



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI ÖTİMİK DÖNEMDEKİ
HASTALAR VE BU HASTALARIN SAĞLIKLI BİRİNCİ
DERECE AKRABALARINDA İNTERLÖKİN-6 VE C-
REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN İMPULSİVİTE VE
AGRESYON İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Naciye HOCAOĞLU

KAYSERİ-2020



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI ÖTİMİK DÖNEMDEKİ
HASTALAR VE BU HASTALARIN SAĞLIKLI BİRİNCİ
DERECE AKRABALARINDA İNTERLÖKİN-6 VE C-
REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN İMPULSİVİTE VE
AGRESYON İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Naciye HOCAOĞLU

Danışman

Doç. Dr. Akif ASDEMİR

KAYSERİ-2020

TEŞEKKÜR

Benim için her aşaması çok keyifli geçen bu tezi keyifli hale getiren, benimle birlikte özveri ile çalışan, desteğini ve sabrını benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Akif ASDEMİR'e;

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK, Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL, Prof. Dr. M. Tayfun TURAN ve Prof. Dr. Saliha Demirel ÖZSOY'a;

Asistanlık sürecinde birlikte zevkle çalıştığım, bölümü benim için daha da anlamlı kılan değerli asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığa başladığım ilk günden beri her konuda yardımını ve sıcaklığını bizden esirgemeyen sorumlu hemşiremiz Bayise SARAÇ'a, tüm klinik hemşirelerimize, psikologlarımıza, sekreterlerimize ve yardımcı personelimize;

Bugünlere gelmemde yadsınamaz emekleri olan, sadece bana değil kızıma da anne-babalık eden annem Nazlı DURSUN ve babam Yakup DURSUN'a;

Uzakta olsalar da desteklerini her zaman hissettiğim sevgili abim Yusuf DURSUN ve eşi Yıldız DURSUN'a;

Tanıştığım günden beri hayatımı güzelleştiren, en büyük destekçim sevgili eşim Ömer'e;

Hayatıma anlam katan kızım Ferah'a;

En içten teşekkürlerimi ve iyi dileklerimi sunuyorum.

Dr. Naciye Hocaoglu

2020, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bipolar Bozukluk	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etiyoloji	7
2.1.4.1. Genetik	7
2.1.4.2. Nörobiyoloji	9
2.1.4.3. Nörogörüntüleme	12
2.1.4.4. Çevresel etkenler	12
2.1.5. Tanı ve klinik özellikler	13
2.1.6. Ayırıcı tanı ve komorbidite	15
2.1.7. Klinik seyir	17
2.1.8. Tedavi	18
2.1.8.1. Farmakolojik tedavi	18
2.1.8.2. Psikoterapi	20
2.2. İnflamasyon	21
2.2.1. Tanımı	21
2.2.2. C-Reaktif Protein (CRP)	23
2.2.3. İnterlökin-6 (IL-6)	24
2.2.4. İnflamasyon ve BB ilişkisi	25
2.2.4.1. BB ve immün hücreler	26
2.2.4.2. BB ve akut faz proteinleri	27

2.2.4.3. BB ve sitokinler	28
2.3. İmpulsivite (Dürtüsellik)	30
2.3.1. İmpulsivite ve BB ilişkisi	32
2.3.2. İmpulsivite ve inflamasyon ilişkisi	34
2.4. Agresyon (Saldırganlık)	35
2.4.1. Agresyon ve BB ilişkisi	36
2.4.2. Agresyon ve inflamasyon ilişkisi	37
2.5. BB Tanılı Hastaların Birince Derece Akrabalarında İmpulsivite/Agresyon	38
3. DENEKLER VE YÖNTEM	39
3.1. Denekler	39
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Uygulama	40
3.2.2. Katılımcı takip formu	41
3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)	41
3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)	41
3.2.5. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS-11)	42
3.2.6. Buss-Perry Agresyon Ölçeği (BPAQ)	42
3.2.7. Biyokimyasal analiz	42
3.3. İstatiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1. Hasta, hasta yakını ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri	44
4.2. Hasta grubunun klinik özellikleri	45
4.3. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun serum IL-6 ve CRP düzeylerinin karşılaştırması	46
4.4. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun psikometrik test puanlarının karşılaştırması	47
4.5. Hasta grubunda korelasyon incelemeleri	49
4.6. Hasta yakını grubunda korelasyon incelemeleri	50
4.7. Kontrol grubunda korelasyon incelemeleri	51
4.8. Önemli bulguların özeti	52
5. TARTIŞMA	53
5.1. CRP ve IL-6	53

5.2. İmpulsivite ve agresyon	56
5.3. İnflamasyon ile impulsivite-agresyon ilişkisi	58
5.4. Çalışmanın kısıtlılıkları	60
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	63
EKLER	79
EK 1. DSM-5 BB mani dönemi tanı ölçütleri	79
EK 2. DSM-5 BB hipomani dönemi tanı ölçütleri	80
EK 3. DSM-5 BB depresyon dönemi tanı ölçütleri	81
EK 4. Klinik araştırmalar etik kurul karar formu	82
EK 5. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	84
EK 6. Katılımcı takip formu	86
EK 7. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	88
EK 8. Young Mani Derecelendirme Ölçeği	92
EK 9. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11	94
EK 10. Buss-Perry Agresyon Ölçeği	95

KISALTMALAR

5HTT	: Serotonin Taşıyıcı
APA	: Amerikan Psikiyatri Derneği
ASK	: Anterior singulat korteks
BB	: Bipolar Bozukluk
BDDE	: Buss-Durkee Düşmanlık envanteri
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BIS-11	: Barratt İmpulsivite Ölçeği-11
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPAQ	: Buss-Perry Agresyon Ölçeği
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
CRP	: C Reaktif Protein
DAT	: Dopamin Taşıyıcı
DEHB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı
DST	: Deksametazon supresyon testi
EEG	: Elektroensefalografi
EKT	: Elektrokonzülzif terapi
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FTD	: Frontotemporal demans
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GSK-3	: Glikojen Sentetaz Kinaz-3
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HPA	: Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflaması
IFN-γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
IL-6	: İnterlökin-6
IMT-DMT	: Anlık Bellek Görevi-Gecikmeli Bellek Görevi
MAO-A	: Monoamin Oksidaz-A
MDB	: Majör depresif bozukluk
MÖ	: Milattan önce
mRNA	: Messenger Ribo Nükleik Asit
MS	: Milattan sonra
NE	: Norepinefrin
NFκB	: Nükleer Faktörü kappa B
SSRT	: Dur İşareti Tepki Süresi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α

WBC	: Beyaz küre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YMRS	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri.....	46
Tablo 2.	Hastaların klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar.	47
Tablo 3.	Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun serum IL-6 ve CRP düzeylerinin karşılaştırması	48
Tablo 4.	Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 test puanlarının karşılaştırması	49
Tablo 5.	Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun Buss-Perry Agresyon Ölçeği test puanlarının karşılaştırması	50
Tablo 6.	Hasta grubunda IL-6 ve CRP'nin psikometrik test puanları ile ilişkisi	51
Tablo 7.	Hasta yakını grubunda IL-6 ve CRP'nin psikometrik test puanları ile ilişkisi	52
Tablo 8.	Kontrol grubunda IL-6 ve CRP'nin psikometrik test puanları ile ilişkisi	53

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI ÖTİMİK DÖNEMDEKİ HASTALAR VE BU HASTALARIN SAĞLIKLI BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA İNTERLÖKİN-6 VE C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN İMPULSİVİTE VE AGRESYON İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Bipolar Bozukluk (BB) tanılı hastalar ve bu hastaların birinci derece akrabalarında impulsivite-agresyon puanlarının yüksek olduğu ve bu durumun BB için endofenotip olabileceğine dair bulgular mevcuttur. İmpulsivite ve agresyon hastalığın kronikleşmesine, madde kullanımına, intihar girişimlerine, suça karışma ve işlevsellikte azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle BB’de impulsivite ve agresyonun tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. Ancak impulsivite ve agresyonun etyopatogenezi yeterince netliğe kavuşmamıştır. BB etyopatogenezi ile ilgili olarak sıklıkla bildirilen bir başka bulgu inflamatuvar göstergelerin yüksek oluşudur. Bu çalışmada ötimik dönemdeki BB hastalarında, bunların sağlıklı birinci derece yakınlarında ve sağlıklı kontrollerde hem impulsivite-agresyon hem inflamasyon belirteçleri olan İnterlökin-6 (IL-6) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin araştırılması ve eğer varsa bu değişkenler arasındaki ilişkilerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Metot: Bu çalışmaya 18-60 yaşları arasında BB tanılı ötimik dönemdeki 30 hasta, çalışmaya dahil edilen hastaların sağlıklı birinci derece akrabası olan 30 kişi ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Deneklere Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS), Barratt İmpulsivite Ölçeği-11 (BIS-11) ve Buss-Perry Agresyon Ölçeği (BPAQ) uygulanmış; serum IL-6 ve CRP düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Hasta grubunun serum IL-6 düzeyi kontrol grubundan, hasta grubunun serum CRP düzeyi hem hasta yakını hem de kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hem hasta hem de hasta yakını grubunda impulsivite ve agresyon test puanları kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. CRP ve IL-6 ile psikometrik test puanları arasında hiçbir grupta anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Bu alışmada BB tanılı hastalarda ötimik dönemde artmış bir inflamasyon saptanması, inflamasyonun hastalığın etyopatogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Hasta ve hasta yakınlarında impulsivite ve agresyon test puanlarının kontrollerden yüksek bulunması impulsivite ve agresyonun endofenotip olabileceğini düşüncesini desteklemekle birlikte inflamasyon ile ilişkileri tespit edilmemiştir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için gelecekte yapılacak çalışmaların daha geniş örneklem içermesi ve uzunlamasına olması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Agresyon, bipolar bozukluk, CRP, IL-6, impulsivite, inflamasyon



**RELATION OF INTERLEUKIN-6 AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS
WITH IMPULSIVITY AND AGGRESSION IN EUTHYMIC PATIENTS WITH
BIPOLAR DISORDER AND THEIR FIRST-DEGREE RELATIVES**

ABSTRACT

Aim: There are findings that patients with bipolar disorder (BD) and their healthy first-degree relatives have high scores of impulsivity and aggression, and these findings may be an endophenotype for BD. Impulsivity and aggression may cause BD to become chronic and lead to substance use, suicide attempts, complicity in crime, and decrease in functionality. Thus, it is crucial to diagnose and treat impulsivity and aggression in BD. However, the etiopathogenesis of impulsivity and aggression has not been clarified sufficiently. Another frequently reported finding about BD etiopathogenesis is the high inflammatory markers. In this study, it is aimed to investigate Interleukin-6 and C-reactive protein levels, impulsivity and aggression scores, and to reveal relationships, if any, between these variables in the euthymic BD patients, in their healthy first degree relatives and healthy controls.

Methods: This study included 30 patients with BD in euthymic phase, 30 their healthy first-degree relatives of the patients, and 30 healthy controls aged between 18-60 years. Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Barratt Impulsivity Scale-11 and Buss-Perry Aggression Questionnaire were applied to the subjects, and serum IL-6 and CRP levels were assayed.

Findings: Serum IL-6 levels of the patient group were higher than the control group while serum CRP levels of the patients were higher than those of both the relatives and the controls. Both the patients and the relatives had higher scores of impulsivity and aggression scores than those of the controls. No significant correlation was identified between levels of CRP and IL-6 and psychometric scale scores.

Conclusion: In this study, an increased inflammation in the euthymic period in patients with BD suggests that inflammation may play a role in the etiopathogenesis of the disorder. Higher scores of impulsivity and aggression in the patients and their relatives than those of the controls support that impulsivity and aggression may be an endophenotype, but we did not find any relationships between impulsivity-aggression

and inflammatory markers. To clarify this issue, future studies should include larger samples and be longitudinal.

Keywords: Aggression, bipolar disorder, CRP, IL-6, impulsivity, inflammation



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB), yinleme ve iyileşmelerle seyreden, kronik seyir gösteren, kişinin yaşamında ciddi psikososyal kayıplara yol açan, hasta ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (1,2). Ancak hastalığın altında yatan patogenetik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

BB'nin klinik seyrinde dürtüsellik önemli yer tutmaktadır. Dürtüsellik (impulsivite) istemli olarak verilen cevabı erteleme ya da ketleme güçlüğü, kısa yanıt eşiğı, derinlemesine düşünme eksikliğı, plansız tepki verme, uzun dönem sonuçlara önem verme eksikliğı ve dikkat sorunları gibi çeşitli bilişsel ve davranışsal eğilimler olarak tanımlanabilmektedir (3). BB'de artmış olan dürtüsellik, hastalık dönemlerine (epizod) eşlik ediyor olabilir ya da hastalık dönemlerinin ortaya çıkmasından önceki belirtiler ile ilişkili olabilir. BB'de, hastalık dönemlerinden bağımsız olarak sabit bir dürtüsellikten de bahsedilebilir (4).

Agresyon BB'nin önemli diğeri bir klinik özelliğidir. Öfkenin davranışsal ve kontrolsüz şekilde ortaya çıkmasıyla agresyon gerçekleşmektedir. Bir tartışma sırasında hastanın sesini yükseltmesinden (sözel agresyon) silahlı saldırıda bulunulmasına (fiziksel agresyon) doğru geniş bir yelpazede değerlendirilmektedir (5). İmpulsivite ve agresyon BB hastalarında komorbiditeyi belirgin artıran faktörlerdir. Bu nedenle tanı konulması ve tedavi edilmesi önemlidir (6).

İkiz çalışmaları, aile ve evlat edinme çalışmaları ile elde edilen bilgiler sonucunda impulsivite ve agresyonda genetiğin etkili olduğuna dair veriler elde edilmiştir (7, 8). Bir çalışmada BB tanısı olan ebeveynler ile sağlıklı ebeveynlerin çocukları karşılaştırıldığında, hasta grubunun çocuklarında agresyon skorları daha yüksek saptanmıştır (9). Başka bir çalışmada ise BB tanılı hastaların sağlıklı birinci derece yakınlarında impulsivite skorları sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek, BB tanılı hasta grubundan ise daha düşük bulunmuştur (10).

BB'nin hem patofizyolojisiyle hem de BB'de görülen dürtüsellik ve agresyonla ilişkili olabilecek bir araştırma alanı da inflamatuvar yollarda görülen disregülasyondur. İnflamatuvar sitokinler glukokortikoid ve insülin reseptörlerinin sensitivitesinin azalmasının bilinen nedenlerinden biridir. BB, unipolar depresyon ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran çalışmalarda, CRP ve IL-6 düzeylerinin hasta grupta kontrol grubuna göre, BB hastalarında ise unipolar depresyon hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ve BB'nin daha ciddi inflamatuvar disregülasyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (11).

İnflamasyon ile impulsivite ve agresyonun ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Kişilik patolojisi tanısı alan hastalarda beyin omurilik sıvısından (BOS) bakılan CRP düzeyi ile agresyon şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (12). Aralıklı patlayıcı bozukluk tanısı alan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile agresyon şiddeti arasında da benzer şekilde pozitif korelasyon bulunmuştur (13). İntihar girişimi nedeniyle hospitalize edilmiş hastalarda impulsivite ve suicidal düşüncenin ciddiyeti ile CRP, IL-6 ve nötrofil/lenfosit oranı (düşük dereceli inflamasyonun yeni ve güvenilir bir göstergesi) arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (14, 15). Lityumun intihar riskini azaltan etkisinin de glikojen sentetaz kinaz-3 (GSK-3) inhibisyonuna bağlı antiinflamatuvar etkisi sonucu olabileceği düşünülmektedir (16). Ancak literatürde BB'de inflamasyon ile impulsivite ve agresyonun ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

BB kronik seyir göstermesi ve kişinin yaşamında ciddi psikososyal kayıplara yol açması nedeniyle bu çalışmanın konusunu oluşturmaktadır. BB'de ataklar sırasında (durumsal) impulsivite ve agresyonun artmış olduğu bilinmektedir. Ancak ataklar arasındaki iyilik halinin olduğu dönemde de sağlıklı popülasyona göre artmış bir

impulsivite ve agresyon (yapısal) olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle yalnızca ötimik dönemdeki hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

Bu çalışmada, BB tanıli ötimik dönemdeki hastalarda, bu hastaların sağlıklı birinci derece yakınlarında ve sağlıklı kontrollerde inflamasyon göstergesi olarak CRP ve IL-6 düzeylerinin, impulsivite ve agresyon değerlerinin ve varsa bunların arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilecek bulguların, i) BB ötimik dönemindeki hastalarda, bunların birinci derece yakınlarında ve sağlıklı kontrollerde inflamasyon, dürtüsellik ve agresyon düzeyleri açısından farklılıklar olup olmadığını ve ii) bu gruplar içinde impulsivite ve agresyon ile inflamasyon göstergeleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını aydınlatacağı ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanımı

Bipolar bozukluk (BB); depresif, manik, eşik altı belirtili ya da sağlıklı/belirtisiz ara dönemlerle tanımlanan, alevlenmeler sırasında hastalarda ciddi sosyal ve mesleki işlevsellik kaybına yol açan, süregelen bir hastalıktır.

DSM-5’te “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında:

1. Bipolar bozukluk tip-1 ve tip-2
2. Siklotimik bozukluk
3. Madde veya ilaç kullanımına bağlı bipolar bozukluk
4. Diğer tıbbi durumlarla ilişkili bipolar bozukluk
5. Tanımlanmamış bipolar bozukluk

tanıları yer almaktadır (17).

2.1.2. Tarihçe

Duygudurum ve duygudurum değişikliklerinin dışarıdan gözlenebiliyor olması eski çağlardan beri ilgi çeken konulardan biri olmuştur. Günümüzde de kullanılan melankoli kelimesinin kökeni “melas” yani “siyah” ve “kole” yani “safra” kelimelerinden gelmektedir ve Hipokrat zamanında (M.Ö. 5. yüzyıl) enerjisizlik, umutsuzluk, hüznün, sinirlilik gibi olumsuz duyguların bir arada görüldüğü klinik durumu ifade etmek için kullanılmıştır. Yine aynı dönemlerde, vücuttaki sarı safra

miktarının artmasıyla ortaya çıkan coşkulu durumu ifade etmek için mani kelimesi kullanılmıştır. Kelime olarak melankolideki gibi üzerinde uzlaşmış bir menşei netliği olmasa da eski Yunanca'daki "Ania" ya da "Manos" kelimelerinden türemiş olabileceği düşünülmektedir (18). Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 150) iki temel duygudurum arasındaki bağlantıyı açıkça tanımlamış olmasıyla bilinir. Günümüzdeki klasik ya da bipolar I diye tanımlanan mani ve depresyon dönemleri ilk kez Aretaeus tarafından günümüzdeki tanımına oldukça yakın bir şekilde yapılmıştır. Mani ve melankolinin aynı etiyolojik sürecin iki farklı görünümü olduğunu düşünmüştür. Aynı zamanda aşırı tepkisel, çabuk sinirlenen (irritabl) ve kolay uyarılabilir kişilerde mani, depresif kişilik özellikleri olanlarda melankolinin daha sık görülebileceğinden, yani karakter ile BB arasındaki ilişkiden söz eden ilk kişidir (18, 19). O çağlardan 19. yüzyıla kadar bu konuda fazla bir şey söylenmemiştir. Baillarger ve Falret 1854 yılının başında Fransız tıp akademik kuruluna aynı klinik tabloyu iki farklı isimle, sırasıyla "folie a double forme" (bifazik ruhsal hastalık) ve "folie circulaire" (döngüsel ruhsal hastalık) şeklinde sunmuşlardır. Tanımlanan klinik görünüm esas itibariyle periyodik olarak mani ve depresyon dönemlerinin aynı hastada yaşanmasıdır (20). Kahlbaum 1882'de siklotimi tanımlamıştır (21). Sözünü ettiğimiz ilerlemeler 19. yüzyılın sonlarında Kraepelin'in önünü açmış, bir senteze varmasını sağlamıştır. Kraepelin modern tanımlayıcı psikiyatrinin kurucu babası olarak kabul edilir. Çoğu insan Kraepelin'in dementia precox ve manik depresif psikoz ayırımının psikiyatrinin modernleşmesinde en önemli sınıflandırma adımı olduğunu düşünür. Onun manik-depresif psikoz kategorisi, günümüzde şizofreni olarak değerlendirilen psikotik durumları diğer psikotik durumlardan ayırma çabasının bir sonucudur (18). Amerika Psikiyatri Derneği (APA) tarafından 1952'de geliştirilen DSM-I'de ilk defa "manik depresif reaksiyon" tanımlaması kullanılmıştır. Dunner 1976'da hastalığın bipolar 1 ve bipolar 2 olarak iki alt tipe ayrılmasını önermiştir. DSM-III'de major depresyon ve BB affektif bozukluklar içinde olan iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış, DSM-III-R'de ise affektif bozukluklar tanımı, daha kapsayıcı ve genel bir durumu ifade etmesi için duygudurum bozuklukları olarak yeniden isimlendirilmiştir. DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer alan BB, 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak ele alınmıştır (17).

2.1.3. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar genel popülasyonda BB tip-1'in yaşam boyu prevalansının %1 olduğunu göstermektedir. Geniş bir kesitsel çalışmada bipolar spektrum bozukluklarının yaşam boyu prevalansı %2,4 olarak bulunmuş olup; bunun %0,6'sını BB tip-1, %0,4'ünü BB tip-2 oluşturmaktadır. Bulgular değişik ülkeler arasında farklılık gösterse de bu çalışmadaki BB tip-1 ve tip-2 prevalansı önceki çalışmalardan düşük bulunmuştur. Farklılıkların nedeninin çalışmada daha katı tanı kriterlerinin kullanılmasına mı, yoksa BB oranlarının ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermesine mi bağlı olduğu belirsizdir (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada BB tip-1 ve psikotik bulgulu depresyon tanı kategorisi için yaygınlık %0,92 olarak bulunmuştur (23). Bu oran yazında bildirilen %1'lik BB tip-1 sıklığı ile uyumlu görünmekle birlikte, psikotik bulgulu depresyon hastaları düşülecek olursa, düşük gibi görünmektedir.

BB genç erişkinlik dönemi hastalığı olarak bilinmekle birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda ortaya çıkış yaşının 15-24 ve 45-54 olmak üzere iki farklı zaman diliminde kümелendiği bildirilmektedir (22). BB tip-2'nin görece daha geç başlangıçlı olduğu düşünülmektedir. Amerika'daki takip çalışmalarında son zamanlarda hem BB tip-1 hem de tip-2 için başlangıç yaşının giderek düştüğü görülmektedir (24-26). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bipolar olgularda hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 23,8 ile 27,7 yıl arasında değişmektedir (23).

Major depresyonun aksine BB'nin cinsiyetler arasında dağılımında oran olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Ülkemizde BB tanısı olan olgularla yapılmış çalışmaların tümünde de kadın ve erkek olgular benzer oranlarda yer almışlardır (27). Ancak hastalığın başlangıcı ve gidişatı kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermektedir. Kadınlarda hastalığın başlangıç yaşı erkeklerden daha geçtir. Mevsimsellik, depresif epizodlar, karma dönemler, hızlı döngülülük, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalıklar erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görülmektedir (28).

Eğitim durumu ile hastalık ilişkisine dair bildirimler tutarsız olup genel olarak, eğitim durumu ile hastalık ilişkisinin sebepten ziyade sonuç olduğu görüşü hakimdir. Başka bir deyişle, hastalığa bağlı etkilenmenin düşük eğitim durumuna sebep olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, görece küçük örneklemler ve kesitsel araştırmaların işaret ettiği, düşük ekonomik gelir düzeyi, işsizlik ve bekar olma ile hastalık

arasındaki ilişkinin de hastalığın yıkıcı etkilerinin sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (22).

