınması gerektiği hesaplandı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk ve unipolar mani için tanı ölçütlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı. Araştırmanın dahil edilme ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı onaylayan 38 unipolar mani ve 42 bipolar bozukluk tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışma hakkında sözel olarak ayrıntılı bilgilendirildi. Tüm katılımcılardan etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” aracılığıyla yazılı onamları alındı (Ek-3).

Bipolar Bozukluk Hastaları İçin Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18-65 yaş arasında olma
2. DSM- 5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tip I tanısı alma
3. Ötimik dönemde olma
4. En az bir kez hem manik hem depresif atak geçirmiş olma

Unipolar Mani Hastaları İçin Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18-65 yaş arasında olma
2. Ötimik dönemde olma
3. En az biri manik atak olmak kaydıyla, en az dört manik ya da hipomanik atak geçirmiş olma
4. Hastalık süresinin 4 yıldan uzun olması

Bipolar Bozukluk Hastaları İçin Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri

1. Karma atak geçirmiş olma
2. Gebelik
3. Bipolar bozukluk tip 2 tanısı almış olan hastalar
4. Bilinen ek tıbbi hastalığı olanlar (otoimmün hastalıklar, akut enfeksiyon, malignite, demans, nörodejeneratif ve serebrovasküler hastalıklar)
5. Son 2 haftalık süre içinde antiinflamatuvar ilaç kullanmış olanlar
6. Son 4 haftalık süre içinde antibiyotik kullanmış olanlar
7. İmmünoşüpresif tedavi alan hastalar

Unipolar Mani Hastaları İçin Araştırmadan Dışlanma Ölçütleri

1. Majör depresyon, karma bir atak geçirmiş olmak
2. Yaşam boyu antidepresan tedavi kullanmış olmak
3. Bipolar bozukluk tip 2 tanısı almış olan hastalar
4. Gebelik
5. Bilinen ek tıbbi hastalığı olanlar (otoimmün hastalıklar, akut enfeksiyon, malignite, demans, nörodejeneratif ve serebrovasküler hastalıklar)
6. Son 2 haftalık süre içinde antiinflamatuvar ilaç kullanmış olanlar
7. Son 4 haftalık süre içinde antibiyotik kullanmış olanlar
8. İmmünoşüpresif tedavi alan hastalar

Araştırma örneklemini için kliniğimizde 01.01.2005-02.01.2018 tarihleri arasında bipolar bozukluk tanısıyla takipli, yatarak tedavi görmüş, toplam 495 hastanın poliklinik dosyası, servis dosyası ve epikrizleri, hastanenin kayıt sistemindeki bilgileri geriye dönük taranarak unipolar mani tanı ölçütlerini karşılayan 40 hasta tespit edildi. Unipolar mani tanı ölçütlerini karşılayan 40 hasta telefonla arandı ve çalışma hakkında bilgilendirildi. Hastalardan ikisi çalışmaya katılmayı kabul etmedi, kabul eden 38 hastaya poliklinik randevusu verildi. Bipolar bozukluk hasta grubu ise düzenli olarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı bipolar bozukluk polikliniğinde takip edilmekte olan, araştırmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan, çalışmaya katılmayı kabul eden 42 hastadan oluştu. Çalışmaya hasta dahil edilme süreci 02.01.2018-03.07.2019 tarihleri arasında sürdürüldü.

DSM-5 ölçütlerine göre bipolar bozukluk tip I tanısı olup, DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme'ye (SCID) göre ötimik dönemde olan hastalardan unipolar mani ve bipolar bozukluk grup oluşturuldu. Geçmişte manik ve depresif atakları olan ve halen ötimik dönemde bulunan hastalar bipolar bozukluk hasta grubunu oluşturdu. Geçmişte hiç depresif atağı olmayan, en az dört yıl süreyle takipli, en az 4 manik atağı olan ve halen ötimik dönemde olan hastalar unipolar mani hasta grubu olarak tanımlandı.

Gruplar belirlendikten sonra araştırmaya katılan hastaların servis dosyaları, epikrizleri, poliklinik dosyaları ve hastanenin kayıt sistemindeki verileri geriye dönük ayrıntılı olarak tekrar incelendi. Bu tıbbi kayıtlardan hastaların hastalık öyküleri, atak dönemlerindeki klinik özellikleri, kullandıkları tedaviler, eş tanıları, alkol ve madde kullanım öyküleri ile ilgili bilgilere ulaşıldı.

Araştırmacı tarafından, çalışmaya katılan hastaların psikiyatrik muayeneleri yapıldı. Hastalardan muayene sırasında alınan bilgiler ve hastaların tıbbi kayıtları kullanılarak sosyodemografik veri formu dolduruldu (Ek 4). Sosyodemografik veri formu aracılığıyla geçirilmiş depresyon varlığı tekrar gözden geçirildi ve bu şekilde unipolar mani hastalarının tanısı tekrar değerlendirilmiş oldu. Hastaların ötimik dönemde olup olmadığını değerlendirmek için Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulandı (Ek 5,6). Mizaç özelliklerini saptayabilmek için TEMPS-A mizaç ölçeği (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris ve San Diego- Autoquestionnaire) yapıldı (Ek 7). Çocukluk ve ergenlik döneminde istismar ve ihmal yaşantılarını değerlendirmek için Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) katılımcılar tarafından dolduruldu (Ek 8). Bilişsel işlevleri değerlendirmek için Kısa Akıl Muayenesi (KAM) uygulandı (Ek 9). Araştırmaya katılan hastaların psikiyatri polikliniğimizde boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Unipolar mani ve bipolar bozukluk grubunu oluşturan hastalardan bir defa kan alınarak lökosit, CRP, serum BDNF, IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeylerine bakıldı. Kan örnekleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan hemşireler tarafından alındı.

Çalışmada yer alan tüm hastalar hastalık sürelerine göre 15 yıldan daha uzun hastalık süresine sahip ve 15 yıldan daha kısa süreli hastalığı olanlar olarak iki gruba ayrılarak da incelendi. Ayrıca tüm hastalar kullandıkları duygudurum düzenleyici tipine göre; sadece

valproik asit, sadece lityum ve lityum ile birlikte valproik asit kullananlar olarak da üç gruba bölünerek de analiz edildi.

Araştırmaya katılan hastaların tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı ve mevcut tedavileri devam edildi.

Sosyodemografik Veri formu

Sosyodemografik veri formu yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, ikamet gibi sosyodemografik veriler, hastalığın seyri, klinik özellikleri, hastalık dönemdeki semptomlar, eş tanılar, kullanılan tedavi ile ilgili birçok soru içermektedir. Form araştırmacının kendisi tarafından oluşturuldu ve muayene sırasında araştırmacı tarafından dolduruldu.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Tanı koydurmaz. Sorular yapılandırılmıştır ve 17 sorudan oluşmaktadır. Klinisyen tarafından uygulanır. Ölçek değerlendirilmesinde 0-7 puan depresyon yok, 8-12 puan hafif depresyon, 13-17 puan orta depresyon, 18-29 puan majör depresyon, 30-52 puan ağır majör depresyon olarak belirtilmiştir. Akdemir ve ark. (177) türkçe geçerliliğini ve güvenilirliğini yapmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young mani derecelendirme ölçeği manik durumun şiddetini ve seyrini ölçmeye yönelik hazırlanmış. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliğini Karadağ ve ark. (178) yapmıştır. Toplam 11 soru içeren ölçekte önemli manik atak belirtileri sorgulanmaktadır.

Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris ve San Diego- Autoquestionnaire Mizaç Değerlendirme Ölçeği (TEMPS-A)

Bir öz bildirim ölçeği olan TEMPS-A kişilerde depresif, hipertimik, irritabl, siklotimik ve anksiyöz gibi baskın duygulanım mizaçlarını değerlendirmek için uygulanmaktadır. Değerlendirilen kişi tüm hayatını dikkate alarak sorulara doğru veya yanlış olarak cevap vermektedir. Her sorunun doğru yanıtı için 1, yanlış cevabı 0 olarak puanlanmaktadır. Toplam 99 sorudan oluşmaktadır. Ölçekte baskın mizaca yönelik farklı sayıda madde mevcuttur. Depresif mizaç 18 soru, siklotimik mizaç 19 soru, hipertimik mizaç 20 soru, sinirli mizaç 18 soru ve anksiyöz mizaç 24 soru ile değerlendirilmektedir. Dominant mizacı saptayabilmek için kesme puanları oluşturulmuştur. Kesme puanları; depresif mizaç için 13, siklotimik için 18,

irritable için 13, hipertimik için 20, anksiyöz mizaç için 18 olarak belirlenmiştir. Her mizaç tipine yönelik soruların toplam puanı kesme noktasından büyük ise kişi mizaç tipini baskın olarak taşıdığı yorumlanmaktadır. Ölçeğin türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını Vahip ve arkadaşları yapmıştır (179).

Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ)

Bir öz değerlendirme ölçeği olan, bu ölçekte 20 yaşına kadar olan istismar ve ihmal yaşantıları geriye dönük olarak değerlendirilmektedir. Çocukluk döneminde yaşanan duygusal istismar, fiziksel istismar, fiziksel ihmal, duygusal ihmal, cinsel istismarı değerlendirmeye yönelik sorular içermektedir. Toplam 28 soru içermektedir ve her soru için beş farklı cevap seçeneği mevcuttur: hiçbir zaman, nadiren, zaman zaman, sıklıkla, çok sık olarak. Olumlu sorulardan toplanan puanlar ters çevrilir. Minimizasyonla ilgili 3 sorunun puanları ters çevrilmemektedir. Toplam ve alt ölçek puanları hesaplanır. Alt ölçek puanları toplam CTQ puanını oluşturmaktadır. Toplam puan 25-125 arasında bulunmaktadır. Türkçe versiyonunda kesme puanları hesaplanmamakla birlikte araştırmacılar değerlendirme açısından bazı önerilerde bulunmaktadırlar. Cinsel ve fiziksel istismar için 5 puan, fiziksel ve duygusal istismar için 7, duygusal ihmal için 12 puan kesim puanı olarak kabul edilmiştir. Toplam puanın 35'ten büyük olması anlamlı olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği Şar ve ark. (180) tarafından yapılmıştır.

Kısa Akıl Muayene Testi

Hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmeye yönelik olan ve görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Yönelim, kayıt, dikkat ve hesap, hatırlama ve lisanı değerlendirmeye yönelik sorular içermektedir. Toplam 21 maddeden oluşmaktadır. Hafif ve orta düzeyde demans için 23-24 kesme puanı olarak belirtilmiştir. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Güngen ve ark. (181) tarafından yapılmıştır.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir ve DSM-IV'te bulunan eksen I bozuklukları saptamak için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik araştırması Öztürkçügil ve ark. (182) tarafından yapılmıştır.

Kan Örneklerin Alınması ve Çalışılması

Kan örnekleri aç karnına öğleden önce 08:00-10:30 saatleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan hemşireler tarafından alındı. Toplam 10 cc kan antekubital venden alınıp 3 adet biyokimya tüpüne paylaştırılarak 15 dakika içinde Trakya Üniversitesi Biyofizik Laboratuvarına gönderildi. Kanlar Biyofizik Laboratuvarı'nda 10 dakika süreyle 3500 devirde santrifüj edildi ve oluşan serumlar eppendorf tüplerine bölünerek ELİSA kitleri çalışılana kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

Çalışmaya hasta dahil etme süreci tamamlandıktan sonra uygun ELİSA kitleri ile serum örnekleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı. Araştırma sonunda elde edilen ve -80° C'de saklanan serum örneklerinde TNF- α (Boster, Catalog: EK0525), BDNF (Boster, Catalog: EK0307), IL-1 β (Invitrogen, Catalog: KHC0011) ve IL-6 (BioSource Europe S.A, Catalog: KAC1261) kitleri kullanılarak üretici firmaların talimatları doğrultusunda ölçüldü.

TNF- α ölçümünde araştırma yöntemi: TNF- α için insan TNF- α kiti sandwich ELİSA metodu kullanıldı. Kullanmadan önce tüm reaktifler 37°C'ye getirildi. TNF- α standardının seyreltilmesi için 10 ng/ml TNF- α standart tüpü içine 1 ml sulandırma solüsyonu ilave edildi. Dikkatlice karıştırılıp oda sıcaklığında 10 dk bekletildi. 1000 pg/ml standart solüsyon için 10 ng/ml sulandırılmış solüsyondan 0.1 ml alınıp üzerine 0.9 ml sulandırma solüsyonu eklendi. Dikkatlice karıştırıldı. 1000 pg/ml-62.5 pg/ml standart solüsyonu sırasıyla 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ve 15.625 pg/ml olarak etiketlendi. Seri dilüsyon uygulandı. Kuyu başına 100 μ l standart, numune veya kontrol eklendi. Kontrol kuyucuğuna 100 μ l sulandırma solüsyonu eklendi. Plaka kapatıcı ile örtüldü ve oda sıcaklığında 120 dakika inkübe edildi. Kapatıcı çıkarıldı ve kuyulardaki sıvılar uygun bir atık kabına atıldı. Her kuyucuğa 100 μ l hazırlanan 1x Biotinylated Anti-Human TNF antikoruna eklendi. Plate kapatıcı ile kapatıldı ve oda sıcaklığında 90 dakika inkübe edildi. Ardından 3 kez 1x yıkama tamponu ile yıkandı. Hazırlanan 1x Avidin-Biotin-Peroxidase kompleksinden 100 μ l her kuyucuğa eklendi. Kapatıcı ile örtüldü ve oda sıcaklığında 40 dakika inkübe edildi. Sonrasında 5 kez 1x yıkama tamponu ile yıkandı. 300 μ l 1x yıkama tamponu yıkandı. Her kuyucuğa 90 μ l renk geliştirme reaktifi eklendi. 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 μ l stop solüsyonu eklendi. Mikroplaka okuyucusunda optik yoğunluk (OD) 450 nm dalga boyuna ayarlanarak okuma yaptırıldı. Kit analiz aralığı 7.8 pg/ml-500 pg/ml olarak üretici firma

tarafından verilmiştir. Deney hassasiyeti <1pg/ml (17.5 pM- 10µl örnek hacmi için) ve deneyin uygun aralığı 0.1 ile 10 ng/ml olarak değerlendirildi.

BDNF ölçümünde kullanılan yöntem: BDNF düzeylerinin saptanmasında sandwich enzim ELİSA metodu kullanıldı. Kullanmadan önce tüm reaktifler 37°C'ye getirildi. Standart hazırlığında tüpler 1-8 arasında numaralandırıldı. Nihai konsantrasyonlar tüp 1-2000 pg/ml, tüp 2-1000 pg/ml, tüp 3-500 pg/ml, tüp 4-250 pg/ml, tüp 5-125 pg/ml, tüp 6-62,5 pg/ml, tüp 7-31,25 pg/ml, tüp 8-0 boş olacak şekilde düzenlendi. Standart 1 oluşturmak için 10 ng/ml sulandırılmış standart stok çözeltisinden 200 µl eklendi ve 800 µl (sample diluent) örnek seyreltici ilave edildi. Final hacim 1000 µl olacak şekilde hazırlandı. 2-7 tüplerine 300 µl (sample diluent) örnek seyreltici eklendi. Standart 2 için tüp 1'den tüp 2'ye 300 µl eklendi. Son hacim 600 µl standart 3 için tüp 2'den tüp 3'e 300 µl eklendi. Son hacim 600 µl 4-7 tüpü için seri seyreltmeye devam edildi. Tüp 8 (Blank) boş bırakıldı. Blank olarak kullanıldı. Kuyu başına 100 µl standart, numune veya kontrol eklendi. Verilen plate kapatıcı ile örtüldü ve oda sıcaklığında 120 dakika inkübe edildi. Kapatıcı çıkartıldı ve oyuklardaki sıvıları uygun bir atık kabına döküldü. Her kuyucuğa 100 µl hazırlanmış 1x Biotinylated Anti-Human BDNF antikoru eklendi. Plaka kapatıcı ile örtüldü ve oda sıcaklığında 90 dakika inkübe edildi. Plak 3 kez 1x yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyulardaki sıvıyı uygun bir atık kabına atıldı. Her seferinde 300 µl 1x yıkama tamponu eklendi. Hazırlanan 1xAvidin-Biotin-Peroxidase kompleksinden 100 µl her kuyucuğa eklendi. Sağlanan plate kapatıcı ile örtüldü ve 40 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Plate 5 kez 1x yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyulardaki sıvıyı uygun bir atık kabına atıldı. Her tahlil için 300 µl 1x yıkama tamponu eklendi. Her kuyucuğa 90 µl renk geliştirme reaktifi eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. Her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklendi. Renk sarıya döndüğünde 30 dakika içinde optik yoğunluk 450 nm'de bir mikropilaka okuyucu ile okutuldu.

IL-1β ölçümünde kullanılan yöntem: IL-1β standardı standart sulandırma tamponu ile sulandırıldı ve 2500 pg/ml olarak etiketlendi. Yedi adet eppendorf hazırlandı (üzerlerine 250, 125, 62.5, 31.5, 15.6, 7.8, 3.9, 0 pg/mL etiketlendi). Birinci tüpe: 900 µL sulandırılmış standart ve standart seyreltici tampondan 100 µL eklendi. 7 tüpün her birine 250 µL sulandırılmış standart eklendi ve seri dilüsyon yapıldı. 50 µL standart ve örnekler kuyulara pipetlendi. Kromojen boşlukları hariç her oyuğa 100 µL biotin konjugat çözeltisi eklendi. Plaka bir plaka örtüsü ile örtüldü ve oda sıcaklığında iki saat inkübe edildi. İki saat sonunda plakanın içeriği boşaltıldı ve 4 kez yıkama yapıldı. Kromojen boşlukları hariç, her kuyuya 100 µL Streptavidin-

HRP çözültisi eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. 4 kez yıkama yapıldı. Tüm kuyucuklara 100 µl stabilize kromojen eklendi. Substrat çözültisi maviye dönmesi için 25 dakika boyunca karanlıkta oda sıcaklığında inkübe edildi. Her kuyucuğa 100 µL stop solüsyonu pipetlendi ve 450 nm de okuma yapıldı.