Mevsimsellik açısından değerlendirildiğinde, depresif epizodlar sıklıkla kış aylarında, manik epizodlar ise sıklıkla yaz ve ilkbahar aylarında görülmektedir (29). Özellikle kuzey yarım küre için geçerli olabilecek şekilde, ekvatora yaklaştıkça mani ve ekvatoradan uzaklaştıkça depresyon oranlarının arttığı görüşü mevcuttur. Doğudan batıya gittiğimizde hafifçe artma eğiliminde olan hastalık oranları ise ilgili çalışmalarda sosyokültürel ve metodolojik farklarla açıklanmaktadır (21).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1. Genetik

BB'nin genetik yatkınlığına dair ilk veriler genetik epidemiyolojik araştırmalardan (aile, ikiz, evlat edinme çalışmaları) elde edilmiştir. Daha sonraları yapılan moleküler genetik araştırmalar da bu epidemiyolojik verileri desteklemiş ve pek çok kromozomal bölge BB ile bağlantılı bulunmuştur. Ancak bozukluğa yol açan tek bir gen henüz saptanabilmiş değildir. Bunun nedeni, BB'de birden fazla genin çevre faktörleriyle etkileşimi sonucunda rahatsızlığın ortaya çıkması olup, bütün bu veriler BB'nin karmaşık bir genetiği olduğunu göstermiştir (30).

BB tanısı olan erişkinlerin çocuklarında ve BB tanısı olan çocukların ebeveynleri ve akrabalarında, hastalığın görülme oranının yüksek saptanması genetik etiyolojinin önemine işaret eden başlangıç ögeleri olmuştur (31). Rice ve arkadaşlarının (1987) yaptığı bir meta analiz sonucunda, BB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında BB riski %5,7 olarak bulunmuştur ve özellikle hastalığın erken başlangıç gösterdiği olgularda genetiğin önemli bir yer tuttuğu bildirilmiştir (32). Andreasen ve ark. (1987), toplumda BB için hastalanma oranını %1 olarak bulmuş ve BB tanısı olanların birinci derece akrabalarında BB görülme riskinin %1,5-14,5 arasında olduğunu, kontrol grubunda ise bu oranın %0,2-1,3 olduğunu belirtmişlerdir (33). Ebeveynin her ikisinin de hasta olması durumunda ise hastalık riski %50-75'e kadar çıkmaktadır (21).

Bir gözden geçirme çalışmasında, BB için yaşam boyu risk genel popülasyonda %0,5-1,5; hastanın birinci derece akrabalarında %5-10 ve monozigot ikiz çalışmalarında %40-70 olarak bildirilmiştir (34). Danimarka'da yapılan oldukça

geniş ölçekli bir çalışmada konkordans monozigotik ikizlerde %67, dizigotik ikizlerde ise %20 olarak bulunmuştur (35).

Bir hastalığın kalıtımında çevresel etmenlerin mi yoksa genetik etmenlerin mi rol aldığına anlaşılmaması için evlat edinme çalışmaları büyük önem taşımaktadır. BB’de çok sayıda evlat edinme çalışması olmamasına rağmen yapılan sınırlı sayıda çalışmanın sonucuna göre de evlat edinilen çocukların taşıdığı risk, biyolojik anne-babalarıyla büyüyen çocuklara nazaran çok daha düşüktür. Mendlewicz ve Rainer (1977) yaptıkları bir çalışmada evlat edinilmişlerin biyolojik ailelerinde, evlat edinen ailelere göre daha sık etkilenme saptamışlardır (sırasıyla %28 ve %12) (36). Wender ve ark. (1986) da duygudurum bozukluğu tanısı bulunan 71 evlat edinilmiş hastada benzer sonuçlara ulaşmışlardır (37).

İnsan Genom Projesi 1990 yılında hayata geçirilene kadar psikiyatrik rahatsızlıklar hakkında genetik açıdan yapılan çalışmalar; ikiz çalışmaları, evlat edinilmiş çocuk çalışmaları ve aile çalışmaları başlıkları altında tartışılan dar bir çerçeveye sınırlıydı. İnsan Genom Projesi’nin hayata geçirilmesi sonrasında BB ile ilgili genetik araştırma sayısı katlanarak artmıştır. Yapılan çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlar genomda sorumlu tutulabilecek bölgeler konusunda çelişkili olsa dahi tüm araştırmaların ortak sonucu BB’de genetik aktarımın göz ardı edilemeyecek boyutta etkili olduğu ortak kararına varmaktaydı (31).

BB’de genetik bağlantı araştırılmasına yönelik 1980’li yılların sonlarında iki adet çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde İsrail’li ailelerde X kromozomu ve bir diğerinde bir Amish ailesinde 11. kromozom üzerindeki yerleşimlerle bağlantı tespit edilmiştir (38, 39).

Aday genlerden serotonin taşıyıcı 5HTT geni ve X kromozomu üzerinde bulunan MAO-A geni ile yapılan ilişkilendirme çalışmalarında sonuçlar çelişkili çıkmaktadır. Benzer sonuçlar COMT, GABA reseptör alt tiplerine ve serotonin reseptör alt tiplerine ilişkin genlerle de alınmış ve çabalar sonuçsuz kalmıştır (40).

Moleküler genetik çalışmalarında, tartışmalı olmakla birlikte, 2p, 4p, 4q, 6q, 8q, 11p, 12q, 13q, 16p, 16q, 18p, 18q, 21q, 22q ve Xq gibi birçok kromozomal bölge BB’den sorumlu tutulmuştur. DAT, HTR4, DRD4, DRD2, HTR2A, G72/G30 kompleksi,

DISC1, P2RX7, BDNF gibi birçok aday genle ilişkili pozitif sonuçlar saptanmıştır (41).

BB'nin genetik mekanizmasının açığa kavuşturulması için bağlantı, ilişkilendirme (asosiyasyon) ve diğer genetik yaklaşımların birlikte kullanılması muhtemelen gereklidir (41). Sonuç olarak, farklı çalışmalar birbirinden farklı yerleşimler vermektedir. Duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında bu farklı bölgelere yerleşen genlerin birbiriyle olan etkileşimlerinin de etkisinin olduğu düşünülmektedir (42).

2.1.4.2. Nörobiyoloji

Noradrenerjik sistem

BB'de, nörotransmitterlerin anormallikleri ile ilişkili olan kuramlar, ağırlıklı olarak kullanılan farmakolojik tedavilerin etkilerinin incelenmesi ile ortaya çıkarılmaktadır. Bir antihipertansif ilaç olan ve sinaptik veziküllerdeki norepinefrin (NE), serotonin ve dopamini azaltan rezerpinin, hastalarda sıklıkla depresif bulguların ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında da tekrarlayan düşük dozda rezerpinin depresif bulgulara yol açtığı gözlenmiştir (43).

Bipolar hastalarda manik dönemde, depresif ya da ötimik döneme göre artmış katekolaminerjik aktivitenin (özellikle dopamin ve NE) klinik tablodan sorumlu olduğu düşünülmektedir (44). Cao ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada locus coeruleus'ta NE nöronlarındaki ErbB4 delesyonunun NE nöronlarında NMDA reseptörleri aracılığıyla spontan ateşlemede artışa ve bunun sonucunda BOS'ta katekolamin düzeylerinde yükselmeye yol açtığı görülmüştür. Farelerde bu durum mani benzeri davranışlar oluşturmuş olup, bu davranışlar lityum veya katekolaminerjik reseptör antagonistleri ile tamamen düzelmiştir (45).

Serotonerjik sistem

Serotonin merkezi sinir sisteminde uyku, iştah, dürtü kontrolü gibi fizyolojik ve davranışsal fonksiyonları düzenlemektedir. Bu nedenle intihar düşünceleri ve girişimleri, saldırganlık, uyku bozukluğu gibi BB'de de sıklıkla görülen davranışsal anormalliklerde serotonin salınımının ve aktivitesinin azaldığından söz edilmektedir (46).

BB depresif epizodda serotonin aktivitesi azalmakla birlikte, manik epizodla ilişkili bilgilerde farklılıklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda serotonin düzeyi yüksek, bazılarında ise düşük bulunmuştur (47).

Dopaminerjik sistem

Dopamin geri alımını inhibe eden amfetamin, kokain gibi merkezi sinir sistemi uyarıcıları, manik belirtileri tetikleyebilmektedir. Dopamin öncül maddesi olan L-dopa'nın da benzer bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında, dopamin ve NE salınımını arttıran amfetamin ve metilfenidat gibi ilaçların belirtileri düzeltilmesi, bu hastalarda dopaminerjik sistem bozukluğu olduğunu düşündürmektedir (46).

Enkhuizen ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada hem dopamin taşıyıcı (DAT) için inhibitor verilen farelerde hem de DAT geni knockdown farelerde mani benzeri bir tablonun ortaya çıktığı gözlenmiştir (48).

BB'de dopamin hipotezi, dopamin taşıyıcıları ve reseptörlerinin arasındaki bozulmuş homeostazisin hastalığın manik ve depresif fazlarının altında yatan neden olduğunu ileri sürmektedir. Artmış dopamin D2/D3 reseptör aktivitesi ve duyarlılığı artmış ödül sistemi maniden, artmış Dopamin taşıyıcısı (DAT) aktivitesi ise bipolar depresyondan sorumlu tutulabilir (49).

Kolinerjik sistem

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen diğer bir nörotransmitter ise asetilkolindir. Asetilkolinin sinaptik salınımının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Özellikle mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (44).

Sonuç olarak, sinapta nörotransmitterlerin dengelenemeyen fazlalığı veya yetersizliği ile değişken duygudurum arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Ancak insanda BB'den hangi nörotransmitterin sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemektedir (46).

Nöroendokrin sistem

Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen vücutta strese cevapta ana biyolojik yolaktır. Eksenin son ürünü olan kortizol, çevresel uyaranlara verilen yanıtlarda bilişsel ve affektif süreçler üzerinde temel homeostatik ve allostatik etkiler uygulayarak, merkezi sinir sistemi yapılarını yaşam boyu şekillendirir. Örneğin, Cushing hastalığındaki kortizolün fazla üretimi depresif, manik semptomlardan ve nörokognitif defisitten sorumludur ve çeşitli merkezi sinir sistemi alanlarının işlevini ve yapısını doğrudan etkiler (50). HPA eksenini incelemek için yapılmış çalışmalarda bu testlerin sonuçlarının depresif bozukluklar ve BB için çoğunlukla benzer olduğu görülmektedir. Her iki bozuklukta da deksametazon supresyon testi (DST) en az %50 olarak pozitif bulunmuştur. Yani bu bozukluklarda HPA eksenini hiperaktif olup deksametazon verilmesi ile baskılanmamaktadır (51). Bipolar hastalarda ise HPA eksen hiperaktivitesi, kısmen farmakolojik tedavilere cevap verse de hastalığın seyri içinde kalıcı olabilir ve daha da bozulabilir, alevlenmelere katkı sağlayabilir. Duygudurum ataklarının sıklığı, olumsuz yaşantılara karşı HPA eksenini tepkisini artırır (50).

Duygudurum bozuklukları ve bilişsel yetersizlik gibi nöropsikiyatrik semptomlar tiroid bozukluğu olan hastalarda sık görülmektedir. Hipertiroidizm veya tirotoksikoz hastaların büyük bir kısmında genellikle anksiyete, depresyon, duygulanımda labilite ve insomnia ile ilişkilidir. Hipertiroidizmli hastalarda manik atakların meydana geldiği bilinmektedir ancak bu durum oldukça sıra dışıdır. Bazen, geç başlangıçlı mani hastalarının hipertiroidisi saptanmaktadır ve tam iyileşme için tedavi edilmesi gerekmektedir. Yine de tirotoksik iken gerçek bir mani atak geçiren hastalarda sıklıkla altta yatan bir duygudurum bozukluğu ya da duygudurum bozukluğu aile hikayesi vardır. Hipotiroidizm ile ilişkili en yaygın psikiyatrik bozukluklar depresyon ve bilişsel yetersizliktir. Hipotiroidizmle ilişkili sadece birkaç mani veya hipomani literatürde bildirilmiştir (52). Duygudurum bozukluklarında antitiroid antikörları da araştırılmıştır. Özellikle şiddetli, atipik, dirençli ve postpartum depresyonlu hastalarda antitiroid antikörları yüksek bulunmuştur. Bipolar vakalarda ise bu antikörların hızlı döngü, depresif ve karma atak ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (53).

2.1.4.3. Nörogörüntüleme

BB’de aşırı duygusal reaktivasyon varlığının ve duyguların düzenlenmesindeki bozulmanın sebebi olarak, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ASK), prekuneus ve limbik yapıları da içeren subkortikal yapıların duyguların kontrolü üzerinde yetersiz kalması düşünülmektedir (54). Hoenou ve arkadaşlarının (2011) yapısal nörogörüntüleme çalışmalarını ele aldığı meta-analiz çalışması sonuçlarına göre; sağ presentral girus, sağ anterior singulat, sol inferior frontal girus gri maddesinde bipolar hastalarda kontrol grubuna göre azalma, işlevsel olarak yapılan çalışmalarda ise bipolar hastalarda özellikle kortikal-bilişsel yolak (ventrolateral prefrontal korteks, DLPFK, ASK, prekuneus) yapılarında nöral aktivasyonda azalma, ventral-limbik beyin yapılarında (parahipokampal girus ve amigdala) nöral aktivasyonda artış olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışma parahipokampal hiperaktivasyonun ötimik, manik ve depresif dönemdeki bipolar hastalarda ortak olarak bildirildiğini ve limbik hiperaktivasyonun bipolar hastalarda geçerli nörobiyolojik bir belirteç olabileceğini öngörmüştür (55).

Bipolar hastalarda beyaz cevher anormallikleri sıkça bildirilmektedir. Yapısal görüntüleme çalışmalarında bipolar hastalarda korpus kallozum ve total beyaz cevher hacimleri kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur (56). Fakat BB’deki beyaz cevher anormalliklerinin altta yatan patofizyolojisi bilinmemektedir (54).

2.1.4.4. Çevresel etkenler

Hastalığa eğilimi arttıran genetik etkenlerin olmadığı durumlarda bile, bazı yaşam alışkanlıkları, alkol madde kullanımı, dışarıdan alınan bazı ilaçlar ve psikososyal etkenler hastalığın gelişmesinde ya da kötüleşmesinde önemli rol oynayabilir (21). Kadınlarda özellikle perinatal dönem hastalık başlangıcı için büyük risk taşımaktadır (57). Enfeksiyonlar ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiye dair pek çok çalışma mevcuttur. Parboosing ve ark. (2013) annesi gebelik sırasında İnfluenza geçirmiş kişilerde BB riskinin kontrol grubuna göre 4 kat artış gösterdiğini bildirmişlerdir (58). Birçok psikiyatrik hastalıkta çocukluk çağı travmalarına sık rastlanmaktadır. BB hastalarının %50’sinde çocukluk çağı travmasının olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Çocukluk çağı travmalarının hastalığın hem ortaya çıkışını hem de gidişatını olumsuz etkilediği düşünülmektedir (59).

2.1.5. Tanı ve klinik özellikler

BB işlevsellikte bozulmaya yol açan, intihar riskini oldukça arttıran, beraberinde ciddi eş tanı ve komplikasyonlar getirebilen kronik bir hastalıktır. Bu bağlamda hastalığın tanısını mümkün olduğunca çabuk ve doğru koymak hayati önem taşır (21). Morsellia ve Elgie (2003), hastaların şikayetlerinin başlaması ile BB tanısı almaları arasında geçen sürenin 5,7 sene olduğunu bildirmişlerdir (60).

Mani ve hipomani dönemi

BB alt tipleri mani ve hipomani dönemlerinin varlığına göre belirlenmektedir. DSM-5 ölçütlerine göre BB tip-1 tanısı için yalnızca bir manik dönem yeterliyken; BB tip-2 tanısı için geçirilmiş en az birer major depresif dönem ve hipomanik dönem varlığı gerekmektedir. DSM-5 mani (7 gün) ve hipomani (4 gün) için süre dışında aynı tanı ölçütlerini kullanırken, bu iki fenomeni birbirinden ayırt etmede yatış gerekliliğinin ve psikotik belirti varlığının dikkate alınmasını önermektedir. Günümüzde DSM sistemine dayalı değerlendirmede mani ve hipomani ayırımında en güçlü araç psikotik belirtiler olarak sunulmaktadır. Duygudurum dönemi sırasında psikotik belirtilerin varlığının doğrudan mani dönemi anlamına geldiği belirtilmektedir (17). Psikotik belirtiler dışında manik-hipomanik dönem şiddetini ve kişinin işlevselliğini etkileyen belirtilerin başında irritabl duygudurumla ilişkili sık tartışmalar, disinhibisyona bağlı sosyal uyumda bozulma, düşünce hızlanmasına bağlı konuşmada dağınıklık veya anlaşılabilirlik, risk alma davranışlarında artışa bağlı kaza ve kayıplar, yoğun alkol-madde kullanımı sayılabilir (61). DSM-5 mani (EK-1) ve hipomani (EK-2) tanı kriterleri ekte sunulmuştur.

Depresyon dönemi

BB tanımında araç olarak belirlenen dönemler manik/hipomanik dönemler olsa da hastalar için depresif dönemlerin süresi ve sayısı prognostik açıdan daha önemlidir. Hastalar manide geçirdikleri sürenin yaklaşık üç katı daha uzun süre depresif belirtiler yaşamaktadır (62).

Her ne kadar bipolar depresyon için kullanılan DSM-5 tanı ölçütleri majör depresyon ile ortak olsa da gerek etkili olduğu bildirilen tedavi seçenekleri gerekse kliniği unipolar ve bipolar depresyon için birbirinden farklıdır. BB sırasında görülen depresif dönemler, unipolar depresyona kıyasla, daha erken yaşlarda başlayan, daha

kısa ancak daha şiddetli, uyku-iştah artışı ve kurşun boru paralizisi diye tarif edilen ağır psikomotor yavaşlığın fazla olduğu atipik depresyon belirtilerinin daha sık, karma, psikotik ve katatonik belirtilerin daha yaygın, somatik belirtilerin daha az görüldüğü klinik tablolardır. Ayrıca bipolar depresyonda tamamlanmış intihar oranı daha yüksek ve ailede BB öyküsü daha sıktır (63). DSM-5 BB depresif dönem tanı kriterleri ekte sunulmuştur (EK-3).

Karma dönemler

DSM-5 ile birlikte, bir önceki sürümde ayrı bir hastalık dönemi olarak tanımlanmış olan karma dönem sınıflandırmadan çıkarılarak, karma özellikler gidiş belirleyicisi olarak belirtilmiştir. Karma özellikler tüm BB alt tipleri ve depresyon için uygulanabilir olup, ters kutuptan en az üç belirtinin varlığı ile tanı konulabilmektedir (17).

Karma belirtili hastalık dönemlerini saf dönemlerle kıyaslayan araştırmalarda, karma belirtili hastaların hastalığının daha erken yaşlarda başladığı, daha yüksek oranda psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıkla birlikte görüldüğü ve hastaların daha uzun hastalık ve daha kısa düzelme dönemleri yaşadığı, intihar oranlarının daha yüksek olduğu, daha sık psikotik belirtiler yaşadığı ve işlevselliğin daha kötü olduğu gösterilmiştir (64).

Hızlı döngülülük

Hızlı döngülülük için 12 ay içinde en az dört hastalık döneminin görülmesi gerekmektedir. Hızlı döngülü BB hastalarının hastalık dönemlerinin daha uzun sürdüğü, hastalığın daha erken yaşlarda başladığı, medikal komorbiditelerin daha fazla eşlik ettiği ve intihar girişimi yaygınlığının da daha fazla olduğu bildirilmektedir (65). Hızlı döngülü seyirle en sık ilişkilendirilen kadın cinsiyet, hipotiroidi ve antidepresan kullanımı da farklı araştırmalarda doğrulanamadığı için tartışmalıdır (66).

Mevsimsellik

Depresif epizodlar sıklıkla kış aylarında, manik epizodlar ise sıklıkla yaz ve ilkbahar aylarında görülmektedir. Duygudurum epizodlarındaki mevsimsel dalgalanmaların fotik uyaranlardaki farklılıklara ikincil olabileceği düşünülmektedir. Fotik uyaranlara yanıtta varyasyonların hem klinik hem de tanısal etkileri olabilir. Örneğin; ışıık

terapisinin terapotik etkilerinin sirkadyen ritimlerin fazını değiştirerek işe yarayabileceği varsayılmaktadır. Fototerapi uzun zamandır mevsimsel affektif bozuklukların tedavisi için kullanılmaktadır ve hem mevsimsel hem de mevsimsel olmayan depresyonun yanı sıra bipolar depresyon tedavisinde de etkinliği gösterilmiştir (29).

2.1.6. Ayırıcı tanı ve komorbidite

BB'nin unipolar depresyon ile ayrımı konusu karışıktır. Depresif semptomlarla başvuran bir hastada ilerleyen dönemde mani ya da hipomani gelişebilir. Klinisyenler şüpheli BB tanısını desteklemek için yardımcı olabilecek özellikleri göz önünde bulundurmalıdır. Bunlar; çocukluk veya ergenlik dönemi depresyonunun varlığı, birinci derece akrabada BB tanısının bulunması, psikoza düşündüren özellikler, intihar eğilimi, antidepresan tedavilere zayıf yanıt, depresif semptomlara eşlik eden hipersomni veya hiperfaji varlığı ve epizodların kısa sürdüğü durumları içermektedir (67).

Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk gibi primer psikotik bozukluklar da BB'nin ayırıcı tanısında yer alır (67). Şizofreni ve BB'nin uzun süredir iki ayrı hastalık olarak görülmesine ve şu anda DSM ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) kılavuzlarına göre ayrı ayrı sınıflandırılmasına rağmen, Bipolar hastaların psikotik mani ya da psikotik depresyon atakları sırasında şizofreni benzeri halüsinasyonlar ve sanrılar yaşamaları teşhis karışıklığına yol açabilir. Şizofreni benzeri semptomların birlikteliği hastalığın erken evrelerinde daha sık ortaya çıkma eğilimindedir ve bu durum yanlış tanıya neden olabilir (68).

BB ve borderline kişilik bozukluk tanılarını birbirilerinden ayırt etmek oldukça güç görünmektedir. Çünkü her iki bozuklukta da hastalar affektif düzensizlik, iritabilite ve impulsivite sergilerler. Maninin fenomenolojisi belirgin olarak borderline kişilik bozukluğundan farklıdır. Manik semptomların faktör analizlerinde belirgin psişik ve motor hızlanma, psikoz ve iritabilite ayırt edilir (69).

İritabilite, uyku ihtiyacında azalma, hareketlilik artışı, dikkat sorunları, çok konuşma manik epizod esnasında sıklıkla görülmektedir. Ancak bu belirtiler birçok psikiyatrik bozuklukta da görülür. Örneğin çocukluk çağının en sık görülen davranışsal bozukluğu olan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda

benzer belirtiler görülmektedir. BB'nin süregelen bir hastalık olması ve dönemsellik göstermesi ayırt edici tanıda en çok vurgulanan özelliğidir. Özellikle DEHB ile karışan belirtiler göz önüne alındığında dönemsellik, aşırı cinsellik, psikotik özellikler, konuşma artışı, büyükleme (grandiyozite) dikkatle ele alınmalıdır (70).

Madde kötüye kullanımı duygudurum bozukluklarını taklit edebileceği gibi madde ve bazı farmakolojik ajanlar (steroid, antidepresan vb) sekonder maniye indükleyebilir (67).

Anksiyete ve BB ayırımında, klinisyen psikomotor hızlanma, gerginlik ya da ajitasyonun anksiyete bozukluğu, hipomani ya da bu ikisinin kombinasyonundan hangisi ile en iyi açıklanabildiğini değerlendirmelidir (67).

BB ayırıcı tanısında mani benzeri semptomlar yapan endokrin veya metabolik bozukluklar, ilaç intoksikasyonu veya tümörler gibi organik duygudurum bozuklukları da düşünölmelidir (71). Frontotemporal demansta (FTD) etkilenen nöroanatomik bölgelerle ilişkili farklı psikiyatrik belirtiler görölmektedir. Beyin görüntöleme çalışmaları, temporal bölge etkilendiğinde emosyonel işlemlerde azalma, kişiler arası ilişkilerde uzaklık, hipomani benzeri davranışların; frontal bölge etkilendiğinde apati, sosyal etkinliğin azalmasının belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Başta davranış varyantında olmak üzere kişilik ve davranış değişimleri, apati, tekrarlayıcı kompulsiyon benzeri davranışlar, içgörünün yokluğu özellikle erken evrelerde tanıda sorun oluşturmakta, FTD olgularına psikoz, şizofreni, depresyon, geç başlangıçlı BB olarak yanlış tanı konulmasına neden olabilmektedir (72).

BB'de eş tanı oldukça sık rastlanılmakta olup gerek hastalığın gidişi gerekse tedavisi üzerine önemli etkileri bulunmaktadır (27). Alkol-madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı ile anksiyete bozuklukları BB tanısı olanlarda en sık görölen eş tanılardan ikisidir (67). Anksiyete bozuklukları içerisinde ise, en sık izlenen bozukluklar yaygın anksiyete bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluktur. Anksiyete bozukluğu kadın, madde kullanım bozukluğu ise erkek olgularda daha sık bulunmaktadır (27). Madde kullanım bozuklukları BB tanılı hastalarda %70'e varan sıklıkta görölmekte olup yüksek morbidite ve tedavi uyumsuzluğuna neden olur (73). Karaahmet ve ark. (2013), BB'de DEHB sıklığını %23,3 olarak bildirilmişlerdir. Aynı çalışmada DEHB eş tanısı daha erken başlangıç yaşı, daha yüksek manik atak sayıları ve daha fazla

komorbidite ile ilişkili bulunmuştur (74). Kişilik bozuklukları da BB'ye sıklıkla eşlik etmektedir (27).

2.1.7. Klinik seyir

BB kronik seyirli bir hastalık olup yaşam boyu yinleme oranı %80-95 olarak bildirilmiştir (75). Angst ve Sellaro (2000) BB tanılı hastaların, bozukluğun başlangıcından itibaren hayatlarının %20'sini hastanede geçirdiklerini, atakların %50'sinin ortalama olarak 3 ay sürdüğünü (2-7 ay), epizodlar arası aralıkların bozukluk ilerledikçe kısaltmaya başladığını ve yılda ortalama 0,4 atak görüldüğünü bildirmişlerdir (20).

İlk ataklarla yaşam olayları arasında %50 oranında ilişki izlenebilirken, daha sonra nörodejenerasyonun devreye girmesiyle önemli stresör olayları olmaksızın da nöksler izlenir (kindling fenomeni). Hastalarda %35 oranında ve gittikçe artan şekilde bilişsel bozukluklar izlenir. Bilişsel bozukluklar hastanın yaşamını olumsuz etkileyebilecek düzeyde olabilmektedir. Örneğin; yönetsel işlevler ve sözel öğrenme başta olmak üzere; sözel bellek, işler bellek, dikkatin devamlılığı, tepki inhibisyonu ve psikomotor hızda azalma, sağduyuda, karar verme yetisinde ve uygulayıcı işlevlerdeki bozulma gibi durumlar izlenebilmektedir. Tedavi ile bilişsel düzeyde izlenen iyileşme, semptomatik iyileşmeden daha azdır. Hastalık genel olarak olumsuz seyretmektedir. İş verimi düşüklüğü ya da işsizlik, sık intihar girişimleri, eşinden ayrılma, depresif ve disforik durumların yaşamın kalitesini bozması, tıbbi hastalıkların yüksek oranda birlikteliği, madde ve alkol kullanım oranının yüksek olması vb. gibi durumlar bu kötü gidişte izlenen olumsuzluklardır (76).

Karma atağın varlığı BB'nin gidişi için olumsuz bir belirteçtir (77). BB'de psikotik bulgu hem manik hem de depresif ataklar sırasında sıklıkla bulunmakta ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (78). BB tanılı hastaların %25-50'sinin yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu tahmin edilmekte olup, %8-19'u tamamlanmış intihar olarak sonuçlanmaktadır (79). Perlis ve ark. (2006) ara dönemlerde eşik altı belirtilerin devam etmesi ve eşlik eden başka bozuklukların olmasının (anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları veya madde kullanımı) sık rastlanan bir durum olduğunu ve yinleme riskini arttırdığını belirtmiştir (80). Ara dönemlerde devam eden depresif semptomların kötü fonksiyonel iyileşme ile en fazla ilişkili olan parametre olduğu bildirilmiştir (81).

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Farmakolojik tedavi

BB tedavisinde temel amaç hastalığın manik ve depresif dönemlerindeki atak tedavisinin yanında yeni atakların önlenmesi olmalıdır. Manik ve depresif dönemler, belirtiler tamamen ortadan kalkacak şekilde tedavi edilmelidir. Çünkü rezidüel belirtilerin kalması, yeni nükslerin habercisidir. Koruyucu tedavi ise hastalığın zaman içinde kişinin yaşamında yapabileceği olası yıkımların önlenmesinde yararlı olacaktır. Tedavide aynı zamanda bilişsel belirtilerle de mücadele edilmelidir (76).

Akut bipolar mani tedavisi

Akut mani tedavisinde temel amaç tam remisyon, yani belirtilerin tamamen ortadan kalkması ve hastalık öncesi işlevselliğin sağlanmasıdır. Saldırganlık, hastanın kendine ve başkalarına zarar verme riski, psikotik belirtiler, katatonik belirtiler gibi hastalığın şiddet göstergeleri değerlendirilmeli ve denetim altına alınmalıdır. Şiddetli belirtilerin varlığında hastanın yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Hastanın sistemik hastalıkları için kullandığı ilaçlar ve alkol-madde kullanımı varsa manik dönem ile sebepsel ilişkileri değerlendirilmeli veya antidepresan kullanımına bağlı bir manik atak varsa ilacı kesilmelidir (82).

Tüm duygudurum düzenleyicilerinin etkisinin başlangıcı yavaş olup, akut maninin tam kontrolü için bir ay ya da daha fazlası gerekli olabilir. Bu nedenle, duygudurum düzenleyiciler akut maniye karşı daha hızlı etki edebilecek bir antipsikotik ilaç ya da benzodiazepinle kombine edilmeli ya da en azından akut durum kısmen kontrol altına alındıktan sonra eklenmelidir (83). Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından akut mani tedavisi için ikinci kuşak antipsikotiklerden 5 tanesi onay almıştır: olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon, aripiprazol (84). Duygudurum düzenleyiciler içinde en iyi çalışılan ilaç lityum olup hastalığı tedavi etme ve hem mani hem de depresyon ataklarını önleme açısından etkisi en açık şekilde gösterilmiş ilaçtır (83). Tipik vakalarda lityum öncelikli iken, antiepileptiklerden valproik asit ve karbamazepin anormal elektroensefalografi (EEG) bulgularının eşlik ettiği, karma belirtili, ağır ve psikotik mani dönemlerinde tercih edilmektedir (82, 83). Lamotrijin bipolar depresyon tedavisinde etkili olmakla birlikte, manideki etkinliği oldukça tartışmalıdır ve bazı durumlarda maniye tetikleyebilir. Gabapentin ve pregabalinin de

manide etkinliği gösterilmemiştir (83). şiddetli ve ilaca dirençli hastalarda, gebelerde ve katatoninin eşlik etmesi durumunda elektrokonvülfzif terapi (EKT) önerilir (85).

Akut bipolar depresyon tedavisi

BB depresif atağında intihar riski yüksek, psikotik belirtileri olan şiddetli depresif ataklarda hastanın yatırılarak tedavi edilmesi gerekir. Tedavinin ana hedefi depresif belirtilerin düzelmesi, yinelenmenin önlenmesi ve işlevselliğin düzelmesidir. Ayrıca yan etkileri en az olan ve manik-hipomanik kaymaya yol açmayacak tedaviler seçilmelidir. Bipolar depresyonda kullanılan duygodurum düzenleyicileri lityum, valproat, lamotrijin, karbamezepindir. Lamotrijin akut tedavide onaylanmamış ancak sürdürüm tedavisinde onaylanmıştır. Akut tedavide lityuma eklendiğinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bipolar depresyon tedavisinde olanzapin-fluoksetin kombinasyonu 2003, ketiyapin 2006, ketiyapin XR 2008 ve lurasidon 2013 yılında FDA onayı almıştır. Risperidon ve aripiprazol kullanılan diğer antipsikotiklerdir (82). Antidepresanlar BB tip-1 ve hızlı döngülü olgularda zor durumda kalmadıkça tercih edilmemelidirler. Gerektiğinde, lityum, valproat, karbamazepin gibi duygodurum düzenleyici ilaçlarla birlikte ve olası maniye kayma riski nedeniyle yakın izlemle kullanılabilir (76). Tedaviye dirençli olgularda pramipeksol, ketamin, modafinil gibi ilaçların faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (86). Psikotik özellikli bipolar depresyon, sistemik sorunlara yol açabilecek yeme-içme reddi, yüksek intihar riski gibi durumlarda EKT önerilmektedir (82).

Sürdürüm tedavisi

Kimlerin idame tedavisi alması gerektiği konusu tartışmalıdır. Birçok uzman tek bir manik atağın idame tedavisi başlanması için yeterli olduğunu savunurken, bazıları ise iki veya daha fazla manik atak yaşanması sonrası başlanmasını uygun bulmaktadır (87).

Mani sürdürüm tedavisinde genellikle lityum, valproik asit, karbamezepin gibi duygodurum düzenleyicileri ve olanzapin, risperidon, ketiyapin, aripiprazol gibi yeni kuşak antipsikotikler kullanılmaktadır. Akut mani tedavisinde kullanılan ek ilaçlar yavaş yavaş kesilerek sürdürüme duygodurum düzenleyiciler ile devam edilmesi, ilaç yan etkilerinin en aza indirgenmesi, tedavi uyumunun artırılması için polifarmasiden ziyade monoterapi önerilmektedir (82).

Bipolar depresyonun sürdürüm tedavisinde ilk tercih tedaviler monoterapide; lityum, lamotrijin (depresyonu önlemede daha etkin), valproat, olanzapin, ketiapin, risperidon uzun etkili formdur. Kombinasyon tedavilerinde; lityum veya valproata ketiapin, risperidon uzun etkili form, aripiprazol, ziprasidon önerilmektedir (86).

2.1.8.2. Psikoterapi

BB tedavisinde psikoterapinin etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmektedir. Bu psikoterapi yöntemlerinin hastaneye yatış sayısı ve süresinde azalma, remisyon süresinin uzaması, intihar girişim oranını azalttığı bildirilmiştir. Yaklaşımların çoğu ilaç tedavisine ekleme ya da güçlendirme çalışmaları olsa da tek başına psikoterapi yaklaşımlarının BB depresif ve manik ataktaki etkinliği kısıtlıdır. BB tedavisinde psikoterapi modelleri psikoeğitim, erken uyarı işaretlerini tespit etme, bilişsel davranışçı terapi (BDT), kişilerarası sosyal ritim terapisi ve aile terapileri olarak özetlenebilir (88).

Psikoeğitimin temel hedefleri; ilaç uyumu ve hastalığı yönetme becerisinin artması, yinelemelerin erken tanınması, belirtilerle etkili baş etme yöntemlerinin gelişmesi, özkıyım riskinin azalması, sosyal ve mesleki iş birliğinin ve yaşam kalitesinin gelişmesidir. Seçkisiz kontrollü bir çalışmada, 7-12 seanslık bireysel psikoeğitimin arkasından mani dönemi yineleme sayısının %30 azaldığı, ilk mani yinelemesine kadar geçen sürenin uzadığı, hastane yatışının azaldığı, daha iyi klinik seyir ve sosyal işlevsellik olduğu gösterilmiştir (89).

Erken uyarı işaretlerini tespit etme hastaların tekrarlayan duygudurum dönemlerinin prodromal belirtilerini ve semptomlarını tanıması ve yönetmesine, nükslerin önlenmesine yardımcı olabilir. Hastalardan yaklaşan mani/hipomaniyi ve depresyonu haber veren semptomlar için ayrı listeler oluşturması istenir (88).

BDT hastalıkla ilgili olumsuz otomatik düşünceler ve hastalık günceleri üzerinde çalışır. BB hastaları için, bilişsel terapiler 20–25 seanslık bir programa uyarlanmıştır. Psikoeğitim, yineleme önleme, işlevsel olmayan düşünce ve inanışları düzeltme, ilaç uyumunu arttırma, sosyal ritmi sabitleştirme, stres yönetimi, duygudurum dalgalanmalarını tanıma ve baş etme gibi unsurlar ele alınır (89).

Kişilerarası sosyal ritim terapisi yaşam olayları ve duygudurum değişimleri ilişkisinin saptanması, düzenli günlük rutinlerin oluşturulması, günlük yaşamda ve

kişilerarası ilişkilerde sosyal ve biyolojik ritmi bozan etkenlerin saptanmasından oluşur. Aile terapisi ise davranışsal değişim, iletişim, problem çözme becerilerini ele almaktadır (88).

2.2. İnflamasyon

2.2.1. Tanımı

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku yaralanması gibi endojen veya ekzojen zararlı uyarıcılar tarafından tetiklenen bir yanıttır. Tip-2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta ise sistemik kronik inflamasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Nedeni ne olursa olsun inflamasyonun homeostazisi sağlamak için gelişmiş adaptif bir yanıt olduğu düşünülmektedir (90).

Vasküler değişiklikler zedelenmeden hemen sonra başlar. Arteriollerin birkaç saniyelik kısa süreli vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenlik artışı olur (91). Akut inflamatuvar yanıtı tetikleyecek bir faktör olduğu zaman ilk basamak, plazma ve lökosit gibi kan bileşenlerinin o bölgeye koordineli bir şekilde iletimidir (90). Doku hasarının olduğu bölgedeki inflamatuvar hücre infiltrasyonu bir düzen içinde gelişir. Süreç interstisiyel fibroblastlar, mast hücreleri ve vasküler endotelial hücreler gibi yerleşik hücrelerden kemokinlerin ve mediatörlerin salınımı ile başlar. Bunların oluşturduğu sinyaller dolaşımdan dokulara hücre geçişini sağlar. Özellikle mast hücreleri bu süreçte çok önemli rol oynarlar ve saniiyeler içinde içerdikleri vazoaktif aminleri salarlar (92). Normalde kan damarları içinde sınırlı olan lökositler (esas olarak nötrofiller), enfeksiyon ya da doku hasarının olduğu bölgede damar dışına çıkarlar. Etkilenen doku bölgesine ulaştıkları zaman nötrofiller de doğrudan patojenlere temas yoluyla ya da dokuda yerleşik hücreler tarafından salınan sitokinler aracılığıyla aktive hale gelirler. Nötrofiller reaktif oksijen radikalleri, reaktif azot türleri, proteinaz 3, katepsin G ve elastaz 5 gibi toksik ürünler içeren granüllerini serbest bırakmak aracılığıyla yabancı ajanları öldürürler. Ancak bu son derece güçlü ürünler, yabancı ajan ve konak hücre yapıları arasında ayırım yapmadığı için vücut hücrelerinde zarar meydana gelmesi de kaçınılmaz olur (90). Tüm bu olaylar sonucunda inflamasyonun klasik bulguları olan ağrı, kızarıklık, ısı artışı, şişlik ve fonksiyon kaybı meydana gelir (92).

İnflamasyonun vasküler ve hücrel yanıtları, plazma hücrelerinden çıkan ve inflamatuvar bir uyarı ile meydana gelen kimyasal faktörlerle ortaya çıkmaktadır. Bu

gibi kimyasal medyatörler bir arada veya sırayla etki ederek inflamatuvar yanıtın oluşmasını etkilerler. İnflamasyon ve tamir, vücudun iç içe geçmiş savunma mekanizmalarıdır; inflamatuvar etkeni yok etmeye, ortamdaki uzaklaştırmaya, inflamasyonu sınırlandırarak hasar gören dokuyu tamir etmeye çalışmaktadır. Bununla birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle, artmış reaktif inflamatuvar yanıt inflamasyonun bir komplikasyonu olarak organ fonksiyonlarında bozulma veya yetmezliğe, hatta ani ölüme sebep verebilir. Buna en iyi örnek, perikardit sonrası, kalbin yoğun fibröz doku içerisinde hapsolmesi ve kalp fonksiyonlarının bozulmasıdır (91).

Doğal immün yanıt inflamasyonda ilk oluşan yanıttır. Daha önceden bahsedilen vazodilatasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve hücrel infiltrasyon doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin birincil hücrel bileşenleri makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerdir. Bu hücrel bileşenlere ek olarak kompleman sistemi, akut faz reaktanları ve koagülasyon kaskadı doğal immün yanıtta önemli rol oynar (93). İnflamatuvar doku yanıtı oluşturulmasında aracılık eden kimyasal medyatörlerden, ilk keşfedilen histamin olmakla birlikte, sayıları giderek artmaktadır. Medyatörler, hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir. Spesifik kimyasal medyatörler aşağıda sınıflandırılmıştır:

1- Vazoaktif aminler: Histamin, serotonin

2- Plazma proteazları:

a) Kininler: Bradikinin, kallikrein

b) Kompleman sistemi: C3a, C5a, C5b-9

c) Koagülasyon-fibrinolitik sistem: fibrinopeptidler ve fibrin yıkım ürünleri

3- Araşidonik asit metabolitleri

a) Siklooksigenaz yolu

b) Lipoksigenaz yolu

4- Lökosit ürünleri: Lizozomal proteazlar, serbest oksijen radikalleri

5- Trombosit Aktive Eden Faktör

6- Sitokinler

7- Büyüme faktörleri

8- Diğer medyatörler (91).

2.2.2. C-Reaktif Protein (CRP)

Vücudumuzda sistemik bir inflamasyon geliştiğinde, başta interlokin (IL)-6 olmak üzere, IL-1 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle karaciğerden akut faz proteinleri (reaktanları) olarak bilinen 30 kadar protein sentezlenerek dolaşıma salınır ve bu proteinlerin serum düzeyleri yükselir. Akut faz proteinlerinin sentezinden sorumlu sitokinlerin başlıca sentez yeri, inflamasyon alanındaki makrofajlardır ama fibroblast ve endotel hücrelerinde de üretilirler. Akut faz proteinlerinin başlıca sentez yeri karaciğer olmakla birlikte, monosit ve makrofaj dizini hücrelerin de çeşitli kompleman komponentleri ve α -1-antitripsin gibi akut faz proteinlerini üretebileceği gösterilmiştir. Akut faz nitelemesine karşın akut faz proteinleri kronik inflamasyonda da vardır (94).

Akut faz proteinleri, pozitif ve negatif akut faz proteinleri olmak üzere ikiye ayrılırlar. İnflamasyon durumlarında serum konsantrasyonları inflamasyona yanıt olarak en az %25 artanlar pozitif ve en az %25 azalanlar ise negatif akut faz proteinleri olarak adlandırılırlar. Pozitif akut faz proteinleri arasında eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin, serum amiloid A, ferritin vb. sayılabilir. Negatif akut faz proteinlerine enfeksiyon/inflamasyon durumlarında daha az başvurulur ve bunlar arasında albumin ve transferrin sayılabilir. Akut faz proteinleri enfeksiyon ve inflamasyonu önlemeye çalışır. Bu proteinler, enfeksiyon ve diğer inflamatuvar olayların varlığını ve yoğunluğunu gösterir ancak bunların hangi hastalığa bağlı olduğunu spesifik olarak göstermez. Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlardan daha fazla yükselme eğilimi gösterirler (95).

CRP yukarıda da bahsedildiği gibi pozitif akut faz proteinlerinden olup sağlıklı bireylerde oldukça düşük düzeylerde bulunur (<1 mg/dl). Serum düzeyleri enflamasyonun başlamasından 6-8 saat sonra yükselmeye başlar, yaklaşık 48 saat içinde en yüksek değerine ulaşır ve yarılanma ömrü 4-9 saat arasında değişir (96). Sentezi enflamasyonu takiben interlokin (IL)-6 stimülasyonu ile karaciğerden yapılır, karaciğerden metabolize olur ve 1000 kata kadar artan düzeyleri görülebilir. Şimdiye kadar proinflamatuvar, antiinflamatuvar, kompleman yolağının aktivasyonu gibi çeşitli fizyolojik görevleri tanımlanmış olmasına rağmen görevi tam olarak anlaşılmış değildir (97).

2.2.3. İnterlökin-6 (IL-6)

Sitokinler, immün yanıtın tüm evreleri boyunca üretilen düşük molekül ağırlıklı düzenleyici proteinlerdir. Sitokinler lökositlerin ve diğer hücrelerin hareketini, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu düzenleyerek konağın yabancı antijenlere ya da zararlı ajanlara karşı reaksiyonlarını ayarlarlar. Sitokinler, aktive olmuş T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere pek çok hücre tipi tarafından sentezlenirler (98). İnterlökinler, tümör nekrosis faktörler, transforming growth faktörler ve kemokinler sitokin ailesi içinde sayılan moleküllerdir (99). Lökositler tarafından üretilen ve esas olarak diğer lökositler üzerinde etki gösteren sitokinler “interlökin” olarak adlandırılırlar (100).

Sitokinlerin üretimi, genellikle bir sitokinin ardışık diğer sitokinlerin veya reseptörlerinin üretimini etkilemesi şeklindeki bir tepkime zinciri içinde meydana gelir. Bu geri besleme pateni, sitokin sentezinin ve dolayısı ile de immün yanıtın uygun kontrolünü sağlar. Aşırı sitokin üretiminin septik şok ve kimi kanser tiplerinde olduğu gibi ciddi yan etkileri olabilir. Sitokinler yanıtlarını hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanarak meydana getirirler. Bir grup sitokin fagositleri çekip onları aktive ederek ve ateş ve akut faz yanıtı oluşturarak inflamasyona aracılık ederken diğerleri beyaz ve kırmızı kürelerin hematopoezine yönelik olgunlaşma faktörleri olarak işlev görürler. İnterlökin sitokinlerin çoğu T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve diğer immün hücreleri arasında hücre iletişim molekülleri olarak işlev görürler. Rekombinan sitokinlerin mevcudiyeti, immün yanıtın stimülasyonu veya inhibisyonunun istendiği bazı klinik tedaviler için imkân sağlar (98).

Sitokinler pro-inflamatuvar, anti-inflamatuvar ya da her iki özellikte de olabilirler. Periferik dolaşımdaki sitokinler SSS’ye kan beyin bariyerinden direkt olarak ve sitokin taşıma reseptörleriyle aktif olarak taşınarak geçebilirler. Beyin endotelial hücreleri, kan beyin bariyerinin bir tarafından aldığı immün uyarıyla diğer tarafında sitokin sekresyonuna sebep olabilirler. TNF- α , INF- γ , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 pro-inflamatuvar, IL-4, IL-10 ve IL-13 anti-inflamatuvar, IL-8 ise hem pro- hem de anti-inflamatuvar sitokinler grubunda sayılmaktadır (99). IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olup B lenfositlerin çoğalıp farklılaşması, immünglobülin yapımı, ateş ve akut faz proteinlerinin sentezinde önemli bir rol oynar (101).

Akut inflamasyon vücut için yararlı iken kronik inflamasyon doku hasarına neden olabilecek zararlı bir durum halini alır. Akut inflamasyonda lökositik infiltrasyon nötrofilik ağırlıklı iken, 24-48 saat sonra monositik hücreler baskın hale gelir. İnflamasyon kronik hale geldiğinde makrofajlar ve lenfositler gibi mononükleer hücreler yoğun hale gelir. IL-6'nın çözünebilir reseptörü ile kombinasyonu lökosit infiltratının doğasını değiştirerek (nötrofillerden monosit/makrofajlara) akut inflamasyondan kronik inflamasyona geçişi belirler (102).

IL-6 sadece immün sistemde değil, sinir sistemini de içeren pek çok majör fizyolojik sistemde kritik bir rol oynamaktadır. IL-6'nın nörojenizde (hem nöronları hem de glial hücreleri içerecek şekilde) rol aldığı bilinmektedir. IL-6 genellikle inflamatuvar ve patolojik durumlarla ilişkilendirilmesine rağmen, beyin normal işleyişinde de katkısı olan bir faktördür. Travmatik beyin hasarı ve inme gibi santral sinir sistemine hasar veren durumlarda IL-6 seviyesinin yükseldiği bilinmektedir. Oksidatif stresin kontrolü ve anjiogenezi indüklemesi bu durumlarda IL-6'nın koruyucu fonksiyonlarından. IL-6'nın koruyucu etkilerinin yanında zararlı etkileri de bilinmekte, beyinde dual (ikili) etki gösterdiği düşünülmektedir. IL-6'nın bu dual etkisinin nedeni henüz bilinmemektedir (103).