IL-6 ölçümünde deney prosedürü: Standartlar, kontroller ve solüsyon A 1 ml distile su ile sulandırıldı. 50 µL solüsyon B, standart ve kontrol kuyucuklarına pipetlendi. 50 µL solüsyon B serum örnekleri kuyucuklara pipetlendi. Standartlar, kontrol ve örnekler 100'er µl pipetlendi. Plaka kapatıcısı ile kapatıldı. 700±100 rpm çalkalayıcıda, oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Bir saat sonunda plaka dikkatli bir şekilde boşaltıldı, 400 µL ayarlanan otomatik programda 3 kez yıkama yapıldı. 100 µL anti-IL-6 konjugat tüm kuyucuklara pipetlendi. 50 µL solüsyon A tüm kuyucuklara eklendi. Plaka kapatıcı ile kapatılarak, 700±100 rpm çalkalayıcıda, oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Bir saat sonunda plağın içeriği dikkatli bir şekilde boşaltılarak 400 µL ayarlanan otomatik programda 3 kez yıkama yapıldı. 200 µl kromojen tüm kuyucuklara pipetlendi. Yıkamadan sonra 15 dk içerisinde plaka kapatıcı ile kapatılarak 700±100 rpm çalkalayıcıda, oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 100 µL stop solüsyonu eklendi ve 450 nm de okuma yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar Ortalama ± Standart Sapma olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Shapiro Wilk test ile incelendi. Unipolar ve bipolar grupları arasında normal dağılım gösteren niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ya da daha fazla kategoriden oluşan ve normal dağılım gösteren niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında Tek yönlü ANOVA testi, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niceliksel değişkenler arasındaki ilişkileri incelemeye Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamıza 02.01.2018-03.07.2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran bipolar bozukluk tanılı ötimik dönemdeki hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın uygunluk ölçütlerine göre unipolar mani grubunda 38, bipolar bozukluk grubundan 42 olmak üzere toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Kliniğimizde bipolar bozukluk tanısıyla takipli, yatarak tedavi görmüş olan toplam 495 hastanın kayıtları geriye dönük taranarak ve araştırma esnasında yapılan psikiyatrik muayene ile unipolar mani tanı ölçütlerini karşılayan 38 (%7,7) hasta tespit edildi. Unipolar mani tanılı hasta grubunda 16 (%42,1) kadın ve 22 (%57,9) erkek, bipolar bozukluk olguların ise 28'i (%66,7) kadın, 14'ü (%33,3) erkek cinsiyette idi-

Unipolar mani grubunda yaş ortalaması 41,94±8,94, bipolar bozukluk grubunda yaş ortalaması ise 42,64±0,56 olarak bulunmuştur. İki grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,753$).

Unipolar mani grubunda okuma yazma bilmeyen hasta olmadığı, %5,3'ü okuryazar, %10,5'i ilkokul, %42,1'i ortaokul, %39,5'i lise ve %2,6'sı üniversite düzeyinde eğitime sahip olduğu bulundu. Bipolar bozukluk grubun ise %4,8 okuma yazma bilmediği, %2,4 okuryazar, %33,3'ü ortaokul, %26,2'si lise, %33,3'ü üniversite mezunu olduğu tespit edildi. Unipolar mani grubunda ilkokul mezunu oranının daha yüksek olduğu, bipolar bozukluk grubunda ise üniversite mezunu hasta sayısının daha fazla bulunmuştur ($p=0,001$). Diğer eğitim düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Medeni durumları açısından unipolar mani ve bipolar bozukluk grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Unipolar mani hasta grubunun 13'ü (%34,2) çalışırken, 18'inin (%47,4) çalışmadığı ve 7'sinin (%18,4) emekli olduğu tespit edildi. Bipolar bozukluk grubunun 16'sının (%38,1) çalıştığı, 19'unun (%42,9) çalışmadığı ve 7'sinin (%16,7) emekli olduğu öğrenildi. Çalışma durumu açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,977$).

Unipolar mani grubun %78,9'u, bipolar bozukluk grubun ise %73,8'i kentlerde ikamet ettiği bulundu. Bu dağılım iki grup arasında anlamlı bulunmadı ($p=0,782$). Unipolar mani ve bipolar bozukluk grupların sosyodemografik verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Unipolar mani ile bipolar bozukluk grupların sosyodemografik verileri

	Unipolar Mani (n=38)	Bipolar Bozukluk (n=42)	P
Yaş	41,94±8,94	42,64±10,55	0,753
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	16 (42,1)	28 (66,7)	0,048*
Erkek	22 (57,9)	14 (33,3)	
Eğitim			
Okur yazar değil	-	1 (4,8)	0,001*
Okur yazar	2(5,3)	1(2,4)	
İlkokul	4 (10,5)	-	
Ortaokul	16 (42,1)	14 (33,3)	
Lise	15 (39,5)	11 (26,2)	
Lisans	1 (2,6)	14 (33,3)	
Medeni durum			
Bekar	16 (42,1)	13 (31,0)	0,545
Evli	17 (44,7)	24 (57,1)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	13 (34,2)	16 (38,1)	0,977
Çalışmıyor	18 (47,4)	19 (42,9)	
Emekli	7 (18,4)	7 (16,7)	
İkamet yeri			
Kentsel	30 (78,9)	31 (73,8)	0,782
Kırsal	8 (21,1)	11 (26,2)	

Unipolar mani hastalarının ilk hastalık atağının büyük oranda (%92,1) mani olduğu, bipolar bozukluk grubunda ilk atak olarak %59,5 oranla en fazla depresyon görüldüğü ve gruplar arasında ilk hastalık atak tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$).

Unipolar mani grubunun mani ataklarında daha fazla psikotik özellikler gösterdiği (%68,4), bipolar bozukluk grubun %50'sinde ise mani ataklarında psikotik belirtiler görüldüğü tespit edilmiş olup bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,149$).

Unipolar mani grubunda yaşam boyu sigara tüketimi (%71,1), yaşam boyu alkol kullanımı (%23,7), yaşam boyu madde kullanımı (%2,6) bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek oranlarda bulunmakla birlikte iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Unipolar mani ve bipolar bozukluk gruplarında tedavi uyumu değerlendirildiğinde tedaviye tam uyumlu ve uyumsuzlara göre tedaviye kısmi uyumsuzluk gösteren hastaların her iki grupta daha belirgin olduğu (unipolar mani =%73,7, bipolar bozukluk=%78,6) saptandı. İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte ($p=0,090$) bipolar bozukluk hasta grubunda yaşam boyu özkıyım girişim öyküsü oranı (%38,1) unipolar mani grubuna (%18,4) göre daha yüksek bulundu. Yaşam boyu özkıyım düşüncesi öyküsü unipolar mani grubunda %21,1’inde bulunurken, bipolar bozukluk grubunun %47,6 oran ile daha yüksek özkıyım düşüncesi öyküsüne sahip oldukları tespit edildi ve iki grup arasında fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,024$).

Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayacak şekilde soygeçmişte ailede ruhsal hastalık öyküsünün belirgin olup, unipolar mani grubunda %71,1 ve bipolar bozukluk grubunda %76,2 oranında tespit edildi ($p=0,789$). İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte unipolar mani grubunun birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek olup, ikinci derece akrabalarda ise soygeçmişte ruhsal hastalık öyküsü bipolar bozukluk grupta daha yüksek oranda saptandı.

Çalışmamızda hastaların şimdiki ve halen kullanmakta oldukları duygudurum düzenleyici tipi açısından iki grup karşılaştırıldığında, bipolar bozukluk grubunda lityum kullanan hastaların sayısı daha fazla iken, valproik asit unipolar mani grubunda daha yüksek oranda kullanılmaktadır ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,032$). Halen ikili duygudurum düzenleyicisi kullanmakta olan hastaların oranı unipolar mani grubunda %23,7, bipolar bozukluk grubunda %9,5 olup, unipolar mani grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonuçlandı.

Şimdiki duygudurum düzenleyiciden önce kullanılan diğer duygudurum düzenleyiciler değerlendirildiğinde; unipolar mani grubunda geçmişte lityum daha yüksek oranda kullanılırken, valproik asit bipolar bozukluk grubunda geçmişte daha fazla kullanılmış ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,05$).

Her iki grubun klinik özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Unipolar mani ve bipolar bozukluk gruplarının klinik özelliklerine göre karşılaştırılması

n (%)	Unipolar Mani (n=38)	Bipolar Bozukluk (n=42)	p
İlk atak tipi			
Manik	35 (92,1)	12 (28,6)	<0,001*
Hipomanik	3 (7,9)	4 (9,5)	
Depresif	-	26 (61,9)	
Ataklarda psikotik özellik			
Var	26 (68,4)	21 (50,0)	0,149
Yok	12 (31,6)	21 (50,0)	
Yaşam boyu sigara kullanımı			
Var	27 (71,1)	24 (57,1)	0,289
Yok	11 (28,9)	18 (42,9)	
Yaşam boyu alkol kullanımı			
Var	9 (23,7)	3 (7,1)	0,079
Yok	29 (76,3)	39 (92,9)	
Yaşam boyu madde kullanımı			
Var	1 (2,6)	1 (2,4)	0,728
Yok	37 (97,4)	41 (97,6)	
Tedavi uyumu			
Uyumlu	8 (21,1)	9 (21,4)	0,468
Uyumlu ve uyumsuz dönemler	28 (73,7)	33 (78,6)	
Tamamen uyumsuz	2 (5,3)	-	
Yaşam boyu özkıyım girişim öyküsü			
Var	7 (18,4)	16 (38,1)	0,090
Yok	31 (81,6)	26 (61,9)	
Yaşam boyu özkıyım düşünce öyküsü			
Var	8 (21,1)	20 (47,6)	0,024*
Yok	30 (78,9)	22 (52,4)	
Ailede ruhsal hastalık öyküsü			
Var	27 (71,1)	32 (76,2)	0,789
Yok	11 (28,9)	10 (23,8)	
Hipotroidi			
Var	8 (21,1)	8 (19,0)	1,000
Yok	30 (78,9)	34 (81,0)	
Diyabet			
Var	8 (21,1)	3 (7,1)	0,139
Yok	30 (78,9)	39 (92,9)	

Tablo 5 (devamı). Unipolar mani ve bipolar bozukluk gruplarının klinik özelliklerine göre karşılaştırılması

n (%)	Unipolar Mani (n=38)	Bipolar Bozukluk (n=42)	p
Hipertansiyon			
Var	4 (10,5)	2 (4,8)	0,291
Yok	34 (89,5)	40 (95,2)	
Şimdiki duygudurum düzenleyicisi			
Lityum	10 (26,3)	21 (50,0)	0,032*
Valproik asit	19 (50,0)	14 (33,3)	
Karbamazepin		2 (4,8)	
Lityum+valproik asit	9 (23,7)	4 (9,5)	
Kullanmıyor		1 (2,4)	
Geçmiş duygudurum düzenleyicisi			
Lityum	15 (39,5)	5 (11,9)	0,005*
Valproik asit	2 (5,3)	9 (21,4)	
Karbamazepin	1 (2,6)		
Lityum+valproik asit		1 (2,4)	
Lityum+karbamazepin	1 (2,6)		
Şimdikinden farklı duygudurum düzenleyici kullanmamış	19 (50,0)	26 (61,9)	
Hiç duygudurum düzenleyici kullanmamış	-	1 (2,4)	

Ortalama hastalık başlangıç yaşı unipolar mani grubunda 24,53±6,74 bulunurken, bipolar bozukluk grubunda ortalama başlangıç yaşı 25,40±8,64 olup, her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Unipolar mani grubunda ortalama manik atak sayısı 6,89±4,29 iken, bipolar bozukluk hasta grubunda 2,31±1,85 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (p<0,001). Unipolar mani grubunda ortalama hipomanik atak sayısı 0,61±1,67 bulunurken, bipolar bozukluk grubunda 0,83±1,10 saptandı. Ortalama depresif atak sayısı bipolar bozukluk grubunda 3,02±1,96 tespit edildi. Toplam atak sayısı unipolar mani hastalarında ortalama 7,53±4,35 iken, bipolar bozukluk hasta grubunda ise 6,17±2,94 bulundu ve anlamlı fark saptanmadı.

Unipolar mani grubunda toplam hastalık süresi ortalama 17,0±8,92 yıl iken, bipolar bozukluk grubunda ise ortalama 17,42±8,92 yıl olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Her iki grupta atak süreleri, vücut kitle indeksi, eş tanı psikiyatrik hastalıklar açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Bipolar bozukluk grubunu oluşturan hastaların ortalama son 40,17±36,58 aydır remisyonunda buldukları, unipolar mani grubundaki hastaların ortalama 26,11±34,27 aydır remisyonunda oldukları tespit edildi. Bu sonuçlar bipolar bozukluk grubundaki hastaların unipolar mani grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha uzun süredir remisyonunda bulduklarını gösterdi (p=0,041).

İlk hastalık başlangıcından şimdiki zamana kadar lityum kullanım süresi açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Valproik asit kullanım süresi hastalık başladığından bu yana ise unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0,024).

Hastanede yatış sayısı değişkeni incelendiğinde, unipolar mani grubunda ortalama hastanede yatış sayısı 7,00±4,39 olduğu, bipolar bozukluk grubunda ise 3,83±4,04 tespit edilmiş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (p<0,001).

Unipolar mani ve bipolar bozukluk grupların klinik verilerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Unipolar mani ve bipolar bozukluk grupların klinik verilerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Unipolar mani (n=38)		Bipolar bozukluk (n=42)		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Hastalık başlangıç yaşı	24,53	6,74	25,40	8,64	0,616
Manik atak sayısı	6,89	4,29	2,31	1,85	<0,001*
Hipomanik atak sayısı	0,61	1,67	0,83	1,10	0,067
Depresif atak sayısı	-	-	3,02	1,96	<0,001*
Toplam atak sayısı	7,53	4,35	6,17	2,94	0,174
Manik atak nedeniyle hastanede yatış süresi (gün)	31,53	13,57	31,26	15,11	0,485
Hastanede yatış sayısı	7,00	4,39	3,83	4,04	<0,001*
Hastalık süresi (yıl)	17,42	8,92	17,24	9,39	0,929
İlk tedavi yaşı	24,89	7,45	25,57	8,70	0,711
İlk hastaneye yatma yaşı	25,95	7,18	27,76	12,39	0,420

Analiz sonuçlarına göre unipolar mani grubunda olan hastaların bipolar bozukluk grubuna kıyasla manik ataklarında tüm manik belirtiler arasından daha fazla öfori, cinsel ilgi artışı, hezeyan ve grandiyozite görüldüğü tespit edildi ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Manik ataklar sırasında yükselmiş duygudurum, irritabilite, uykuda azalma, basınçlı konuşma, konuşma artışı, düşünce uçuşması, ajitasyon, hostilite, amaca yönelik

aktivite artışı gibi manik belirtiler her iki grupta benzerdi. Bipolar bozukluk hasta grubunda manik ataklarda depresif duygudurum, anksiyete belirtileri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Ayrıca katatoni ve halüsinasyonlar açısından da iki grupta farklılık bulunmadı.

Unipolar mani grubunda 18 (%47,4) hastanın manik atakları sırasında iç görüşünün olmadığını, bipolar bozukluk grubunda 9 (%21,4) hastada iç görüşü olmadığı tespit edildi ve sonuçlar iki grup arasında anlamlı bulundu ($p=0,030$). İç görüşün kısmen veya tam olması açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Her iki gruptaki hastaların yatış dosyaları incelendi ve tüm manik atak dönemlerindeki tüm klinik belirtiler gözden geçirildi. İki grubun klinik özelliklerine göre dağılımları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Her iki grubun manik ataklarında klinik özelliklerine göre dağılımları

n (%)	Unipolar mani (n=38)	Bipolar bozukluk (n=42)	p
Yükselmiş duygudurum varlığı	38 (100,0)	41 (97,6)	0,525
Depresif duygudurum varlığı	-	23 (54,8)	<0,001 *
Anksiyete belirtileri varlığı	3 (7,9)	24 (57,1)	<0,001 *
Öfori varlığı	23 (60,5)	12 (28,6)	0,008*
Grandiyozite varlığı	27 (71,1)	19 (45,2)	0,035*
İrritabilite varlığı	37 (97,4)	38 (90,5)	0,212
Uykuda azalma varlığı	38 (100,0)	42 (100,0)	NA
Cinsel ilgi artışı varlığı	20 (52,6)	9 (21,4)	0,008*
Basıncılı konuşma varlığı	35 (92,1)	35 (83,3)	0,200
Konuşma artışı varlığı	37 (97,4)	40 (95,2)	0,538
Hostilite varlığı	12 (31,6)	10 (23,8)	0,599
Düşünce uçuşması varlığı	34 (89,5)	33 (78,6)	0,309
Artmış motor aktivite varlığı	34 (89,5)	38 (90,5)	0,586
Ajitasyon varlığı	29 (76,3)	24 (57,1)	0,115
Amaca yönelik aktivitede artış varlığı	15 (39,5)	21 (50,0)	0,471
Katatoni semptomları varlığı	1 (2,6)	1 (2,4)	0,728
Halüsinasyon varlığı	8 (21,1)	8 (19,0)	0,823
Hezeyan varlığı	27 (71,1)	17 (40,5)	0,012*
Schneiderian belirtiler	5(13,2)	2(4,8)	0,248
İç görüş			
Var	3 (7,9)	9 (21,4)	0,030*
Kısmen var	17 (44,7)	24 (57,1)	
Yok	18 (47,4)	9 (21,4)	

Çalışmaya alındığı zaman hastaların ortalama Kısa Akıl Muayene test puanları unipolar mani grubunda $29,53\pm 0,76$ iken, bipolar bozukluk grubunda $29,62\pm 0,62$ 'di. YMDÖ ortalama puanları unipolar mani hastalarında $0,95\pm 1,16$ olup bipolar bozukluk grubunda $0,10\pm 0,37$ bulunmuştur. Ayrıca bipolar bozukluk grubun HAM-D ortalama puanı $0,5\pm 0,89$ tespit edilirken, unipolar mani grubunda bu ölçekten puan almadıkları tespit edildi. Her iki grubun hastaları çalışmaya katıldıklarında ortalama HAM-D, YMDÖ, KAM puanlarında iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Ayrıca CTQ ölçeği değerlendirildiğinde duygusal ihmali değerlendiren soruların toplam puanının bipolar bozukluk grubunda biraz daha yüksek olduğu tespit edilmekle birlikte iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Unipolar mani ve bipolar bozukluk hastalarında CTQ ölçeğinin duygusal istismar, fiziksel istismar, fiziksel ihmal, cinsel istismarı değerlendiren soruların toplam puanlarında ve tüm CTQ ölçeğin toplam puanlarında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

İki grupta kullanılan CTQ ölçek ortalama puanlarının karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Unipolar mani ve bipolar bozukluk hastalarının CTQ ölçeğinin ortalama puanları

	Unipolar mani	Bipolar bozukluk	p
CTQ duygusal istismar	7,24±3,28	7,21±2,28	0,569
CTQ fiziksel istismar	5,82±1,80	5,4 ±0,89	0,296
CTQ fiziksel ihmal	8,82±6,03	7,36±2,79	0,291
CTQ duygusal ihmal	10,55±3,92	11,90±4,03	0,109
CTQ cinsel istismar	6,18±3,21	5,88±2,05	0,848
CTQ minimizeasyon puanı	0,76±0,85	0,43±0,86	0,031
CTQ toplam puan	37,79±11,94	37,55±8,34	0,506

TEMPS-A ölçeği ile değerlendirilen mizaç tiplerine göre iki grup karşılaştırıldığında; depresif ($p=0,004$), siklotimik ($p=0,005$), hipertimik ($p=0,001$) mizacın unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre anlamlı olarak daha baskın olduğu görüldü. İrritabl ile endişeli mizaç açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. İki grubun TEMPS-A sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Unipolar mani ve bipolar bozukluk hastaların TEMPS-A ortalama puanlarına göre karşılaştırılması

	Unipolar mani	Bipolar bozukluk	z	p
Depresif mizaç	8,05± 3,15	6,05 ± 3,36	-2,853	0,004*
Siklotimik mizaç	8,53 ± 5,02	5,48 ± 4,46	-2,828	0,005*
Hipertimik mizaç	10,95 ± 4,63	7,79 ± 3,65	-3,221	0,001*
İrritabl mizaç	3,76 ± 3,44	2,60 ± 2,83	-1,711	0,087
Endişeli mizaç	6,92 ± 6,18	5,14 ± 5,25	-1,447	0,148

Her iki grup arasında lökosit sayıları açısından anlamlı fark saptanmadı. CRP'nin ortalama değeri unipolar mani grubunda 4,89±15,60 iken, bipolar bozukluk grubunda CRP'nin ortalama değeri 0,53±0,66 bulunmuştur ve unipolar mani grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,046). Unipolar mani hastalarında IL-6'nin ortalama değeri 27,18±39,53 iken, bipolar bozukluk hastalarında IL-6'nin ortalama değeri 16,10±15,39 tespit edildi ve unipolar mani grubunda anlamlı olarak daha yüksek IL-6 düzeyleri saptandı (p=0,046). TNF- α 'nın ortalama değerleri iki grup arasında istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte unipolar mani grubunda daha yüksek saptandı. Unipolar mani grubunda IL-1 β 'in ortalama değeri 0,34±0,13 olup, bipolar bozukluk grubunda ise 0,41±0,23 bulunmuştur ve iki grup arasında önemli bir fark saptanmadı (p=0,178).