2.2.4. İnflamasyon ve BB ilişkisi

SSS'de bulunan mikroglialar immün sistemin bir parçası olarak bilinmekte ve mikrogliaların aktivasyonu dolaşımdaki immünolojik hücrelerin aktivasyonunun bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple sistemik inflamasyonla santral inflamasyon birbiriyle ilişkili görünmektedir. SSS'nin lokal inflamasyon dışında sistemik inflamasyonla da etkilenmesi ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda otoimmün hastalıkların sıklığının artmış olması SSS'nin inflamatuvar olaylardan etkilendiğini göstermektedir (104). Beyin hücreleri stres ve akut olaylar karşısında nöroinflamasyonu tetikleyerek ve inflamasyon yanıtını artırarak hücre hasarına, davranışsal bozukluklara yol açabilmektedir. İnflamatuvar süreçlerde rol oynayan sitokinler nöroendokrin işlevleri, nörotransmitter metabolizmasını ve sinaptik plastisiteyi etkilemektedir. Psikososyal stresörlere yanıt olarak immün değişiklikler oluşmaktadır, oluşan bu immün yanıt kronikleşirse birçok nöropsikiyatrik hastalığın oluşmasına zemin hazırlamaktadır (105).

BB'de de inflamatuvar süreçlerin etkili olduğuna dair pek çok çalışma vardır. BB hastalarında, beyinde ve periferde kronik ve hafif bir inflamatuvar durumun gözlenmesi ile birlikte; inflamatuvar süreçlerdeki disregülasyonun tıbbi komorbiditelere (aterosklereoz, hipertansiyon, diyabet ve obezite) ve BB hastalarında sıklıkla birlikte görülen otoimmün hastalıklara (multipl skleroz, ülseratif kolit, psöriazis ve romatoid artrit gibi) neden olabileceği düşünülmektedir (106). İnflamatuvar sitokinler glukokortikoid ve insülin reseptörlerinin sensitivitesinin azalmasının bilinen nedenlerinden biridir. HPA eksen regülasyonun ve glukokortikoid-insülin reseptör aktivitesinin bozulmasının sonucunda oluşan kümülatif hiperkortizolemi, BB hastalarında sık görülen metabolik sendrom, dislipidemi ve diyabet gibi hastalıkları açıklayabilir (107). Prospektif bir kohort çalışması, enfeksiyon veya otoimmün hastalık nedeniyle hastaneye yatış öyküsünün, sonraki dönemde duygudurum bozukluğu tanısı alma riskini sırasıyla %62 ve %45 artırdığını ve ilginç bir şekilde bu iki risk faktörünün sinerjistik olarak birbiriyle etkileştiğini göstermiştir (108). 15-39 yaş arasındaki 7440 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, Toxoplasma gondii enfeksiyonuna maruz kalmanın BB (özellikle de BB tip-1) gelişme sıklığını 2-3 kat artırdığı bulunmuştur (109). Otoimmün ve kronik inflamasyonun görüldüğü bir hastalık olan romatoid artrit ile BB ilişkisini inceleyen bir metaanaliz çalışmasında ise BB gelişme riskinin romatoid artrit tanısı olanlarda, romatoid artrit tanısı olmayan kişilere göre 2,06 kat ile belirgin bir artış gösterdiği gözlenmiştir (110).

2.2.4.1. BB ve immün hücreler

SSS'de mononükleer fagositik hücrelerin bir elemanı olan mikroglialar; programlı hücre ölümü, nöronal farklılaşma ve nöroenezis gibi süreçlerde anahtar rol oynamaktadır. BB'de yapılan postmortem bir çalışmada, hastaların frontal kortekslerinde mikroglial aktiviteyi gösteren belirteçler ve IL-1 reseptör kaskadı aktivitesi yüksek bulunmuştur (111). HIV'li hastalarda BB gibi nöropsikiyatrik hastalıkların sık görülmesinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, mikrogliaları tarafından HIV-1 nef proteini üretilen transgenik farelerde mani benzeri davranışların geliştiği gösterilmiştir (112).

SSS'de bulunan immün hücreler dışında periferik kanda bulunan immün hücreler de BB'de incelenmiş ve sistemik inflamasyon belirteçleri olan nötrofil-lenfosit, platelet-

lenfosit oranlarının manik ve ötimik bipolar hastalarda değerlendirildiği çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğu bulgusu elde edilmiştir (113). Manik, depresif ve ötimik dönemlerin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir araştırmada hem manik hem de depresif dönemde nötrofil ve lenfositlerin ultrayapısal olarak kromatinlerinin aktive şekilde olduğu, ötimik dönemde ise kontrollere benzer şekilde kromatinlerinin kondanse yapıda olduğu tespit edilmiştir (114). Nötrofil/lenfosit oranı ile intihar riski arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, periferik kandaki nötrofil/lenfosit oranı ile BB tanısı olan hastalardaki intihar riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ve nötrofil/lenfosit oranının intihar riskini değerlendirmek için pozitif aile öyküsü olan hastalarda anlamlı bir pozitif gösterge olabileceği öne sürülmüştür (115). EKT'nin subklinik inflamasyona etkisini inceleyen bir çalışmada da şizofreni, depresyon ve akut manisi olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası nötrofil/lenfosit oranları karşılaştırılmış ve elde edilen verilere göre EKT'nin nötrofil/lenfosit oranına bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (116). BB'de periferik kandaki immün sistem hücrelerinin sayısal ve yapısal değişiklik göstermesi, hastalığın etiolojisinde sadece SSS ile sınırlı olmayan, aynı zamanda sistemik inflamatuvar bir değişikliğin de rolü olduğunu düşündürmektedir.

2.2.4.2. BB ve akut faz proteinleri

CRP, akut faz reaktanlarından BB'de en çok çalışılmış moleküldür. Yakın zamanda yapılan ve 489 BB hastasının ve ebeveynlerinin (314 anne ve 314 baba) değerlendirildiği bir çalışmada hastalar ve annelerinde kontrol grubuna kıyasla yüksek CRP düzeylerinin saptandığı belirtilmiş ancak bu yükseklik hastaların babalarında tespit edilmemiştir (117). Genel toplumdan 78.809 katılımcının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada ise geç başlangıçlı bipolar hastalarda geç başlangıçlı olmayanlara göre %55 daha yüksek CRP seviyeleri saptanmıştır (118). Ötimik bipolar hastalarda azalmış orbitofrontal hacmin, artmış CRP düzeyleri ile korele olduğu görülmüştür (119). Bu bulguyu destekleyen biçimde artmış CRP düzeyleri bipolar hastalardaki bilişsel kayıpla da ilişkili bulunmuştur (120). Yapılan başka bir çalışmada ise tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), IL-6 ve CRP seviyeleri BB manik atak geçirmekte olan hasta grubunda tedavi öncesi dönemde, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası bu seviyeler hasta grubunda belirgin şekilde düşmüştür. CRP seviyeleri klinik ile korele olan tek parametre olarak bulunmuştur. Dolayısıyla manik

atak için spesifik bir gösterge olarak CRP'nin kullanılabileceği belirtilmiştir (121). Manik dönemde haptoglobin, fibrinojen, α 1-antitripsin, α 1-asid-glikoprotein ve hemopeksin gibi akut faz reaktanlarının değerlendirildiği bir çalışmada plazma haptoglobin, fibrinojen, α 1-asid-glikoprotein ve hemopeksin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır (122).

2.2.4.3. BB ve sitokinler

BB ile inflamasyon ilişkisinin gözden geçirildiği bir derlemede: i) BB depresif dönemde yapılan az sayıdaki sitokin çalışmalarında, hasta sayılarının azlığı ve az sayıda sitokinle çalışılmış olmasına rağmen hem pro- hem de anti-inflamatuvar sitokinlerde genel anlamda artıştan söz edilebileceği; ii) manik dönemde yapılan sitokin çalışmalarının çoğunluğunda TNF- α , IFN- γ ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerde artış tespit edilirken, IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerde sağlıklı kontrollere ya da ötimik döneme kıyasla fark olmadığı ya da azaldığı; iii) ötimik dönem ile ilgili sitokin çalışmalarında ise sağlıklı kontrol grubuyla ya da akut dönemlerle kıyaslandığında, kısıtlı birkaç çalışma dışında anlamlı düzeyde farklılık gösteren bir sitokin gözlenmediği sonuçlarına ulaşılmıştır (99). Brietzke ve ark. (2009) sağlıklı kontrol grubuna kıyasla bipolar hastalarda manik dönemde IL-2, IL-4 ve IL-6 düzeylerinde, depresif dönemde IL-6 düzeyinde ve ötimik dönemde IL-4 düzeyinde artış bildirmişlerdir. Sitokinlerin ötimik dönem ve atak dönemlerindeki düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır Aynı çalışmada ayrıca Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D) ile IL-6 ve Young mani derecelendirme ölçeği (YMRS) ile IL-2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (123).

BB, unipolar depresyon ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran çalışmalarda; CRP ve IL-6 düzeylerinin hasta grupta kontrol grubuna göre, BB hastalarında ise unipolar depresyon hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ve BB'nin daha ciddi inflamatuvar disregülasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (11, 124). Lu ve ark. (2019) yüksek IL-6 ve IL-8 seviyelerinin BB ötimik dönem ve atak dönemlerinde unipolar depresyon hastalarına göre daha yüksek olduğunu, özellikle IL-6'da bu farkın daha belirgin olması nedeniyle IL-6'nın unipolar depresyon ile BB depresif epizodun ayırımında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (125).

Tek bir manik epizod geçirmiş ve sonrasında 6 aydan daha uzun süredir remisyon döneminde olan 28 BB tanılı hasta ile bu hastaların birinci derece akrabalarında ve

sağlıklı kontrol grubunda IL-6 düzeylerini değerlendiren bir çalışmada, hasta grubunda diğer iki gruba göre IL-6 düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, diğer iki grup arasında ise fark saptanamamıştır (126). Guloksuz ve ark. (2010) ise tedavi almayan BB ötimik dönemdeki hastalarda sitokin seviyelerini sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulmuş ve ötimik dönemde tedavi altında iken yüksek çıkan sitokin seviyelerinin lityum ile ilişkili olabileceğini, lityumun sitokin profili üzerinde etkili olduğunu ve BB'nin hastalıkla ilişkili immünopatolojisini araştırırken karıştırıcı bir faktör oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir (127).

Munkholm ve ark. (2015) hızlı döngülü BB hastalarında birçok sitokinin döneme özgü değişiklikleri incelenmiş, IL-6 ve IL-18'in yüksek düzeylerinin manik/hipomanik dönemde ötimik ve depresif döneme göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (128). Başka bir çalışmada ise CRP ve IL-6 seviyeleri ile manik atak geçirmekte olan hastaların YMRS ile bakılan mani şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (129). Valvassori ve ark. (2015) farelerde deneysel mani indüklemişler, periferik kan ve BOS'tan ölçülen IL-4, IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeylerinin yükseldiğini ve lityum ile tedavi edildikten sonra normale döndüğünü bulmuşlardır (130).

Grande ve ark. (2014) BB hastalarını erken ve geç evre olarak iki gruba ayırmışlar; bu ayrımında geçirilmiş toplam epizod sayısı, fonksiyonellik ölçeğinde aldıkları puanlar, başlangıç yaşı ve ilk epizoddan itibaren geçen zamanı göz önünde bulundurmuşlardır. Erken evre olarak belirlenen gruptaki hastalar daha az epizot, daha iyi fonksiyonellik, daha geç başlangıç yaşı ve daha kısa hastalık süresi; geç evre olarak belirlenen grup ise fonksiyonellikte daha belirgin azalma, daha fazla epizot, erken başlangıç yaşı ve daha uzun hastalık süresi olan hastalardan oluşturulmuştur. Her iki grupta IL-6 düzeyine bakılmış ve geç evre olarak belirlenen grupta, erken evre olarak belirlenen gruba göre IL-6 düzeyi anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (131).

Sonuç olarak çalışmalarda BB'de sitokinlerle alakalı çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, BB'nin patogenezinde, kliniğinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi birçok konuda sitokinlerin etkili olduğu söylenebilir. Ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3. İmpulsivite (Dürtüsellik)

Dürtüsellik (impulsivite) istemli olarak verilen cevabı erteleme ya da ketleme güçlüğü, kısa yanıt eşiği, derinlemesine düşünme eksikliği, plansız tepki verme, uzun dönem sonuçlara önem verme eksikliği ve dikkat sorunları gibi çeşitli bilişsel ve davranışsal özellikler olarak tanımlanabilir (3). Dürtüsellğin çeşitli tanımlamaları bulunmaktadır. Eysenck dürtüsellği risk alma, plan yapmada yetersizlik ve zihnini çabuk toplayamama ile ilişkilendirmiştir (132). Patton ve ark. (1995) ise dürtüsellği hazırlıksız aniden hareket (motor), elindeki işe odaklanmama (dikkat), plan yapmadan ve yeterince düşünmeden hareket etme (plan eksikliği) şeklinde üç bölümde ele almayı uygun görmüşlerdir (133). Deneysel-davranışsal anlamda ise büyük ve gecikmiş ödüllerden çok küçük ama doğrudan ödülleri seçme olarak tanımlanır. Dürtüsellik, sıklıkla istenmeyen sonuçlara ve uygun olmayan durumlara neden olan zamansız ifade edilmiş ve risk taşıyan yaygın bir eylem olarak da ifade edilebilir (134).

Dickman, her dürtüsel davranışın dezavantajlı olmadığı konusuna dikkat çekmektedir. Dickman, dürtüsellği fonksiyonel ve disfonksiyonel dürtüsellik olmak üzere iki alt boyuta ayırmaktadır. Disfonksiyonel dürtüsellik, kişileri zor durumda bırakan durumlarda çoğu insandan daha az öngörü ile hareket etme eğilimi iken fonksiyonel dürtüsellik, durumun optimal olduğu zamanlarda az miktarda öngörü ile hareket etme eğilimidir (135).

Dürtüsellik normal ve klinik popülasyonda görülebilmektedir. Patolojik boyuttaki dürtüsellik kişilerin yaşam kalitesini bozmakta ve işlevselliklerini azaltmaktadır. Dürtüsellik tek başına psikiyatrik bir tanı olmamasına karşın kişilik bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, alkol kötüye kullanımı, dikkat eksikliği /hiperaktivite bozukluğu ve BB gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarda patolojik şekilden bahsedilebilir. Davranışsal inhibisyon eksikliği bu psikiyatrik bozukluklar için ortak özelliktir (3).

Dürtüsellğin iki bileşeni vardır; yapısal ve duruma bağlı dürtüsellik. Yapısal dürtüsellik, hastalığın farklı evrelerinde sabit kalan ve genellikle genetik olan bileşen iken duruma bağlı (durumsal) dürtüsellik ise hastalığın durumuna göre değişen bileşendir (136).

Dürtüsel davranışların üç boyutu olduğu kabul edilmektedir: 1) eylemlerin sonuçlarını düşünmek için eldeki bilgileri kullanamamak; 2) daha sonra elde edilecek daha büyük bir ödül için o an elde edilecek küçük bir ödülün vazgeçememek ve 3) yerleşmiş güçlü motor tepkileri baskılamakta eksiklik. Bu üç boyut bir arada değerlendirildiğinde; dürtüsellik değişen çevresel koşullar altında, belirli bir amaç arayışında durumu değerlendirme ve bu duruma esnek olarak yanıt verme yeteneğindeki aksaklığı yansıttığı düşünülebilir (137).

Dürtüsel davranışların farklı yönlerine odaklanarak hem insanda hem de hayvanlarda dürtüsellik ölçmek için birtakım davranışsal modeller geliştirmek mümkün olmuştur. Bunlar dürtüsel eylemi (motor dürtüsellik) ölçenler ve dürtüsel seçim ya da dürtüsel karar vermeyi (bilişsel dürtüsellik) ölçenler şeklinde iki ana kategoriye ayrılabilir (137).

Motor dürtüsellik incelemekte en yaygın kullanılan iki test go/no-go (yap/yapma) ve stop-signal reaction time (dur işareti tepki süresi-SSRT) testleridir. Yap/yapma testinde denekten belli bir uyarana motor yanıt vermesi başka bir uyarana ise bu yanıt vermemesi istenir (Örneğin; ekranda yatay çizgi görününce bir düğmeye basması, dikey çizgi görününce basmaması gibi). “Yap” uyarısı oranı ne kadar yüksek olursa motor yanıt o kadar güçlü hale getirilmiş olur. Bu testte motor dürtüsellik yapma uyarılarına verilen motor yanıtların sayısı ile ölçülür. SSRT uygulanırken yap/yapma testinden farklı olarak “yapma” uyarısı ya da “dur işareti” “yap” uyarısından sonra verilir. Denekten ekranda görülen ok işaretlerine göre bir düğmeye basması istenir. Denemelerin bazılarında ok işaretinden sonra bir “dur işareti” (bip sesi gibi) verilir ve bu işaret verildiğinde motor yanıtın engellenmesi istenir. “Yap” uyarısı ile “dur işareti” arasındaki zaman değiştirilerek yanıtı inhibe etmek için beynin ne kadar zamana ihtiyaç duyduğu hassas şekilde hesaplanabilir. Buna dur işareti tepki süresi adı verilir ve motor dürtüsellik ana ölçütlerinden biridir. Bu testte “dur işareti” zaman olarak yanıt anına ne kadar yakınsa, denek davranışı inhibe etmesi o kadar zor olur (138).

Dürtüsel karar vermenin (bilişsel dürtüsellik) ölçülmesinde kullanılan testlerden biri “gecikme indirimi”dir (delay-discounting)”. Burada bir ödülün verilmesi geciktiğinde subjektif olarak değerini kaybetmesi söz konusudur. Bu tür testlerde, hemen verilen daha küçük bir ödülün mü yoksa daha sonra verilen daha büyük bir ödülün mü tercih

edileceği belirlenmeye çalışılır. Dürtüsel seçim hemen verilen küçük ödülün seçimi olarak tanımlanır (139).

Dürtüselliğin nörobiyolojisinin aydınlatılmasına yönelik çalışmaların sayısı son yıllarda artmaktadır. Prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks baskılanmanın kontrolü, karar verme ve yanıt seçme süreçlerinde görev alır. Orbitofrontal korteks kişinin eylemlerinin sonuçları hakkındaki mevcut bilgiler temelinde davranışı yönlendirmede başlıca rol oynar. Dolayısıyla frontal lob hasarı olan kişilerde dürtüsellik sık gözlenir (134). Prefrontal korteks ile yüksek derecede bağlantıları olan striatum dürtüsel davranışın değişik tiplerinde rol oynar. Birçok çalışma ödül ile ilişkili davranışın düzenlenmesinde nukleus akumbensin önemine işaret etmiştir. Nukleus akumbens, çekirdek ve kabuk bölgesi olmak üzere sinirsel bağlantıları ve işlevleri açısından birbirinden farklı iki anatomik bölüme ayrılır. Nukleus akumbens çekirdeğinin iki taraflı lezyonlarının erken verilen küçük ödülü tercih etme şeklinde dürtüsel seçim yapma eğilimini arttırdığı bildirilmiştir (140).

Biyokimyasal açıdan bakıldığında, dopamin sistemi ve D2 reseptörleri dürtüsel seçim yapma ile yakından ilgili görünmektedir. Dürtüsel davranışta dopaminin önemli bir rolü olduğu, amfetamin ve metilfenidat gibi psikostimülan ilaçların dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğundaki tedavi edici etkilerinden yola çıkılarak düşünülmüştür (141). Noradrenalin sisteminin optimal işlememesi dürtüsellik artışına katkıda bulunabilir. Prefrontal korteks'te serotonin dürtüsel seçimleri azaltma yönünde etki ediyor olabilir. Beyin serotonin düzeylerindeki azalmanın davranışın inhibisyonunu azalttığı belirtilmiştir. BOS'ta serotonin metaboliti 5-hidroksi-indol-asetik asit düzeyi düşüklüğü ile maymunlarda risk alma davranışı ve insanlarda dürtüsel saldırganlık, şiddet ve intihar davranışı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (137).

2.3.1. İmpulsivite ve BB ilişkisi

İmpulsivite, BB'nin belirgin bir özelliğidir ve özellikle manik dönem tanısında önemli bir yeri vardır. Barrat İmpulsivite Ölçeği-11 (BIS-11) dürtüselliğin yapısal bileşenini ölçerken, Anlık Bellek Görevi-Gecikmeli Bellek Görevi (IMT-DMT) ise dürtüselliğin durumsal bileşenini ölçmektedir. Swann ve ark. (2003) BB manik epizod, ötimik dönem ve sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştırmışlar, manik dönem ve ötimik dönemdeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek BIS-11

skorları bulmuşlardır. IMT-DMT’de ise yalnızca manik dönemdeki hastalarda yüksek skorlar saptamışlar, ötimik dönem ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Manik dönemde IMT-DMT’deki bu yüksek skorların manik dönemde artmış olan noradrenerjik fonksiyonla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (142). Peluso ve ark. (2007) da benzer sonuçlar elde etmiştir (143). Bu bulgular BB manik dönemde durumsal impulsivitenin artmış olduğunu, ancak hastalık döneminden bağımsız sabit bir dürtüsellikten (yapısal impulsivite) bahsedilebileceğini göstermektedir.

BB’de, dürtüsellüğün iki bileşeni olan durumsal ve yapısal dürtüsellikte artış görülmektedir. BB’nin her üç döneminde de yüksek bulunan yapısal dürtüsellik, hastalığın kronikleşmesine, madde kullanımına ve işlevsellikte bozulmaya neden olabilmektedir (144). BB ötimik dönemdeki 385 hasta ve sağlıklı 185 kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalarda impulsivite skorları sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ve hastaların impulsivite skorları ile intihar girişimi öyküsü, yaşam boyu alkol/kannabis kötüye kullanımı, hızlı döngülülük ve karışık epizod sayıları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (145). BB ötimik dönemdeki 20 hasta ile sağlıklı 20 kontrolün karşılaştırıldığı bir fMRI çalışmasında, riskli karar verme davranışı ve yapısal impulsivite ile ödül sisteminin prefrontal düzenlenmesindeki disregülasyon arasında pozitif ilişki bulunmuştur (146).

BB’de dürtüsellüğün depresif dönemde varlığından özellikle intihar riski ile dürtüsellüğün ilişkili olduğundan söz edilmektedir. Duygudurum bozukluklarında intihar girişimlerini araştıran 6 çalışmanın incelendiği bir derleme çalışmasında, BB’de intihar girişimi prevalansı major depresyondan yüksek bulunmuştur (BB tip-1 %17, BB tip-2 %24, major depresyon %12) (147). Duygudurum bozukluğu olan hastaların 14 yıllık bir izlem çalışmasında, uzun vadede dürtüsellüğün intihar girişimi ve tamamlanmış intiharlar için en önemli belirleyicilerden biri olduğu ileri sürülmektedir (148). Majör depresyon ve BB hastalarında majör depresif dönem sonrası intihar girişimini inceleyen bir araştırmada, intihar girişiminde bulunan hastaların BIS-11 puanları, bulunmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (149). Huber ve ark. (2019) BB depresif dönemdeki hastalarda yaşam boyu intihar düşüncesi ve davranışları ile impulsivitede önemli rolü olan orbitofrontal korteks hacmi arasında negatif korelasyon saptamışlardır (150).

Sonuç olarak BB’de epizodlar haricinde de artmış bir yapısal impulsiviteden bahsedilebilir. Hastalığın her üç döneminde de yüksek bulunan yapısal dürtüsellik, hastalığın kronikleşmesine, madde kullanımına ve işlevsellikte bozulmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir.

2.3.2. İmpulsivite ve inflamasyon ilişkisi

İmpulsivite ve inflamasyon arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar son zamanlarda artmaktadır. Birçok çalışma intihar sonucu ölen hastaların beyin dokularının postmortem incelenmesi sonucunda tanıdan bağımsız bir şekilde artmış mikrogial aktivasyon saptamıştır (151). Isung ve ark. (2014), intihar girişimi nedeniyle hospitalize edilen hastalarda, plazma IL-6 düzeylerinin hastalarda sağlıklı kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu, ayrıca daha ciddi intihar girişiminde bulunmuş olan hastalarda diğer hastalara göre IL-6’nın anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (152). Lityumun intihar davranışları, impulsivite ve agresyonu azalttığı ve bunun glikojen-sentetaz kinaz-3 (GSK-3) inhibisyonuna bağlı antiinflamatuvar etkisi sonucu olabileceği düşünülmektedir (16).

Sağlıklı 5.652 kişinin dahil edildiği bir çalışmada; katılımcıların 3 yıl arayla beyaz küre (WBC) değerlerine bakılmış ve impulsivite skorları ile WBC değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, kronik inflamasyonun dürtüsellüğün patogenezinde rol alıyor olabileceği öne sürülmüştür (153). Haar ve ark. (2017), frontal lob hasarı oluşturulan sıçanlarda hasarlanan doku miktarının impulsif kararlarda tek başına etkili olmadığını, inflamatuvar bir sitokin olan IL-12 ile impulsivite arasında pozitif korelasyon bulunduğunu öne sürmüşlerdir (154). MacDowell ve ark. (2020) sınırda kişilik bozukluğu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada; inflamatuvar ajanlarda artış, antioksidan enzimlerde düşüş ve inflamatuvar bir ajan olan NFκB ile impulsivite skorları arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptamışlardır (155).

Sonuç olarak kronik inflamatuvar bir sürecin, BB dahil birçok psikiyatrik hastalıkta görülen impulsivitenin patogenezinde rol oynuyor olabileceği söylenebilir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması, yeni tedavi seçeneklerinin oluşturulması konusunda faydalı olabilecektir.

2.4. Agresyon (Saldırganlık)

İnsan doğasında genetik olarak bulunan ve kırılma, alınma, gücenme, yalnızlık, korku, anlaşılma, reddedilme, hayal kırıklığı, üzüntü yaşıtan durumlarda ikincil bir duygu olarak ortaya çıkan öfke, adaptif bir durum olabilecek iken yoğunluğu ve süresi nedeniyle adaptif olmayan, işlevsiz bir hale dönüşebilmektedir. Öfkenin davranışsal ve kontrolsüz şekilde ortaya çıkmasıyla kabaca zarar verme eğilimi olan ve bütün sözel ve fiziksel saldırıları tanımlamak için kullanılan agresyon gerçekleşmektedir. Agresyon, fiziksel ya da psikolojik zarara neden olan ya da zarar verme niyetiyle yapılan bir davranış olarak birçok formda meydana gelebilmektedir. Bir tartışma sırasında hastanın sesini yükseltmesinden (sözel agresyon) silahlı saldırıda bulunulmasına (fiziksel agresyon) kadar geniş bir yelpazede değerlendirilmektedir (5).

Agresif davranışlar, özellikle de ciddi formları, erkeklerde daha sık olarak gözlenir. Kadınlarda ciddi şiddet dışavurumlarının daha az gözlenmesinin kadınlardaki daha büyük korpus kallosum hacmi, hemisferler arası bağlantının daha iyi olması, daha yüksek sözel beceriler ve daha erken frontal olgunlaşması gibi biyolojik koruma mekanizmalarına bağlı olduğu öne sürülmektedir (156). Böylece kadınlarda bilişsel ve sosyal yeteneklerin gelişmesinin daha erken ve sağlam olduğu dolayısıyla kişilerarası ilişkilerdeki problemlerle de daha kolay başa çıktıkları ifade edilmektedir (157).

Agresyon kavramı, temel olarak psikolojik, sosyal ve biyolojik kuramlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Psikolojik açıdan agresyonun oluşumu, psikanalitik kuram ve dürtü kuramı aracılığıyla tanımlanmıştır. Freud, psikanalitik olarak öfke ve düşmancıl duyguların, tıpkı seksüel isteklerin yaptığı gibi, çatışma ve bilinç dışı suçluluk duygularına neden olduğunu ve bu etkilerin de savunmacı aktiviteyi başlattığını ileri sürmüştür. Agresif uyaranlar sevgiyle (yaşam içgüdü) yeterince kaynaşmaz ise yıkıcılıkta ve agresyonda artış olacaktır. Yoksunluk, nesne kaybı ve çocukluk istismarı bağlanmaya ve sevgi-agresyonun olması gereken düzeyde kaynaşmasına engel olan travmalardır. Bu durumlar yaşandığında, yıkıcı enerji birikecek ve ilkel bir şekilde yıkıcı davranışa neden olacaktır (158). Dollard ve ark. (1939) ise dürtü kuramında, Freud'un içgüdü savlarını daha objektif davranışsal terimlere dönüştürme isteğiyle, agresif davranış agresif dürtülerden doğmasına

rağmen bu dürtünün içgüdüsel bir yapıda olmadığını ve engelleyici dış uyarının algılanmasıyla ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir (5).

Biyolojik açıdan agresyonun tanımlanmasında, yetişkinlerde agresif ve saldırgan davranış ile ilişkili nörobiyolojik mekanizmalar daha açıktır. Beyinde üç nöral sistem—amigdala, medial frontal korteks ve orbitofrontal korteks—agresyonun ortaya çıkışında temel sorumluluk sahibi olarak; beyin hasarı, beslenme yetersizlikleri, prenatal veya doğum komplikasyonları ise agresyonun dışsal organik nedenleri olarak tanımlanmaktadır (157). Testosteron, progesteron, lutenizan hormon, prolaktin, beta-endorfinler gibi hormonların saldırgan davranışla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Kolinergik ve katekolaminerjik (norepinefrin ve dopamin) işlevlerde artışın ve serotonerjik işlevler, MAO-A ve GABA'da azalmanın da saldırganlık ve dürtüsellik artışından sorumlu olduğu belirlenmiştir (157).

2.4.1. Agresyon ve BB ilişkisi

BB'de agresyon özellikle manik ve karma dönemlerde öne çıkmaktadır. Son kuramsal modeller, artmış agresyonun, hastaların ömrü boyunca süren BB'nin temel bir klinik özelliğini temsil ettiğini ortaya koymuştur. Buna bağlı olarak yapılan çalışmalarda, agresyon şiddetinin artmasının BB'de şiddetli suç oranları ve intihar eğiliminin artması da dahil olmak üzere zararlı sonuçlar ile ilişkili olduğu görülmüştür (159). Güleç ve ark. (2009) remisyon dönemindeki BB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla agresyon skorlarını anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (160).

Epidemiyolojik çalışmalar, BB hastalarının yaşam boyu agresyon düzeylerinin toplum ortalamasının çok üstünde olduğunu göstermiştir ve eşlik eden bir kişilik bozukluğu veya madde kullanımı olduğunda bu riskin daha da arttığı belirtilmiştir (159). Belet ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında, BB tanısı ile hospitalize edilen 411 hastanın %29,4'ünde agresyon saptanmıştır (161). Başka bir çalışmada ise BB tanılı hastalarda yaşam boyu agresyon oranı %12,2, son bir yıl içinde agresif davranış öyküsü oranı ise %16 olarak bulunmuştur (162).

Grunebaum ve ark. (2006), BB tanılı hastalarda erken başlangıç yaşı ve agresyonun daha sonradan madde kullanım bozukluğu geliştirmek için risk faktörü olduğunu saptamışlardır (163). Dervic ve ark. (2015), BB depresif dönem ve unipolar

depresyon hastalarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, BB tanılı hasta grubunda yaşam boyu impulsivite ve agresyonun anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ayrıca kişilik bozukluğu, madde ve alkol kullanım bozukluğu ile anksiyete bozukluğu komorbiditelerine daha sık rastlandığını gözlemlemişlerdir. BB alt gruplarında ise BB tip-1’de tip-2’ye göre yaşam boyu impulsivite ve agresyonun daha yüksek olması aynı çalışmanın diğer önemli bir sonucudur (164). BB ve unipolar depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada; her iki hasta grubunda depresyon-anksiyete, impulsivite ve agresyon skorları ile intihar riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (165).

Sonuç olarak agresyon BB tanılı hastalarda ömür boyu devam edebilecek bir klinik tablo olup; suça karışma, intihar girişimleri, madde ve alkol kullanımı gibi sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle erken dönemde tanınıp tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.4.2. Agresyon ve inflamasyon ilişkisi

Agresyon ile inflamasyon arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Kişilik bozukluğu olanlarda, agresyon skorları ile plazma CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (166). Yine kişilik bozukluğu olanlarda, BOS CRP düzeyi ile agresyon şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (12). Aralıklı patlayıcı bozukluk hastalarında da serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile agresyon şiddeti arasında benzer ilişki bulunmuştur (13). Hollandalı sağlıklı askeri personelde yapılan bir çalışmada, proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu kişilerde agresyon skorları da daha yüksek bulunmuştur (167). Hepatit-C nedeniyle 12 ay sitokin immünoterapisi alan ve herhangi bir tedavi almayan hastaların izlem çalışmasında, immünoterapi alan hasta grubunda tedavi almayan gruba göre agresyon skorları daha yüksek bulunmuştur (168).

Hayvan çalışmalarında da inflamasyon ile agresyon ilişkisi gösterilmiştir. Kedilerde bir tehdit sonucu ortaya çıkan agresif davranışların medial hipotalamus ve periakvaduktal gri cevher ile ilişkili olduğu ve bu bölgelerin elektriksel uyarımı sonrası agresif davranışlar gözlemlendiği gösterilmiştir (169). Bhatt ve ark. (2008), bu beyin bölgelerine mikroenjeksiyon ile IL-1 β verilmesi sonrası benzer şekilde agresif davranışların oluştuğunu ve mikroenjeksiyon öncesi IL-1 β reseptörlerinin bloke edilmesi sonucunda ise bu davranışların oluşmadığını göstermişlerdir (170).

Farelerde yapılan bir çalışmada ise TNF reseptör tip-1 ve tip-2 reseptörlerinde delesyon olan ya da bu genleri knock-out olan farelerde agresif davranışların azaldığı gözlenmiştir (171).

Sonuç olarak hem insan hem de hayvan çalışmaları ile agresyonun patofizyolojisinde inflamasyonun yeri gösterilmiştir. BB dahil birçok hastalığın kliniğinde yer alan agresyonun tedavisi için bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.5. BB Tanılı Hastaların Birinci Derece Akrabalarında İmpulsivite/Agresyon

İkiz çalışmaları, aile ve evlat edinme çalışmaları ile elde edilen bilgiler sonucunda impulsivite ve agresyonda genetiğin etkili olduğuna dair veriler elde edilmiştir (7, 8). İmpulsivite ve agresyonun BB için endofenotip olabileceğine dair görüşler mevcuttur. Sanches ve ark. (2014), BB tanılı hastaların etkilenmemiş çocuklarında impulsivite skorlarının, hasta grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (10). Farchione ve ark. (2007), ebeveyninde BB tanısı olan etkilenmemiş 6-18 yaş arası 300 çocuk ile aynı yaş grubundan sağlıklı 169 çocuğu karşılaştırmış ve benzer şekilde agresyon ve impulsivite skorlarını ilk grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır (9). Başka bir çalışmada ise BB tanılı hastaların sağlıklı çocuklarında, kontrol grubuna kıyasla davranışsal inhibisyonun anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (172). Hıdıroğlu ve ark. (2013) ötimik BB tanılı hastalar ve hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında risk alma eğilimini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda bipolar hastaların hastalığın iyilik dönemlerinde de süren dürtüsellik özelliğine sahip olduklarını ve bipolar hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarının da hastalara benzer şekilde risk alma davranışı sergilediklerini; dolayısıyla risk alma davranışının BB için bir endofenotip olabileceğini öne sürmüşlerdir (173).

Sonuç olarak BB tanılı hastaların birinci derece yakınlarında da impulsivite ve agresyonun daha yüksek olduğu dolayısıyla BB için bir endofenotip olabileceğine dair görüşler mevcuttur. Ancak bu konuda çalışma sayısı azdır, dolayısıyla daha fazla araştırma yapılması hem patogenezin aydınlatılmasında hem de yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde faydalı olacaktır.

3. DENEKLER VE YÖNTEM

3.1. Denekler

Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran BB hastalarından gönüllü olup kriterleri karşılayan hastalar ve yakınları dahil edilmiştir. Ötimi ölçütleri HAM-D puanı <8 ve YMRS puanı <8 olarak belirlenmiştir (2). DSM-5 tanı ölçütlerine göre BB tanısı alan 30 (12 kadın, 18 erkek) hasta ve bu hastaların birinci derece akrabası olan 30 (18 kadın, 12 erkek) kişi (hasta yakınları 9 baba, 13 anne, 3 çocuk ve 5 kardeşten oluşmuştur) çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar ve hastaların birinci derece yakınları için dışlama ölçütleri:

- Herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik ek hastalığı olanlar
- Kafa travması ya da inme öyküsü bulunanlar
- Ek fiziksel hastalığı olanlar (otoimmün veya enfeksiyon hastalıkları, romatolojik hastalıklar, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı vb.)
- Son 2 hafta içerisinde enfeksiyon geçirme öyküsü olanlar
- Son 6 ay içerisinde aktif ya da pasif aşı yapılma öyküsü olanlar
- Statin, antiinflamatuvar ve/veya antibiyotik kullananlar
- Gebe veya emzirenler

- Son 6 ay içinde sigara haricinde devam eden alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olanlar
- Testleri anlayacak düzeyde eğitimi olmayanlar

Kontrol grubunu oluşturmak üzere hasta grubu ile aynı yaş aralığında, bilinen herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 30 (12 kadın, 18 erkek) sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontroller için de aynı dışlama ölçütlerine ek olarak birinci derece akrabasında BB tanısı olmaması dışlama ölçütü olarak alınmıştır.

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No: TTU-2019-9142) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 04.07.2018 tarih ve 2018/346 sayılı karar ile onaylanmıştır. Etik kurul karar formu EK 4'te sunulmuştur.

Çalışma “Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi- 2001” ve “İyi Klinik Uygulamalar” prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Aranan şartlara uyan hastalara ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır. Örnek onam formları ekte sunulmuştur (EK 5).

3.2. Yöntem

3.2.1. Uygulama

Çalışmaya alınan hasta, hasta yakını ve kontroller için sosyodemografik ve klinik bilgilerini içeren katılımcı takip formu doldurulmuş, tanısal değerlendirme için klinik görüşme yapılmış ve aşağıda listelenen psikometrik ölçekler uygulanmıştır:

- 1) Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)
- 2) Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)
- 3) Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS-11)
- 4) Buss-Perry Agresyon Ölçeği (BPAQ)

IL-6 ve CRP serum seviyelerinin ölçümü için antekübital venden toplam 10 cc. kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri standart vakumlu tüpe konularak 30 dakika

içerisinde 1000 rpm.'de 15 dk. santrifüj edilerek, ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.2.2. Katılımcı takip formu

Tüm olgularda, klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilerden yola çıkarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış sosyodemografik ve klinik verileri içeren katılımcı takip formu kullanılmıştır. Bu form yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek, medeni durum gibi sosyodemografik bilgileri; tanısı, hastalık süresi, aldığı tedaviler, geçirilen epizod sayıları, hızlı döngülülük, hastalığın başlangıcında stresör, fiziksel hastalık öyküsü, ailede ruhsal hastalık öyküsü, sigara kullanımı gibi klinik verileri içermektedir. Katılımcı takip formu ekte sunulmuştur (EK 6).

3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Ölçek, Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir (174). Bu ölçek bireylerde depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmektedir. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Bu ölçek 17 maddeden oluşmaktadır. Tanı koydurmamaktadır. En yüksek puanı 53'tür. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (EK 7) (175).

3.2.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)

Young ve ark. (1978) tarafından geliştirilmiş, beş şiddet derecesi içeren 11 maddeden oluşan, görüşmeci tarafından puanlanan bir ölçektir (176). Ölçekteki maddeler, manik dönemindeki tanımlanmış çekirdek belirtileri (hafiften ağıra doğru derecelendirecek biçimde) kapsamaktadır. Ölçeğin doldurulması hastayla son 48 saatlik süre dilimi içindeki durumu esas alınarak yapılan görüşmeye ve görüşme sırasındaki gözlemlere dayanarak yapılır. Ölçeğin 5., 6., 8. ve 9. maddelerine, iletişime girilmesi güç hastaların daha iyi ayırt edilmesi için iki katı ağırlık verilmiştir. Bu ölçekten en düşük 0 ve en yüksek 60 puan alınabilmektedir (176). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması ise Karadağ ve ark. (2001) tarafından yapılmıştır (EK 8) (177).

3.2.5. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS-11)

Barratt (1959) tarafından geliştirilmiş olan ölçek, çok sayıda revizyona uğramıştır. Yapılan bu araştırmada, katılımcıların dürtüsellik yapılarının değerlendirilmesinde Patton, Stanford ve Barrat tarafından 1995 yılında revize edilmiş 30 maddelik Barratt Dürtüsellik Ölçeği uygulanmıştır (133). BIS-11, dürtüsellik yapısının değerlendirilmesinde hem normal hem de klinik örneklemelerde en sık kullanılan ölçeklerden biridir. Ölçek, 30 maddeden oluşur ve ölçekten alınan yüksek puan değerleri, daha yüksek düzeyde dürtüsellik düzeyinin göstergesidir. Ölçeğin kendi içinde: dikkat (dikkatsizlik ve bilişsel düzensizlik), motor (motor dürtüsellik, sabırsızlık) ve plan yapmama (kontrolünü sağlayamama, bilişsel karışıklığa tahammülsüzlük) olmak üzere üç alt ölçeği vardır (133). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması ise Güleç ve ark. (2008) tarafından yapılmıştır (EK 9) (178).

3.2.6. Buss-Perry Agresyon Ölçeği (BPAQ)

Buss-Perry Agresyon Ölçeği (BPAQ), Buss ve Perry (1992) tarafından Buss-Durkee Düşmanlık Envanteri'nden (BDDE) uyarlanmıştır (179). 29 maddeden oluşan ölçek dört alt boyuttan meydana gelmektedir: Fiziksel saldırganlık alt ölçeği fiziksel zarar verme ile alakalı 9, sözel saldırganlık alt ölçeği sözel olarak zarar verme ile alakalı 5, düşmanlık alt ölçeği saldırganlığın bilişsel boyutunu ölçen 8 ve öfke alt ölçeği ise saldırganlığın duygusal boyutunu ölçen 7 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin iki maddesi ters puanlanmıştır; bu maddeler şunlardır: “Bir insana vurmanın mantıklı bir gerekçesi olamayacağını düşünüyorum.” ve “Sakin yapılı biriyimdir.” (179). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması ise Demirtaş Madran (2012) tarafından yapılmıştır (EK 10) (180).

3.2.7. Biyokimyasal analiz

Serum örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) cihazı ile değerlendirilmiştir. Serum CRP düzeyi ELISA (Human CRP ELISA Kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd) kiti ile ölçülmüştür (Ölçüm aralığı: 0,1-6 mg/l, Sensitivite: 0,02 mg/l). Elde edilen optik dansite değerleri lineer regresyon analiziyle serum konsantrasyon değerlerine çevrilmiştir. Serum IL-6 düzeyi ELISA (Human IL-6 ELISA Kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd) kiti ile

ölçülmüştür (Ölçüm aralığı: 3-600 ng/l, Sensitivite: 2,112 ng/l). Elde edilen optik dansite değerleri lineer regresyon analiziyle serum konsantrasyon değerlerine çevrilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Kategorik verilere göre gruplar arasında fark olup olmadığı ki-kare (χ^2) testi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sürekli verilerin dağılımının normal olup olmadığı Shapiro-Wilk testi, çarpıklık değeri, q-q plot grafiği ve boxplot grafiği kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli verilerin dağılımının normal olmadığı durumlarda logaritmik, karekök ve resiprokal gibi veri transformasyonu işlemleri uygulandıktan sonra parametrik testler yapılmıştır. Sürekli veriler için grupların karşılaştırmaları One-Way ANOVA testi ile yapılmış, eş değişken kullanılması durumunda MANCOVA testi kullanılmıştır. MANOVA testinde farklılık bulunması durumunda, farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için varyasyonlar homojen olduğu için post-hoc Tukey HSD testi uygulanmıştır. MANCOVA testinde farklılık bulunması durumunda, farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-hoc Bonferroni testi uygulanmıştır. Eş değişkenlerin seçiminde korelasyonlara ve gruplar arasında farklılık olup olmamasına göre karar verilmiştir. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta, hasta yakını ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri

Gruplar arasında yaş ve eğitim süreleri açısından fark tespit edilmiştir (Tablo 1). Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları hasta yakını grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$). Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında ise yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p = 0,844$). Hasta grubunun eğitim süresi hasta yakını grubundan ($p < 0,001$), sağlıklı kontrol grubunun eğitim süresi ise hasta ve hasta yakını grubundan yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$). Grupların medeni durum ve meslek dağılımları Tablo 1’de sunulmuştur, dağılımlar istatistiksel karşılaştırma yapmaya uygun olmadığından analiz edilmemiştir.

Hasta, hasta yakını ve kontroller arasında cinsiyet dağılımı, sigara kullanım oranları, sigara kullanım süresi ve günlük tüketilen sigara miktarı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta, hasta yakını ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri

		Hasta (n=30)	Hasta yakını (n=30)	Kontrol (n=30)	Üç grup karşılaştırması
Yaş (ort±ss)		28,83±7,82 ^a	45,13±13,02	28,80±6,03 ^a	F = 83,220 p < 0,001
Cinsiyet n (%)	Kadın	12 (%40)	18 (%60)	12 (%60)	$\chi^2 = 3,214$ $p = 0,200$
	Erkek	18 (%60)	12 (%40)	18 (%40)	
Eğitim süresi (yıl) (ort±ss)		12,80±3,35 ^b	9,86±4,15	16,60±2,51 ^{b, c}	F = 186,309 p < 0,001
Medeni durum n (%)	Evli	4 (%13,3)	23 (%76,7)	12 (%40)	--
	Bekar	23 (%76,7)	4 (%13,3)	18 (%60)	
	Boşanmış/ayrı	3 (%10)	2 (%6,7)	--	
	Dul	--	1 (%3,3)	--	
Meslek n (%)	İşsiz	16 (%53,4)	11 (%36,6)	-	--
	Memur/işçi	10 (%33,3)	8 (%26,7)	20 (%66,7)	
	Ticaret	1 (%3,3)	2 (%6,7)	--	
	Emekli	--	6 (%20)	--	
	Öğrenci	3 (%10)	3 (%10)	10 (%33,3)	
Sigara kullanımı n (%)	Var	12 (%40)	9 (%30)	6 (%20)	$\chi^2 = 2,857$ $p = 0,240$
	Yok	18 (%60)	21 (%70)	24 (%80)	
Sigara kullanım süresi (yıl) (ort±ss)		7,83±4,87 (n=12)	21,22±18,59 (n=9)	11,83±8,40 (n=6)	F = 1,271 p = 0,299
Günlük içilen sigara miktarı (adet) (ort±ss)		19,50±13,99 (n=12)	14,55±6,52 (n=9)	10,50±4,96 (n=6)	F = 1,674 p = 0,209

^a: Hasta yakınına göre düşük^b: Hasta yakınına göre yüksek^c: Hastalarınkinden yüksek

4.2. Hasta grubunun klinik özellikleri

Hastaların klinik özellikleri Tablo 2’de sunulmuştur. Hastaların toplam hastalık süresi ortalama 8,56±6,50 yıl, hastalığın ortalama başlangıç yaşı 20,56±4,56, ortalama tedaviye başlama yaşı ise 21,43±5,23 olarak tespit edilmiştir. Geçirilen toplam epizod sayısı 3,36±2,37, manik epizod sayısı 2,03±1,15 olup; hastaların %70 (n=21)’inde depresif epizod öyküsü bulunmakta ve depresif epizod sayısı ise 2,28±1,73’dir. Hastalardan hipomanik dönemlerle ilgili ayrıntılı bilgi alınamamıştır. Hiçbir hastada hızlı döngülülük saptanmamıştır. Hastaların %93,3’ünde (n=28)

hastaneye yatış öyküsü olup; hastaneye yatış sayısı $2,25 \pm 1,57$, yatışlarda geçen ortalama süre ise $77,42 \pm 75,13$ gün olarak tespit edilmiştir. Hastaların %13,3 (n=4)'ünde EKT öyküsü bulunmaktadır. 2 hastada (%6,7) intihar girişimi öyküsü olup bu hastaların ikisinden de bir kez ilaç içerek intihar girişiminde bulundukları öğrenilmiştir. Hastaların %73,3 (n=22)'ünde hastalığın başlangıcında stresör öyküsü tespit edilmiştir. 10 (%33,3) hastada ailede psikiyatrik hastalık öyküsü mevcut olup bunlardan 6 (%20)'si BB, 1 (%3,3)'i BB ve MDB, 2 (%6,7)'si MDB ve 1 (%3,3)'i şizofrenidir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı ilaç kullanmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar.