İki grup arasında BDNF sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ve unipolar mani grubunda ortalama BDNF düzeyleri 550,30 ± 275,89 olup, bipolar bozukluk grubunda ortalama BDNF düzeyleri ise 546,63±239,66 bulundu.

İki grubun lökosit, CRP, BDNF ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verildi.

Tablo 10. Unipolar mani ve bipolar bozukluk gruplarının Lökosit, CRP, BDNF ve Sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

	Unipolar mani Ortalama ve SS	Bipolar bozukluk Ortalama ve SS	z	p
Lökosit	7,89 ± 2,51	8,13±2,21	-0,824	0,410
CRP	4,89±15,60	0,53±0,66	-1,991	0,046*
TNF- α	11,44 ± 6,96	10,44±6,56	-1,113	0,266
IL-1 β	0,34 ± 0,13	0,41±0,23	-1,346	0,178
IL-6	27,18±39,53	16,10±15,39	-1,995	0,046*
BDNF	550,30 ± 275,89	546,63±239,66	-0,005	0,999

CRP: C-Reactive protein, TNF- α : Tümör Nekrotizan Faktör Alfa, IL-1 β : İnterlökin 1 Beta, IL-6: İnterlökin 6, BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör.

Bipolar bozukluk grubundaki hastalar hastanede yatış sayıları açısından kullandıkları duygudurum düzenleyici tipine göre değerlendirildiğinde lityum ve valproik asit tedavisini birlikte kullananlar sadece lityum kullananlara göre daha fazla sayıda hastanede yatarak tedavi gördükleri tespit edildi ($p=0,026$). Bipolar bozukluk grubunda lityum ve valproik asit tedavisini birlikte kullananların sadece valproik asit kullananlara göre CTQ fiziksel istismar puanlarının daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,036$). Bipolar bozukluk grubundaki hastalar kullandıkları duygudurum dengeleyici tipine göre karşılaştırıldığında sadece valproik asit kullananlarda BDNF'nin ortalama değerleri $666,06\pm 269,56$ bulunurken, sadece lityum kullananlarda BDNF'nin ortalama değerleri $462,44\pm 180,21$ olup, duygudurum düzenleyici olarak sadece valproik asit kullananların sadece lityum kullananlara göre daha yüksek BDNF düzeylerine sahip oldukları saptandı ($p=0,042$). Bipolar bozukluk grubunda CRP düzeyleri duygudurum düzenleyici olarak lityum ve valproik asit tedavisini birlikte kullanan kişilerde duygudurum düzenleyici olarak sadece lityum kullanan hastalara göre daha düşük bulundu ($p=0,011$).

Çalışmaya katılan tüm hastalar hastalık sürelerine göre 15 yıldan daha uzun hastalık süresine sahip ve 15 yıldan daha kısa süreli hastalığı olanlar olarak iki gruba bölünerek değerlendirildi. Bu iki grubun TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP ve lökosit düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla Spearman korelasyon testi yapıldı. Bu iki grup arasında TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP ve lökosit düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca bipolar bozukluk ve unipolar mani gruplarının hastalık süresi ve TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP ve lökosit düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde de; bipolar bozukluk grubunda IL-1 β düzeyleri ve hastalık süresi arasında negatif ilişki bulunurken ($r=-.317$, $p=0,041$), unipolar mani grubundaki hastaların TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP ve lökosit düzeyleri ile hastalık süresi değişkeni arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların daha önce özkıyım girişim öyküsü değişkeni ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP düzeyleri arasındaki bağlantı değerlendirildiğinde özkıyım girişiminde bulunan hastaların IL-6 düzeyleri daha düşük tespit edildi ($p=0,020$). Özkıyım girişim öyküsü olan hastaların IL-6'nin ortalama değeri $12,70\pm 12,15$ bulunurken, özkıyım girişiminde bulunmayan hastaların IL-6'nin ortalama değeri $24,86\pm 33,89$ tespit edildi.

Bipolar bozukluk ve unipolar mani hastaları birleştirilerek oluşturulan tüm örnekleme geçirilmiş manik veya depresif atak sayısı ile BDNF, CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda unipolar mani grubu ile bipolar bozukluk grubunun sosyodemografik verilerini karşılaştırdığımızda; cinsiyet, ilk atak, yaşam boyu özkıyım düşüncesi ve yaşam boyu özkıyım girişim öyküsü, şimdiki ve geçmişte kullanılan duygudurum düzenleyici, hastanede yatış sayısı, manik belirtiler varlığı, psikotik semptomlar ve iç görü varlığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Araştırmamızda uygulanan TEMPS-A ölçeği sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında mizaç farklılıkları tespit edildi. Kan örneklerinin analizi sonucunda ise IL-6 ve CRP düzeylerinin unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek olduğu, bipolar bozukluk grubunda IL-1 β düzeyleri ile hastalık süresi negatif ilişkili bulundu.

Unipolar maninin varlığı ve ayrı bir bozukluk olup olmadığı soruları psikiyatri tarihi içerisinde tartışılmıştır. Unipolar mani ile ilgili yeterince çalışma yapılmamış ve henüz tam anlaşılammıştır. Bipolar bozukluğun önemli bir klinik alt tipi olabileceği öne sürülmüştür. Unipolar mani ve bipolar bozukluk gruplarını karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Bipolar bozuklukta BDNF ve sitokin düzeylerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Literatürde iki grup arasında BDNF ve sitokin düzeylerini karşılaştıran bir araştırma henüz mevcut değildir.

Araştırmamızda 495 bipolar bozukluk tanılı hastanın %7,7'sinin unipolar mani tanı ölçütlerini karşıladığı tespit edildi. Bizim çalışmamızdaki unipolar mani için aynı ölçütleri kullanan Yazıcı ve ark. (53), 272 bipolar bozukluk tanılı hastadan oluşan bir klinik örneklemin %16'sının unipolar mani olduğunu saptamışlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde toplum temelli ve 43093 katılımcıyla gerçekleştirilen uzunlamasına bir ulusal araştırma olan NESARC çalışmasında, bipolar bozukluk tanısı alan toplam 1411 hastadan unipolar mani görülme sıklığı %5-7,2 arasında değiştiği bulunmuştur (61). Literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda

unipolar mani yaygınlığının %1,1 ile %65,3 arasında değiştiği görülmüştür (59,60). Gözden geçirme çalışmalarında batılı olmayan kültürlerde unipolar mani görülme oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kültürel farklılıkların, depresyon ve maninin sosyal kabul edilebilirliğinin, tedavi arayışının, tedavi erişebilirliğinin batılı olmayan kültürlerde unipolar mani tanı alma sıklığını etkileyebileceği bildirilmiştir (10). Bu büyük farklılıkların, unipolar maninin tanımlanmasında görüş birliğinin olmamasına, hasta kayıtlarının yetersizliğine, hastaların sosyokültürel seviyelerinin iyi olmamasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Birleşik Krallık ve Fransa'da yürütülen, unipolar mani hastalarını değerlendiren iki kohort çalışmasında, bipolar bozukluk hastalarında unipolar mani sıklığının Birleşik Krallık'da %1,2, Fransa'da %3,3 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarda unipolar mani tanısı için kullanılan ölçütler, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kabul gören aynı ölçütler olmasına rağmen, unipolar mani sıklığının gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (183).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda erkek oranının unipolar mani grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi. Literatürde iki grup arasında cinsiyet dağılımını değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Türkiye'de Yazıcı ve ark. (53) kadınların erkeklere göre hem uniplar mani grubunda (%56) hem de bipolar bozukluk grubunda (%63) daha yüksek oranda görüldüğünü bulmuşlar. Yapılan iki büyük çalışmada unipolar mani grubundaki erkek cinsiyetinin bipolar bozukluk grubuna kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir (61,62). Rajkumar ve ark. (184) 38 unipolar mani ile 28 bipolar bozukluk tanılı hastayı karşılaştırdıkları bir çalışmada, unipolar mani grubunda kadın yüzdesinin bipolar bozukluk I grubundan daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında önemli cinsiyet farklılıkları bulunmamıştır. İki grup arasında cinsiyet dağılımının benzer olduğunu tespit eden başka çalışmalar da mevcuttur (71). Yazıcı (5) tarafından yapılan literatür taramasında cinsiyet dağılımına ilişkin çelişkili bulguların mevcut olduğundan bahsedilmiştir.

Çalışmamızda bipolar bozukluk grubundaki hastaların unipolar mani hastalarına göre daha yüksek yaşam boyu özkıyım düşüncesi ve yaşam boyu özkıyım girişim öyküsüne sahip oldukları tespit edildi. Bu durumun nedeni bipolar bozukluk hastaların depresif ataklara sahip olmasından ve özkıyım düşüncesi ve özkıyım girişimin daha çok depresif ataklarda görülmesinden kaynaklı olduğu bilinmektedir. Ayrıca bizim çalışmamıza karma atak öyküsü olan hastalar dahil edilmemesine rağmen unipolar mani grubundaki hastaların %21,1'inde özkıyım düşünce öyküsü, %18,4'ünde özkıyım girişim öyküsünün olduğu gösterildi. Manik ataklarda ve ataklar dışında da özkıyım riski olabileceği sonucuna varıldı. Dokuz adet epidemiyolojik araştırma içeren bir çalışmada ve yetişkinler üzerine yürütülen araştırmaların

yedisinde 323 bipolar I bozukluk tanılı hasta 109 unipolar mani tanılı hasta ile karşılaştırılmış ve özkıyım girişim öyküsü unipolar mani grubunda %19,3 bulunurken, bipolar bozukluk grubunda %38,3 tespit edilmiştir (62). Yazıcı ve ark. (53) araştırmasında ise 225 bipolar bozukluk tanılı hastanın %25'inde özkıyım öyküsüne rastlanırken, unipolar mani grubunda ise hiç özkıyım girişimi olmadığı tespit edilmiştir. Daha az özkıyım girişim öyküsü unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre Mehta'nın meta analizinde (69), Amamou ve ark. (67) Tunus'ta elde ettikleri bulgularında da gösterilmiştir. Birleşik Krallık ve Fransa'da yürütülen iki kohort çalışmasında özkıyım girişim öyküleri açısından unipolar mani olarak değerlendirilen hastalar ile bipolar bozukluk hastalarında anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (183).

Perugi ve ark. (54) 19 unipolar mani ve 68 bipolar bozukluk tanılı hastaları karşılaştırdıkları bir çalışmada iki grup arasında sosyodemografik, klinik özellikler ve aile öyküsü açısından pek çok benzerlikler olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada duygudurumla uyumlu psikotik semptomların unipolar mani grubunda (%89,5) bipolar bozukluk grubuna (%57,4) göre daha yüksek görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada duygudurumla uyumlu olmayan psikotik semptomların varlığı hastalık için olumsuz bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Yazıcı ve ark. (53) unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre ilk atak hastalık dönemlerinde daha fazla psikotik belirtiler görüldüğünü ve psikotik semptomlarının daha yüksek oranda bulunduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre mani ataklarında daha çok psikotik semptom görüldüğü tespit edildi.

Bizim çalışmamızda ötimi süresinin bipolar bozukluk grubunda unipolar mani grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edildi. Angst ve ark. (7) çalışmasında ise ötimik dönem süresi ve tedavi almadan remisyonda kalma süresi manik baskın grup olarak değerlendirilen hastalarda klasik bipolar I bozukluk hastalarına göre daha uzun olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda ilk atak tipinin beklenildiği gibi unipolar mani grubunda mani olduğunu, bipolar bozukluk grubunda ise hastalığın daha çok depresif atak ile başladığı tespit edildi. Literatürde bipolar bozukluk çoğunlukla depresif atak ile başladığı bilinmektedir (44). Hirschfeld ve ark. (185) bir çalışmasında ilk hastalık atak tipinin bipolar bozukluk tanısı alan kadınların %75'inde ve erkeklerin %67'sinde depresyon olduğu tespit edilmiştir. Patel ve ark. (33) bir çalışmasında erken başlangıçlı (<18 yaş) 103 bipolar bozukluk tanılı hastayı, 20-30 yaş arasında ilk hastalık atağını geçiren 58 bipolar bozukluk hastası ile karşılaştırmışlar. Erken başlangıçlı grubunun ilk ataklarının en fazla karma (%46,6) olduğunu, diğer grubun %50'sinde

ise ilk atak olarak mani görüldüğü bulunmuştur. Baldessarini ve ark. (186) bir çalışmasında ilk atak tipinin 1081 bipolar bozukluk tanılı hastanın %58,9'unda depresyon, %13,4'nde mani, %7,9'unda psikoz, %7,5'inde anksiyete, %6,6'sında hipomani ve %5,4'nde karma olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada ilk atak tipinin bir sonraki atak tiplerinin uzun süreli hastalık seyrinde tahmin edilmesinde yardımcı olduğu ileri sürülmüştür.

Shulman ve Tohen (52) geriye dönük dosya tarama çalışmalarını 3-10 yıl (ortalama 5,6 yıl) süreli takip ile birleştirmiş ve sonucunda yaşlı 50 manik ataktaki hastadan 6'sı (%12) unipolar mani olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada yaşlı unipolar mani hastalarının bipolar bozukluk hastalarına kıyasla daha erken hastalık başlangıcına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmayla uyumlu olarak Türkiye'de Yazıcı ve ark. (53) yaptığı çalışmada unipolar mani grubun daha genç ve hastalık başlangıç yaşlarının daha küçük olan hastalardan oluştuğunu bulmuşlar. Baek ve ark. (61) yürüttüğü bir çalışmada manik atakların başlama yaşının daha erken olduğu tespit edilmiştir. Makanjuola (65), Aghanwa (66) çalışmalarıyla uyumlu olarak bizim çalışmamızda ise unipolar mani ile bipolar bozukluk gruplarının ortalama hastalık başlangıç yaşlarının birbirine benzer olduğu saptandı.

Çalışmamızda unipolar mani grubunda ortalama hastalık süresi $17,0 \pm 8,92$ yıl, bipolar bozukluk grubunda ise ortalama hastalık süresi $17,42 \pm 8,92$ yıl olarak tespit edildi. Toplam atak sayısı açısından da iki grupta farklılık saptanmadı. Araştırmamızda ortalama manik atak sayısı unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Fransa ve Birleşik Krallık'ta yapılmış iki kohort çalışmasında manik atak sayısının unipolar mani hastalarında, depresif atak sayısının bipolar bozukluk hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur (183). Perugi ve ark. (54) çalışmasında manik atak sayısının unipolar mani grubunda daha fazla olmakla birlikte, aynı grubun toplam atak sayısının bipolar bozukluk grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Unipolar mani tanı ölçütlerini karşılayan 13 hasta ile depresif ve manik atak geçirmiş olan 379 bipolar bozukluk tanılı hastanın karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında, psikiyatri kliniğine yatış sayısı unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre anlamlı derecede daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (unipolar mani için ortalama hastanede yatış sayısı $8,0 \pm 6,4$ iken, bipolar bozukluk için $4,1 \pm 4,2$ bulunmuştur) (183). Benzer bulgular Brezilya'da yapılmış başka bir çalışmada ortalama hastaneye yatış sayısının unipolar mani grubunda $7,47 \pm 7,32$ tespit edilirken, bipolar bozukluk grubunda ise $3,61 \pm 5,05$ saptanmıştır (55). Bu çalışmalardaki sonuçların bizim bulgularımızla uyumlu olduğunu ve çalışmamızda unipolar mani grubundaki hastaların bipolar bozukluk grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda hastaneye yatarak tedavi gördükleri tespit edildi. Perugi ve ark. (54) yaptığı bir

çalışmada hastanede yatış sayıları unipolar mani ve bipolar bozukluk hastalarında benzerlik göstermiştir. Unipolar mani grubundaki hastaların daha fazla manik atak geçirmeleri, bipolar bozukluk grubundaki hastalara göre daha fazla sayıda hastaneye yatmalarına sebep olmuş olabilir. Osby ve ark. (187) yaptığı bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastaların manik atak dönemlerinde depresif ve karma dönemlerine göre daha fazla yatarak tedavi gördükleri tespit edilmiştir. Unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre hastaneye daha fazla yatışın başka olası sebepleri, hastalığın manik ataklarında daha çok yatış gerektirmesi, depresif ataklarında daha az yatırılması, manik ataklarının daha şiddetli seyretmesine bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda unipolar mani hastaların bipolar bozukluk grubuna göre manik ataklarında daha fazla psikotik semptomlar göstermeleri ve daha az iç görüye sahip olmaları, bu grubun manik ataklarının şiddetini doğrular niteliktedir.

Yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk eş tanılarının hem yetişkin hem de ergen unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre anlamlı derecede daha az olduğuna dair bulgular mevcuttur (62). Baek ve ark. (61) yaşam boyu yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, sosyal ve özgül fobi eş tanılarının yetişkin unipolar mani tanısı alan hastalarda bipolar bozukluk hastalarına göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular başka çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (55,69,72). Andrade-Nascimento ve ark. (55) 16 unipolar mani tanılı hastayı 282 bipolar bozukluk tanılı hastasıyla karşılaştırdığı bir çalışmada, eş tanı anksiyete bozuklukları ve anksiyete belirtilerinin unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre anlamlı derecede daha az sıklıkta görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda iki grup arasında ek psikiyatrik hastalıklar ve eş tanı anksiyete bozuklukları açısından anlamlı fark saptanmadı. Fakat bizim çalışmamızda manik ataklarda anksiyete belirtilerinin unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre daha az görüldüğü bulundu. Perugi ve ark. (54) çalışmasında mani ataklarında bipolar bozukluk grubundaki hastaların %29,4'ünde, unipolar mani hastaların %5,3'ünde anksiyete semptomları görüldüğü tespit edilmiştir. Bipolar bozukluk grubunda anksiyete belirtilerinin daha sık görülmesi bu semptomların depresyon ile güçlü bir şekilde ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda madde kullanım öyküsü açısından iki grup incelendiğinde çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Madde kullanım öyküsünün unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte (60,62), Grobler ve ark. (72) unipolar mani hastalarında daha fazla esrar kullanım öyküsünün olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda Andrade-Nascimento ve ark. (55) yaptığı çalışmasıyla benzer şekilde yaşam boyu madde kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hastalık dönemlerinde daha fazla psikotik belirti gösteren unipolar mani hastalarının, bu

belirtilere bağılı hastalığın daha şiddetli seyredebileceğine ve madde bağımlılığına daha yatkın olabilecekleri de düşünölmüştür (72).

Akiskal mizaç özelliklerinin bipolar bozukluğun temelini oluşturduğunu iddia etmiş ve beş temel mizac ve kişilik kavramı tanımlamıştır: depresif, hipertimik (Kraepelin'in manik tipine karşılık gelmekte), siklotimik, iritabl ve anksiyöz. Mizaç tiplerinin atak kutbunun yönünü, atak belirtilerinin görünümünü, atak şiddetini etkilediğini de bildirilmiştir (188). Akiskal depresif ve endişeli mizacın örtüştüğünü ve birlikte bulunduğunu ileri sürmüştür (189). Henry ve ark. (190) hipertimik mizaca sahip bipolar bozukluk hastalarının manik atakların, depresif mizacı olanlarda ise depresif atakların daha sık görüldüğünü ve hipertimik özellikler ile hastalık prognozu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir . Von Zerssen ve ark. (191) daha fazla manik ataklarla seyreden bipolar bozukluk I hastalarında manik tip kişiliğin belirgin olarak daha fazla görüldüğünü, bipolar bozukluk II ve unipolar depresyon hastalarında ise melankolik tip kişiliğin daha fazla rastlandığı sonucuna varmışlardır. Von Zerssen ve ark. (192) melankolik ve manik tip premorbid kişilik özellikleri ile duygudurum bozuklukları spektrumu arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. İtalya'da yapılmış bir çalışmada depresif mizacın unipolar mani grubunda hiç rastlanmadığını, bipolar bozukluk grubunun %20,6'sı depresif mizaç özellikleri gösterdiği tespit edilmiştir. Mizaç özelliklerinin mani ve karma ataklarının fenomenolojisini farklı şekilde etkileyebileceğini, hipertimik mizacın manik fenomenoloji ile ilişkili olabileceği düşünölmüştür (54). Yazıcı ve ark. (53) çalışmasında ise unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre daha fazla hipertimik mizaç gözlemlenmiştir. Angst ve ark. (7) 30 manik baskın tanılı hasta, 130 bipolar bozukluk I tanılı hasta, 60 bipolar bozukluk II tanılı hasta ve 186 majör depresif bozukluk tanılı hastayı karşılaştırdıkları bir çalışmada; majör depresif bozukluk grubunda yüksek melankoli oranı ve düşük manik kişilik tipleri izlendiğini, manik baskın hastalarının yüksek manik mizaç oranlarına ve düşük melankolik kişilik tiplerine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmada ortaya çıkan bir bulgu da anksiyöz kişiliğin manik baskın ve bipolar bozukluk I hastalarında, major depresif bozukluk ve bipolar bozukluk II hastalarından iki ile üç kat daha yaygın olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, Angst ve ark. (7) çalışmasına benzer şekilde bipolar bozukluk grubunda anksiyöz mizaç puanlarının unipolar mani grubundan daha yüksek olmadığı, ortalama anksiyöz mizaç puanlarının iki grup arasında benzer olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda iki grubun ortalama mizaç puanları karşılaştırıldığında unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre depresif, siklotimik, hipertimik mizacın daha baskın olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda bipolar bozukluk grubundaki hastaların halen en çok kullanmakta oldukları duygudurum düzenleyicinin lityum olduğunu, unipolar mani grubunda ise valproik

asit halen en çok kullanılan duygudurum düzenleyici olarak tespit edildi. Unipolar mani hastalarının şimdiki duygudurum düzenleyiciden önce en yüksek oranda kullanılan duygudurum düzenleyicinin lityum olduğunu, bipolar bozukluk grubunda ise şimdiki duygudurum düzenleyiciden önce daha çok valproik asit tercih edildiği tespit edildi. Ayrıca araştırmamızda valproik asit kullanım süresinin unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre daha uzun olduğunu, lityum kullanım süresi açısından ise iki grup arasında fark saptanmadı. Çalışmamızı sürdürdüğümüz dönemde hastalarla yaptığımız görüşmelerde ve tıbbi kayıtlarının incelenmesinde duygudurum düzenleyici değişikliğinin nedeni çoğunlukla mevcut lityum veya valproik asite daha az yanıt sonucu yapıldığı öğrenildi. Bu sonuçlar göz önüne alınırsa; unipolar mani hastaların valproik asit tedavisinden daha fazla fayda gördüğünü, bipolar bozukluk gruptaki hastaların ise lityuma yanıt oranlarının daha iyi olduğunu düşündürmektedir. Yazıcı ve Çakır'ın (193) 34 unipolar mani ve 87 bipolar bozukluk I hastanın katıldığı bir çalışmada lityum korumasına cevap oranının unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilirken, valproik asit korumasına yanıt verme oranının iki grupta farklı olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada manik baskınlığı olan hastalarda lityuma yanıt oranlarının daha düşük olduğunu ve farkın baskınlık derecesi arttıkça arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte unipolar mani grubu karşılaştırmaların dışında tutulduğu zaman herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular lityum koruma tedavisine daha az yanıt verme nedeninin bipolaritede manik baskınlığa kıyasla, unipolar mani tanısı ile daha yakın ilişkili olduğunu düşündürmüştür (193). Bu sonuçlar unipolar mani hastalarında valproik asit korumasının ilk seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bipolar bozukluk hastalarında depresif baskınlığın lityum korumasına daha iyi yanıtla ilişkili olabileceğini düşündürebilir. Birleşik Krallık ve Fransa'da yapılmış iki kohort çalışmada unipolar mani ve bipolar bozukluk gruplarının tedavi özelliklerinde bir fark tespit edilmemiş ve iki grubun lityum ve valproik asit kullanımlarında hiçbir fark bulunmamıştır (183). Grobler ve ark. (72) Güney Afrika'da gerçekleştirdikleri bir çalışmada 59 unipolar mani tanılı hastayı 44 bipolar bozukluk tanılı hastasıyla karşılaştırmışlar ve iki gruptaki hastaların benzer oranlarda lityum ve valproik asit kullandığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda ikili duygudurum düzenleyici kullanımı unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. İkili duygudurum düzenleyici kullanımı hastalığın seyrinin daha şiddetli göstergesi olabilir. Fransa'da yapılmış bir kohort çalışmada unipolar mani ve bipolar bozukluk tanılı hastaların kullandıkları duygudurum düzenleyici kombinasyon tedavileri karşılaştırılmış ve anlamlı fark tespit edilmemiştir (183).

Çalışmamızda unipolar mani grubundaki hastaların bipolar bozukluk hastalarına kıyasla manik ataklarında manik belirtiler arasından daha fazla öfori, cinsel ilgi artışı, hezeyan ve grandiyozite gösterdikleri tespit edildi. Ayrıca bipolar bozukluk grubunda manik ataklarda depresif duygudurum ve anksiyete belirtileri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Abrams ve ark. (50) unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk hastalarına göre daha fazla grandiyozite görüldüğünü, Pfohl ve ark. (71) unipolar mani grubun bipolar bozukluk grubuna göre önemli ölçüde daha fazla hezeyan, ancak daha az halüsinasyon görüldüğünü bulmuşlardır. Perugi ve ark. (54) 19 unipolar mani ve 68 bipolar bozukluk tanılı hastayı karşılaştırdığı bir çalışmada, manik ataklar sırasında cinsel ilgi artışı, grandiyozite ve hezeyan gibi belirtilerin görülme oranlarının iki grupta da benzer olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada unipolar mani grubunda öfori daha fazla görülürken, bipolar bozukluk grubunda depresif duygudurum, anksiyete semptomları ve hostilite anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda manik ataklarda iç görü yokluğu unipolar mani grubundaki hastaların bipolar bozukluk grubundaki hastalara göre daha fazla olduğu bulundu. Bu durum bu grupta daha yüksek oranda görülen psikotik semptomlara ve hastalığın muhtemelen daha şiddetli seyretmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda ortalama BDNF değerleri unipolar mani ve bipolar bozukluk gruplarında benzer bulundu ve geçirilmiş atak tipinin BDNF düzeylerini etkilemediği sonucuna varıldı. Daha önceki çalışmalarda bipolar bozukluğunun akut ve kronik dönemlerinde BDNF farklılıkları bulunmuş. Bizim çalışmamızda her iki grubun toplam hastalık süresi birbirine denk olduğundan, BDNF düzeylerinde farklılık olmaması, atak tipinin BDNF üzerine etkisinin olmadığını ve hastalık süresinin BDNF üzerine daha etkili olabileceğini düşündürmüştür. Kauer-Sant'Anna ve ark. (116) yaptığı bir çalışmada, 3 yıl veya daha az hastalık süresine sahip bipolar bozukluk tanılı hastaların BDNF düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermediğini, ancak 10 yıl ve daha uzun hastalık süresine sahip bipolar bozukluk hastaların BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Munkholm ve ark. (194) yaptıkları bir çalışmada, daha uzun hastalık süresi olan bipolar bozukluk hastalarının BDNF düzeyleri hastalık süresi daha kısa olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fernandes ve ark. (123) bir meta analiz çalışmasında, bipolar bozukluktanlı hastalarda hastalık süresinin BDNF düzeylerine önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Yapılan araştırmalarda BDNF düzeylerinin bipolar bozukluğun akut dönemlerinde değiştiğini ve duygudurum belirtilerinin şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Cunha ve ark. (195) BDNF düzeylerini bipolar bozukluk tanılı hastalarda incelemişler ve serum BDNF düzeylerinin manik ve depresif dönemlerde, ötimik dönemlere ve sağlıklı kontrollere göre

düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca duygudurum belirtilerinin şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Munkholm ve ark. (194) 37 hızlı döngülü bipolar bozukluk tanılı hastayı 6-12 ay süreyle izlemişler ve 40 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları bir çalışmanın sonucunda; BDNF düzeylerinin ötimik, depresif, manik ve hipomanik dönemlerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. BDNF düzeylerinin farklı duygudurum dönemlerde anlamlı bir değişme göstermeyip; ötimik, depresif, manik ve hipomanik dönemlerde eşit derecede yükselmiş olduğu bulunmuştur. Fernandes ve ark. (123) 52 araştırmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında, BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla bipolar bozukluğun mani ve depresyon dönemlerinde azaldığını, ötimik dönemde anlamlı olarak değişmediği gösterilmiştir. BDNF düzeyleri ayrıca manik ve depresif semptomların şiddeti ile negatif ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışma ile BDNF düzeylerinin hastalığın akut dönemlerini yansıtan bir belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda iki grubun da ötimik dönemde olmasından dolayı ve sağlıklı kontrol grubu içermediğinden, BDNF'nin hastalık dönem ve hastalık belirteci olarak rolü değerlendirilemedi.

Çalışmamızda bipolar bozukluk ve unipolar mani hastalarını birleştirilerek oluşturulan tüm örnekleme geçirilmiş manik ve geçirilmiş depresif atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Eker ve ark. (196) yaptığı bir çalışmada; depresif ataktaki bipolar bozukluk hastalarını, yineleyici majör depresif bozukluk tanılı hastalarını ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış ve toplam depresif atak sayısının bipolar bozukluk grubunda yineleyici majör depresif bozukluk grubuna göre daha fazla olmasına rağmen, iki grup arasında ortalama BDNF düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla beraber serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarında geçirilmiş depresif atak sayısı ile serum BDNF düzeylerin bağlantısı anlamlı bulunmuş ve bu ilişki negatif yönde olduğu tespit edilmiştir (116). Aas ve ark. (103) yaptığı bir çalışmada 589 şizofreni tanılı hasta, 254 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 603 sağlıklı kontrol grubunda BDNF düzeyleri incelenmiş ve bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük BDNF düzeyleri saptanmıştır. Aynı çalışmada düşük plazma BDNF düzeyleri daha çok geçirilmiş depresif atak sayısı ile ilişkili olduğu bulunurken, geçirilmiş manik atak ve psikotik atak sayısı ile BDNF arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Huang ve ark. (197) yaptıkları bir çalışmada tedavisi devam eden 26 manik ataktaki bipolar bozukluk tanılı hastayı 56 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve iki grup arasında BDNF düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bipolar bozukluk tanısı alan 26 hastadan

12'sine valproik asit, 9'una ise lityum verilmiş ve dört hafta sonra tekrar BDNF düzeylerine bakıldığında herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Göka ve ark. (104) 29 bipolar bozukluk manik atakta olan hastayı 29 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıkları bir çalışmada, manik atakta BDNF düzeylerinin azalmış, fakat tedavi sonrası artmış olduğunu ve duygudurum düzenleyici tipinin BDNF düzeylerini etkilemediği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bipolar bozukluk grubundaki hastalar kullandıkları duygudurum düzenleyici tipine göre incelendiğinde, duygudurum düzenleyici olarak sadece valproik asit kullananlarda BDNF düzeyleri sadece lityum kullananlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamızda benzer ilişki unipolar mani grubunda tespit edilmedi.

Söderlund ve ark. (198) 30 bipolar bozukluk tanılı ötimik dönemdeki hasta ile sağlıklı kontrol grubunun beyin omurilik sıvılarında sitokin düzeylerini inceledikleri bir çalışmada, IL-1 β düzeylerinin bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre arttığını, IL-6 düzeylerinin ise bipolar bozukluk hastalarda azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca IL-1 β düzeyleri ile bipolar bozukluğun semptomları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. IL-1 β düzeyleri yakın zamanda mani ve hipomani atakları geçiren hastalarda önemli ölçüde daha yüksekken, yaşam boyu geçirilmiş depresif atak sayısı ile IL-1 β düzeyleri negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Queissner ve ark. (199) yaptığı bir çalışmada; kadın bipolar bozukluk hastalarında IL-6 ve hsCRP düzeyleri ile geçirilmiş manik ve depresif atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptandığını bildirmiştir, ancak benzer ilişki erkek bipolar bozukluk hastalarında tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda bipolar bozukluk ve unipolar mani hastalarını birleştirilerek oluşturulan tüm örnekleme geçirilmiş manik veya depresif atak sayısı ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Guloksuz ve ark. (200) yaptıkları bir çalışmada ilaç kullanmayan ötimik dönem bipolar bozukluk hasta grubunda, lityum monoterapisi alan ötimik dönem bipolar bozukluk hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-10 düzeylerini karşılaştırmışlar. Tedavi kullanmayan ötimik dönem bipolar bozukluk hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında sitokin düzeyleri açısından farklılık görülmemiştir, lityum tedavisi alan grupta ise TNF- α ve IL-4 diğer iki gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir. Uyanık ve ark. (201) bir çalışmada manik atakta olan bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre tedavi öncesi TNF- α , INF- γ , IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu, tedavi sonrasında ise azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda iki grubun tüm hastaları çalışmaya dahil edildiklerinde tedavi aldığından dolayı benzer ilişki değerlendirilemedi.

Bipolar bozukluğun mani, depresyon, karma ve ötimi dönemleri ile sitokinlerin ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Yapılan pek çok çalışmada TNF- α düzeylerinde ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda farklılık bulunmamıştır (153,160,200). Ortiz-Domingues ve ark. (202) yaptıkları çalışmada TNF- α düzeylerinin bipolar bozukluğun manik ve depresif ataklarında sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış olduğunu tespit etmişler. IL-1 β düzeylerinin manik ataklarda sağlıklı kontrol grubuna göre azalırken, IL-1 β düzeyleri depresif ataklarda manik atağa kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. IL-6 düzeyleri depresif ataktaki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, manik atakta ise IL-6 tespit edilemeyecek düzeyde bulunmuştur. Bipolar bozukluk ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran başka bir çalışmada serum sitokin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada manik ve depresif ataktaki hastalarda ötimik dönem hastalarına kıyasla daha yüksek serum TNF- α , IL-1(β), IL-6 düzeyleri saptanmıştır (203).

Remlinger-Molenda ve ark. (204) bir çalışmasında 121 bipolar bozukluk tanılı hastanın erken ve geç iyilik dönemlerinde (6 ay ve üzeri) ve 78 sağlıklı kontrol grubunda sitokin düzeyleri incelenmiş ve IL-6 ile IL-10 düzeyleri manik atak geçirdikten sonra erken ötimik dönemde geç iyilik döneme göre yüksek tespit edilmiştir. TNF- α düzeylerinin ise depresif atak sonrası erken iyilik dönemde geç iyilik döneme göre arttığı bulunmuştur. Lityum kullanan ve en az 6 aydır iyilik dönemde olan bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda sitokin düzeylerinde farklılık tespit edilmemiştir. Panuzutti ve ark. (205) bir çalışmasında IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ düzeylerinin ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hastaların erken ve geç evrelerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı farklılık bulunmamıştır. Başka bir çalışmada hem erkek hem kadın bipolar bozukluk hastalarında hastalık süresi ile IL-6, hs-CRP arasında bir ilişki bulunmamıştır (199). Kauer Sant'Anna ve ark. (116) erken ve geç evre bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda sitokin düzeylerini inceledikleri bir çalışmada, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin erken ve geç evre bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. IL-10 düzeylerinin erken evre bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. Erken evre ve geç evre bipolar bozukluk hastaları karşılaştırıldığında ise geç evrede önemli derecede azalmış IL-6 ve artmış TNF- α düzeyleri tespit edilmiştir. Geç evrede sitokin düzeylerinin yükselmesi bozulmuş inflamatuvar mekanizmalar ve bu sitokinlerin hastalık ilerlemesinin belirteçleri olarak görev alabileceği düşündürmüştür (116). Tatay-Manteiga ve ark. (206) bir çalışmasında TNF- α düzeylerinin erken evre bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bipolar bozukluk ve unipolar mani gruplarının

hastalık süresi ile TNF- α , IL-1 β , IL-6 ilişkisi değerlendirildiğinde de; bipolar bozukluk grubunda IL-1 β düzeyleri ile hastalık süresi negatif ilişkili olduğu tespit edilirken, benzer ilişki çalışmamızın unipolar mani grubunda saptanmadı. Bipolar bozukluk grubunda yaşam boyu antidepresan kullanım öyküsünün olması bu grupta daha düşük IL-1 β düzeylerine neden olabileceğini düşündürmüştür. Bir meta analiz çalışmasında majör depresif bozukluk tanılı hastaların antidepresan tedavi sonrası IL-1 β düzeylerinin azaldığını, TNF- α düzeylerinde azalma olmadığını ve IL-6 düzeylerinde daha az bir azalma olduğu bulunmuştur (207).