Klinik Özellikler ort $\pm$ ss (n) veya n (%)		İlaç Kullanımı n (%)	
Hastalığın başladığı yaş	20,56 $\pm$ 4,56 (30)	DDD	6 (%20)
Hastalık süresi	8,56 $\pm$ 6,50 (30)	DDD+DDD+AP	4 (%13,33)
Tedaviye başlama yaşı	21,43 $\pm$ 5,23 (30)	DDD+AP	11 (%36,66)
Toplam epizod sayısı	3,36 $\pm$ 2,37 (30)	DDD+AP+AP	3 (%10)
Manik epizod sayısı	2,03 $\pm$ 1,15 (30)	DDD+DDD+AP+AP	1 (%3,33)
Depresif epizod sayısı	2,28 $\pm$ 1,73 (21)	DDD+AP+AP+AK+BB	1 (%3,33)
Hipomanik epizod sayısı	--	DDD+DDD+AP+BB	1 (%3,33)
Hızlı döngülülük	--	AP	2 (%6,66)
Hastaneye yatış sayısı	2,25 $\pm$ 1,57 (28)	AP+AP+BB	1 (%3,33)
Yatışlarda geçen süre (gün)	77,42 $\pm$ 75,13 (28)		
EKT öyküsü	4 (%13,3)		
İntihar girişimi öyküsü	2 (%6,7)		
Hastalığın başlangıcında stresör	22 (%73,3)		
Ailede psikiyatrik hastalık	10 (%33,3)		

EKT: Elektrokonvülsif terapi, DDD: Duygudurum düzenleyici, AP: Antipsikotik, AK: Antikolinerjik, BB: Beta blokör

4.3. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun serum IL-6 ve CRP düzeylerinin karşılaştırması

Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun serum IL-6 düzeyleri karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 3). Post-hoc analizlerde, hasta grubunun serum IL-6 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p = 0,025$). Hasta ile hasta yakını grubunun ve hasta yakını ile kontrol grubunun karşılaştırmasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p = 0,129$, $p = 0,759$).

Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun serum CRP düzeyleri karşılaştırmasında fark tespit edilmiştir (Tablo 3). Post-hoc analizlerde, hasta grubunun serum CRP düzeyi hem hasta yakını hem de kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,015$, $p = 0,023$). Hasta yakını ile kontrol grubunun karşılaştırmasında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p = 0,987$).

Tablo 3. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun serum IL-6 ve CRP düzeylerinin karşılaştırması.

	Hasta (n=30)	Hasta yakını (n=30)	Kontrol (n=30)	Üç grup karşılaştırması
IL-6 (ng/l) (ort±ss)	239,25 ±113,62 ^a	184,23 ±113,02	164,33 ±99,11	$F = 3,817$ $p = 0,026$
CRP (mg/l) (ort±ss)	2,21 ±1,18 ^{a, b}	1,40 ±1,05	1,45 ±1,07	$F = 5,110$ $p = 0,008$

^a: Kontrollerinkinden yüksek

^b: Hasta yakınınkinden yüksek

4.4. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun psikometrik test puanlarının karşılaştırması

YMRS puanları ortalaması hasta grubunda 0,33; hasta yakınlarında 0,00 ve sağlıklı kontrollerde 0,00 olarak bulunmuş, dolayısıyla sadece deneklerde manik belirtiler olmadığını göstermek açısından kullanılmıştır. HAM-D puanları ortalaması hasta grubunda 1,26; hasta yakınlarında 0,40 ve sağlıklı kontrollerde 0,80 olarak bulunmuş, dolayısıyla sadece deneklerde depresyon olmadığını göstermek açısından kullanılmıştır.

Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun eğitim süresi ve yaşa göre düzeltilmiş BIS-11 test puanlarının karşılaştırması Tablo 4'te sunulmuştur. Plan yapmama ve motor dürtüsellik alt puanlarında üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Dikkat dürtüsellliği alt puanı hasta ve hasta yakını grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla $p = 0,010$, $p = 0,020$). Hasta ve hasta yakını grubunun karşılaştırmasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p = 0,695$). Toplam test puanının karşılaştırmasında ise hasta grubunun test puanı kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır ($p = 0,011$). Hasta-hasta yakını ve hasta yakını-kontrol gruplarının karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 1,000$, $p = 0,135$).

Tablo 4. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 test puanlarının karşılaştırması

	Hasta (n=30)	Hasta yakını (n=30)	Kontrol (n=30)	Üç grup karşılaştırması
Plan yapmama	24,10±5,08	21,83±3,52	21,66±2,75	$F = 1,783$ $p = 0,174$
Dikkat dürtüselligi	15,33±4,90 ^a	12,53±3,52 ^a	13,20±2,95	$F = 5,002$ $p = 0,009$
Motor dürtüsellik	18,76±4,95	16,90±2,50	17,56±2,55	$F = 2,235$ $p = 0,113$
Toplam	58,20±11,98 ^a	51,26±7,43	52,43±5,96	$F = 4,479$ $p = 0,014$

^a: Kontrollerinkinden yüksek

Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun eğitim süresi ve yaşa göre düzeltilmiş BPAQ test puanlarının karşılaştırması Tablo 5'te sunulmuştur. Öfke alt puanlarında üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fiziksel agresyon alt puanı hasta ve hasta yakını grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,014$). Hasta ve hasta yakını grubunun karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 1,000$). Sözel agresyon alt puanının karşılaştırmasında hasta yakını grubunun test puanı kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır ($p = 0,011$). Hasta-hasta yakını ve hasta-kontrol gruplarının karşılaştırmasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p = 0,073$, $p = 0,113$). Düşmanlık alt puanının karşılaştırmasında hasta grubunun test puanı kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır ($p = 0,027$). Hasta-hasta yakını ve hasta yakını-kontrol gruplarının karşılaştırmasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p = 1,000$, $p = 0,207$). Toplam test puanlarının karşılaştırmasında hasta ve hasta yakını grubunun test puanları kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,006$, $p = 0,024$). Hasta ve hasta yakını grubunun karşılaştırmasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p = 1,000$).

Tablo 5. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun Buss-Perry Agresyon Ölçeği test puanlarının karşılaştırması

	Hasta (n=30)	Hasta yakını (n=30)	Kontrol (n=30)	Üç grup karşılaştırması
Fiziksel agresyon	6,06±6,49 ^a	3,26±3,19 ^a	5,00±4,30	F = 7,074 p = 0,001
Sözel agresyon	5,93±3,75	5,83±3,34 ^a	7,46±3,84	F = 4,478 p = 0,014
Öfke	7,33±5,45	5,40±3,71	7,16±4,69	F = 1,624 p = 0,203
Düşmanlık	8,53±5,46 ^a	5,46±4,29	8,00±5,53	F = 3,571 p = 0,032
Toplam	27,86±18,20 ^a	19,96±11,68 ^a	27,63±14,95	F = 5,360^a p = 0,006

^a: Kontrollerinkinden yüksek

4.5. Hasta Grubunda Korelasyon İncelemeleri

Klinik özellikler ile CRP ve IL-6 ilişkisi incelendiğinde; IL-6 ile hastalığın başlangıç yaşı ($r = -0,484$, $p = 0,007$) ve tedaviye başlama yaşı ($r = -0,375$, $p = 0,041$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. CRP düzeyi ile hastaneye son yatış tarihinden itibaren geçen süre ($r = -0,441$, $p = 0,019$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Diğer klinik özellikler ile CRP ve IL-6 arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Klinik özellikler ile psikometrik testlerin ilişkisi incelendiğinde; eğitim süresi ile BPAQ fiziksel agresyon ($r = 0,567$, $p = 0,001$), sözel agresyon ($r = 0,562$, $p = 0,001$), öfke ($r = 0,405$, $p = 0,027$) ve toplam puanları ($r = 0,530$, $p = 0,003$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Geçirilen toplam epizod sayısı ile BPAQ fiziksel agresyon ($r = 0,397$, $p = 0,030$) ve BIS-11 dikkat dürtüsellliği ($r = 0,361$, $p = 0,050$) alt puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Geçirilen toplam manik epizod sayısı ile BPAQ fiziksel agresyon ($r = 0,461$, $p = 0,010$), BIS-11 dikkat dürtüsellliği ($r = 0,452$, $p = 0,012$) ve BIS-11 toplam test puanı ($r = 0,363$, $p = 0,049$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Diğer klinik özellikler ile psikometrik test puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

CRP ve IL-6 ile psikometrik test puanları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunda IL-6 ve CRP'nin psikometrik test puanları ile ilişkisi

	IL-6	CRP
BPAQ		
Fiziksel agresyon	$r = 0,079$ $p = 0,679$	$r = 0,140$ $p = 0,461$
Sözel agresyon	$r = 0,009$ $p = 0,964$	$r = 0,057$ $p = 0,764$
Öfke	$r = -0,074$ $p = 0,697$	$r = -0,072$ $p = 0,705$
Düşmanlık	$r = -0,060$ $p = 0,753$	$r = -0,122$ $p = 0,522$
Toplam	$r = -0,028$ $p = 0,883$	$r = -0,020$ $p = 0,917$
BIS-11		
Plan yapmama	$r = 0,149$ $p = 0,431$	$r = -0,054$ $p = 0,778$
Dikkat dürtüsellliği	$r = -0,209$ $p = 0,267$	$r = -0,238$ $p = 0,205$
Motor dürtüsellik	$r = -0,131$ $p = 0,491$	$r = -0,273$ $p = 0,144$
Toplam	$r = -0,088$ $p = 0,643$	$r = -0,237$ $p = 0,208$

4.6. Hasta Yakını Grubunda Korelasyon İncelemeleri

Klinik özellikler ile psikometrik testlerin ilişkisi incelendiğinde; eğitim süresi ile BPAQ fiziksel agresyon ($r = 0,629$, $p < 0,001$), sözel agresyon ($r = 0,455$, $p = 0,012$), düşmanlık ($r = 0,466$, $p = 0,009$) ve toplam puanları ($r = 0,536$, $p = 0,002$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Eğitim süresi ile ayrıca BIS-11 dikkat dürtüsellliği alt puanı ($r = 0,381$, $p = 0,038$) ve toplam puanı ($r = 0,385$, $p = 0,036$) arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Yaş ile BIS-11 dikkat dürtüsellliği ($r = -0,510$, $p = 0,004$) ve BIS-11 toplam test puanı ($r = -0,382$, $p = 0,037$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

IL-6 ile BIS-11 plan yapmama alt puanı ($r = -0,435$, $p = 0,016$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. IL-6 ve CRP ile diğer psikometrik test puanları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta yakını grubunda IL-6 ve CRP'nin psikometrik test puanları ile ilişkisi

	IL-6	CRP
BPAQ		
Fiziksel agresyon	$r = 0,108 \quad p = 0,570$	$r = 0,047 \quad p = 0,805$
Sözel agresyon	$r = -0,029 \quad p = 0,880$	$r = -0,172 \quad p = 0,362$
Öfke	$r = 0,016 \quad p = 0,932$	$r = -0,086 \quad p = 0,650$
Düşmanlık	$r = -0,091 \quad p = 0,634$	$r = -0,114 \quad p = 0,549$
Toplam	$r = 0,002 \quad p = 0,990$	$r = -0,147 \quad p = 0,440$
BIS-11		
Plan yapmama	$r = -0,435 \quad p = 0,016$	$r = -0,152 \quad p = 0,422$
Dikkat dürtüsellliği	$r = 0,118 \quad p = 0,535$	$r = 0,183 \quad p = 0,333$
Motor dürtüsellik	$r = -0,068 \quad p = 0,721$	$r = 0,196 \quad p = 0,300$
Toplam	$r = -0,182 \quad p = 0,335$	$r = 0,080 \quad p = 0,673$

4.7. Kontrol Grubunda Korelasyon İncelemeleri

Klinik özellikler ile psikometrik testlerin ilişkisi incelendiğinde; yaş ile BPAQ düşmanlık alt puanı ($r = -0,377, p = 0,040$), BPAQ toplam puanı ($r = -0,405, p = 0,027$) ve BIS-11 toplam puanı ($r = -0,368, p = 0,045$) arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer klinik özellikler ile psikometrik test puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

IL-6 ve CRP ile psikometrik test puanları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubunda IL-6 ve CRP'nin psikometrik test puanları ile ilişkisi

	IL-6	CRP
BPAQ		
Fiziksel agresyon	$r = 0,077$ $p = 0,688$	$r = -0,070$ $p = 0,713$
Sözel agresyon	$r = 0,092$ $p = 0,629$	$r = -0,055$ $p = 0,773$
Öfke	$r = 0,002$ $p = 0,992$	$r = -0,006$ $p = 0,975$
Düşmanlık	$r = 0,074$ $p = 0,696$	$r = -0,174$ $p = 0,357$
Toplam	$r = 0,069$ $p = 0,717$	$r = -0,128$ $p = 0,501$
BIS-11		
Plan yapmama	$r = 0,229$ $p = 0,223$	$r = 0,161$ $p = 0,397$
Dikkat dürtüsellliği	$r = -0,075$ $p = 0,693$	$r = -0,209$ $p = 0,269$
Motor dürtüsellik	$r = -0,110$ $p = 0,562$	$r = -0,171$ $p = 0,367$
Toplam	$r = 0,021$ $p = 0,912$	$r = -0,099$ $p = 0,603$

4.8. Önemli bulguların özeti

1. Hasta grubunun serum IL-6 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.
2. Hasta grubunun serum CRP düzeyi hem hasta yakını hem de kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.
3. Hasta grubunun BIS-11 toplam test puanı kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır.
4. BIS-11 dikkat dürtüsellliği alt puanı hasta ve hasta yakını grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir.
5. BPAQ toplam ve fiziksel agresyon alt puanları hasta ve hasta yakını grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir.
6. BPAQ sözel agresyon alt puanı hasta yakını grubunda kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır.
7. BPAQ düşmanlık alt puanı hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır.
8. Hasta yakını grubunda BIS-11 plan yapmama alt ölçeği ile IL-6 düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgu haricinde CRP ve IL-6 ile psikometrik test puanları arasında hiçbir grupta anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

5.1. CRP ve IL-6

Bu çalışmanın önemli bulgularından biri, BB tanılı hasta grubunda serum IL-6 düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek ve CRP düzeyinin hasta grubunda hem hasta yakını hem de kontrol grubundan yüksek bulunmasıdır. IL-6 ve CRP kan-beyin bariyerini geçebilmekte; böylece nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin fonksiyonlar, nöral plastisite gibi pek çok mekanizmayı etkilemektedirler. Ayrıca kan-beyin bariyerini geçmeden kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak da zararlı etkilerini gösterebilirler (181, 182). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bağışıklık-inflamatuvar yolaklardaki anormalliklerin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Duygudurum bozuklukları ile immün disfonksiyon arasında çift yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bağışıklık sisteminin aktivasyonu keyifsizlik, anhedoni, anoreksi ve kilo kaybı gibi depresif ataklar sırasında ortaya çıkan hastalık davranışlarına neden olur ve nöroinflamatuvar hastalıklar emosyonel semptomlarla ilişkilidir (125). Öte yandan, duygudurum bozuklukları periferik inflamatuvar disregülasyona neden olmaktadır (125).

BB’de inflamatuvar belirteçlerin artmış olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur. Özellikle epizodlar sırasında inflamatuvar belirteçlerde belirgin artış olmaktadır. Kapczinski ve ark. (2011) BB manik epizod, depresif epizod ve ötimik dönemdeki hastaları, sağlıklı kontrol grubu ve “pozitif” kontrol grubu olarak sepsis tablosundaki hastalarla karşılaştırmış; özellikle atak dönemindeki hastalarda inflamasyonun sepsis

tablosundaki kadar yüksek olabileceğini belirtmişlerdir (183). Uyanık ve ark. (2015) en az bir aydır tedavi almayan ve manik epizod nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda serum inflamatuvar belirteç (TNF- α , INF- γ , IL-6 ve CRP) düzeylerini karşılaştırmış; hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek bulmuş ve tedavi sonrası hastaların inflamatuvar belirteç düzeylerinin belirgin şekilde düştüğünü belirtmişlerdir (121). Pandey ve ark. (2015) benzer şekilde atak nedeniyle (manik ya da depresif) hastaneye yatırılan ve tedavisiz BB tanılı hastalarda IL-1 β , IL-6, TNF- α ve bu sitokinlerin reseptörlerinin mRNA ifadelerini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır (184). Munkholm ve ark. (2015) hızlı döngülü BB hastalarında birçok sitokinin döneme özgü değişikliklerini incelemiş, IL-6 ve IL-18'in yüksek düzeylerinin manik/hipomanik dönemde ötimik ve depresif döneme göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (128).

BB atak dönemlerinde inflamatuvar belirteçlerin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir ancak ötimik dönemde inflamasyon ile ilgili çalışma sonuçları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Birçok çalışmada ötimik dönemde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında IL-6 düzeylerinde belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir (185–187). Başka çalışmalarda ötimik hastalarda IL-6 seviyelerinin BOS'da kontrollere kıyasla azaldığı (188) ve periferik kanda kontrollere kıyasla arttığı (189) şeklinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ghafouri-Fard ve ark. (2019) ise BB ötimik dönem ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında IL-6 da dahil pek çok sitokin düzeyinde cinsiyetler arası fark saptamışlardır. Sitokin düzeyleri erkek hasta grubunda erkek sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek iken, kadın hasta grubu ile kadın kontrol grubu arasında fark bulmamışlardır (190). CRP ise IL-6'nın aksine çalışmaların büyük çoğunluğunda ötimik dönemde kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (182).

Sonuç olarak pek çok çalışma ile BB atak dönemlerinin artmış bir inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen ötimik dönemde yapılan çalışma sonuçları farklılıklar göstermektedir. IL-6 düzeylerinde çalışmaların büyük çoğunluğunda ötimik dönemdeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmaz iken, CRP düzeyleri pek çok çalışmada ötimik hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hem IL-6 hem de CRP düzeyleri ötimik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç BB'nin sadece

ataklar döneminde değil, aynı zamanda iyilik halinde iken de artmış bir inflamasyon ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Bu çalışmanın diğer önemli bulgularından birisi de IL-6 ile hastalığın başlangıç yaşı ve tedaviye başlama yaşı arasında; CRP düzeyi ile ise hastaneye son yatış tarihinden itibaren geçen süre arasında negatif korelasyon saptanmasıdır. Bu bulgudan daha erken başlangıç yaşı ve daha yakın zamanlı atak geçirme öyküsünün daha yüksek inflamasyonla ilişkili olduğu sonucunu çıkarabiliriz. Buna benzer sonuçlar literatürde de mevcuttur. Remlinger-Molenda ve ark. (2012) mani sonrası erken remisyon ve geç remisyon (>6 ay) hastalarında inflamatuvar belirteçleri araştırmışlar; IL-6 düzeylerini erken remisyon döneminde geç remisyon dönemine göre daha yüksek saptamışlardır (191). Grande ve ark. (2014) BB hastalarını erken ve geç evre olarak iki gruba ayırmışlar; bu ayırmada geçirilmiş toplam epizod sayısı, fonksiyonellik ölçeğinde aldıkları puanlar, başlangıç yaşı ve ilk epizoddan itibaren geçen zamanı göz önünde bulundurmuşlardır (131). Erken evre olarak belirlenen gruptaki hastalar daha az epizot, daha iyi fonksiyonellik, daha geç başlangıç yaşı ve daha kısa hastalık süresi; geç evre olarak belirlenen grup ise fonksiyonellikte daha belirgin azalma, daha fazla epizot, erken başlangıç yaşı ve daha uzun hastalık süresi olan hastalardan oluşturulmuştur. Her iki grupta IL-6 düzeyine bakılmış ve geç evre olarak belirlenen grupta, erken evre olarak belirlenen gruba göre IL-6 düzeyi anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (131).

Literatürde BB hastalarının birinci derece yakınlarında da inflamatuvar belirteçlerin arttığını gösteren çalışmaların yanında fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Yakın zamanda yapılan ve 489 BB hastasının ve ebeveynlerinin (314 anne ve 314 baba) değerlendirildiği bir çalışmada hastalar ve annelerinde kontrol grubuna kıyasla yüksek CRP düzeylerinin saptandığı belirtilmiş ancak bu yükseklik hastaların babalarında tespit edilmemiştir (117). Tek bir manik epizod geçirmiş ve sonrasında 6 aydan daha uzun süredir remisyon döneminde olan 28 BB tanılı hasta ile bu hastaların birinci derece akrabalarında ve sağlıklı kontrol grubunda IL-6 düzeylerini değerlendiren bir çalışmada, hasta grubunda diğer iki gruba göre IL-6 düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, diğer iki grup arasında ise fark saptanamamıştır (126). Lizano ve ark. (2019) ise koroid pleksus büyüklüğü ile nöroinflamasyonun ilişkili olduğu hipotezinden yola çıkarak yaptıkları çalışmalarında, koroid pleksus hacimlerini BB ve şizofreni hastalarında birinci derece yakınlarına kıyasla, hasta

yakınlarında da sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada koroid pleksus hacimleri ile periferik IL-6 düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (192). Bu çalışmada ise hasta ile hasta yakını grubunun ve hasta yakını ile kontrol grubunun serum IL-6 düzeylerinin karşılaştırmasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hasta grubunun serum CRP düzeyi hem hasta yakını hem de kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hasta yakını ile kontrol grubunun karşılaştırmasında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Özetle literatürde BB tanılı hastaların birinci derece yakınlarında inflamasyonun araştırıldığı çok fazla çalışma olmamakla birlikte, mevcut çalışma sonuçları arasında da farklılıklar bulunmaktadır. Bu konuda daha geniş örneklemlerle daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5.2. İmpulsivite ve Agresyon

Bu çalışmanın önemli bulgularından başka birisi de eğitim ve yaşa göre düzeltilmiş BIS-11 dikkat dürtüsellik alt ölçeği ve toplam test puanlarının hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmasıdır. Dürtüsellik iki bileşeni vardır; yapısal ve duruma bağlı dürtüsellik. Yapısal dürtüsellik, hastalığın farklı evrelerinde sabit kalan ve genellikle genetik olan bileşen iken duruma bağlı (durumsal) dürtüsellik ise hastalığın durumuna göre değişen bileşendir (136). BB’de atak dönemlerinde durumsal dürtüsellik artışı olur, özellikle mani tanısında önemli bir yeri vardır (142). Depresif epizodlarda artmış durumsal dürtüsellik intihar riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (147). BB’nin her üç döneminde de yüksek bulunan yapısal dürtüsellik ise hastalığın kronikleşmesine, madde kullanımına ve işlevsellikte bozulmaya neden olabilmektedir (144).

Ötimik dönemde dürtüsellik artmış olduğunu belirten pek çok çalışma vardır. Swann ve ark. (2003) ötimik dönemdeki hastalarda BIS-11 testinin hem toplam test puanının hem de her üç alt test puanının kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Peluso ve ark. (2007) da benzer sonucu elde etmiştir (143). Rote ve ark. (2018) bu çalışmaya benzer şekilde ötimik dönemdeki hastalarda kontrol grubuna kıyasla BIS-11 dikkatsizlik alt ölçeği ve toplam test puanlarını hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulmuştur (193). BB ötimik dönemdeki 385 hasta ve sağlıklı 185 kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalarda BIS-11 toplam ve tüm alt test puanları sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek

bulunmuş ve hastaların impulsivite puanları ile intihar girişimi öyküsü, yaşam boyu alkol/kannabis kötüye kullanımı, hızlı döngülülük ve karma epizod sayıları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (145). BB ötimik dönemdeki 20 hasta ile sağlıklı 20 kontrolün karşılaştırıldığı bir fMRI çalışmasında, riskli karar verme davranışı ve impulsivite toplam test puanı ile ödül sisteminin prefrontal düzenlenmesindeki disregülasyon arasında pozitif ilişki bulunmuştur (146). Bu çalışmada da literatür ile benzer şekilde ötimik dönemde BB hastalarının impulsivite puanları sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur.

Çalışmanın diğer önemli bir sonucu geçirilen toplam epizod sayısı ile BIS-11 dikkat dürtüsellliği alt puanı; geçirilen toplam manik epizod sayısı ile BIS-11 dikkat dürtüsellliği alt puanı ve BIS-11 toplam test puanı arasında pozitif korelasyon saptanmasıdır. Literatürde bu konuda farklı sonuçlar mevcuttur. Ekinci ve ark. (2011) BB tanılı hasta grubunda geçirilen toplam epizod sayısı ile BIS-11 toplam ve alt grup test puanları arasında fark saptamayıp, depresif atakları predominant olan hastalarda BIS-11 hem toplam hem de tüm alt grup puanlarını anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır (194). Jiménez ve ark. (2016) ise BB tanılı intihar düşüncesi ve öyküsü olan hasta grubunda non-suisidal hasta grubuna göre hem manik hem de depresif epizod sayısını daha yüksek saptamışlardır (195). Özetle geçirilen epizod sayısı arttıkça hastalarda impulsivitenin arttığı söylenebilmekle birlikte, literatürde bu konuda farklı sonuçlar bulunmakta ve daha geniş örneklemlerle daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın diğer bir bulgusu ise BPAQ fiziksel agresyon, düşmanlık alt puanları ve toplam test puanının hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmesidir. Literatürde BB tanılı hastaların yaşam boyu agresyon düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu gösteren pek çok çalışma (160–162) olup, çalışmamızın sonucu literatürle uyumludur. BB tanılı hastalarda ömür boyu devam edebilecek bir klinik tablo olan agresyon; suça karışma, intihar girişimleri, madde ve alkol kullanımı gibi sonuçlara yol açabilmektedir. İmpulsivite ve agresyonun depresyon ve mani dönemlerinin dışında da yüksek çıkması, bozukluğun etiyopatogenezinde merkezi rol oynadığı savını desteklemektedir. Bu özellikler BB'nin izlenmesinde, hatta epizodların ortaya çıkmasının engellenmesinde yararlı olabilecek özellikler olabilir.

Bu çalışmada hasta grubunda geçirilen toplam epizod sayısı ve manik epizod sayısı ile BPAQ fiziksel agresyon test puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Belete ve ark. (2016) da bu çalışmaya benzer şekilde iki ya da daha fazla epizod geçiren hastalarda, bir epizod geçirme öyküsü olan hastalara göre agresyon düzeyinin iki kat yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (161). Sierra ve ark. (2011) ise remisyon dönemindeki BB tanılı hastalarda agresyon düzeylerini incelemiş ve depresif epizodlar ile agresyon skorları arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (6).

Bu çalışmada hasta ve hasta yakını gruplarında eğitim düzeyi ile BPAQ toplam test puanı ve pek çok alt test puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Belete ve ark. (2016) ile Garino ve ark. (2008)'nin çalışmalarında BB hastalarında eğitim düzeyi ile agresyon arasında negatif korelasyon saptanmış olup (161, 196) literatürde bu çalışmadakine benzer bir sonuca rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın önemli bulgularından biri, hasta yakını grubunda BIS-11 dikkat dürtüsellliği, BPAQ fiziksel agresyon, sözel agresyon ve toplam test puanlarının sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmasıdır. BB tanılı hastaların birinci derece yakınlarında impulsivite ve agresyonun sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu sonucuna ulaşan pek çok çalışma yapılmıştır (9, 10, 172, 173). Literatürde bu sonuçlardan yola çıkarak impulsivite ve agresyonun BB için endofenotip olabileceğine dair görüşler mevcuttur. Bu çalışmada da literatürle benzer sonuçlar elde edilmiş olup, bulgular impulsivite ve agresyonun BB için endofenotip olabileceğine dair hipotezi desteklemektedir.

5.3. İnflamasyon ile İmpulsivite-Agresyon İlişkisi

Literatürde BB'de sıklıkla görülen impulsivite ve agresyon ile inflamasyon ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu çalışmada hem BB hastalarında hem de hastaların birinci derece yakınlarında inflamasyon ile impulsivite-agresyon ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

İnflamasyon ile impulsivite ve agresyon ilişkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Isung ve ark. (2014), intihar girişimi nedeniyle hospitalize edilen hastalarda, plazma IL-6 düzeylerinin hastalarda sağlıklı kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu, ayrıca daha ciddi intihar girişiminde bulunmuş olan hastalarda diğer hastalara göre IL-6'nın anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir

(152). Lityumun intihar davranışları, impulsivite ve agresyonu azalttığı ve bunun glikojen-sentetaz kinaz-3 (GSK-3) inhibisyonuna bağlı antiinflamatuvar etkisi sonucu olabileceği düşünülmektedir (16). Sağlıklı 5.652 kişinin dahil edildiği bir çalışmada; katılımcıların 3 yıl arayla beyaz küre (WBC) değerlerine bakılmış ve impulsivite skorları ile WBC değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, kronik inflamasyonun dürtüselliğin patogenezinde rol alıyor olabileceği öne sürülmüştür (153). MacDowell ve ark. (2020) sınırda kişilik bozukluğu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada; inflamatuvar ajanlarda artış, antioksidan enzimlerde düşüş ve inflamatuvar bir ajan olan NFκB ile impulsivite skorları arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptamışlardır (155). Coccaro ve ark. (2016) kişilik bozukluğu tanısı bulunan hastalarda hem serum hem de BOS CRP düzeyleri ile agresyon ilişkisine bakmışlar ve BOS CRP düzeyi ile agresyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlar; serum CRP düzeyi ile agresyon arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır (12). Hayvan çalışmaları ile de inflamasyon ile impulsivite ve agresyon ilişkisi gösterilmiştir (154, 169–171).

Son zamanlarda artmış inflamatuvar yanıtın BB’de görülen pek çok belirtinin sebebi olabileceği yönünde çalışma sonuçları mevcuttur. Romatoid artrit tanısı bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada, uyku bozukluğu bulunan hastaların IL-6 reseptör antagonisti olan Tocilizumab verilmesi sonrası uyku bozukluklarında belirgin düzelme olduğu saptanmıştır (197). Bu çalışmadan yola çıkılarak yapılan bir çalışmada, BB tanılı ötimik dönemdeki hastalarda azalmış uyku kalitesi, artmış IL-6 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (198). BB hastalarında sıklıkla görülen kognitif bozuklukların da artmış inflamasyona bağlı olduğunu belirten pek çok çalışma vardır (120, 199, 200). Ayrıca inflamatuvar süreçlerdeki disregülasyonun BB’de sıklıkla görülen tıbbi komorbiditelere (ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet ve obezite) neden olabileceği düşünülmektedir (106).

Bu çalışmada hasta, hasta yakını ve sağlıklı kontrol grubunun hiçbirinde IL-6 ve CRP ile BIS-11 ve BPAQ test puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Literatürde bu konuda daha önceden yapılmış bir çalışma olmayıp daha fazla çalışma ile konunun aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

5.4. Çalışmanın kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya ilaç kullanmayan ötimik dönemdeki hastaları dahil etmek mümkün olmamıştır. Çalışmaya alındığında hastaların ilaç kullanıyor olması psikotropoların inflamasyon düzeyini ve impulsivite ile agresyonu doğru şekilde değerlendirmemizi engellemiş olabilir. Bir başka kısıtlılık ise inflamatuvar göstergelerin serum ölçümelerini kullanmış olmamızdır. Nöroinflamasyona bağlı işlev bozukluğunun SSS'deki olası biyokimyasal sonuçlarını sadece periferik ölçümlerin ne ölçüde yansıtacağı tam olarak aydınlatılmış değildir. BOS ile serumda inflamatuvar belirteçlerin eş zamanlı bakılması konunun aydınlatılmasında daha değerli olacaktır.



6. SONUÇ

Bu çalışmada i) BB ötimik dönemindeki hastalarda, bunların birinci derece yakınlarında ve sağlıklı kontrollerde inflamasyon, dürtüsellik ve agresyon düzeyleri açısından farklılıklar olup olmadığını ve ii) bu gruplar içinde impulsivite ve agresyon ile inflamasyon göstergeleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırılmıştır. BB tanılı hastalarda ataklar döneminde inflamasyonda artış olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada ise ötimik dönemde de artmış bir inflamasyon tespit edilmiştir. Bu bulgu inflamasyonun hastalığın etyopatogenezinde rol oynayabileceği savını desteklemektedir. Daha erken başlangıç yaşı ve daha yakın zamanlı atak geçirme öyküsünün daha yüksek inflamasyonla ilişkili bulunması ise inflamasyonun hastaların kliniği ve tedaviye cevabı gibi konularda fikir verebileceğini düşündürmektedir.

BB'de atakların artmış bir impulsivite ve agresyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde ötimik dönemde de impulsivite ve agresyon skorları yüksek bulunmuştur. Bu durum hastalığın kronikleşmesine, madde kullanımına, intihar girişimlerine, suça karışma ve işlevsellikte azalmaya neden olabilmektedir. Hastaların birinci derece yakınlarında da impulsivite ve agresyonun yüksek bulunması ise BB için bunların endofenotip olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Bu çalışmada ötimik BB hastaları ve birinci derece yakınlarında impulsivite ve agresyon ile inflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmamıştır. Hastaların

Çalışmaya dahil edildiklerinde tedavi alıyor olmaları, pek çok psikotropun inflamasyon üzerine olan etkileri nedeniyle karıştırıcı bir faktör olarak etki etmiş olabilir. Benzer çalışmaların daha geniş örneklemelerde, tedavisiz şekilde tekrarlanmasının konuyla ilişkili daha çok bilgi sağlayıcı olacağı düşünülmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord* 2016;18:440–50.
2. Tohen M, Frank E, Bowden C, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009;11(5):453-473.
3. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001;158:1783–93.
4. Henna E, Hatch JP, Nicoletti M, Swann AC, Zunta-Soares G, Soares JC. Is impulsivity a common trait in bipolar and unipolar disorders? *Bipolar Disord* 2013;15:223–7.
5. Bilgin H, Ozcan NK. Psikiyatri servislerinde agresyon. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi - Journal of Psychiatric Nursing* 2012;3:42–7.
6. Sierra P, Livianos L, Peris L, Rojo L. Impulsivity, sensation seeking and aggressiveness in patients with bipolar I and II disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2011;4:195–204.
7. Seroczynski AD, Bergeman CS, Coccaro EF. Etiology of the impulsivity/aggression relationship: Genes or environment? *Psychiatry Res* 1999;86:41–57.
8. Coccaro EF, Bergeman CS, McClearn GE. Heritability of irritable impulsiveness: A study of twins reared together and apart. *Psychiatry Res* 1993;48:229–42.
9. Farchione TR, Birmaher B, Axelson D, et al. Aggression, hostility, and irritability in children at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:496–503.
10. Sanches M, Scott-Gurnell K, Patel A, et al. Impulsivity in children and adolescents with mood disorders and unaffected offspring of bipolar parents. *Compr Psychiatry* 2014;55:1337–41.
11. Bai Y-M, Su T-P, Li C-T, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar Disord* 2015;17:269–77.

12. Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Cerebrospinal fluid and plasma C-Reactive Protein and aggression in personality disordered subjects: A pilot study. *J Neural Transm* 2016;122:321–6.
13. Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans. *JAMA Psychiatry* 2014;71:158–65.
14. Cáceda R, Griffin WST, Delgado PL. A probe in the connection between inflammation, cognition and suicide. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2018;32:482–8.
15. Ekinici O, Ekinici A. The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: A specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nord J Psychiatry* 2017;71:574–80.
16. Beurel E, Jope RS. Inflammation and lithium: Clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Transl Psychiatry* 2014;4:1-7.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 2013.
18. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001;67:3–19.
19. Glovinsky I. A brief history of childhood-onset bipolar disorder through 1980. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2002;11:443–60.
20. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:445–57.
21. Yeloğlu ÇH. An important mental health problem: ‘Bipolar disorder’. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2017;8:41–54.
22. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:251–69.
23. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, ve ark. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. *Türk Psikiyatri Derg* 2012;23:149–60.
24. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:241–51.

25. Judda LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003;73:123–31.
26. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543–52.
27. Gultekin KB, Kesebir S, Tamam L. Bipolar disorder in Turkey: A review. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2014;6:199–209.
28. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:595–620.
29. Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J Clin Psychiatry* 2014;75:323–331.
30. Arısoy Ö, Oral ET. Bipolar bozuklukla ilgili genetik araştırmalar: Bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Derg* 2009;20:282–93.
31. Baytunca MB, Aydın R, Erermiş S. Genetic basis of bipolar disorder. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1:49–53.
32. Rice J, Reich T, Andreasen NC, et al. The familial transmission of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:441–7.
33. Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Coryell W, Grove WM, Reich T. Familial rates of affective disorder: A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:461–9.
34. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet* 2013;381:1654–62.
35. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1977;130:330–51.
36. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic—depressive illness. *Nature* 1977;268:327–9.
37. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:923–9.
38. Baron M, Risch N, Hamburger R, et al. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987;326:289–92.

39. Kelsoe JR, Ginns EL, Egeland JA, et al. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature* 1989;342:238–43.
40. Oswald P, Souery D, Mendlewicz J. Molecular genetics of affective disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:155–69.
41. Hayden EP, Nurnberger Jr JI. Molecular genetics of bipolar disorder. *Genes, Brain and Behaviour* 2006;5:85–95.
42. McInnis MG, Dick DM, Willour VL, et al. Genome-wide scan and conditional analysis in bipolar disorder: Evidence for genomic interaction in the national institute of mental health genetics initiative bipolar pedigrees. *Biol Psychiatry* 2003;54:1265–73.
43. Antkiewicz-Michaluk L, Wąsik A, Możdżeń E, Romańska I, Michaluk J. Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: Behavioral and neurochemical studies in the rat. *Neurotox Res* 2014;26:85–98.
44. van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, et al. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *Eur J Pharmacol* 2015;753:114–26.
45. Cao S-x, Zhang Y, Hu X-y, et al. ErbB4 deletion in noradrenergic neurons in the locus coeruleus induces mania-like behavior via elevated catecholamines. *Elife* 2018;7:1–25.
46. Akdemir D. Bipolar affektif bozukluğun nörobiyolojisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2002;9:110–7.
47. Mahmood T, Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;66:1–11.
48. 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 (Berl)* 2016;232:3455–67.
49. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry* 2017;22:666–79.

50. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:327–42.
51. Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: Review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:105–11.
52. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res* 2011;2011:306367.
53. Bocchetta A, Traccis F, Mosca E, Serra A, Tamburini G, Loviselli A. Bipolar disorder and antithyroid antibodies: Review and case series. *Int J Bipolar Disord* 2016;4:1–18.
54. Kara K, Verim S, Akarsu S. Bipolar bozuklukta nörogörüntüleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2013;5:1–14.
55. Houenou J, Frommberger J, Carde S, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 2011;132:344–55.
56. Duarte JA, Massuda R, Goi PD, et al. White matter volume is decreased in bipolar disorder at early and late stages. *Trends Psychiatry Psychother* 2018;40:277–84.
57. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *The Lancet* 2014;384:1789–99.
58. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry* 2013;70:677–85.
59. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71:6–17.
60. Morsellia PL, Elgie R. GAMIAN-Europe/BEAM survey I – global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:265–78.
61. Christopher PP, McCabe PJ, Fisher WH. Prevalance of involvement in the criminal justice system during severe mania and associated symptomatology. *Psychiatr Serv* 2012;63:33–9.

62. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530–7.
63. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet* 2015;6736:1–12.
64. Malhi GS, Byrow Y, Outhred T, Fritz K. Exclusion of overlapping symptoms in DSM-5 mixed features specifier: Heuristic diagnostic and treatment implications. *CNS Spectr* 2016:1–8.
65. Buoli M, Serati M, Altamura AC. Biological aspects and candidate biomarkers for rapid-cycling in bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Res* 2017;258:565–75.
66. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, Lafer B, Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder – diagnostic concepts. *Bipolar Disord* 2008;10:153–62.
67. Goldberg JF. Differential diagnosis of bipolar disorder. *CNS Spectr* 2010;15:4–7.
68. Broder MS, Greene M, Chang E, et al. Health care resource use, costs and diagnosis patterns in patients with schizophrenia and bipolar disorder: Real-world evidence from US claims databases. *Clin Ther* 2018;40:1670–82.
69. Belli H, Ural C, Akbudak M. “Borderline” kişilik bozukluğu: Duygudurum dengeleyicilerinin tedavideki yeri. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2013;26:72–9.
70. Orhan A, Abalı O. Bipolar disorder from childhood to adolescence: A review about diagnostic difficulties and comorbidities. *Journal of Mood Disorders* 2011;1:126–35.
71. Dunner DL. Differential diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:7–12.
72. Onur E, Yalinay PD. Frontotemporal dementia and psychiatric symptoms. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2011;24:228–38.
73. Gold AK, Otto MW, Deckersbach T, Sylvia LG, Nierenberg AA, Kinrys G. Substance use comorbidity in bipolar disorder: A qualitative review of treatment strategies and outcomes. *Am J Addict* 2018;27:188–201.

74. Karaahmet E, Konuk N, Dalkilic A, et al. The comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in bipolar disorder patients. *Compr Psychiatry* 2013;54:549–55.
75. Power MJ. Psychological approaches to bipolar disorders: A theoretical critique. *Clin Psychol Rev* 2005;25:1101–22.
76. Işık E. İki uçlu bozuklukta psikofarmakolojik tedavinin gerekçeleri, genel tedavi ilkeleri ve uygulama biçimleri. *Journal of Mood Disorders* 2013;3:23–5.
77. Krüger S, Young LT, Braunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005;7:205–15.
78. Altamura AC, Buoli M, Caldiroli A, et al. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *J Affect Disord* 2015;182:70–5.
79. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Suicide in bipolar disorder: A review. *Psychiatr Danub* 2014;26:108–14.
80. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163:217–24.
81. Bauer MS, Kirk GF, Gavin C, Williford WO. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord* 2001;65:231–41.
82. Göğcegöz I, Karamustafahoğlu KO. Depresyon ve bipolar bozukluğun farmakolojik tedavisi. *Türkiye Klinikleri* 2019:42–7.
83. Dubovsky SL. Mania. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21:737–55.
84. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:999–1029.
85. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: Effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:359–71.
86. Özalp E, Karşlıoğlu EH. Tedaviye dirençli bipolar bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2015;7:401–18.
87. Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: Maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000;48:573–81.

88. Eryılmaz G. Duygudurum bozukluğunun tedavisinde psikoterapi. Türkiye Klinikleri 2019;48–54.
89. Çakir S, Özerdem A. İki uçlu bozuklukta psikoterapötik ve psikososyal sağaltımlar: Sistematik bir gözden geçirme. Turk Psikiyatri Derg 2010;21:143–54.
90. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature 2008;454:428–35.
91. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg 2006;16:143–52.
92. Şentürk N. Kütanöz inflamasyon. Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi 2013;47:28–36.
93. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of the inflammatory response. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2004;18:385–405.
94. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340:448–54.
95. Hacimustafaoğlu M. Akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı, CRP). J Pediatr Inf 2017;11:53–5.
96. Clyne B, Olshaker JS. The c-reactive protein. J Emerg Med 1999;17:1019–25.
97. Lelubre C, Anselin S, Boudjeltia KZ, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of c-reactive protein concentrations in critically ill patients. Biomed Res Int 2013;2013:1–11.
98. Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. Journal of Medical Updates 2012;2:31–42.
99. Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafalıoğlu N. Bipolar disorder and inflammation. Journal of Mood Disorders 2017;7:54–64.
100. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. The Lancet 2001;357:1777–89.
101. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2018;3:36–45.
102. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. Arthritis Res Ther 2006;8:1–6.
103. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. Int J Biol Sci 2012;8:1254–66.

104. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: A key role for activated microglia and circulating monocytes. *J Leukoc Biol* 2012;92:959–75.
105. Sozeri Varma G. Neuroinflammatory hypothesis in major depressive disorder. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2014;6:1–9.
106. Grande CD, Galli L, Schiavi E, Dell’Osso L, Bruschi F. Is toxoplasma gondii a trigger of bipolar disorder? *Pathogens* 2017;6:1–20.
107. Muneer A. Bipolar disorder: Role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig* 2016;13:18–33.
108. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: A nationwide study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:812–20.
109. Pearce BD, Kruszon-Moran D, Jones JL. The relationship between *Toxoplasma gondii* infection and mood disorders in the NHANES III. *Biol Psychiatry* 2012;72:290–5.
110. Charoenngam N, Ponvilawan B, Ungprasert P. Patients with rheumatoid arthritis have a higher risk of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2019;282:1–7.
111. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry* 2010;15:384–92.
112. Acharjee S, Branton WG, Vivithanaporn P, et al. HIV-1 Nef expression in microglia disrupts dopaminergic and immune functions with associated mania-like behaviors. *Brain Behav Immun* 2014;40:74–84.
113. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2015;228:1–3.
114. Chrysanthou-Piterou M, Havaki S, Alevizos V, Papadimitriou GN. Chromatin ultrastructural abnormalities in leukocytes, as peripheral markers of bipolar patients. *Ultrastruct Pathol* 2009;33:197–208.
115. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry* 2016;66:87–95.

116. Şahin ŞK, Yaşamalı C, Özyürek MB, et al. The effect of electroconvulsive therapy on subclinical inflammation in bipolar disorders. *Journal of Surgery and Medicine* 2019;3:793–5.
117. Avramopoulos D, Pearce BD, McGrath J, et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: A genome wide study for interactions with genetic variation. *PLoS ONE* 2015;10:1–14.
118. 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;208:138–45.
119. Chung KH, Huang SH, Wu JY, Chen PH, Hsu JL, Tsai SY. The link between high-sensitivity c-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2013;68:168–73.
120. 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;150:456–9.
121. 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;228:386–92.
122. Maes M, Delange J, Ranjan R, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: Modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997;66:1–11.
123. Brietzke E, Stertz L, Simões B, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;116:214–7.
124. Bai Y-M, Su T-P, Tsai S-J, et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;166:187–92.
125. Lu YR, Rao YB, Mou YJ, et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. *Medicine (United States)* 2019;98:1–8.
126. Sanjay TN, Shivakumar V, Subbanna M, Biradar SU, Muralidharan K, Venkatasubramanian G. Plasma interleukin-6 in remitted early bipolar I disorder and subjects at high-risk for bipolar disorder. *Asian J Psychiatr* 2017;30:212–3.