Bizim çalışmamızda IL-6 düzeylerinin unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Birçok çalışmada IL-6 ile bipolar bozukluğun ilişkisi incelenmiştir. Hope ve ark. (208) çalışmasında ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış IL-6 düzeyleri tespit edilmiştir. Birçok çalışmada bipolar bozukluğun mani, depresif ve ötimi dönemlerinde artmış IL-6 düzeyleri tespit edilmiş olup, özellikle belirgin yükselme mani ve hipomani ataklarda gözlemlenmiştir (156). Lu ve ark. (209) bir çalışmasında serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinin bipolar bozukluk hastalarında majör depresif bozukluk hastalarından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada artmış IL-6 düzeyleri bipolar bozukluğun mani ve depresif ataklarında da tespit edilmiş olup, bu sitokinin bipolar bozukluğun depresif atakları ile majör depresif bozukluğunun ayırıcı tanısında kullanılabileceği öne sürülmüştür. Wiener ve ark. (210) genç erişkinlerden oluşan ve tedavi almayan 48 majör depresif bozukluk, 48 bipolar bozukluk ve 48 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri bir çalışmasında, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin 3 grupta da anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada bipolar bozukluk tanılı ve majör depresif bozukluk tanılı hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla işlevsellikte bozulma görülmüştür. Ayrıca sadece bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda IL-6 ve IL-10 düzeyleri ile işlevsellikte bozulma pozitif ilişkili bulunmuştur. Chen ve ark. (211) bir çalışmasında beynin orbitofrontal korteks, lingual girus, inferior ve orta frontal korteks, planum polare gibi gri cevher bölgelerinin bipolar bozukluk tanılı hastalarda unipolar depresyon tanılı hastalarına göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Beynin bu alanlarında azalma ile IL-6 düzeyleri negatif ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir prospektif çalışmada ise çocukluk çağında yüksek IL-6 düzeyleri genç erişkinlikte ortaya çıkan hipomanik semptomlarla ilişkili bulunmuştur (212). Ayrıca yüksek IL-6 düzeyleri ile dürtüsellik arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (213).

Literatürde bipolar bozukluk hastalarında lökosit düzeylerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Munkholm ve ark. (214) 92 bipolar bozukluk tanılı hasta ile 71 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, lökosit ve nötrofil sayılarının sağlıklı kontrol grubuna

kıyasla bipolar bozukluk hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Lökosit sayıları ve hastalık dönemleri (ötimik, depresif, manik, karma dönem) arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Lityum kullanımı, sigara içmenin yanı sıra IL-6, TNF- α , hsCRP düzeyleri ile lökosit ve nötrofil sayıları pozitif ilişkili bulunmuştur. Başka iki çalışmada, lökosit ve nötrofil sayılarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sırasıyla manik hastalarda ve geç evre bipolar bozukluk tanılı hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (206,215). Bizim çalışmamızda unipolar mani ve bipolar bozukluk gruplarında lökosit düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ayrıca bipolar bozukluk ve unipolar mani hastalarını birleştirilerek oluşturulan tüm örnekleme lökosit sayısı ile hastalık süresi değişkeni arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

CRP düzeylerinin bipolar bozukluğun duygudurum dönemlerinin belirteci olarak görev alabileceği ve hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (216-218). Dargel ve ark. bir meta analiz çalışmasında, mani ve ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek CRP düzeyleri tespit edilmiştir. Yüksek CRP düzeylerin düşük dereceli inflamasyonun bir belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (216). Dickerson ve ark. (219) yaptıkları bir çalışmada CRP'nin manik atakta azaldığını, bipolar bozukluk tanılı hastaların depresif ataklarında ise arttığı gösterilmiştir. Fernandes ve ark. (220) 2161 bipolar bozukluk tanılı hasta ile 81932 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri bir meta analiz çalışmasında, bipolar bozukluk tanılı hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre CRP düzeylerinin depresyon ($p=0,003$), ötimi ($p<0,0001$), en çok da manik ataklarda arttığı tespit edilmiştir. CRP düzeyleri depresyon ve ötimik dönemlerde anlamlı farklılık göstermemiştir. Jacoby ve ark. (15) 60 bipolar bozukluk tanılı hasta ile 35 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir prospektif çalışmada, depresif dönemde olan bipolar bozukluk hastalarının hsCRP düzeyleri ötimik dönem ile karşılaştırıldığında % 40, hipomanik/manik dönemlerle karşılaştırıldığında %48 oranında azaldığı tespit edilmiştir. BDNF, IL-6, IL-8, IL-18 ve TNF- α düzeylerinin duygudurum dönem tipine göre değişmediği bulunmuştur.

Becking ve ark. (221) yaptıkları bir çalışmada depresyon tanılı hastalarda gözlemlenen yüksek CRP düzeylerinin manik semptomların başlangıcı için erken bir uyarıcı işareti olabileceğini düşünmüşlerdir. Wium-Andersen ve ark. (222) yaptığı toplum temelli bir prospektif çalışmada, yüksek CRP düzeyleri geç başlangıçlı bipolar bozukluk riskiyle ilişkili bulunmuştur ve geç başlangıçlı bipolar bozukluk hastalarda geç başlangıçlı olmayanlara göre %55 daha yüksek CRP düzeyleri tespit edilmiştir. Uyanık ve ark. (201) çalışmasında tedavi almamış manik ataktaki bipolar bozukluk tanılı hastaların yüksek hs-CRP düzeyleri YMDÖ puanları ile ilişkili bulunmuş ve tedavi yanıtını öngörmede önemli bir yeri olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da unipolar mani hastalarında CRP düzeyleri bipolar

bozukluk grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni; öncelikle unipolar mani grubunda IL-6 düzeylerinin daha yüksek olmasına bağlanabilir, çünkü CRP proinflatuvar sitokinlere yanıt olarak salınmaktadır. Ayrıca unipolar mani hastaların daha fazla manik dönem geçirmesi daha yüksek CRP düzeylerini açıklayabilir, çünkü yapılan çalışmalarda CRP'nin daha çok manik semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (201,217).

Çalışmamızın bipolar bozukluk grubunda CRP düzeylerinin ikili duygudurum düzenleyici (lityum ve valproat) kullanan hastalarda sadece lityum kullanan hastalara göre daha düşük bulundu. Dargel ve ark. (216), Dickerson ve ark.(217) çalışmalarında ise CRP düzeylerinin lityum, başka duygudurum düzenleyiciler ve kullanılan antipsikotik tedavi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflatuvar sitokinlerin özkıyım davranışı patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür. Pandey ve ark. (223) bir çalışmada özkıyım nedeniyle ölen 24 ergen kişinin sağlıklı kontrol grubuna göre beyin prefrontal alanında TNF- α , IL-1 β , IL-6 gen ve protein ekspresyonlarının arttığı tespit edilmiştir. İsung ve ark. (224) bir çalışmada son 1 ay içinde özkıyım girişiminde bulunan ve çoğunlukla ana tanısının depresyon olan kişilerin IL-6 düzeylerinin dürtüsellik ve ciddi bir özkıyım girişim yöntemi seçimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İsung ve ark. (225) başka bir çalışmada özkıyım girişiminde bulunan kişiler ile sağlıklı kontrol grubunun beyin omurilik sıvısında IL-6 düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Keaton ve ark. (226) duygudurum bozukluğu ve anksiyete bozukluğu tanısı alan ve 66 kadından oluşan bir örnekleme artmış IL-6 düzeyleri ve lökosit sayıları ile özkıyım riski arasında pozitif ilişki olduğunu, IL-8 düzeyleri artmış özkıyım riski ile negatif ilişkili bulunmuştur. Kim ve ark. (227) yaptıkları bir çalışmada özkıyım riski bulunmayan 33 major depresif bozukluk tanılı hastanın, özkıyım riski bulunan 36 major depresif bozukluk tanılı hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek IL-6 düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Çalışmamıza kabul edilen tüm hastaların özkıyım girişim öyküsü ile TNF- α , IL-1 β , IL-6 değişkenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, özkıyım girişim öyküsü olanların daha düşük IL-6 düzeylerinin olduğu tespit edildi.

Unipolar mani tanımının net olmaması ve altta yatan biyolojik farklılıkları inceleyen çalışmaların sayısının da yetersiz olması nedeniyle, araştırmamız unipolar mani ve bipolar bozukluk tanılı hastaların sitokin ve BDNF düzeylerini inceleyen ilk araştırma olması özelliği ile önem teşkil etmektedir. Ancak araştırmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Araştırmamızda unipolar mani tanısı retrospektif olarak konduğundan bazı hafif depresif dönemler hastalar tarafından tanımlanamamış olabilir. Ayrıca unipolar mani olarak tanımlanmış hastalar henüz depresyon geçirmemiş olsalar da yaşamlarının ilerleyen

dönemlerde depresyon geçirebileceğinden tanılarının gelecekte değişme olasılığı vardır. Örneklem hacminin küçük olması, öz bildirime dayalı bazı ölçeklerin kullanılması, sosyodemografik formundaki bazı verilerin katılımcıların öznel bildirimine dayalı elde edilmesi çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır. Sitokin ve BDNF düzeylerini etkileyen yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, uyku, fiziksel aktivite, hastaların kullandıkları antipsikotik tedavinin çeşitliliği ve ilaç etkisinin dışlanmamış olması başka kısıtlılıklar olarak tanımlanabilir. Ayrıca hastalarda bazı tıbbi hastalıkların varlığı ve kullandıkları ilaçlar sitokin ve BDNF düzeylerine etki etmiş olabilir.



SONUÇLAR

Araştırmamızda unipolar mani tanılı hasta grubu ile bipolar bozukluk tanılı hasta grubu sosyodemografik, klinik özellikler, kullanılan tedaviler, mizaç özellikleri, çocukluk çağı travma öyküsü, bilişsel işlevler açısından incelenmiştir. Ayrıca tüm katılımcılardan kan alınarak serum sitokin (IL-1, IL-6, TNF- α) ve BDNF düzeyleri ölçülmüştür. Araştırmamızın sonuçları şu şekildedir:

1. Araştırma örneklemimizi oluşturmak için geriye dönük taradığımız 495 bipolar bozukluk tanılı hastadan %7,7'sinin unipolar mani tanı ölçütlerini karşıladığı tespit edildi .
2. Unipolar mani grubunda erkek oranının daha yüksek olduğu tespit edildi.
3. Unipolar mani grubundaki hastaların ilk atakları yüksek oranda mani ve çok küçük bir hasta grubunda ise hipomani olduğu saptandı. Bipolar bozukluk grubunda ilk atak olarak sıklıkla depresyon görüldüğü bulundu.
4. Unipolar mani hastalarında bipolar bozukluk grubuna göre manik ataklarında daha çok psikotik belirtiler görüldüğü tespit edildi.
5. Bipolar bozukluk grubunda unipolar mani grubuna göre özkıyım girişim öyküsünün daha yüksek olduğu bulunurken, bipolar bozukluk grubunda unipolar mani grubuna göre özkıyım düşünce öyküsü ise istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.
6. Bipolar bozukluk grubundaki hastaların halen en çok kullanmakta oldukları duygudurum düzenleyicinin lityum olduğunu, valproik asit unipolar mani grubunda ise en çok kullanılan duygudurum düzenleyici olarak tespit edildi .
7. Unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre valproik asit kullanım süresinin daha uzun olduğunu, lityum kullanım süresi açısından iki grup arasında fark

bulunmadı. Ayrıca unipolar mani grubunun hastaları daha uzun süre duygudurum düzenleyici kullandıkları tespit edildi.

8. Her iki grubun toplam atak sayılarında, ortalama hastalık başlangıç yaşlarında ve ortalama hastalık sürelerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.

9. Unipolar mani grubunda manik atak sayısının bipolar bozukluk grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

10. Bipolar bozukluk hastalarının unipolar mani hastalarına göre remisyonda kalma sürelerinin daha uzun olduğu bulundu.

11. Hastalık başlangıcıyla tedavinin başlanmasına kadar geçen sürenin bipolar bozukluk grubunda unipolar mani grubuna göre daha uzun olduğu tespit edildi ($p=0.003$).

12. Unipolar mani hastalarının bipolar bozukluk grubuna göre hastanede yatarak tedavi görme sayıları anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

13. Unipolar mani grubundaki hastalarda bipolar bozukluk grubuna göre manik ataklarında tüm manik belirtiler arasından öfori, cinsel ilgi artışı, grandiyozite ve hezeyan gibi semptomların görülme oranı daha yüksek olduğu tespit edildi.

14. Manik atak dönemlerinde bipolar bozukluk hasta grubunda unipolar mani grubuna göre depresif duygudurumun, anksiyete belirtilerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

15. TEMPS-A ölçeği uygulandığında depresif, siklotimik, hipertimik mizacın unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek görüldüğü tespit edildi. İrritabl mizaç ile endişeli mizaç açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

16. Proinflamatuvar sitokin olan IL-6 ve akut faz reaktanı olan CRP düzeylerinin unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi.

17. Her iki grubun BDNF, TNF- α , IL-1 β ve lökosit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

18. Unipolar mani grubunda hastalık süresi değişkeni ile BDNF, TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP ve lökosit düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, bipolar bozukluk grubunda IL-1 β düzeyleri ile hastalık süresi değişkeni arasında negatif ilişki bulundu.

19. Çalışmaya kabul edilen tüm hastaların TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP düzeyleri ile geçmişte özkıyım girişim öyküsü arasındaki ilişki incelendiğinde, özkıyım girişim öyküsü olan kişilerde IL-6 düzeyleri daha düşük tespit edildi.

ÖZET

Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluğun farklı alt tiplere ayrıldığı gösterilmiştir. Unipolar maninin bipolar bozukluğun bir alt tipi olduğunu ve ayrı tanı olarak ele alınması gerektiğini savunan birçok araştırmacı mevcuttur. Literatürde unipolar mani ve bipolar bozukluk tanılı hastaların farklılıklarını ortaya koyan araştırmalar yapılmıştır. Fakat iki grubu karşılaştıran çalışmalarda sitokinler ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörler incelenmemiştir. Bu çalışmada, unipolar mani ve bipolar bozukluk tanılı hastalarında sosyodemografik, klinik özellikler, serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu araştırmaya, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre 42 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 38 unipolar mani için tanı ölçütlerini karşılayan ötimik dönemdeki hastalar dahil edildi. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris ve San Diego- Autoquestionnaire, Çocukluk Çağı Ruhsal Travma Ölçeği, Standartize Mini Mental Test uygulandı. Tüm katılımcılardan kan alınarak serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör, interlökin-1beta, interlökin-6, tümör nekrotizan faktör-alfa, C-reactive protein, lökosit düzeylerine bakıldı.

Araştırmamızda 495 bipolar bozukluk tanılı hastadan %7,7'sinin unipolar mani tanı ölçütlerini karşıladığı tespit edildi. Bipolar bozukluk grubunda unipolar mani grubuna göre geçmiş özkıyım düşüncesinin, remisyonunda kalma süresinin uzun olduğu istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu. Manik atak sayısının, hastanede yatış sayısının unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubundan istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Tüm manik belirtiler

arasından öfori, cinsel ilgi artışı, grandiyozite ve hezeyan gibi semptomların görülme oranı unipolar mani grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Hipertimik, siklotimik ve depresif mizaç özelliklerinin unipolar mani grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Bipolar bozukluk grubundaki hastaların halen en çok kullanmakta oldukları duygudurum düzenleyicisinin lityum olduğu, unipolar mani grubunda ise en çok kullanılan duygudurum düzenleyicisinin valproik asit olduğu tespit edildi.

İnterlökin-6 ve C-reactive protein düzeylerinin unipolar mani grubunda bipolar bozukluk grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu. Bipolar bozukluk grubunda interlökin-1beta düzeyleri ve hastalık süresi arasında negatif ilişki saptandı. Ayrıca tüm katılımcıların birleştirilerek oluşturulan örnekleme IL-6 düzeylerinin özkıyım girişim öyküsü olmayan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi.

Bu araştırma unipolar mani ve bipolar bozukluk hastalarının karşılaştırılmasında beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve sitokinleri inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın bulgularından; iki grubun sosyodemografik ve klinik özelliklerindeki farklılıklar ile birlikte, interlökin-6 ve C-reactive protein düzeylerinin unipolar mani grubunda daha yüksek saptanması, unipolar maninin ayrı bir tanı olma olasılığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, unipolar mani, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, sitokinler, C-reactive protein

COMPARISON OF BDNF AND CYTOKIN LEVELS OF UNIPOLAR MANI AND BIPOLAR DISORDERS

SUMMARY

Studies have shown that bipolar disorder is divided into different subtypes. There are many researchers who claim that unipolar mania is a subtype of bipolar disorder and should be treated as a separate entity. In the literature, studies revealing the differences of patients with unipolar mania and bipolar disorder have been conducted, but studies comparing the two groups have not explored cytokines and brain-derived neurotrophic factors. In this study, it was aimed to compare sociodemographic, clinical features, serum brain-derived neurotrophic factor and cytokine levels in patients with unipolar mania and bipolar disorder.

This study included 42 bipolar disorder and 38 unipolar mania patients in the euthymic period who applied to the psychiatry outpatient clinic at the Trakya University Medical School Hospital who met the diagnostic criteria according to DSM-5, respectively. Sociodemographic data questionnaire, Young Mania Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale, Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego- Autoquestionnaire, Childhood Trauma Questionnaire, Standardized Mini Mental Test were applied to the participants. Blood was obtained from all participants and serum brain-derived neurotrophic factor, interleukin-1beta, interleukin-6, tumor necrotizing factor-alpha, C-reactive protein, leukocyte levels were examined.

In our study, 7,7% of 495 patients diagnosed with bipolar disorder met unipolar mania diagnostic criteria. In the bipolar disorder group, female gender, suicidal thought history, and

longer remission time were found to be statistically higher than the unipolar mania group. The number of manic episodes and the number of hospitalizations were statistically higher in the unipolar mania group than in the bipolar disorder group. Among all the manic symptoms, incidence of symptoms such as euphoria, increased sexual interest, grandiosity and delusions were found to be statistically higher in the unipolar mania group. Hyperthymic, cyclothymic and depressive temperament features were significantly higher in the unipolar mania group. It was found that lithium was and still is the most frequently used mood stabilizer in the bipolar disorder group, while the valproic acid was and still is the most frequently used mood stabilizer in the UM group.

Interleukin-6 and C-reactive protein levels were significantly higher in the unipolar mania group than in the bipolar disorder group. There was a negative relationship between interleukin-1beta levels and illness duration in bipolar disorder group. In addition, IL-6 levels were statistically higher in patients without suicide attempt history in the sample that included all participants.

This study is the first study to investigate brain-derived neurotrophic factors and cytokines in the comparison of patients with unipolar mania and bipolar disorder. From the findings of our study; Along with differences in the sociodemographic and clinical features of the two groups, higher levels of interleukin-6 and C-reactive protein levels in the unipolar mania group support the possibility of unipolar mania being a separate entity.

Key Words: Bipolar disorder, unipolar mania, brain-derived neurotrophic factor, cytokines, C-reactive protein

KAYNAKLAR

1. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):1-16.
2. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016;3(2):171-8.
3. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 1992;67(30):227-227.
4. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanımsal ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5) tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2013.
5. Yazıcı O. Unipolar mania: a distinct entity? *J Affect Disord* 2014;152:52-6.
6. Lee S. Cultures in psychiatric nosology: the CCMD-2-R and international classification of mental disorders. *Culture Med Psychiatry* 1996;20(4):421-72.
7. Angst J, Gerber-Werder R, Zuberbühler H-U, Gamma A. Is bipolar I disorder heterogeneous? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254(2):82-91.
8. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clin North Am* 1999;22(3):517-34.
9. Yüksel FV, Kurt A, Tüzer V, Göka E. Unipolar Mani. *Klinik Psikiyatri* 2004;7:161-6.
10. Angst J, Grobler C. Unipolar mania: a necessary diagnostic concept. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(4):273-80.
11. Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafaloğlu N. İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon. *J Mood Disord* 2017;7(1):54-64.

12. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res* 2007;41(12):979-90.
13. Scola G, Andreazza AC. The role of neurotrophins in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;56:122-8.
14. Teixeira AL, Barbosa IG, Machado-Vieira R, Rizzo LB, Wieck A, Bauer ME. Novel biomarkers for bipolar disorder. *Expert Opin Med Diagn* 2013;7(2):147-59.
15. Jacoby AS, Munkholm K, Vinberg M, Pedersen BK, Kessing LV. Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder—Results from a prospective study. *J Affect Disord* 2016;197:167-74.
16. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001;67(1-3):3-19.
17. Öztürk MO UA. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2015.s. 263-264
18. Marneros A, Angst J. Bipolar disorders: 100 years after manic-depressive insanity: Springer Science & Business Media; 2007.
19. Akiskal H. İki uçlu bozuklukların sınıflandırılması, tanısı ve sınırları: gözden geçirme. *İki Uçlu Bozukluk*. 2002:1-52.s.
20. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005;186(5):364-6.
21. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. İstanbul: Görsel sanatlar matbaası, 2003: 467-509.
22. Goldney RD. From mania and melancholia to the bipolar disorders spectrum: a brief history of controversy. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46(4):306-12.
23. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E. Köroğlu). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). 4. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.s 151-74.
24. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241-51.
25. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543-52.
26. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions—III. *J Psychiatr Res* 2017;84:310-7.
27. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011;133(3):443-9.

28. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression: Oxford University Press; 2007.
29. Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):999-1001.
30. Leibenluft E. Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 1997;58:5-11.
31. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord* 2012;143(1-3):16-26.
32. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17(1):1-16.
33. Patel NC, DelBello MP, Keck Jr PE, Strakowski SM. Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar Disord* 2006;8(1):91-4.
34. Köroğlu E., *Psikiyatri Temel Kitabı 2. baskı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. s. 265-78.
35. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30(6):279-92.
36. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *App Clin Genet* 2014;7:33.
37. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (çeviri: Aydın H, Bozkurt A) 8. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007:1611-52
38. van Enkhuizen J, Milienne-Petiot M, Geyer MA, Young JW. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology* 2015;232(18):3455-67.
39. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatric Clin* 2005;28(2):469-80.
40. Grunze A, Meisenzahl E, Grunze H. Neuroimaging of bipolar disorders. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2013;81:S17-21.
41. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1841-7.
42. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18008.

43. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean O, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(3):804-17.
44. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Duygudurum Bozuklukları Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences Clinical Psychiatry* 11 baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016. s.347-86.
45. Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S, Whybrow PC. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003;5(1):48-52.
46. Turvey C, Coryell W, Solomon D, Leon A, Endicott J, Kelle M, et al. Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(2):110-9.
47. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70(9):931-9.
48. Klerman GL. The classification of bipolar disorders. *Psychiatric Ann* 1987;17(1):13-7.
49. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H-J, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59:S5-S30.
50. Abrams R, Taylor MA, Hayman MA, Krishna NR. Unipolar mania revisited. *J Affect Disord* 1979;1(1):59-68.
51. Srinivasan K, Ray R, Gopinath P. Unipolar mania-a separate entity? *Indian J Psychiatry* 1985;27(4):321.
52. Shulman KI, Tohen M. Unipolar mania reconsidered: evidence from an elderly cohort. *Br J Psychiatry* 1994;164(4):547-9.
53. Yazici O, Kora K, Üçok A, Saylan M, Özdemir Ö, Kiziltan E, et al. Unipolar mania: a distinct disorder? *J Affect Disord* 2002;71(1-3):97-103.
54. Perugi G, Passino MCS, Toni C, Maremmani I, Angst J. Is unipolar mania a distinct subtype? *Comprehensive Psychiatry* 2007;48(3):213-7.
55. Andrade-Nascimento M, Miranda-Scippa Â, Nery-Fernandes F, Kapczinski F, Quarantini LC. The identification of unipolar mania subtype based on anxiety comorbidity. *J Affect Disord* 2011;132(3):356-9.
56. Yazici O, Cakir S, Kora K. Validity of unipolar mania diagnosis. *Bipolar Disord* 2008;10.
57. Xu W, Chen Z. An eight-to-ten-year outcome study of unipolar mania. *Shanghai Arch Psychiatr* 1992;4:88-90.
58. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Coryell WH, Mueller TI, Posternak MA, et al. Unipolar mania over the course of a 20-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):2049-51.

59. Perris C. The distinction between bipolar and unipolar affective disorders. *Handbook of affective disorders* London: Churchill Livingstone 1982:45-68.
60. Dakhlaoui O, Essafi I, Haffani F. Clinical particularism of bipolar disorder: unipolar mania. About a patient's study in Tunisia. *L'Encephale* 2008;34(4):337-42.
61. Baek JH, Eisner LR, Nierenberg AA. Epidemiology and course of unipolar mania: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC). *Depression Anxiety* 2014;31(9):746-55.
62. Angst J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Angst F, Wittchen HU, Lieb R, et al. Differences between unipolar mania and bipolar-I disorder: Evidence from nine epidemiological studies. *Bipolar Disord* 2019;21(5):437-48.
63. Jansen K, da Costa Ores L, de Azevedo Cardoso T, da Costa Lima R, de Mattos Souza LD, da Silva Magalhães PV, et al. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *J Affect Disord* 2011;130(1-2):328-33.
64. Lee S, Yu H. Unipolar mania in non-Western cultures. *Br J Psychiatry* 1994;165(3):413-.
65. Makuolu RO. Recurrent unipolar manic disorder in the Yoruba Nigerian: further evidence. *Br J Psychiatry* 1985;147(4):434-7.
66. Aghanwa HS. Recurrent unipolar mania in a psychiatric hospital setting in the Fiji Islands. *Psychopathology* 2001;34(6):312-7.
67. Amamou B, Chebbi W, Allegue M, Mhalla A, Zaafrane F, Gaha L. Unipolar Mania: A Particular Aspect of Bipolar Disorder in Tunisia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16(2):209.
68. Rangappa SB, Munivenkatappa S, Narayanaswamy JC, Jain S, Reddy YJ. Predominant mania course in Indian patients with bipolar I disorder. *Asian J Psychiatry* 2016;22:22-7.
69. Mehta S. Unipolar mania: recent updates and review of the literature. *Psychiatry J (Hindawi)* 2014;261943. doi: 10.1155/2014/261943.
70. Douki S, Nacef F, Triki T, Dalery J. Crosscultural aspects of bipolar disorder: results of a comparative study between French and Tunisian patients. *L'Encephale* 2012;38(3):194-200.
71. Pfohl B, Vasquez N, Nasrallah H. Unipolar vs. bipolar mania: a review of 247 patients. *Br J Psychiatry* 1982;141(5):453-8.
72. Grobler C, Roos JL, Bekker P. Unipolar mania reconsidered evidence from a South African study. *J Psychiatry* 2014;17:483-91.
73. Nurnberger JJ, Roose S, Dunner D, Fieve R. Unipolar mania: a distinct clinical entity? *The Am J Psychiatry* 1979;136(11):1420-3.
74. Leonhard K. *The classification of endogenous psychoses*: Halsted Press; 1979.

75. Merikangas KR, He J-p, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: Results from the National comorbidity survey replication–adolescent supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(10):980-9.
76. Avashthi A, Sharma A, Gupta N, Kulhara P, Varma V. Seasonality and unipolar recurrent mania: preliminary findings from a retrospective study. *Indian J Psychiatry* 1996;38(4):236.
77. Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek CC. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord* 1992;26(3):173-8.
78. Murray DP, Weiner M, Prabhakar M, Fiedorowicz JG. Mania and mortality: why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder? *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(6):475.
79. Angst J, Hengartner MP, Gamma A, von Zerssen D, Angst F. Mortality of 403 patients with mood disorders 48 to 52 years after their psychiatric hospitalisation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263(5):425-34.
80. Murkherjee S, Scnur D, Reddy R. Unipolar mania reconsidered: a CT scan study. *Biol Psychiatry* 1992;31:248A.
81. Starkstein SE, Fedoroff P, Berthier ML, Robinson RG. Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry* 1991;29(2):149-58.
82. Cakir S, Akca Z, Seylam I, Yazici O. The role of depressive episodes in cognitive impairments of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10.
83. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2007;17(2):100-110.
84. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler/Depression, Neuroplasticity and Neurotrophic Factors. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler*. 2009;1(1):22.
85. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1116-27.
86. Post RM, Kauer-Sant'Anna M. An introduction to the neurobiology of bipolar illness onset, recurrence and progression. *BMJ Open* 2010:96-109.
87. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Rev Neurosci* 2005;6(8):603.
88. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Second edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:136-97 .
89. Pfaffenseller B, Fries GR, Wollenhaupt-Aguiar B, Colpo GD, Stertz L, Panizzutti B, et al. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert Rev Neurotherapeut* 2013;13(7):827-42.

90. Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, Kummer A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomarkers Medicine* 2010;4(6):871-87.
91. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2011;45(8):995-1004.
92. Russo-Neustadt A, Chen M. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharmaceutical design*. 2005;11(12):1495-510.
93. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learning & memory* 2002;9(5):224-37.
94. Södersten K, Pålsson E, Ishima T, Funa K, Landén M, Hashimoto K, et al. Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilized patients with bipolar disorder: a study of two independent cohorts. *J Affect Disord* 2014;160:1-9.
95. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Current Opin Neurobiol* 2001;11(3):272-80.
96. Green E, Craddock N. Brain-derived neurotrophic factor as a potential risk locus for bipolar disorder: Evidence, limitations, and implications. *Curr Psychiatry Rep* 2004;2(4):153-9.
97. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Gallagher D, Lanctot KL. The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;105:123-31.
98. Skibinska M, Kapelski P, Rajewska-Rager A, Pawlak J, Szczepankiewicz A, Narozna B, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum level in women with first-episode depression, correlation with clinical and metabolic parameters. *Nordic J Psychiatry* 2018;72(3):191-6.
99. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26(1):115-23.
100. Molendijk ML, Haffmans JP, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Prickaerts J, et al. Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight. *PloS One* 2012;7(11):e48046.
101. De la Rosa A, Solana E, Corpas R, Bartrés-Faz D, Pallàs M, Vina J, et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Sci Rep* 2019;9(1):3337.
102. Bennett M, Lagopoulos J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. *Progress Neurobiol* 2014;112:80-99.

103. Aas M, Dieset I, Mørch R, Steen NE, Hope S, Reponen EJ, et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with childhood trauma experiences and number of depressive episodes in severe mental disorders. *Schizophrenia Res* 2019;205:45-50.
104. Göka E, Göka S, Aydemir Ç, Aksaray S, Yalçın ES, Kısa C. Bipolar bozukluk manik epizotta BDNF düzeyleri ve tedavi ile değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2009;19:8-13.
105. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proceed Nat Acad Sci* 1999;96(26):15239-44.
106. Gorgulu Y, Caliyurt O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Res Bull* 2009;80(3):158-62.
107. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry J-M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109(2):143-8.
108. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker Ç, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(6):381-6.
109. Rabie MA, Mohsen M, Ibrahim M, Mahmoud RE-S. Serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;162:67-72.
110. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neurosci Letters* 2010;475(2):95-8.
111. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurotherapeut* 2008;8(7):1101-13.
112. Lin P-Y. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Letters* 2009;466(3):139-43.
113. van den Ameele S, Coppens V, Schuermans J, De Boer P, Timmers M, Franssen E, et al. Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 2017;84:143-50.
114. Barbosa IG, Rocha NP, Miranda ASd, Huguet RB, Bauer ME, Reis HJ, et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Brazilian J Psychiatry* 2013;35(1):67-9.
115. Munkholm K, Vinberg M, Kessing L. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2016;21(2):216.

116. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early-vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12(4):447-58.
117. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res* 2009;43(15):1200-4.
118. Kenna HA, Reynolds-May M, Stepanenko A, Ketter TA, Hallmayer J, Rasgon NL. Blood levels of brain derived neurotrophic factor in women with bipolar disorder and healthy control women. *J Affect Disord* 2014;156:214-8.
119. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008;10(1):95-100.
120. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Letters* 2009;452(2):111-3.
121. Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(5):617-22.
122. Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2003;23(19):7311-6.
123. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMG, Machado-Vieira R, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Medicine* 2015;13(1):289.
124. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15(11):7539-47.
125. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wörtwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003;54(7):703-9.
126. Balu DT, Hoshaw BA, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S, Schechter LE, Lucki I. Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments. *Brain Res* 2008;1211:37-43.
127. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112(2):257-69.
128. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Human Genet* 2002;71(3):651-5.

129. Sklar P, Gabriel S, McInnis M, Bennett P, Lim Y, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry* 2002;7(6):579.
130. Green EK, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'Donovan MC, et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. *Br J Psychiatry* 2006;188(1):21-5.
131. Skibinska M, Hauser J, Czerski PM, Leszczynska-Rodziewicz A, Kosmowska M, Kapelski P, et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *The World Journal of Biol Psychiatry* 2004;5(4):215-20.
132. Mora E, Portella MJ, Piñol-Ripoll G, López R, Cuadras D, Forcada I, et al. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. *Euro Psychiatry* 2019;60:97–107.
133. Ray M, Weickert CS, Webster M. Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Translat Psychiatry* 2014;4(5):e389.
134. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry investigation* 2010;7(4):243.
135. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord* 2015;174:432-40.
136. Chiou Y-J, Huang T-L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2019;274:395-9.
137. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118(2):503-8.
138. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68(1):21-36.
139. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):683-94.
140. Mosmann TR, Coffman R. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989;7(1):145-73.
141. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999;33(5):407-18.
142. Himmerich H, Koethe D, Schuld A, Yassouridis A, Pollmächer T. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology* 2005;179(2):447-51.

143. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sciences* 1995;57(11):1011-26.
144. Weller RO, Engelhardt B, Phillips MJ. Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. *Brain Pathol* 1996;6(3):275-88.
145. Stertz L, Magalhães PV, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26(1):19-26.
146. Harry GJ, Kraft AD. Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. *Neurotoxicology* 2012;33(2):191-206.
147. Ekdahl CT. Microglial activation—tuning and pruning adult neurogenesis. *Frontiers Pharmacol* 2012;3:41.
148. Weitz TM, Town T. Microglia in Alzheimer's disease: it's all about context. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:314185. doi: 10.1155/2012/314185.
149. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;53:23-34.
150. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2019;177:12-19.
151. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sciences* 2017;7(11):144.
152. Wang L-Y, Chiang J-H, Chen S-F, Shen Y-C. Systemic autoimmune diseases are associated with an increased risk of bipolar disorder: A nationwide population-based cohort study. *J Affect Disord* 2018;227:31-7.
153. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;116(3):214-7.
154. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, Kim H, Park S-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;104(1-3):91-5.
155. Munkholm K, Weikop P, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients. *Brain Behav Immunity* 2015;43:205-13.
156. Sayana P, Colpo GD, Simoes LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2017;92:160-82.

157. Liu Y, Ho RC-M, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2012;139(3):230-9.
158. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2003;170(4):429-33.
159. Brunoni AR, Supasitthumrong T, Teixeira AL, Vieira EL, Gattaz WF, Benseñor IM, et al. Differences in the immune-inflammatory profiles of unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord* 2020;262:8-15.
160. Chou Y-H, Hsieh W-C, Chen L-C, Lirng J-F, Wang S-J. Association between the serotonin transporter and cytokines: Implications for the pathophysiology of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016;191:29-35.
161. Hsu JW, Lirng JF, Wang SJ, Lin CL, Yang KC, Liao MH, et al. Association of thalamic serotonin transporter and interleukin-10 in bipolar I disorder: a SPECT study. *Bipolar Disord* 2014;16(3):241-8.
162. Wiener CD, Moreira FP, Portela LV, Strogulski NR, Lara DR, da Silva RA, et al. Interleukin-6 and Interleukin-10 in mood disorders: A population-based study. *Psychiatry Res* 2019;273:685-9.
163. Grande I, Magalhães P, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo G, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129(6):437-44.
164. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res* 2013;47(11):1751-9.
165. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF- α and IL-6 and activation of NF- κ B. *Brain Res* 2000;857(1-2):246-51.
166. Hope S, Hoseth E, Dieset I, Mørch RH, Aas M, Aukrust P, et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophrenia Res* 2015;165(2-3):188-94.
167. Magioncalda P, Martino M, Tardito S, Sterlini B, Conio B, Marozzi V, et al. White matter microstructure alterations correlate with terminally differentiated CD8+ effector T cell depletion in the peripheral blood in mania: Combined DTI and immunological investigation in the different phases of bipolar disorder. *Brain Behav Immunity* 2018;73:192-204.
168. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *New England jmedicine* 2000;343(1):37-49.
169. Chung K-H, Huang S-H, Wu J-Y, Chen P-H, Hsu J-L, Tsai S-Y. The link between high-sensitivity C-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2013;68(3):168-73.

170. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;150(2):456-9.
171. Cunha AnB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, Da Silveira LE, Gonçalves CA, et al. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(5):300-4.
172. De Berardis D, Conti C, Campanella D, Carano A, Scali M, Valchera A, et al. Evaluation of C-reactive protein and total serum cholesterol in adult patients with bipolar disorder. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2008;21(2):319-24.
173. Evers A-K, Veeh J, McNeill R, Reif A, Kittel-Schneider S. C-reactive protein concentration in bipolar disorder: association with genetic variants. *International Journal of Bipolar Disorders* 2019;7(1):26.
174. Loas G, Dalleau E, Lecointe H, Yon V. Relationships between anhedonia, alexithymia, impulsivity, suicidal ideation, recent suicide attempt, C-reactive protein and serum lipid levels among 122 inpatients with mood or anxious disorders. *Psychiatry Res* 2016;246:296-302.
175. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2015;228(3):925-7.
176. Cassidy F, Wilson WH, Carroll BJ. Leukocytosis and hypoalbuminemia in mixed bipolar states: evidence for immune activation. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105(1):60-4.
177. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcancan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9.
178. Karadağ F, Oral T, Yalcin FA, Erten E. Reliability and validity of Turkish translation of young mania rating scale. *Turkish journal of psychiatry* 2002;13(2):107-14.
179. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005;85(1-2):113-25.
180. ŞAR V, ÖZTÜRK PE, İKİKARDEŞ E. Çocukluk çağı ruhsal travma ölçeğinin Türkçe uyarlanmasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2012;32(4):1054-63.
181. Gungen C. Standardize Mini Mental Test'in Turk toplumunda hafif demans tanisinda gecerlik ve guvenilirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-81.
182. Özkürkçügil A, Aydemir O, Yildiz M, Esen-Danaci A, Koroglu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması.[Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinical version (SCID-CV) in Turkish: study of reliability]. 1999.

183. Stokes PR, Yalin N, Mantingh T, Colasanti A, Patel R, Bellivier F, et al. Unipolar mania: Identification and characterisation of cases in France and the United Kingdom. *J Affect Disord* 2020;263:228-35.
184. Rajkumar RP. Recurrent unipolar mania: a comparative, cross-sectional study. *Comprehensive psychiatry* 2016;65:136-40.
185. Hirschfeld R, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003.
186. Baldessarini R, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129(5):383-92.
187. Osby U, Tiainen A, Backlund L, Edman G, Adler M, Hällgren J, et al. Psychiatric admissions and hospitalization costs in bipolar disorder in Sweden. *J Affect Disord* 2009;115(3):315-22.
188. Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S, Gönül A. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004;15(3):183-90.
189. Akiskal HS. The temperamental foundations of affective disorders. Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders. 1996:3-30.
190. Henry C, Lacoste J, Bellivier F, Verdoux H, Bourgeois ML, Leboyer M. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *J Affect Disord* 1999;56(2-3):103-8.
191. von Zerssen D, Tauscher R, Pössl J. The relationship of premorbid personality to subtypes of an affective illness. A replication study by means of an operationalized procedure for the diagnosis of personality structures. *J Affect Disord* 1994;32(1):61-72.
192. von Zerssen D. Development of an integrated model of personality, personality disorders and severe axis I disorders, with special reference to major affective disorders. *J Affect Disord* 2002;68(2-3):143-58.
193. Yazici O, Cakir S. Unipolar mania: a distinct entity or characteristic of manic preponderance? *Turk Psikiyatri Dergisi* 2012;23(3).
194. Munkholm K, Pedersen BK, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of plasma brain derived neurotrophic factor in rapid cycling bipolar disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 2014;47:199-211.
195. Cunha AB, Frey BN, Andreatza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Letters* 2006;398(3):215-9.
196. EKER SS, SARIKAVAKLI Ü, CANGÜR Ş, AKKAYA C. Serum BDNF düzeyleri yineleyici majör depresif bozuklukla iki uçlu bozukluğun depresif ataklarını ayırmada belirleyici olabilir mi? *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2017;18(2).

197. Huang T-L, Hung Y-Y, Lee C-T, Chen R-F. Serum protein levels of brain-derived neurotrophic factor and tropomyosin-related kinase B in bipolar disorder: effects of mood stabilizers. *Neuropsychobiology* 2012;65(2):65-9.
198. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience JPN*. 2011;36(2):114.
199. Queissner R, Pilz R, Dalkner N, Birner A, Bengesser SA, Platzer M, et al. The relationship between inflammatory state and quantity of affective episodes in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2018;90:61-7.
200. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2010;126(3):458-62.
201. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik MS. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res* 2015;228(3):386-92.
202. Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar disorders*. 2007;9(6):596-602.
203. Fiedorowicz JG, Prossin AR, Johnson CP, Christensen GE, Magnotta VA, Wemmie JA. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2015;187:172-8.
204. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2012;66(3):193-8.
205. Panizzutti B, Gubert C, Schuh A, Ferrari P, Bristot G, Fries G, et al. Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker? *J Affect Disord* 2015;182:64-9.
206. Tatay-Manteiga A, Balanza-Martinez V, Bristot G, Tabares-Seisdedos R, Kapczinski F, Cauli O. Clinical staging and serum cytokines in bipolar patients during euthymia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;77:194-201.
207. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(12):2452.
208. Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I, et al. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2011;45(12):1608-16.
209. Lu Y-R, Rao Y-B, Mou Y-J, Chen Y, Lou H-F, Zhang Y, et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. *Medicine* 2019;98(7).

210. Wiener CD, Moreira FP, Cardoso TA, Mondin TC, da Silva Magalhães PV, Kapczinski F, et al. Inflammatory cytokines and functional impairment in drug-free subjects with mood disorder. *Journal of neuroimmunology* 2017;307:33-6.
211. Chen M-H, Chang W-C, Hsu J-W, Huang K-L, Tu P-C, Su T-P, et al. Correlation of proinflammatory cytokines levels and reduced gray matter volumes between patients with bipolar disorder and unipolar depression. *J Affect Disord* 2019;245:8-15.
212. Hayes J, Khandaker GM, Anderson J, Mackay D, Zammit S, Lewis G, et al. Childhood interleukin-6, C-reactive protein and atopic disorders as risk factors for hypomanic symptoms in young adulthood: a longitudinal birth cohort study. *Psychological medicine* 2017;47(1):23-33.
213. Sutin AR, Terracciano A, Deiana B, Naitza S, Ferrucci L, Uda M, et al. High neuroticism and low conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychological medicine* 2010;40(9):1485-93.
214. Munkholm K, Jacoby AS, Lenskjold T, Bruunsgaard H, Vinberg M, Kessing LV. Leukocytes in peripheral blood in patients with bipolar disorder—Trait and state alterations and association with levels of cytokines and C-reactive protein. *Psychiatry Res* 2018;261:383-90.
215. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: the search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2016;12:2057.
216. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. 2015.
217. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(4):952-5.
218. Wysokiński A, Margulska A, Strzelecki D, Kłoszewska I. Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nordic journal of psychiatry* 2015;69(5):346-53.
219. Dickerson F, Katsafanas E, Schweinfurth L, Savage C, Stallings C, Origoni A, et al. Immune alterations in acute bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132(3):204-10.
220. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves C-A, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3(12):1147-56.
221. Becking K, Boschloo L, Vogelzangs N, Haarman B, Riemersma-van Der Lek R, Penninx B, et al. The association between immune activation and manic symptoms in patients with a depressive disorder. *Translational psychiatry* 2013;3(10):e314.
222. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population. *Br J Psychiatry* 2016;208(2):138-45.

223. Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, Fareed J, Hoppensteadt DA, Roberts RC, et al. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *J Psychiatr Res* 2012;46(1):57-63.
224. Isung J, Aeinehband S, Mobarrez F, Nordström P, Runeson B, Åsberg M, et al. High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Translational psychiatry* 2014;4(10):e470-e.
225. Isung J, Aeinehband S, Mobarrez F, Mårtensson B, Nordström P, Åsberg M, et al. Low vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of suicide attempters. *Translational psychiatry* 2012;2(11):e196.
226. Keaton SA, Madaj ZB, Heilman P, Smart L, Grit J, Gibbons R, et al. An inflammatory profile linked to increased suicide risk. *J Affect Disord* 2019;247:57-65.
227. Kim Y-K, Lee S-W, Kim S-H, Shim S-H, Han S-W, Choi S-H, et al. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(2):356-61.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/310	
	PROTOKOL ADI	Unipolar Mani ve Bipolar Bozukluk Hastalarının BDNF ve Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Cok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 20/27	Tarih: 22.11.2017	
	Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ'nün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetlenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevduca oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ölfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KOSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rahan Deniz TOPUZ Öye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. F. Neşrin TURAN Öye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Öye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÖMİT Öye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Oktay KAYA Öye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Öye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Öye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Niyazi Çenk SAYIN Öye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Öye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Öye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Gönül ÜSTÜN Öye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Öye		Serbest Öye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan
Dekan Yard.

Ek 2



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı

Sayı : 59803669-604.99
Konu : Sözleşme

-E.99609

12/02/2018

Sayın Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Dr. Milkibar KYAZIM ULUTÜRK'ün "Unipolar Mani ve Bipolar Bozukluk Hastalarının BDNF ve Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık projesinin, 12 (on iki) ay süre ve 18.258,00 TL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 06.02.2018 tarih ve 2018/01 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 8. maddesinin 4. bendi uyarınca düzenlenen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Mümin ŞAHİN
Rektör Yardımcısı

Ek:Protokol sözleşmesi(2 sayfa)

Evrakı Doğrulamak İçin : https://ebys.trakya.edu.tr/en/Vision/Validate_Doc.aspx?V=BE844585P

Adres:Trakya Üniversitesi Rektörlüğü İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı Bulvarı
Yerleşimi Edirne 22030
Telefon:2842234210 Faks:2842235507
E-Posta: idamali@trakya.edu.tr Elektronik Ağ: <http://imdb.trakya.edu.tr/>

Bilgi İçin: Cennet AYYILDIZ
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

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

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

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD.....) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Unipolar Mani ve Bipolar Bozukluk Hastalarının BDNF ve Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Yükselme – çökkünlük atakları ile seyreden bir bozukluk olan iki uçlu bozukluk hastaları ile sadece yükselme ataklarla seyreden hastaları arasında sinirlerin büyümesinden sorumlu olarak değerlendirilen Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör(BDNF) ve bağışıklık sisteminin kandaki belirteçlerin düzeylerinin karşılaştırılması.
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Yasemin Görgülü, Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırmanın amacı: Araştırmanın temel amacı Unipolar Mani ve Bipolar Bozukluk hastalarında serum BDNF ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması. Literatürde Bipolar hastaları ile Unipolar Mani hastalarının sosyodemografik, klinik, tedaviye cevap açısından karşılaştıran çalışmalar olmakla birlikte iki grup arasında sitokin ve BDNF düzeylerini karşılaştıran çalışma yoktur Unipolar Mani varlığı ayrı bir hastalık antitesi olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Serum sitokin ve BDNF düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunması Unipolar Maninin ayrı bir hasta grubunun olma olasılığını destekleyebilecektir.

-
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Tez çalışması

- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:**...tarihinde başlayıp 1 yıl sürmesi planlanılmaktadır.
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:**90
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:**Öykü ve ruhsal durum muayenesi,boy ve kilo ölçümü, kan alınması ve klinik ölçüklerin uygulanması.
-
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırmanın deneysel kısmı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD laboratuvarında kimyager Orkide Palabıyık tarafından yürütülecektir. Elde edilen verilen bilgisayar programı yardımı ile değerlendirilecektir.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Tüm gönüllülere aynı işlem uygulanacaktır
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** İki uçlu bozukluk tanısı ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve iyilik dönemine sahip hastalar çalışmaya dahil edilecektir.
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Doğrudan bir yarar yoktur
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Sorulan soruları yanıtlaması, kan örneği vermesi.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Kan alımı sırasında iğne giriş yerinde cilt altında kan birikimi ve ağrı riski bulunmaktadır.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Kan alımı esnasında istenmeyen bir durum olduğunda hemen müdahale edilecektir. Kişi istediği zaman çalışmadan çekilebilecektir. Cilt altında kan birikimi ve ağrı tıbbi müdahale gerektirmeyen kendiliğinden kısa sürede geçen bir durumdur.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Alternatif yöntem uygulanmayacaktır.Tüm gönüllülere aynı işlem uygulanacaktır
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Yapılacak işlemler kişide kalıcı bir hasara neden olmamaktadır
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Gönüllülere ödeme yapılmayacaktır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Gönüllünün çalışmadan çekilmek istemesi dışında katılımının sona erdirilmesini gerektirecek bir neden bulunmamaktadır.

- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Talep eden gönüllülere çalışmanın neticesi ile ilgili bilgi verilecektir.
-
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebileceği için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Mılkıbar Kıyazım Ultürk, Araştırma Görevlisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 05392585247
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Kan tetkikinde belirtilen kan değerleri incelenecektir.
- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**

“.....(Araştırmanın açık adı)” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb...);

Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

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

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

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

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

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

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

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

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

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

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

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

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

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

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

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

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

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

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

Unipolar Mani ve Bipolar Bozukluk Hastaları İçin Sosyodemografik Veri Formu

1-Cinsiyeti: Kadın / Erkek

2-Yaş:

3- Medeni durumu: Evli / Bekar /Boşanmış/Dul

4-Öğrenim durumu: Okuma yazma bilmiyor /Okur-yazar / İlköğretim / Lise / Yüksekokul /Üniversite

5-Meslek: Çalışıyor / Çalışmıyor / Öğrenci / Emekli

6- Hastalığın başlangıç yaşı.....

7- İlk atak tipi: Manik / Hipomanik / Depresif / Karma / Bilinmiyor

8- Manik atak sayısı

9- Hipomanik atak sayısı

10- Depresif atak sayısı

11- Karma atak sayısı

12-Toplam atak sayısı.....

13- Hızlı döngülülük: var /yok

14- Ataklarda psikotik özellik: var /yok

15-Hastalık süresi (yıl).....

16-Sigara kullanımı: var /yok

17- Alkol kullanımı: var / yok

18-Psikoaktif madde kullanımı: var /yok

19-Vücut kitle indeksi (VKİ):.....

20-İlaç uyumu: Uyumlu/ Uyumlu ve uyumsuz dönemler/ Tamamen uyumsuz

21- Geçmiş intihar girişimi: var/ yok

22-Daha önce intihar girişimi varsa kaç kez intihar girişiminde bulunmuş

23-Geçmiş intihar düşüncesi: var / yok

24- Ek psikiyatrik hastalıklar: panik bozukluk/ agorafobi/ yab/ sosyal fobi

/özümlü fobi / okb /akut stres bozukluğu/ TSSB / ek tanı yok

25-Ailede ruhsal hastalık öyküsü: var /yok

26-Birinci derece akrabalarda ruhsal hastalık öyküsü: Bipolar bozukluk/ Unipolar depresyon

/Psikotik bozukluk /Alkol kullanım bozukluğu/ Madde kullanım bozukluğu /İntihar öyküsü/

Ruhsal hastalık öyküsü yok

27-İkinci derece akrabalarda ruhsal hastalık öyküsü: Bipolar bozukluk/ Unipolar depresyon /Psikotik bozukluk /Alkol kullanım bozukluğu/ Madde kullanım bozukluğu /İntihar öyküsü/ Ruhsal hastalık öyküsü yok

28-Son ataktan bu yana remisyonda kalma süresi:

29-Tıbbi hastalık öyküsü: var /yok

30-Şimdiki DDD: 1.li 2. Vpa 3. Kbz 4. Li+vpa 5 .li+kbz 6.kullanmıyor

31-Şimdiki DDD süresi(yıl).....

32-Geçmiş DDD 1.li 2. Vpa 3. Kbz 4. Li+vpa 5 .li+kbz 6.kullanmıyor

33-Geçmiş ddd süresi (yıl).....

34-Şu an kullanılan antipsikotik : 1.Tipik AP 2. Atipik AP 3. Atipik +Tipik AP

4.Kullanmıyor

35- Antidepresan kullanımı (hayat boyu): var / yok

36-İlk hastalık başlangıcıyla tedavi başlangıcına kadar geçen süre (ay)

37-İlk tedavi yaşı:

38-İlk hastaneye yatış yaşı:

39-Hastanede yatarak tedavi olma sayısı:yatış yok/ 1 yatış/ 2 yatış/ 3 yatış öyküsü/ 4 yatış / 5 yatış/ 6 yatış....

40- Obstetrik komplikasyon:var /yok

41-Prenatal toksin maruziyeti: alkol/sigara/madde kullanımı

42-Ataklar arası belirti

1. Ataklar arası tam düzelme 2. Tam düzelme olmayan(kısmi işlevsellik)

3.Ataklar arası işlevsellik kötü

43-Manik atakta eleve duygudurum: var/yok

44- Manik atakta depresif duygudurum: var /yok

45-Manik atakta öfori: var/yok

46- Manik atakta iritabilite: var/yok

47-Manik atakta uykuda azalma: var/yok

48- Manik atakta cinsel ilgi artışı: var /yok

49- Manik atakta anksiyete belirtileri: var /yok

50- Manik atakta basınçlı konuşma: var/ yok

51-Manik atakta hostilite: var/yok

52- Manik atakta düşünce uçuşması: var/ yok

53-Manik atakta artmış motor aktivite: var/ yok

54-Manik atakta ajitasyon: var / yok

55- Manik atakta amaca yönelik aktivitede artış: var/ yok

56-Manik atakta halüsinasyon: var / yok

57-Manik atakta hezeyan: var/ yok

58- Manik atakta grandiyozite: var / yok

59- Manik atakta iç görü: var/ yok

60- Manik atakta scheiderian belirtiler: var / yok



Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

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

4) Uyku

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

5) İritabilite

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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

Hastanın Adı : Hasta No :
 Doktorun Adı : Doğum Tarihi :

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Her maddede, hastanın iyi tanımlayan cevabı belirleyen numarası seçin.

	I. VISİT			II. VISİT			III. VISİT		
	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL
1. DEPRESİF RUH HALİ (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik) 0= Yok. 1= Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor. 2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3= Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor. 4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.									
2. SUÇLULUK DUYGUSU 0= Yok. 1= Kendini suçlu bularak, insanları özdedüğünü sanıyor. 2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor. 3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk delüzyonları gösteriyor. 4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.									
3. İNTİHAR 0= Yok 1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2= Keske ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor. 3= İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor. 4= İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).									
4. UYKUYA DALAMAMAK 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor. 1= Bazen yatığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor. 2= Her gece uykuya girmekte güçlük çekiyor.									
5. GECEYARISI UYANMAK 0= Herhangi bir sorunu yok. 1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor. 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 fakat tekrar uykuya d alıyor. 2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.									
7. İŞ VE AKTİVİTELER 0= Herhangi bir sorunu yok. 1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki mesguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2= Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir. (Kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hisseder) 3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri ayırmıyorsa 3 puan verir). 4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirilir.									
8. RETARDASYON (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma) 0= Normal konuşma ve düşünce. 1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor. 4= Tam stupor.									

Puan=

	I. VİSİT			II. VİSİT			III. VİSİT		
	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL
9. AJİTASYON 0= Yok 1= Yerinde duramama. 2= Eller, saçlar v.b. ile oynama. 3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama. 4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.									
10. PSİŞİK ANKSİYETE 0= Güçlük yok. 1= Subjektif gerilim ve iritabilite. 2= Küçük şeylerden kaygı duyma. 3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor. 4= Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.									
11. SOMATİK ANKSİYETE 0= Yok. 1= Hafif 2= Orta 3= Şiddetli 4= Çok şiddetli Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.									
12. SOMATİK SEMPTOMLAR-Gastrointestinal 0= Yok. 1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gastrointestinal semptomlar için ilaç veya barsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.									
13. SOMATİK SEMPTOMLAR-Genel 0= Yok. 1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da basında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi. 2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.									
14. GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar) 0= Yok. 1= Hafif 2= Şiddetli									
15. HİPOKONDRIASİS 0= YOK. 1= Evhamlılık 2= Sağlıkta ilgili evhamlar 3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb. 4= Hipokondriak delüzyonlar.									
16. ZAYIFLAMA (A ya da B'yi işaretleyiniz) A. Anamneze göre değerlendirirken: 0= Kilo kaybı yok. 1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı. 2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıştığı kontrollarda: 0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı. 1= Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı. 2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.									
17. DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ 0= Hasta ve depresyonda olduğunu farkında. 1= Hastalığını biliyor ama bunu iklimle, kötü yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahata ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.									

Bütün maddelerin tamamen cevaplandırılmış kontrol ediniz.
Düşünceler:

Toplam puan:

Değerlendirme: 0-7= Depresyon yok 8-12= Hafif depresyon 13-17= Orta depresyon 18-29= Major depresyon 30-52= Major depresyondan daha ağır

Ek 6

TEMPS-A

Aşağıdaki soruları, yaşamınızın büyük bir bölümü için size kesinlikle uyuyorsa doğru (D), tam olarak uymuyor ya da yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa yanlış (Y) olarak cevaplayınız.

1. (D) (Y) Üzgün, mutsuz bir insanım.
2. (D) (Y) İnsanlar bana olayların komik yanlarını göremediğimi söylerler.
3. (D) (Y) Hayatım boyunca çok çektim.
4. (D) (Y) İşlerin sonu sıklıkla kötüye varır diye düşünürüm.
5. (D) (Y) Kolay pes ederim.
6. (D) (Y) Kendimi bildim bileli başarısız hissetmişimdir.
7. (D) (Y) Başkalarının sorun saymadıkları konularda ben kendimi daima suçlamışım.
8. (D) (Y) Başka insanlar kadar çok enerjim olduğumu sanmıyorum.
9. (D) (Y) Değişikliği pek sevmeyen tipte bir kişiyim.
10. (D) (Y) Grup içinde konuşmaktansa başkalarını dinlemeyi tercih ederim.
11. (D) (Y) Sıklıkla önceliği başkalarına veririm.
12. (D) (Y) Yeni insanlarla karşılaştığımda kendimi oldukça rahatsız hissederim.
13. (D) (Y) Eleştirildiğimde ya da reddedildiğimde duygularım çok kolay zedelenir.
14. (D) (Y) Ben her zaman güvenilebilecek tipte bir insanım.
15. (D) (Y) Başkalarının ihtiyaçlarını kendiminkilerin önüne koyarım.
16. (D) (Y) İşlerin başında olmaktansa başkasının altında çalışmayı tercih ederim.
17. (D) (Y) Hiçbir şeyden emin olamayan tipte bir kişiyim.
18. (D) (Y) Cinsel arzularım her zaman az olmuştur.
19. (D) (Y) Normal olarak günde dokuz saatten fazla uykuya ihtiyacım vardır.
20. (D) (Y) Çoğu zaman sebepsiz yorgunluk hissederim.
21. (D) (Y) Ruh halimde ve enerjimde ani değişiklikler olur.
22. (D) (Y) Ruh halim ve enerjim ya yukarılarda ya da aşağılardadır, ender olarak ikisinin arasındadır.
23. (D) (Y) Ortada görünür bir neden yokken zihnim bazen çok açık bazen de donuk olur.
24. (D) (Y) Birisini gerçekten çok sevebilir ve sonra ona olan ilgimi tamamen kaybedebilirim.
25. (D) (Y) Sıklıkla insanlara parlarım ve sonra suçluluk duyarım.
26. (D) (Y) Sıklıkla bir şeye başlar ve onları bitirmeden ilgimi kaybederim.
27. (D) (Y) Ruh halim (duygularım) sebepsiz yere sık sık değişir.
28. (D) (Y) Canlılık ve uyuşukluk arasında sürekli gidip gelirim.
29. (D) (Y) Bazen yatağa çökkün girer, fakat sabah müthiş iyi hissederek uyanırım.
30. (D) (Y) Bazen yatağa kendimi çok iyi hissederek girer ve sabahleyin yaşamın yaşamaya değer olmadığı duygusuyla uyanırım.
31. (D) (Y) Bana olaylar karşısında sıklıkla karamsarlığa kapıldığım ve eski mutlu zamanları unuttuğum söylenir.
32. (D) (Y) Aşırı kendine güven ile bir türlü kendinden emin olamama duyguları arasında gider gelirim.
33. (D) (Y) Dışa dönüklükle içe kapanıklık arasında gider gelirim.

...

34. (D) (Y) Tüm duyguları yoğun olarak yaşıyorum.
35. (D) (Y) Bazen her şeyi çok canlı, bazen yaşamdan yoksun denecek kadar renksiz algılarımla.
36. (D) (Y) Aynı anda hem mutsuz, hem mutlu olabilen bir kişiyim.
37. (D) (Y) Başkalarının ulaşılmaz saydıkları şeyler hakkında uzun uzun hayaller kurarım.
38. (D) (Y) Kolay aşık olup, kolay vazgeçen bir kişiyim.
39. (D) (Y) Çoğunlukla havamda ya da neşeli bir ruh halindeyimdir.
40. (D) (Y) Yaşam, sonuna kadar tadını çıkardığım bir şölendir.
41. (D) (Y) Fıkra anlatmayı, espriler yapmayı severim, insanlar bana şakacı olduğumu söylerler.
42. (D) (Y) Her şeyin zamanla iyi olacağına inanan tipte bir kişiyim.
43. (D) (Y) Kendime müthiş güvenirim.
44. (D) (Y) Sıklıkla büyük fikirler üretirim.
45. (D) (Y) Her zaman bir şeylerle meşgulümdür.
46. (D) (Y) Birçok işi, hem de yorulmadan yapabiliyorum.
47. (D) (Y) Konuşmaya doğuştan yetenekliyim. Konuşmam başkaları için ikna edici, etkileyici ve ilham vericidir.
48. (D) (Y) Riskli bile olsalar yeni projelere atlamaya bayılırım.
49. (D) (Y) Bir şey yapmayı bir kez kafama koyduğumda, beni hiçbir şey durduramaz.
50. (D) (Y) Doğru dürüst tanımadığım insanlarla bile son derece rahatım.
51. (D) (Y) İnsanlarla birlikte olmayı çok severim.
52. (D) (Y) İnsanlar bana sıklıkla burnumu başkalarının işine soktuğumu söylerler.
53. (D) (Y) Cömertim ve başkaları için bol para harcarım.
54. (D) (Y) Birçok alanda yetenekli ve uzmanım.
55. (D) (Y) Canımın istediğini yapma hakkım ve ayrıcalığım olduğumu hissederim.
56. (D) (Y) İşin patronu, "tepedeki adam" olmayı seven tipte bir kişiyim.
57. (D) (Y) Birisiyle bir konu üzerinde anlaşamadığım zaman ateşli bir tartışmaya girebilirim.
58. (D) (Y) Cinsel isteklerim daima fazladır.
59. (D) (Y) Huysuz (sinirli) bir kişiyim.
60. (D) (Y) Bir türlü hoşnut olmayan tabiatla bir kişiyim.
61. (D) (Y) Çok yakınırım.
62. (D) (Y) Başkalarını çok eleştiririm.
63. (D) (Y) Kendimi sıklıkla patlamaya hazır, gergin hissederim.
64. (D) (Y) Kendimi sıklıkla keman yayı gibi gerilmiş hissederim.
65. (D) (Y) Adeta hayatımı anlayamadığım, hoş olmayan bir huzursuzluk yönetiyorum.
66. (D) (Y) Sık sık öylesine sinirleniyorum ki, gözüm hiçbir şey görmüyor.
67. (D) (Y) Terslendiğimde kavga edebilirim.
68. (D) (Y) İnsanlar bana hiç yokken parladığımı söylerler.
69. (D) (Y) Sinirlendiğimde insanlara bağırırım.
70. (D) (Y) İğneleyici şakalarım beni zor durumda bırakır.
71. (D) (Y) O kadar öfkelenebilirim ki birilerine zarar verebilirim.
72. (D) (Y) Eşimi (ya da sevgilimi) o kadar kıskanırım ki buna dayanamıyorum.

...

73. (D) (Y) Küfürbaz olarak bilinirim.
74. (D) (Y) Birkaç kadeh içkiyle saldırganlaştığım söylenmiştir.
75. (D) (Y) Çok kuşkucu bir kişiyim.
76. (D) (Y) Cinsel isteklerim sıklıkla o kadar yoğunudur ki gerçekten rahatsızlık yaratır.
77. (D) (Y) Kendimi bildim bileli endişeli biriyim.
78. (D) (Y) Her zaman endişelenecek bir şey bulurum.
79. (D) (Y) Başkalarının ufak tefek saydığı günlük şeyler hakkında endişelenir dururum.
80. (D) (Y) Endişelenmenin önüne geçemiyorum.
81. (D) (Y) Birçok insan bana bu kadar endişelenmememi söylemiştir.
82. (D) (Y) Zorda kaldığımda çoğu kez kafam durur, bloke olurum.
83. (D) (Y) Gevşemeyi beceremiyorum.
84. (D) (Y) Sık sık içimde huzursuz bir kıpırtı hissedirim.
85. (D) (Y) Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda sıklıkla ellerim titrer.
86. (D) (Y) Sık sık midem bozulur.
87. (D) (Y) Heyecanlandığımda ishal olabilirim.
88. (D) (Y) Heyecanlandığımda sıklıkla bulantı hissedirim.
89. (D) (Y) Heyecanlandığımda tuvalete daha sık gitmek zorunda kalırım.
90. (D) (Y) Birisi eve geç kaldığı zaman başına bir kaza gelmiş olabileceğinden korkarım.
91. (D) (Y) Sıklıkla ailemden birileri ciddi bir hastalığa yakalanacak diye çok korkarım.
92. (D) (Y) Devamlı olarak aile üyelerinden biriyle ilgili kötü bir haber alacakmışım gibi geliyor.
93. (D) (Y) Uykum dinlendirici değil.
94. (D) (Y) Sıklıkla uykuya dalmakta güçlük çekerim.
95. (D) (Y) Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda hemencecik başım ağrır.
96. (D) (Y) Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda göğsüm sıkışır.
97. (D) (Y) Kendimi güvende hissetmiyorum.
98. (D) (Y) Günlük işleyişteki küçük değişiklikler bile beni çok zorlar.
99. (D) (Y) Araba kullanırken yanlış herhangi bir şey yapmasam bile, polis beni durduracakmış gibi bir korku duyarım.
100. (D) (Y) Ani sesler beni kolayca irkiltir.

Ek 7

**İstanbul Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı
Klinik Psikoterapi Birimi
CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE (CTQ-28)
ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ**

Copyright : İngilizce özgün biçimi 1995 yılında David P. Bernstein tarafından geliştirilmiş olan bu ölçek yazarından izin alınarak 1996 yılında Prof. Dr. Vedat Şar tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Klinik içi araştırmalarda kullanılmak üzere çoğaltılmıştır. Her hakkı mahfuzdur. Çoğaltılamaz, basılamaz, satılamaz. Ancak kaynak gösterilerek bilimsel araştırmalarda kullanılabilir.

Sorulara nasıl yanıt verilecek?

Bu sorular **çocukluğunuzda ve ilk gençliğinizde (20 yaşından önce)** başınıza gelmiş olabilecek bazı olaylar hakkındadır. Her bir soru için sizin durumunuza uyan rakamı daire içersine alarak işaretleyiniz. Sorulardan bazıları özel yaşamınızla ilgilidir; lütfen elimizden geldiğince gerçeğe uygun yanıt veriniz. Yanıtlarınız gizli tutulacaktır.

	Hiç bir zaman	Nadiren zaman	Zaman zaman	Sıklıkla	Çok sık olarak
Çocukluğumda yada ilk gençliğimde...					
1. Yeterli yemek bulamazdım.	1	2	3	4	5
2. Ailedekiler bana "salak", "beceriksiz" yada "tipsiz" gibi sıfatlarla seslenirlerdi.	1	2	3	4	5
3. Anne ve babam ailelerine bakamayacak kadar sıklıkla sarhoş olur yada uyuşturucu alırlardı.	1	2	3	4	5
4. Ailemde önemli ve özel biri olduğum duygusunu hissetmeme yardımcı olan birisi vardı.	1	2	3	4	5
5. Kirli giysiler içersinde dolaşmak zorunda kalırdım.	1	2	3	4	5
6. Sevildiğimi hissediyordum.	1	2	3	4	5
7. Ana babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.	1	2	3	4	5
8. Ailemden birisi bana öyle kötü vurmuştu ki doktora yada hastaneye gitmem gerektiği.	1	2	3	4	5
9. Ailedekiler bana o kadar şiddetle vuruyorlardı ki vücudumda morartı yada sıyrıklar oluyordu.	1	2	3	4	5
10. Kayış, sopa, kordon yada başka sert bir cisimle vurularak cezalandırılıyordum.	1	2	3	4	5
11. Ailemde başka türlü olmasını istediğim bir şey yoktu.	1	2	3	4	5
12. Ailedekiler birbirlerine karşı saygılı davranırlardı.	1	2	3	4	5

	Hiç bir zaman	Nadiren	Zaman zaman	Sıklıkla	Çok sık olarak
Çocukluğumda yada ilk gençliğimde...					
13. Ailedekiler bana kırıcı yada saldırganca sözler söylerlerdi.	1	2	3	4	5
14. Vücutça kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
15. Ailedekiler beni her türlü kötülükten korumaya çalışırlardı.	1	2	3	4	5
16. Bana o kadar kötü vuruluyor yada dövülüyordum ki öğretmen, komşu yada bir doktorun bunu fark ettiği oluyordu.	1	2	3	4	5
17. Ailemde birisi benden nefret ederdi.	1	2	3	4	5
18. Ailedekiler kendilerini birbirlerine yakın hissederlerdi.	1	2	3	4	5
19. Birisi bana cinsel amaçla dokundu yada kendisine dokunmamı istedi.	1	2	3	4	5
20. Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla yada benim hakkında yalanlar söylemekle tehdit eden birisi vardı.	1	2	3	4	5
21. Çocukluğum mükemmeldi.	1	2	3	4	5
22. Birisi beni cinsel şeyler yapmaya yada cinsel şeylere bakmaya zorladı.	1	2	3	4	5
23. Birisi bana cinsel tacizde bulundu.	1	2	3	4	5
24. Duygusal bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
25. Benim ailem dünyanın en iyisiydi.	1	2	3	4	5
26. Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
27. Ailem benim için bir güç ve destek kaynağı idi.	1	2	3	4	5
28. Gerekliği halde doktora götürülmezdim.	1	2	3	4	5

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

KISA AKIL MUAYENESİ (KAM)

1. Yönelim:

Puan	Yıl?	Puan	Ülke?
1	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>
1	Mevsim?	1	İl?
1	<input type="checkbox"/>	1	İlçe?
1	Ay?	1	Hastane?
1	Aynı kağıt?	1	Kağıt?
1	Gönlere göre?	1	

2. Kayıt

Hastaya 3 ilgisiz nesne söylenecek, sonra yinelemesi istenecek. (Her doğru yanıt 1 puan)

Nesneler	Yanıtlar	Puan
1.	1.	1
2.	2.	1
3.	3.	1
Deneme Sayısı :		

3. Dikkat ve Hesap (Aşağıdaki ilk işlemde hasta uyum sağlayamıyorsa, ikincisi denenecek.)

1.	100'den başlayarak geriye doğru 7'ler eksiltilerek sayınız.					
Puan	100	93	86	79	72	65
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	DÜNYA sözcüğünün harflerini tersten söyleyiniz.					
Puan	A	Y	N	Ü	D	
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

4. Çağırma (Hatırlama)

Kayıt bölümündeki üç nesne ismi yeniden sorulacak. Her nesne için 1 puan

Yanıtlar	Puan
1.	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>

5. Dil

1. İsimlendirme: a) Kof saati gösterilecek sorulacak, bu ne?
Her doğru cevap 1 puan b) Kalem gösterilecek sorulacak, bu ne?

2. Yineleme:

Hastaya şu cümleyi yinelemesini söyleyiniz.
"Dün gece yarısı uykum kaçtığı için yataktan kalkarak sigara içtim."

Yanıt :
Doğru cevap 1 puan

3. Üç durum emri:

Üç emri uygulamasını hastadan isteyiniz.
"Sağ elinize bir kağıt alın, ilkye katlayın, yere koyun."

4. Okuma:

Hastaya aşağıdaki yazıyı okuyup, orada söylenen hareketi yapmasını isteyiniz.

GÖZLERİNİ KAPAT. Doğru cevap 1 puan

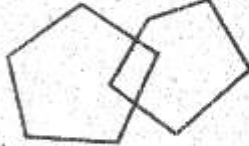
5. Yazma:

Hastaya bir cümle yazmasını söyleyiniz.

Doğru cevap 1 puan

6. Çizim:

Aşağıdaki çizimi kopya etmesini isteyiniz.



1 puan için 10 açının hepsi de bulunmalı. Titreme ve kaymalar, eğriler gözönünde alınmamalı.

Bilinç Düzeyi: Uyanık Uykulu Stupor Koma

Toplam Puan: _____