127. Guloksuz S, Aktas E, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2010;126:458–62.
128. 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 Immun* 2015;43:205–13.
129. Queissner R, Pilz R, Dalkner N, et al. The relationship between inflammatory state and quantity of affective episodes in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2018;90:61–7.
130. Valvassori SS, Tonin PT, Varela RB, et al. Lithium modulates the production of peripheral and cerebral cytokines in an animal model of mania induced by dextroamphetamine. *Bipolar Disord* 2015;17:507–17.
131. Grande I, Magalhaes PV, Chendo I, et al. Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:437–44.
132. Eysenck SBG, Eysenck HJ. The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. *Br J Soc Clin Psychol* 1977;16:57–68.
133. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995;51:768–74.
134. Özdemir PG, Selvi Y, Aydın A. Dürtüsellik ve tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2012;4:293–314.
135. Dickman SJ. Functional and dysfunctional impulsivity: Personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol* 1990;58:95–102.
136. Çelikeloglu G, Buturak ŞV, Rezaki HÖ, Güneş A, Koçak OM, Nazlı ŞB. İki uçlu mizaç bozukluğunda dürtüsellik ve hastalığın başlangıç yaşı ile ilişkisi. *Journal of Mood Disorders* 2015;5:173–8.
137. Yazıcı K, Yazıcı AE. Neuroanatomical and neurochemical basis of impulsivity. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2010;2:254–80.
138. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:255–61.
139. Reynolds B. A review of delay-discounting research with humans: Relations to drug use and gambling. *Behav Pharmacol* 2006;17:651–67.
140. Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch HWM, Visser-vandewalle V, Temel Y. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol* 2010;92:533–57.

141. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA. Amphetamine: Effects on catecholamine systems and behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33:639–76.
142. Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003;73:105–11.
143. Peluso MAM, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M. Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 2007;100:227–31.
144. Apaydın ZK, Atagün Mİ. Bipolar bozuklukta işlevselliğin dürtüsellik ve baş etme tutumlarıyla ilişkisi. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2018;31:21–9.
145. Etain B, Mathieu F, Liquet S, et al. Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 2013;144:240–7.
146. Mason L, Sullivan NO, Montaldi D, Bentall RP, El-dereby W. Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of striatal reward valuation. *Brain* 2014;137:2346–55.
147. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002;4:21–5.
148. Maser JD, Akiskal HS, Schettler P, et al. Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behavior?: A 14-year prospective study. *Suicide Life Threat Behav* 2002;32:10–32.
149. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1433–41.
150. Huber RS, Subramaniam P, Kondo DG, Shi X, Renshaw PF, Todd DAY. Reduced lateral orbitofrontal cortex volume and suicide behavior in youth with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2019;21:321–9.
151. Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:564–86.
152. Isung J, Aeinehband S, Mobarrez F, et al. High interleukin-6 and impulsivity: Determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Transl Psychiatry* 2014;4:1-6.
153. Sutin AR, Milaneschi Y, Cannas A, et al. Impulsivity-related traits are associated with higher white blood cell counts. *J Behav Med* 2012;35:616–23.

154. Haar CV, Martens KM, Riparip LK, Rosi S, Wellington CL, Winstanley CA. Frontal traumatic brain injury increases impulsive decision making in rats: A potential role for the inflammatory cytokine interleukin-12. *J Neurotrauma* 2017;34:2790–800.
155. Macdowell KS, Díaz M, Buenache E, et al. Inflammatory and antioxidant pathway dysfunction in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2020;284:1–7.
156. Harris MB. Aggression, gender and ethnicity. *Aggress Violent Behav* 1996;1:123–46.
157. Yalcin O, Erdogan A. Neurobiological, psychosocial and environmental causes of violence and aggression. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2013;5:388–419.
158. Giacolini T, Sabatello U. Psychoanalysis and affective neuroscience. The motivational/emotional system of aggression in human relations. *Front Psychol* 2019;9:1–15.
159. Nehir S, Irmak H, Demet MM, Toksöz K. Bipolar bozuklukta çocukluk çağı travmaları ve agresyon ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2018;19:163–8.
160. Güleç H, Tamam L, Usta H, ve ark. Bipolar bozuklukta dürtüsellik. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2009;10:198–203.
161. Belete H, Mulat H, Fanta T, et al. Magnitude and associated factors of aggressive behaviour among patients with bipolar disorder at Amanual Mental Specialized Hospital, outpatient department, Addis Ababa, Ethiopia: Cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2016;16:1–8.
162. Corrigan PW, Watson AC. Findings from the National Comorbidity Survey on the frequency of violent behavior in individuals with psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 2005;136:153–62.
163. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Nichols CM, et al. Aggression and substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:496–502.
164. Dervic K, Garcia-Amador M, Sudol K, et al. Bipolar I and II versus unipolar depression: Clinical differences and impulsivity/aggression traits. *Eur Psychiatry* 2015;30:106–13.
165. Pompili M, Innamorati M, Raja M, et al. Suicide risk in depression and bipolar disorder: Do impulsiveness-aggressiveness and pharmacotherapy predict suicidal intent? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:247–55.

166. Coccaro EF. Association of c-reactive protein elevation with trait aggression and hostility in personality disordered subjects: A pilot study. *J Psychiatr Res* 2006;40:460–5.
167. Mommersteeg PMC, Vermetten E, Kavelaars A, Geuze E, Heijnen CJ. Hostility is related to clusters of T-cell cytokines and chemokines in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:1041–50.
168. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64:708–14.
169. Siegel A, Roeling TAP, Gregg TR, Kruk MR. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:359–89.
170. Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS, Siegel A. Role of IL- β and 5-HT-2 receptors in midbrain periaqueductal gray (PAG) in potentiating defensive rage behavior in cat. *Brain Behav Immun* 2008;22:224–33.
171. Patel A, Siegel A, Zalcman SS. Lack of aggression and anxiolytic-like behavior in TNF receptor (TNF-R1 and TNF-R2) deficient mice. *Brain Behav Immun* 2010;24:1276–80.
172. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Cayton GA, Rosenbaum JF. Laboratory-observed behavioral disinhibition in the young offspring of parents with bipolar disorder: A high-risk pilot study. *Am J Psychiatry* 2006;163:265–71.
173. Hıdıroğlu C, Demirci Esen Ö, Tunca Z, et al. Can risk-taking be an endophenotype for bipolar disorder? A study on patients with bipolar disorder type I and their first-degree relatives. *J Int Neuropsychol Soc* 2013;19:474–82.
174. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1960;23:56–62.
175. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDO)’nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 1996;4:251–9.
176. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429–35.

177. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenirliği. Turk Psikiyatri Derg 2001;13:107–14.
178. Güleç H, Tamam L, Güleç MY, et al. Psychometric properties of the Turkish version of Barrat impulsiveness scale-11. Klinik Psikofarmakol Bülteni 2008;18:251–8.
179. Buss AH, Perry M. The aggression questionnaire. J Pers Soc Psychol 1992;63:452–9.
180. Demirtaş Madran A. Buss-Perry saldırganlık ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması. Turk Psikiyatri Derg 2012;23:1–6.
181. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. Psychiatry (Edgemont) 2009;6:18–22.
182. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2016;3:1147–56.
183. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. J Psychiatr Res 2011;45:156–61.
184. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, Zhang H. Abnormal gene expression of proinflammatory cytokines and their receptors in the lymphocytes of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2015;17:636–44.
185. Drexhage RC, Hoogenboezem TH, Versnel MA, Berghout A, Nolen WA, Drexhage HA. The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. Brain Behav Immun 2011;25:1206–13.
186. Panizzutti B, Gubert C, Schuh AL, 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.
187. 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.
188. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci 2011;36:114–8.
189. Hope S, Dieset I, Agartz 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;45:1608–16.

190. Ghafouri-Fard S, Oskoei VK, Omrani MD, Taheri M. Dysregulation of cytokine coding genes in peripheral blood of bipolar patients. *J Affect Disord* 2019;256:578–83.
191. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2012;66:193–8.
192. Lizano P, Lutz O, Ling G, et al. Association of choroid plexus enlargement with cognitive, inflammatory and structural phenotypes across the psychosis spectrum. *Am J Psychiatry* 2019;176:564–72.
193. Rote J, Dingelstadt A-M-L, Aigner A, et al. Impulsivity predicts illness severity in long-term course of bipolar disorder: A prospective approach. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:876–86.
194. Ekinci O, Albayrak Y, Ekinci AE, Caykoylu A. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res* 2011;190:259–64.
195. Jiménez E, Arias B, Mitjans M, et al. Clinical features, impulsivity, temperament and functioning and their role in suicidality in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:266–76.
196. Garo JL, Gunawardane N, Goldberg JF. Predictors of trait aggression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:285–92.
197. Fragiadaki K, Tektonidou MG, Konsta M, Chrousos GP, Sfikakis PP. Sleep disturbances and interleukin 6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:60–2.
198. Ritter PS, Kretschmer K, Pfennig A, Soltmann B. Disturbed sleep in bipolar disorder is related to an elevation of IL-6 in peripheral monocytes. *Med Hypotheses* 2013;81:1031–3.
199. Hope S, Hoseth E, Dieset I, et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophr Res* 2015;165:188–94.
200. Hoseth EZ, Westlye LT, Hope S, et al. Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:53–62.

EKLER

EK 1. DSM-5 BB mani dönemi tanı ölçütleri

- A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.
- B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:
1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
 2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
 5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
 6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
- C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.
- D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (17).

EK 2. DSM-5 BB hipomani 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 dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.
- B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur:
1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
 2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
 5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
 6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
- C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.
- D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.
- E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem tanım olarak mani dönemidir.
- F. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (17).

EK 3. DSM-5 BB depresyon dönemi tanı ölçütleri

- A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitme ya da zevk almamadır.
1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarının gözlenir (örn. ağlamaklı görünür).
 2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (özel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).
 3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.
 4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
 5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama (başkalarının gözlenebilir; yalnızca özel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
 6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması
 7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
 8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da karasızlık yaşama (özel anlatıma göre ya da başkalarının gözlenir).
 9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlanmaksızın 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 (17).

EK 4. Klinik araştırmalar etik kurul karar formu

KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)				
ARAşTIRMANIN AÇIK ADI		Bipolar Bozukluk tanılı Ötımık Dönemdeki Hastalar ve Bu Hastaların Sağlıklı Birinci Derece Akrabalarında İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin İmpulsivite ve Agresyon İle İlişkisi		
VARSA ARAşTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr		
BAşVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAşTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Doç.Dr.Akif Asdemir		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAşTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAşTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kalp Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ			
	ARAşTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Diğer ise belirtiniz	Uzmanlık Tezi			
ARAşTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN
İmza:



Funda HAŐCİZMECİ
Etik Kurul Sekreteri

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bipolar Bozukluk tanılı Ötirik Dönemdeki Hastalar ve Bu Hastaların Sağlıklı Birinci Derece Akrabalarında İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin İmpulsivite ve Agresyon İle İlişkisi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BELGE ADI	Açıklama					
	SIGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	İLAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No :	2018/346	Tarih :	04.07.2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sami Aydoğan

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma İle İlişki	Katılım (*)	İmza
Prof. Dr. Sami AYDOĞAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Kemal DENİZ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Güven KAHRİMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Kemal ÖZYURT	Dermatoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	Kayseri Eğitim Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Cihangir BİÇER	Anest. ve Rean.	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Murat SİPİAIOĞLU	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Gökmen ZARARSIZ	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Av. Serhat ÜSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Sevtap Koçer	Sivil Üye	Serbest	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

EK 5. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

HASTA, HASTA YAKINI VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na yapılacak olan "Bipolar Bozukluk tanılı ötimik dönemdeki hastalar ve bu hastaların sağlıklı birinci derece akrabalarında İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein düzeylerinin impulsivite ve agresyon ile ilişkisi" isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın amacı, bipolar bozukluğu olan hastalarda serum İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein düzeyleri ile saldırganlık ve dürtüsellik arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Bu çalışma sırasında depresyon şiddetinin değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), mani şiddetinin değerlendirilmesi için Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMRS), saldırganlık şiddetinin değerlendirilmesi için Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği (BPAQ), dürtüsellik şiddetinin değerlendirilmesi için Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS) uygulanacaktır. Uygulanan ölçekler dışında önkol toplar damarınızdan 10 ml kan alınacak, alınan kanlarda İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein düzeylerinin ölçülmesi için tetkik yapılacaktır. Dirseğinizin üzerine bir elastik bandaj uygulanacaktır. Bu esnada basınç hissedebilirsiniz. İğne girişi esnasında geçici bir acı hissedebilirsiniz. Toplardamardan kan örneği alınırken hematoma (kan toplanması) riski mevcuttur. Baş dönmesi, kan basıncında düşme olabilir. Kanın alındığı noktada ciltte küçük bir zedelenme gelişebilir. Kan alınan bölgede kolda şişme, morarma ve dışarıya kanama olabilir. Bu riskleri en aza indirmek için bu noktaya birkaç dakika kompresyon uygulanması (basılması) gerekmektedir. Nadiren kan alındıktan sonra flebit olarak adlandırılan toplardamarda şişme olabilir. Ancak işlem sırasında bu gibi durumların gelişme riski oldukça azdır. Tek kullanımlık malzemelerle kan alma işlemi yapılmaktadır, bizzat doktor denetiminde profesyonel sağlık personeli tarafından hastane şartlarında gerçekleştirilmektedir ve olası bir komplikasyona hemen müdahale edilmektedir. Kanama ve pıhtılaşma zamanıyla ilgili bir rahatsızlığınız veya kullandığınız bir ilaç varsa belirtiniz. Kan tüplere alınırken vakum eksikliği ya da örnek yetersizliği durumunda sizden tekrar kan alınabilir.

Ölçeklerden ve kan analizinden elde edilen veriler bilimsel amaçlarla analiz edilecek, analiz sonuçları kongre sunumu, poster, makale gibi araçlarla bilim dünyasıyla paylaşılacaktır. Ancak bireysel olarak tanınmanızı sağlayacak bilgiler gizli tutulacaktır. Çalışma sırasında elde edilen verilerin bipolar bozukluğun altında yatan mekanizmaları aydınlatmasına, bu hastalığa yaklaşımın iyileştirilmesine ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir. Bu araştırmaya sizinle birlikte 180 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 30 dakika olup görüşmeler 1 seansta tamamlanacaktır. Uygun görüşme saatleri randevulaşarak ayarlanacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Bu

Çalışma sırasında hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla siz ve gerekirse yakınlarınızla hastalık belirtileriniz konusunda konuşulacaktır. Bu konuşmalar sizi duygusal bakımdan rahatsız edebilir.

Bir sorun olduğu takdirde; Dr. Naciye Hocaoğlu'nu (Tel: 05377680328) arayabilirsiniz. Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan ıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size ya da yakınlarınıza uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

Gönüllü Oluru: Benyukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Tarih:

Katılımcının Adı-soyadı:

İmza:

Doğum Tarihi:

Adres:.....
.....

Araştırmacı Adı-soyadı:

İmza:

EK 6. Katılımcı takip formu

Tarih:

Prot. No:

Adı - soyadı:

Adres:

Telefon:

1) Cinsiyeti: (1) erkek (2) kadın

2) Yaşı:

3) Doğum tarihi:/...../19....

4) Eğitim durumu: (1) okuryazar değil (2) okuryazar (3) ilkokul (4) ortaokul (5) lise (6) yüksekokul

5) Eğitim süresi (yıl):

6) Medeni durumu: (1) bekar (2) evli (3) dul (4) boşanmış/ayrı

7) İş: (1) İşsiz (2) Ev hanımı (3) memur/işçi (4) Ticaret (5) Emekli (6) Öğrenci

8) Tanı: (1) Bipolar Bozukluk (2) Sağlıklı kontrol

9) Alkol/madde sorunu var mı? ☐ hayır ☐ evet Evet ise, en son ne zaman kullanıldığı:

10) Sigara kullanıyor mu? ☐ hayır ☐ evet Evet ise, süre/miktar:

11) Hastalık süresi (yıl):

12) Hastalığın başlama yaşı:

13) Tedaviye başlama yaşı:

14) Geçirilen toplam epizod sayısı:

15) Geçirilen depresif epizod sayısı:

16) Geçirilen manik epizod sayısı:

17) Geçirilen hipomanik epizod sayısı:

18) Hızlı döngülü dönem mevcut mu? ☐ hayır ☐ evet

19) Epizodlarda kaldığı süre (gün, ay):

20) Hastaneye yatış sayısı:

21) Hastanede toplam yatış süresi (gün, ay):

22) Hastaneye son yatış tarihi:

23) Hastalığın başlangıcında stresör var mı? ☐ hayır ☐ evet

- 24) EKT uygulanmış mı? ☐ hayır ☐ evet Evet ise, kaç kez ve kür seans sayısı:
- 25) Suisid girişimi var mı? ☐ hayır ☐ evet Evet ise, kaç kez ve yöntemler:
- 26) Kafa travması öyküsü var mı? ☐ hayır ☐ evet
- 27) Nörolojik ya da psikiyatrik ek hastalık öyküsü var mı? ☐ hayır ☐ evet Evet ise, biliniyorsa tanı:
- 28) Bilinen ek fiziksel hastalık öyküsü var mı? ☐ hayır ☐ evet Evet ise, biliniyorsa tanı:
- 29) Son 2 hafta içerisinde enfeksiyon geçirme öyküsü var mı? ☐ hayır ☐ evet
- 30) Son 6 ay içerisinde aktif ya da pasif aşı yapılma öyküsü var mı? ☐ hayır ☐ evet
- 31) Statin, antiinflamatuvar ve/veya antibiyotik kullanımı var mı? ☐ hayır ☐ evet
- 32) Gebelik ya da emzirme (mevcut haliyle) var mı? ☐ hayır ☐ evet
- 33) Şimdiye kadar kullandığı ilaçlar ve dozları:
- 34) Fayda gördüğü ilaçlar ve dozları:
- 35) Kullanmakta olduğu ilaçlar ve dozları:
- 36) Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var mı? ☐ hayır ☐ evet Evet ise; kim olduğu, biliniyorsa muhtemel teşhis ve ilaçları:

SONUÇLAR

Kan İnterlökin-6 Düzeyi:

Kan C-Reaktif protein Düzeyi:

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) Puanı:

Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMRS) Puanı:

Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS) Puanı:

Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği (BPAQ):

EK 7. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0. Yok
- 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor
- 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
- 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

- 0. Yok
- 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

- 0. Yok
- 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
- 3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
- 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya dalamamak

- 0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1. Bazen gece yatağında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
- 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5. Gece yarısı uyanmak

- 0. Herhangi bir sorunu yok.
- 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6. Sabah erken uyanmak

- 0. Herhangi bir sorunu yok
- 1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

- 0. Herhangi bir sorun yok.
- 1. Aktivitileriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2. Aktivitilerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
- 3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.
- 4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0. Düşünce ve konuşması normal
- 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
- 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
- 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4. Tam stuporda.

9. Ajitasyon

- 0. Yok.
- 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psikik anksiyete

- 0. Herhangi bir sorun yok.
- 1. Subjektif gerilim ve irritabilite
- 2. Küçük şeylere üzülüyor.
- 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete

- 0. Yok
- 1. Hafif
- 2. İlmli
- 3. Şiddetli
- 4. Çok şiddetli

12. Somatik semptomlar/Gastrointestinal

- 0. Yok
- 1. İştahsız, ancak personelin ısrarı ile yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2. Personel zorlamazsa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13. Somatik semptomlar/Genel

- 0. Yok
- 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

- 0. Yok.
- 1. Hafif.
- 2. Şiddetli.
- 3. Anlaşılamadı.

15. Hipokondriyaklık

- 0. Yok.
- 1. Kuruntulu
- 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
 - 0. Kilo kaybı
 - 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama
 - 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
- B. Psikiyatrist tarafından haftada bit yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
 - 0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama
 - 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama

17. Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.



EK 8. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5) İritabilite

0. Yok

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı durdurulamayan, sürekli konuşma

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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

EK 9. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11

İnsanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir. Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun daire içine X koyunuz. Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

	Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Herzaman
1. İşlerimi dikkatle yaparım				
2. Düşünmeden iş yaparım				
3. Hızla karar veririm				
4. Hiçbir şeyi dert etmem				
5. Dikkat etmem				
6. Uçuşan düşüncelerim var				
7. Seyahatlerimi çok önceden planlarım				
8. Kendimi kontrol edebilirim				
9. Kolayca konsantre olurum				
10. Düzenli para biriktirim				
11. Derslerde veya oyunlarda yerimde duramam				
12. Dikkatli düşünen birisiyim				
13. İş güvenliğine dikkat ederim				
14. Düşünmeden bir şeyler söylerim				
15. Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim				
16. Sık sık iş değiştiririm				
17. Düşünmeden hareket ederim				
18. Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım				
19. Aklıma estiği gibi hareket ederim				
20. Düşünerek hareket ederim				
21. Sıklıkla evimi değiştiririm				
22. Düşünmeden alışveriş yaparım				
23. Aynı anda sadece bir tek şey düşünebilirim				
24. Hobilerimi değiştiririm				
25. Kazandığımdan daha fazla harcarım				
26. Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgisiz düşünceler oluşur				
27. Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim				
28. Derslerde veya sinemada rahat oturamam				
29. Yap-boz/puzzle çözmeyi severim				
30. Geleceğini düşünen birisiyim				

EK 10. Buss-Perry Agresyon Ölçeği

Adı Soyadı:

KARAKTERİNİZE EN UYGUN OLAN YANITI (X) ŞEKLİNDE İŞARETLEYİNİZ.

	HİÇ BENİM ÖZELLİĞİM DEĞİL	ÇOK AZ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMEN BENİM ÖZELLİĞİM
1. Arada bir başka bir insana vurma arzumu kontrol edemem.					
2. Yeterince kışkırtılırsam başka bir insana vurabilirim.					
3. Eğer biri bana vurursa, ben de ona vururum.					
4. Birçok insana göre biraz daha fazla kavgalara katılırım.					
5. Haklarımı korumam için şiddete başvurmam gerekirse, başvururum.					
6. Beni o kadar zorlayan insanlar olmuştur ki, kavgaya tutuştuk.					
7. Bir insana vurmak için iyi bir sebep olamaz.					
8. Tanıdığım insanları tehdit ettim.					
9. O kadar kızdım ki, bir şeyleri kırdım.					
10. Arkadaşlarımla aynı fikirde olmadığımda onlara açıkça söylerim.					
11. Sıklıkla kendimi insanlarla tartışırken bulurum.					
12. İnsanlar sinirimi bozduklarında onlara haklarında ne düşündüğümü söyleyebilirim.					
13. İnsanlar benimle fikir ayrılığına düştüğünde münakaşaya girmekten kendimi alıkoyamam.					
14. Arkadaşlarım münakaşayı seven biri olduğumu söylerler.					
15. Çabuk parlar fakat çabuk sakinleşirim.					
16. Engellendiğimde kızgınlığımı gösteririm.					
17. Bazen kendimi patlamaya hazır barut fıçısı gibi hissederim.					
18. Ben sakin bir insanım.					
19. Bazı arkadaşlarım asabi olduğumu düşünüyor.					
20. Bazen hiçbir sebep yokken tepem atar.					
21. Öfkemi kontrol etmekte zorluk çekerim.					
22. Bazen kıskançlık beni yiyip bitirir.					
23. Bazen hayatın bana adaletli davranmadığını hissederim.					
24. Fırsatlar her zaman diğer insanlardan yana gibi.					
25. Bazen niye bu kadar sert olduğumu merak ediyorum.					
26. “Arkadaşların”, arkamdan hakkımda konuştuklarını biliyorum.					
27. Fazla dostça davranan yabancılardan şüphelenirim.					
28. Bazen insanların arkamdan bana güldüklerini hissederim.					
29. İnsanlar özellikle nazik davrandıklarında, ne isteyeceklerini merak ederim.					



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
Psikiyatri Anabilim Dalı



Sayı : 67486317/
Konu : Dr. Naciye Hoccoğlu hakkında

02.07.2020

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Naciye Hoccoğlu'na ait "Bipolar Bozukluk Tanılı Ötimik Dönemdeki Hastalar ve Bu Hastaların Sağlıklı Birinci Derecede Akrabalarında İnterlökin-6 ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin İmpulsivite ve Agresyon İle İlişkisi" isimli çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. M. Tayfun Turan
Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üye: Prof. Dr. Saliha Demirel Özsoy
Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üye: Doç. Dr. Akif Asdemir
Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üye: Doç. Dr. Etem Erdal Erşan
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Psikiyatri
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi