



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR 1 BOZUKLUK HASTALARINDA İNDOLAMİN 2,3
DİOKSİJENAZ ENZİM EKSPRESYONU VE KİNÜRENİN
YOLAĞI METABOLİTLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Bektaş ÖNAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-8616 proje numarası ile
desteklenmiştir**

ISPARTA – 2022

ÖNSÖZ

Tez sürecim boyunca her zaman ve her konuda desteğiyle yanımda olan, bu zorlu süreçte yardımını, hoşgörüsünü ve şefkatini esirgemeyen, eğitimim boyunca deneyim, tecrübe ve bilgisini her alanda aktaran ve insani değerleri ile örnek bir hekim olan tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL'a,

Engin bilgi ve tecrübelerini her alanda cömertçe paylaşan, olaylara farklı açılardan bakmamı sağlayan, uzmanlık eğitimimde önemli yerleri olan, birlikte çalışmaktan dolayı şanslı hissettiğim ve hekimlik etik değerleriyle yol gösterici olan değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim EREN, Doç. Dr. Faruk KILIÇ, Doç. Dr. Abdullah Cem ŞENGÜL ve Dr. Öğretim Üyesi Gözde BACIK YAMAN başta olmak üzere Prof. Dr. Duru KUZUGÜDENLİOĞLU, Prof. Dr. İnci Meltem ATAY ve Doç. Dr. Arif DEMİRDAŞ hocalarıma,

Tez hazırlığı sürecimde birçok alanda destekleri ile yanımda olan, yoğun çalışma temposu arasında bile değerli bilgilerini esirgmeden paylaşıp yeni bilgiler öğrenmemi sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK ve Dr. Öğr. Üyesi Onur ÜNAL'a,

Uzmanlık eğitimimde rotasyonlarım boyunca yeni bilgiler ve tecrübeler edindiğim Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Tıp eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, tez sürecimde ve zor zamanlarımda yanımda olan, birlikte çalışmaktan ve eğitim görmekten çok mutlu olduğum, birlikte çalışırken aile olduğumuzu hissettiğim değerli uzman, asistan ve fakülte arkadaşlarıma,

Servis ve poliklinikte çalışırken bir ekip olduğumuzu hissettiğim, birlikte çalışırken birçok konuda destek aldığım kliniğimizin değerli hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline,

Hekimlik sürecinde mesleğime ve yaşama dair kendilerinden çok şey öğrendiğim ve tecrübe ettiğim hastalarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen, fedakarlıkları ile hayatımın her alanında tüm zorluklar karşısında yanımda olan babaannem, annem, babam ve kardeşime;

Hayatımda oldukları günden beri yanımda hissettiğim ve desteklerini esirgemeyen ikinci aileme,

Ve

Tanıştığımız ilk andan beri sevgisi ile en zor zamanlarımda en büyük destekçim ve yol arkadaşım olan, birlikte büyüyüp hayatı öğrendiğim, bana huzur ve mutluluk veren hayat ışığım sevgili eşim Elif ÖNAL'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bektaş ÖNAL

ISPARTA-2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Bipolar Bozukluk	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etiyoloji	7
2.1.5. Klinik Gidiş ve Prognoz	12
2.2. Kinürenin Yolağı.....	13
2.2.1. Triptofan Metabolizması ve Genel Bilgiler	13
2.2.2. Kinürenin Yolağı Enzimleri	15
2.2.3. Kinürenin Yolağı Metabolitleri	17
2.3. Kinürenin Yolağının İnflamasyon, Neopterin ve Nitrik Oksit Sentaz Enzimi ile İlişkisi	20
2.4. Kinürenin Yolağı ve Bipolar Bozukluk İlişkisi.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	51
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	67
ÖZET.....	69
ABSTRACT	70
KAYNAKLAR	71

EKLER.....	87
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	87
Ek 2. Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi Onayı	89
Ek 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formları.....	90
Ek 4. Görüşme Formu	100
Ek 5. Ölçekler.....	103



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

2-$\Delta\Delta$CT	: Fold Change (kat değişimi)
3-HAA	: 3-Hidroksiantranilik asit
3-HK	: 3-Hidroksikinürenin
5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetik Asit
5-HT	: Serotonin
AA	: Antranilik asit
AADAT	: Aminoadipat aminotransferaz
ACC	: Anterior singulat korteks
ACMS	: 2-amino-3-karboksimumkonik-6-semialdehit
ACMSD	: 2-amino-3-karboksimumkonatsemialdehit dekarboksilaz
ACTB	: Beta Aktin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AhR	: Aril hidrokarbon reseptörü
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit
BB	: Bipolar Bozukluk
BB-I	: Bipolar I Bozukluk
BB-II	: Bipolar II Bozukluk
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
cDNA	: Complementer DNA
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DA	: Dopamin
DAO	: D-Amino Acid Oxidase
DISC1	: Disrupted In Schizophrenia 1
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
eNOS	: Endotelial nitrik oksit sentaz
GPR-35	: G protein ile kenetli reseptör-35
GTP-CH1	: GTP siklohidrolaz 1
HPA	: Hipotalamus Hipofiz Adrenal
HPT	: Hipotalamus Hipofiz Tiroid
HVA	: Homovalinik asit

IDO	: İndolamin 2,3-dioksijenaz
IFN-γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KAT	: Kinürenin aminotransferaz
KMO	: Kinürenin 3 monooksijenaz
KYN	: Kinürenin
KYNA	: Kinürenik asit
KYNU	: Kinüreninaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MHPG	: 3-Metoksi-4-Hidroksifenilglükol
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NE	: Norepinefrin (Noradrenalin)
NK	: Natural killer
NMDA	: N-metil-D-aspartat
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NP	: Neopterin
NRG1	: Neuregulin 1
PBMC	: Periferik kan mononükleer hücreleri
PIC	: Pikolinik asit
QPRT	: Kinolinat fosforibozil transferaz
QUIN	: Kinolinik asit
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RT-PCR	: Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmleri
TDO	: Triptofan 2,3-dioksijenaz
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TRP	: Triptofan
VLDFC	: Ventrolateral prefrontal korteks
α7nAChR	: Alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörü
$\Delta\Delta$Ct	: Delta delta siklus eşiği (Δ Ct: delta siklus eşiği)

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kinürenin yolağında yer alan enzim ve metabolitler.....	15
Şekil 2.2. Kinürenin yolağı metabolitlerinin kan beyin bariyerini geçişi ve reseptör düzeyinde etkileri.....	20
Şekil 2.3. Kinürenin yolağı ile NOS enzim ilişkisi.....	24



GRAFİKLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1. Gruplar arası cinsiyet dağılımı	39
Grafik 4.2. Gruplar arası çalışma durumu dağılımı	40
Grafik 4.3. Gruplar arası medeni durum dağılımı.....	40
Grafik 4.4. Gruplar arası akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü dağılımı	41
Grafik 4.5. Hasta grubun tetikleyici yaşam olayı ve ilk hastalık dönemi açısından dağılım	43
Grafik 4.6. Hasta grubun tetikleyici yaşam olayı ve ilk hastalık dönemi açısından dağılım	44
Grafik 4.7. Kontrollere göre hastalarda genlerin relatif ekspresyon değişimleri (FC).....	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. cDNA sentez protokolü.....	35
Tablo 3.2. Kullanılan primer dizileri.....	36
Tablo 4.1. Gruplar arası sosyodemografik verilerin karşılaştırılması	42
Tablo 4.2. Hasta grubun klinik açıdan özellikleri	43
Tablo 4.3. Hasta grubun klinik açıdan özellikleri	44
Tablo 4.4. Gruplar arası klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.5. Gruplar arasında genlerin ifade düzeyleri.....	46
Tablo 4.6. Gruplar arasında serum ELISA seviyeleri	46
Tablo 4.7. Klinik özellikler ile ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkinin BB-I grubu içinde değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.8. Klinik özellikler ile serum ELISA seviyeleri arasındaki ilişkinin BB-I grubu içinde değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.9. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı ile ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki BB-I hasta grubu içinde değerlendirilmesi	49
Tablo 4.10. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı ile serum ELISA seviyeleri arasındaki ilişki BB-I hasta grubu içinde değerlendirilmesi.....	49
Tablo 4.11. BB-I hasta grubunda kullanılan klinik ölçekler ile ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	50
Tablo 4.12. BB-I hasta grubunda kullanılan klinik ölçekler ile serum ELISA seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB), duygudurumda değişikliklerle ve işlevsellikte bozulma ile karakterize, tekrarlayıcı, kronik seyirli ciddi bir ruhsal bozukluk olup toplumda nüfusunun yaklaşık %1,3 sıklıkta gözlenmektedir (1). Bipolar I Bozukluk (BB-I) yaşam boyu en az bir manik epizodun gözleendiği; buna hipomani, depresyon, karma epizodlarında eşlik edebildiği, daha yaygın görülen bipolar bozukluk türüdür (2). Toplumda BB-I yaygınlığı kadın ve erkeklerde benzer olup BB-II ise kadınlarda daha fazla oranda gözlenmektedir (3).

Bipolar bozukluk genel olarak genç erişkinlikte tanı konulduğundan, ekonomik olarak aktif nüfusu etkiler ve bu nedenle topluma maliyeti yüksektir (4). Kronik ruhsal hastalıklardan biri olan BB dünya çapında yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında altıncı önde gelen neden olarak sıralanmaktadır (5). Hastaların %25-50'sinde yaşam boyu en az bir intihar girişimi öyküsü bulunduğu bildirilmektedir, bu nedenle hastalığın erken saptanması ve tedavisinin erken başlanması önem kazanmaktadır (6). Ancak hastalığın tanısında kullanılacak patognomonik biyobelirteçler bulunmamaktadır. Hastalığın tanısı klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Tedaviye başvuruda gecikmeler nedeniyle tanı alınması 5 ila 10 yıl kadar gecikebilmektedir (7).

Yapılan çalışmalarda BB olan hastalarda birçok nöroanatomik ve nörofonksiyonel değişikliklerin varlığı gösterilmiş olsa da, hastalıkla ilişkili nöropatolojik ve nörofizyolojik değişikliklere ilişkin kanıtlar yetersiz ve çelişkilidir (8). Bipolar bozukluğun etiyopatogenezinde çok sayıda genetik ve çevresel faktörün karmaşık etkileşimi suçlanmaktadır. Hastalığın fenotipik görünümünde duygudurum bozukluğu belirtilerinin yanı sıra bilişsel, motor, otonomik, endokrin ve uyku anormallikleri de gözlenir. Monoaminerjik nörotransmitter sistemlerdeki değişiklikler bipolar bozukluğun patofizyolojisinin bazı yönlerine açıklık getirmiş olsa da sinyal yollarındaki diğer mekanizmaların da önemli olduğu düşünülmektedir (9). Son yıllarda yapılan çalışmalar hastalığın etiyopatogenezinde triptofan (TRP) metabolizması ve kinürenin (KYN) yolağı tarafından indüklenen immün-inflamatuar mekanizmaların rolüne odaklanmıştır. Çalışmalar TRP ve KYN metabolitlerinin bipolar bozukluğun patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (10).

Memelilerde kinürenin yolağı TRP'nin, indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO1, IDO2) veya triptofan 2,3 dioksijenaz (TDO) ile KYN'ye dönüştürülmesi ile başlatılır. Sonrasında KYN üç farklı enzim tarafından metabolize edilebilir. Kinürenin Aminotransferaz (KAT) ile kinürenik aside (KYNA), kinürenin 3 monooksijenaz (KMO) ile 3-hidroksikinürenine (3-HK), kinüreninaz (KYNU) ile de antranilik aside (AA) dönüştürülür. 3-HK tekrar KYNU enzimi tarafından 3-hidroksiantranilik aside (3-HAA) metabolize olur. Sonrasında 3-HAA, unstabil bir ara ürün olan 2-amino-3-karboksimukonik semialdehite (ACMS), daha sonrasında da non-enzimatik reaksiyon ile kinolinik asit (QUIN) ve pikolinik aside (PIC) dönüştürülür (11). Kinolinat fosforibozil transferaz (QPRT) enzimi ile NAD⁺'a (Nikotinamid adenin dinükleotid) metabolize edilir (12). Bu basamaklarda KYN, KYNA, 3-HK ve QUIN önemli nöroaktif metabolitler olarak belirtilmektedir (13). Kinürenin triptofana oranı (KYN/TRP), IDO1 aktivasyonunun hassas bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (14). Kinolinik asit, Glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonistidir ve eksitotoksik etkileriyle nörotoksisite ile bağlantılıdır (15). Tersine kinürenik asit hem NMDA hem de $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörleri antagonizması yoluyla ve ayrıca antiinflamatuvar, immünosupresif işlevleriyle nöroprotektif özellik göstermektedir (16).

Ortaya çıkan kanıtlar, triptofan katabolitlerindeki (TRYCAT) değişikliklerin bipolar bozukluğun hem etiolojisinde hem de seyrinde rol oynadığını göstermektedir. Triptofanın bunu iki kritik biyokimyasal yolun öncüsü olarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Birincisi proinflamatuvar sürecin IDO1 aktivasyonuna yol açtığı, TRP'nin öncelikle KYN'ye dönüştürüldüğü ve bunun da serotonin biyosentezi için gerekli olan triptofanın azalmasına neden olduğu belirtilmektedir (17). İkincisi, son araştırmalar TRYCAT'lerin serotonininden bağımsız olarak bazılarının nörotropik etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (18). İnflamatuvar süreçlerde monositler IDO1 ve KMO ekspresyonu indükler. Bu durum serbest radikal üreten 3-HAA, AA ve nörotoksik/gliotoksik QUIN'in artan birikimiyle sonuçlanır ve sonuç olarak bu durum birçok hastalığın patogeneğinde sorumlu olarak gösterilen kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif etkilere yol açar (19). Psikotik belirtileri olan BB hastalarının postmortem anterior singulat kortekslerinde artmış KYN ve KYNA seviyeleri tanımlanmıştır (20). Johansson ve

ark. (21), 12 sağlıklı kontrole kıyasla 10 BB hastasının cilt fibroblast kültürlerinde 3-HK ve KYNA sentezi artışları gösterdi. 143 ötimik BB hastası ile 101 sağlıklı kontrolün periferik TRYCAT kan düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, BB'li hastalarda KYNA düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptanmış ancak gruplar arasında 3-HK düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Örnekleme 3-HK/KYNA ve KMO aktivitesinin bir temsilcisi olarak gösterilen 3 HK/KYN oranlarında artış gözlenirken, BB ve sağlıklı kontroller arasında KAT II ve KYNU enzim aktiviteleri açısından önemli bir fark saptanmamıştır (17). 21 semptomatik BB hastası ile 28 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, BB grubu sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük TRP seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. KYN, KYN/TRP ve neopterin seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (22). Wurfel ve ark. BB ve şizofrenik bozukluğu olan hastalarda KYNA/3-HK ve KYNA/QA oranlarının azaldığını göstermişlerdir (23).

Proinflatuar sitokinler (özellikle interferon gama) tarafından upregüle edilen ve neopterin, tetrahidrobiopterin üreten GTP siklohidrolaz 1 (GTP-CH1) önemli bir nöroendokrin yolaktır (24). Bir pteridin türevi olan neopterin (NP) monositlerin/makrofajlar tarafından üretilir. Hücrel bağışıklığın biyokimyasal bir belirteci olarak kullanılmasının yanı sıra immün sistem aktivasyonunun neden olduğu oksidatif stres düzeyini de yansıtır. NP sentezinin temel olarak Th1 ve NK hücreleri tarafından salınan interferon gama ile indüklendiği gösterilmiştir. Son çalışmalar, allograft reddi, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kalp ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsünde anormal NP konsantrasyonlarının olduğunu göstermektedir (25). Hoekstra ve ark. yaptığı bir çalışmada BB hastalarda hastalığın akut alevlenme dönemlerinden bağımsız olarak kan neopterin düzeyinin azaldığını göstermiştir (26). 21 semptomatik BB hastası ile 28 sağlıklı kontrol arasında yapılan başka bir çalışmada, neopterin düzeyinin uyku ve duygudurum semptom şiddeti ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir (22). 78 aşırı kilolu ötimik BB hastası ile 156 sağlıklı kontrol arasında yapılan triptofan-kinurenin metabolizma yolağının incelendiği bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında periferik neopterin konsantrasyonunun önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (27). Millett ve ark. BB tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada,

erkeklerde mani belirtilerinin şiddetinin neopterin ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (28).

Sıklıkla kinürenin yolağının hücrelerde aktivasyonu, ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya gaz kromatografisi-kütle spektrometresi gibi teknikler kullanılarak metabolit üretiminin analizi ile ölçülmüştür (14). Kinürenin yolağı ve inflamasyon ilişkisini değerlendiren çalışmalarda IDO enzimini üreten hücre tipi net olarak tanımlanmamıştır. Periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) gen ekspresyonu için erişilebilir kolay doku kaynağıdır. PBMC'leri kullanarak birçok gen ekspresyonu çalışması yapılmaktadır. Ancak BB hastalarının PBMC'lerinde IDO ve kinürenin yolağında görev alan diğer enzimlerin mRNA ekspresyonunu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız BB hastalarının plazmalarındaki kinürenin yolağı metabolitlerini, IDO aktivitesini ve periferik kan mononükleer hücrelerinde IDO, KMO, KAT enzim ekspresyonlarını klinik parametrelerle karşılaştırarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk(BB), tekrarlayıcı özellikte manik, hipomanik, depresif ve karma epizodların gözlenebildiği, bu epizodlar arasında işlevselliğin normal olduğu ötimik dönemlerin veya eşik altı duygudurum belirtilerin yaşanabildiği kronik seyir gösteren bir psikiyatrik bozukluktur (29). BB, aynı zamanda kişinin davranışlarını ve bilişsel fonksiyonlarını bozmakta, psikotik semptomlar ve intihar girişimleri ile komplike hale gelebilmektedir. Özellikle tedavi edilmeyen olgularda önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili bir hastalıktır (30).

2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma

Ruhsal bozukluklarla ilgili tanımlamalar çok eski dönemlere kadar uzanmakta olup Hipokrat tarafından ilk kez İ.Ö. 400 yıllarında melankoli ve mani terimleri kullanılmıştır (31). 1854 yılında Jules Falret, bipolar bozukluğun sistematize edilmesinde önemli katkıları sağlamıştır. Hastalığın seyrinde yineleyen epizodların varlığına vurgu yapmış ve bu durumu ‘Folie Circulaire’ (döngüsel delilik) olarak ifade etmiştir (32). 1899 yılında Emil Kraepelin hastalığın günümüzdeki tanı kriterlerine katkı sağlayan özelliklerine dikkat çekerek manik depresif psikoza tarif etmiştir. BB’da hastalığın seyrinde yıkıcı bir bozukluk olmaması nedeni ile ‘Dementia Precox’(Erken Bunama)’dan ayrı bir tanı olarak ele alınmasının önermiştir (33). İlk kez 1952 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan DSM I (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders I)’de BB, ‘manik-depresif reaksiyon’, DSM III’de ‘affektif bozukluklar’, DSM III-R’de ise ‘duygudurum bozuklukları’ olarak ifade edilmiştir (33). DSM IV’de dört alt gruba ayrılırken, DSM IV-TR’de tanı sınıflamasına madde kullanımına ve genel tıbbi duruma bağlı alt grupları da eklenmiştir (34). Son olarak DSM V’de ise duygudurum bozuklukları yerine ‘bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar’ başlığı altında yer almıştır. Aynı zamanda karma epizod tanımı değiştirilerek ‘karma özellikler gösteren’ kavramı eklenmiştir (35).

DSM V tanı sınıflandırmasına göre Bipolar (İkiuçlu) ve İlişkili Bozukluklar (36);

- Bipolar I Bozukluk
 - Mani Dönemi
 - Depresyon Dönemi
 - Hipomani Dönemi
- Bipolar II Bozukluk
 - Depresyon Dönemi
 - Hipomani Dönemi
- Siklotimi Bozukluğu
- Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk
- Maddenin veya İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk
- Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk
- Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk

BB I tanısı koymak için en az bir mani dönemi tanı ölçütlerinin karşılanması gerekir. Hastalığın klinik seyri sırasında hipomani veya majör depresyon dönemleri de gözlenebilir. BB II tanısı koymak içinse hastalığın seyri sırasında majör depresyon ve hipomani dönemlerinin ortaya çıkması ve mani döneminin hiç yaşanmamış olması gerekmektedir. Siklotimi bozukluğu tanısı için ise en az iki yıl süreyle tam olarak mani, hipomani ve majör depresyon dönemi tanı ölçütlerini karşılamayan duygudurum belirtilerinin varlığı gerekmektedir (36).

2.1.3. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluğun genel popülasyonda yaşam boyu yaygınlığının %1 olduğu düşünülmekteyken, son zamanlarda BB I ve BB II tanılarını birlikte inceleyen araştırmalar bu oranın %5'e varan oranlarda olabileceğini bildirmektedir (37). BB II'nin yaşam boyu yaygınlığının %0,5 ile %3 arasında olduğu düşünülmektedir (38). Geniş kapsamlı bir kesitsel çalışmada, bipolar spektrum bozukluklarının yaşam boyu yaygınlık oranının %2,4, BB I için bu oranın %0,6, BB II için ise %0,4 olduğu gösterilmiştir (39). Bipolar bozukluk dünya genelinde yeti

yitimine yol açan hastalıklar arasında erkeklerde altıncı, kadınlarda ise üçüncü önde gelen hastalık olduğu tahmin edilmektedir (40).

BB I hastalarında hastalığın başlangıç yaşı genel olarak 12-24 yaş aralığında olup BB II hastalarında ise hastalık daha geç başlangıçlıdır (41). Hastalık belirtileri erken yaşta ortaya çıkmasına rağmen bazı olgularda doğru tanı konulana kadar on yıldan fazla sürenin geçtiği görülmektedir (42). Bipolar bozuklukta daha erken yaşta başlangıç ve tedaviye daha geç başlanması hastalığın daha kötü ve şiddetli seyriyle, hızlı döngülülükle, psikotik belirtilerin varlığıyla, daha yüksek madde kötüye kullanımıyla ve duygudurum dengeleyici ilaçlara daha zayıf yanıtla ilişkili olarak bulunulmuştur (43,44). Yaşlılarda ise BB daha nadir görülmekte, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygınlığının %0,1 ile %0,4 arasında olduğu tahmin edilmektedir (45).

Bazı çalışmalar bipolar bozukluğun cinsiyetler arasında eşit dağılım gösterdiğini ifade ederken (46), birkaç çalışmada da erkeklerde manik epizod ve BB I, kadınlarda ise BB II yaygınlığının daha yüksek olduğu bildirmiştir (47). Literatürde kadınlarda, antidepresan ilaçlarla gerçekleşen manik kaymanın, karma ve depresif dönemlerin, mevsimsellik ve hızlı döngülülüğün erkeklerden daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir (48).

Bipolar bozukluğun bekar veya boşanmış, kentsel kesimde yaşayan, düşük gelir düzeyi olan, işsiz bireylerde daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar bulunmaktadır (46).

2.1.4. Etiyoloji

Kalıtım

Bipolar bozukluğun etiyolojisinde genlerin önemli bir rolü olduğu bilinmekle birlikte, son zamanlarda hastalıkla ilgili genleri tespit etmek ve tanımlamak için bu konuda çok sayıda araştırma yapılmaktadır (49). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen veriler bipolar bozukluğun kalıtsal bir hastalık olduğunu göstermektedir (50).

BB hastalarının birinci derece yakınlarında hastalığın görülme sıklığının genel popülasyondan daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu oranın %5-10 arasında

olduğu gösterilmiştir (51). Bipolar bozukluğun monozigot ikizlerde görülme oranının %79, dizigotlarda ise %19 olduğu bildirilmiştir. Bu yüksek oranlar hastalıktaki kalıtımın rolünü açıkça destekler niteliktedir. Bununla birlikte monozigotlarda bu oranın %100 olmaması, hastalığın etiyolojisinde sadece kalıtımın değil çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığını göstermektedir (52).

Son dönemde yapılan çalışmalar; G72, Disrupted In Schizophrenia 1(DISC1), Neuregulin 1(NRG1), D-Amino Acid Oxidase (DAO) gibi şizofreninin oluşumunda rol oynadığı düşünülen genlerin BB ile de ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan metaanalizlerde hastalığın 6p, 8p, 13q, 22q gibi birçok gen lokus ile ilişkisi de ortaya konmuştur (53). BB etiopatogenezine COMT (Katekol-O-metiltransferaz) geninin hipometilasyonunun da katkı sağladığı gösterilmiştir (54). Ayrıca BB ile yapılan genom çalışmalarında hastalığın ODZ4, CACN1C ve NCAN genlerindeki varyasyonlar ile ilgili olduğu bulunmuştur (55).

Nörotransmitter Sistem

Duygudurum bozukluklarının etiopatogenezinde en dikkat çekici biyolojik aminler serotonin (5-HT), dopamin (DA) ve norepinefrin (NE) nörotransmitterleridir. Duygudurum bozukluklarının etiopatogenezinde biyolojik amin hipotezine göre bazı trisiklik antidepresanların, monoamin oksidaz inhibitörlerinin ve reserpinin katekolamin seviyelerinde değişiklikler yaparak duygudurum üzerinde fizyolojik etkiler gösterdiği öne sürülmüştür (56).

Norepinefrin: Üretiminde görev alan nöronlar locus seruleusta yer almaktadır. Norepinefrinin taşikardi, kan basıncı artışı gibi otonom belirtilerin yanı sıra korku, anksiyete, ödül arama davranışı ve amaca yönelik davranışların düzenlenmesinde de önemli rolleri vardır (57). BB hastalarının plazmalarında norepinefrin ve epinefrin seviyelerinin mani döneminde arttığı ancak depresif dönemde artmadığı bildirilmiştir (58). BB hastalarından alınan BOS ve idrar örneklerinde norepinefrin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (59).

Dopamin: Dopaminerjik sistemin motivasyon, ödül, istek, haz alma, motor kontrol, bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. Mezokortikal, mezolimbik, nigrostriyal ve tuberoinfundibular dopaminerjik yollar birçok

psikiyatrik hastalıkla ilişkilidir (60). Mezokortikal dopaminerjik yolağın BB hastalarının manik dönemlerinde görülen dürtüsellik ve riskli davranışlarda artış ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (61). DA düzeyini arttıran psikostimülanlardan biri olan amfetaminin mani benzeri semptomlara yol açtığı gözlenmiştir (62). Ayrıca L-dopa, bromokriptin ve pramipeksol gibi dopamin agonisti ajanların maniyeye neden olduğu gösterilmiştir (63). Mani döneminde olan BB hastalarının BOS örneklerinde artmış homovalinik asit (HVA) konsantrasyonları tespit edilmiştir (64). Benzer kanıtlar maninin artmış DA düzeyi ile ilişki gösterdiğini doğrular niteliktedir (65).

Serotonin: Serotonerjik nöronlar dorsal raphe çekirdeğinde daha yoğun bulunmaktadır. Serotonin uyku-uyanıklık siklusunun, libidonun ve dürtü kontrolünün düzenlenmesinde rol almaktadır. Bazı çalışmalarda serotonin düzeyindeki azalmanın mani belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynadığı ve serotonin konsantrasyonunun düzenlenmesinin ise duygudurum dengeleyici etkilere sebep olduğu bildirilmiştir (66). Ayrıca literatürdeki bulgulara göre bipolar bozukluğun remisyon ve depresyon dönemlerinde serotonerjik aktivitenin azaldığı ancak mani dönemine ait verilerin çelişkili sonuçları olduğu gözlenmektedir. Depresyon dönemindeki hastaların BOS’unda serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) konsantrasyonunun azaldığı, lityum ve valproat gibi duygudurum düzenleyici ajanlarla tedavinin serotonerjik aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (67).

Glutamat: Beyinde en çok bulunan nörotransmitterlerden biri olan glutamat nöronal plastisite, eksitotoksiste, öğrenme, davranış ve hafızanın düzenlenmesinde metabotropik ve iyonotropik reseptörleri ile görev almaktadır. BB hastalarının plazma ve BOS’unda glutamat konsantrasyonlarında değişiklikler bildirilmiştir (68). BB ve majör depresyon hastaları ile yürütülen beyin görüntüleme çalışmasında glutamat seviyelerinin anterior singulat kortekste azaldığı ancak oksipital kortekste arttığı gösterilmiştir (69). Postmortem çalışmalarda da duygudurum bozukluğu olan hastaların bazı beyin bölgelerinde artmış glutamat seviyeleri tespit etmiştir (69). Ayrıca antiglutamaterjik ajanlar olan ketamin ve riluzolün, tedaviye dirençli depresyon hastalarında antidepresan etkiler göstermesi duygudurum bozukluklarında glutamatın rolünü destekler niteliktedir (70,71).

Nöroendokrin Sistem

Duygudurum bozukluklarının etiolojisinde hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ve hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenı nöroendokrin etmenler olarak ön plana çıkmaktadır.

HPA ekseninde BB hastalarında kortikotropin salgılatıcı hormona (CRH) yanıt olarak düzensiz adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol salınımları gösterilmiş ve ayrıca bu düzensizliklerin daha çok hastalığın karma ve depresyon epizodlarında gözlendiğı bildirilmiştir (72). BB manik epizod dönemlerinde artan ACTH ve kortizol konstrasyonlarının bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açtığı, bu durumun da artan kortizolün nörotoksik etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (73). Bipolar bozukluk hastalarında HPA eksen düzensizlikleri sadece belirli bir hastalık dönemi ile bağlantılı değildir. Hem mani ve hem de depresif dönemlerde artmış kortizol konsantrasyonlarının olduğu gösterilmiştir (74). Ayrıca aşırı glukokortikoid salınımının neden olduğu Cushing Sendromunun başta depresyon olmak üzere duygudurum bozuklukları ile sık birliktelik göstermesi de etiolojide HPA ekseninin rolünü destekler niteliktedir (75).

Hipo-hipertiroidi gibi tiroid fonksiyon bozuklukları duygudurum değişiklikleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazı hipertiroidi hastalarında da mani semptomlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca hızlı döngülü bipolar bozuklukta tiroid disfonksiyonu sık rastlandığı gösterilmiştir (76). BB’de, subklinik hipotiroidizm en yaygın saptanan tiroid disfonksiyonudur (77). Hastalığın tedavisinde yüksek doz levotiroksin eklenmesinin sağaltımda iyileştirici rol oynadığı bildirilmiştir (78).

İyon Kanalları ve İkincil Haberciler

BB hastalarının manik epizodlarında sağlıklı kontrollere göre serum osmolaritelerinin ve hücre içi potasyum değerlerinin azaldığı, sodyum değerlerinin ise arttığı bildirilmiştir (79). Ayrıca Na/K ATPaz aktivitesindeki azalmanın artmış membran uyarılabilirliğine yol açarak nörotransmitter salınımında azalmaya katkı sağlayarak mani ve depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açtığı bildirilmektedir (80). Lityumun antimanik ve antidepresan etkilerini adenilat siklaz, fosfotidil inositolü inhibe ederek ve G protein işlevlerini düzenleyerek

gerçekleştirdiği bildirilmiştir (81). Literatürde giderek artan sayıdaki çalışmada duygudurum düzenleyici ajanların etki mekanizmasında G proteinleri gibi ikincil haberciler rol oynadığı bildirilmektedir (57).

Psikososyal Faktörler

Duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında ve klinik seyrinde psikososyal ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu ilişkiyi tanımlayan ateşleme (kindling) fenomenine göre, ilk duygudurum dönemlerinin psikososyal stresörlerden etkilenme ihtimali sonraki dönemlere göre daha yüksektir. Stresörlere maruziyete bağlı ortaya çıkan nörobiyolojik ve nörokimyasal değişikliklerin nörotoksositeye neden olarak hastalık belirtilerine yol açmasının yanı sıra kişinin stresörlere karşı daha çok duyarlılaşmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Böylece sonraki hastalık epizodları stresör faktör olmadan gerçekleşebilmektedir (57). Ayrıca bu duyarlılaşma ile hastalık belirtilerinin alevlendiği epizodlar arasındaki sürenin kısaldığı ve hastalık dönemlerinin daha sıklaştığı bildirilmiştir (82). Önemli psikososyal faktörlerden biri olan çocukluk çağı travmaları bipolar bozukluğun etiyolojisinde sorumlu tutulmakla birlikte hastalığın erken başlangıcı, hızlı döngülülük, intihar riski ve kötü gidiş ile ilişkilendirilmiştir (83).

Nörogörüntüleme Çalışmaları

Literatürde BB hastalarında dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ACC), amigdala, hipokampus, bazal ganglionlar ve korpus kallozum gibi çeşitli beyin bölgelerinde yapısal, kimyasal ve işlevsel düzensizlikler olduğu bildirilmektedir (84). Tedavi almayan BB hastalarında, tedavi alan hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla kortikal kalınlığın daha ince, bilateral ventriküler hacmin daha geniş ve talamik, hipokampal ve amigdala hacimlerinin ise daha küçük olduğu gösterilmiştir (85). Emosyonun regülasyonunda ve bilişsel fonksiyonlarda görev alan anterior singulat korteksin duygudurum bozuklarındaki etyopatogenezindeki rolüne yönelik önemli kanıtlar mevcuttur. Bipolar bozuklukta sol anterior singulat korteks hacminde azalma olduğu ve lityum, valproat gibi duygudurum düzenleyicilerin nöroprotektif özellikleri ile bu duruma karşı koruyucu etki gösterebildiği bildirilmiştir (86,87). BB hastalarında yapılan bir çalışmada,

sağlıklı kontrollere kıyasla ilk mani döneminde daha geniş lateral ve üçüncü ventrikül hacimleri olduğu gösterilmiştir (88). Ergenlik dönemindeki BB tanılı hastalarla yürütülen yapılan bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında amigdala hacminin azaldığı ve duygusal bir uyarana verilen yanıtın arttığı tespit edilmiştir (89). BB hastalarında mani döneminde amigdala aktivitesinde artma ve ventrolateral prefrontal korteks (VLPFC) aktivitesinde azalma olduğu gözlenirken, ötimi döneminde amigdala aktivitesinde artma olmadığı ve VLPFC aktivitesinde ise azalma olduğu bildirilmiştir (90).

2.1.5. Klinik Gidiş ve Prognoz

Bipolar bozukluk, hastalık belirtilerinin alevlendiği tekrarlayan epizodlar ile kronik seyir gösteren önemli ruhsal hastalıklardan biridir. BB hastalarının klinik seyrinde ilk epizodun genellikle depresyon olduğu, yaklaşık %40 hastanın yanlış tanı olarak unipolar depresyon olarak takip edildiği bildirilmektedir. Yanlış tanıya bağlı hastaların çoğunun antidepresan ilaçlarla tedavi edildiği gözlenmektedir. Hastalara BB tanısı konulana dek yaklaşık on yıl kadar süre geçtiği bildirilmiştir (91). Unipolar depresyon ile takipli hastaların psikotik özellikli olması ve ailesinde BB öyküsü varlığı ilerleyen süreçte mani veya hipomani dönemi geçirme açısından yordayıcı faktörler olabilmektedir (92).

Bipolar bozukluk hastalarının idame tedavisine rağmen beş yıllık hastalık izlemlerinde mani veya depresyon epizodunun tekrar görülme riskinin %73 olduğu ve nükseden hastaların üçte ikisinin hastalık seyri boyunca birden fazla epizod yaşadığı gözlenmiştir (93). BB hastalarında ilk atağın mani olması ve tekrarlayan çok sayıda atak görülmesi hastalığın takibinde ataklar arasında kalan sürenin daha da kısılması ile ilişkili bulunmuştur (94). Bipolar bozuklukta ötimik dönemlerde kalıntı duygudurum belirtilerinin varlığının erken relaps ve nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95). Hem BB I hem de BB II için hastalık sürecinde depresif semptomların manik/hipomanik semptomlara karşı daha baskın olduğu gözlenmektedir (96).

BB'de kötü prognoz göstergeleri arasında epizodlar arası kalıntı semptomların, eşlik eden ek tanı ve hızlı döngü varlığı, erken başlangıç, uzun süren depresyon ve karma epizodların yaşanması yer almaktadır (72).

BB seyrinde cinsiyetler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Kadınların daha fazla depresif epizod geçirdiği, bu epizod sırasında daha çok hastane yatışının olduğu ve belirtilerine anksiyete semptomlarının daha sık eşlik ettiği gözlenmektedir. Öte yandan cinsiyetler arasında manik epizod açısından anlamlı bir fark olmadığı ancak erkeklerde manik epizod nedeniyle hastane yatışının ve eşlik eden madde kullanımının daha fazla olduğu bildirilmiştir (97).

Kronik seyir gösteren BB'de intihar davranışlarına sık rastlanmaktadır. Her dört-beş BB hastasından birinin hastalık süresince intihar girişiminde bulunması (47) ve genel popülasyona göre BB hastalarında intihar riskinin 20-30 kat daha yüksek olması (98), nedeniyle hastaların takibinde intihar riski mutlaka değerlendirilmesi gereken önemli bir unsurdur. Ayrıca BB hastalarında genel popülasyona kıyasla tüm nedenlere bağlı ölümlerin yaklaşık iki kat arttığı, kadın hastaların yaklaşık 9 yıl, erkek hastaların ise 8,5 yıl önce öldüğü bildirilmiştir (99).

2.2. Kinürenin Yolağı

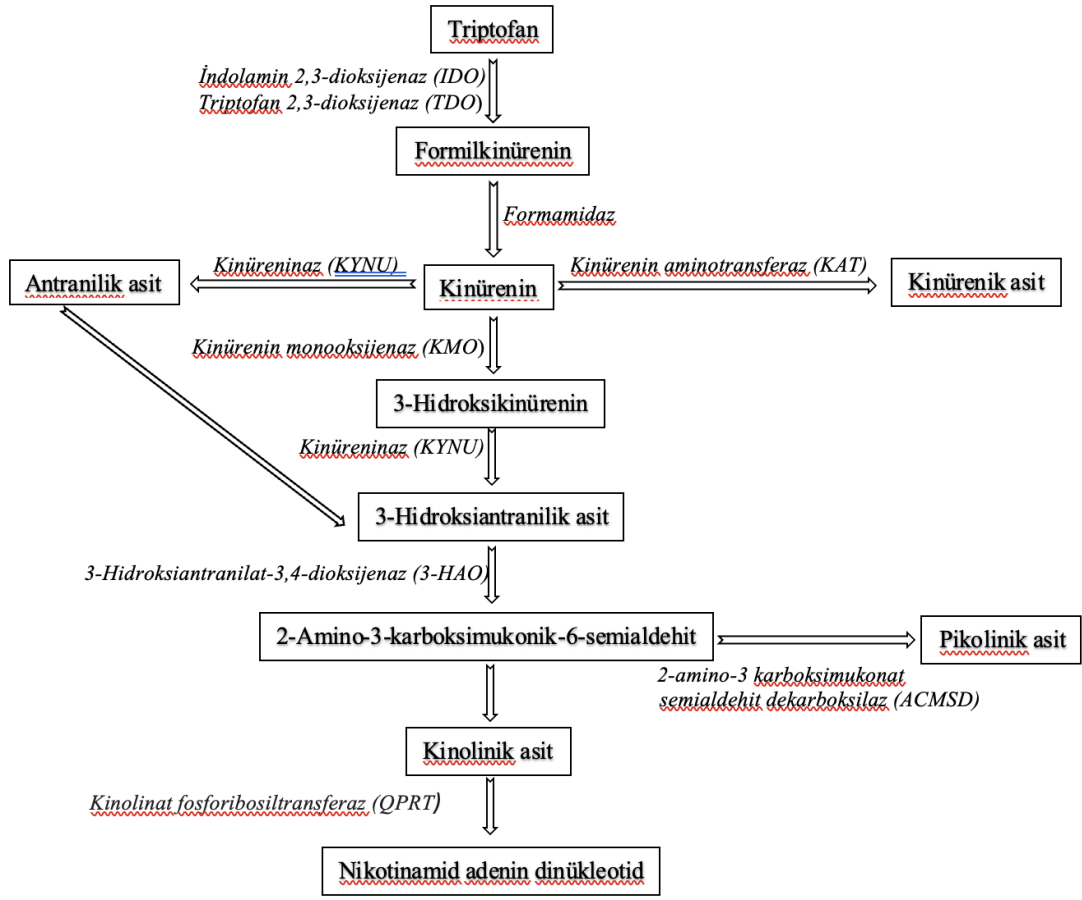
2.2.1. Triptofan Metabolizması ve Genel Bilgiler

Esansiyel bir amino asit olan triptofan (TRP) serotonin, melatonin, niasin sentezinde ve kinürenin yolağında görev almaktadır (13). Triptofan vücuda alındıktan sonra daha çok albümine bağlı bulunmakla birlikte serbest halde de dolaşımda yer almaktadır (100). Triptofan kan beyin bariyerini sadece serbest formda iken amino asit taşıyıcıları ile geçebilmektedir (101).

Memeli serotoninin %95'i gastrointestinal sistemde olup diyetle alınan triptofanın sadece %3'nün vücutta ve %1'inin beyinde serotonin sentezi için kullanıldığı bildirilmektedir (102). Triptofan, hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksi triptofan'a, sonrasında amino asit dekarboksilaz ile de serotonine metabolize olmaktadır. Vücuttaki dağılımına göre beyinde daha düşük seviyede olmasına rağmen serotonin, nöromodülatör ve nörotransmitter özellikleri nedeniyle birçok ruhsal ve davranışsal tepkilerle ilişkili bulunmuştur (103).

Kinürenin yolağının memelilerde triptofan metabolizmasının %90'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (104). Kinürenin yolağı, triptofanın hız sınırlayıcı

basamağı olan indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ve triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) enzimleri ile N-formilkinürenine metabolize olması ile başlar. N-formilkinüreninden, formamidaz enzimi ile kinürenin (KYN) oluşmaktadır. Sonrasında KYN, kinürenin aminotransferaz (KAT) I, II, III ve IV enzimleri ile transaminasyona uğrayarak kinürenik aside (KYNA) dönüşmektedir. KAT II'nin beyinde KYNA sentezi için ana enzim olduğu tahmin edilmektedir (105). Ayrıca KYN, kinürenin monooksijenaz (KMO) ve kinüreninaz enzimleri aracılığıyla sırasıyla 3-hidroksikinürenine (3-HK) ve antranilik aside (AA) dönüşmektedir. Oluşan 3-HK'den kinüreninaz (KYNU) enzimiyle ve AA'nın spesifik olmayan hidroksilasyonu ile 3-hidroksiantranilik asit (3-HAA) meydana gelmektedir. Sonrasında 3-HAA'dan 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehit (ACMS) oluşurken 3-hidroksiantranilat-3,4-dioksijenaz (3-HAO) enzimi görev almaktadır. Sonraki basamakta ACMS'den, spontan bir şekilde enzimatik olmayan bir yolla kinolinik asit (QUIN) oluşmaktadır. Şekil 1'de gösterildiği gibi ortamda 2-amino-3-karboksimukonatsemialdehit dekarboksilaz (ACMSD) enzimi var ise ACMS, pikolinik aside (PIC) dönüşmektedir. Son olarak kinolinat fosforibosiltransferaz (QPRT) enzimi QUIN'i, ATP üretiminde bir elektron taşıyıcı olarak görev yapan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)'in öncülü nikotinamid ribonükleotide dönüştürür. Nikotinamid adenin dinükleotid kinürenin yolağının son ürünüdür (Şekil 1) (13).



Şekil 2.1. Kinürenin yolağında yer alan enzim ve metabolitler

2.2.2. Kinürenin Yolağı Enzimleri

İndolamin 2,3-Dioksijenaz ve Tryptofan 2,3-Dioksijenaz

Tryptofan yıkımı, yolağın ilk ve hız sınırlayıcı basamağı olan IDO1, IDO2 ve TDO enzimleri ile gerçekleşmektedir. IDO2'nin salınımı ve işlevleri hakkında hayvan çalışmaları daha sık yapılmıştır ancak insan çalışmaları yetersizdir ve insanlardaki fonksiyonu hakkında yeterli bilgi yoktur (106). IDO daha çok beyin, mide, kolon, dalak, böbrek, akciğer ve plasenta gibi çeşitli ekstra hepatik dokularda yer almaktadır (107). IDO makrofaj, monosit, eozinofil, fibroblast, epitelyal ve endotelyal hücrelerde özellikle interferon gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenmektedir (108). Ancak anti inflamatuvar sitokinlerin IDO üzerine etkilerini araştıran çalışmalar daha sınırlıdır ve elde edilen veriler birbiri ile çelişkilidir (109). Kinürenin yolağının ilk basamağında oluşan KYN ile substrat olarak kullanılan TRP oranı (KYN/TRP), TRP

yıkımının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. TRP yıkımında IDO'nun daha fazla görev aldığını ortaya koyabilmek için eş zamanlı immün sistem aktivasyonunun da gösterilmesi gerekmektedir (110). Çeşitli araştırmalarda depresyon gelişiminde IDO1 enzim indüksiyonunun etkili olduğu belirtilmektedir (111).

İlk olarak 1930'larda keşfedilen TDO, IDO gibi kinürenin yolağın ilk basamağında N-formilkinürenin oluşumunda yer almaktadır. IDO daha geniş substrat spesifikliği gösterirken (triptofan, triptamin ve 5-hidroksitriptamin gibi), TDO daha substrata özgüdür. TDO hepatik dokularda daha yoğun bulunmaktadır. Bazı araştırmalarda TDO inhibisyonu ile Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda lokomotor iyileşmeler gözlemlendiği bildirilmiştir (112).

Kinürenin Aminotransferaz

KAT enziminin dört tipi bildirilmiştir. Bunlardan KAT II enzimi insan beyinde KYNA sentezinin yaklaşık %70'inden sorumludur. Bu proteini aminoadipat aminotransferaz (AADAT) geni kodlar. Bu gen insanlarda 4. kromozomun uzun kolunda yer alır. Bilindiği kadarıyla, AADAT geni dışında diğer üç KAT enzimi izoformundaki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) hastalıklar ile ilişkisini ortaya koyan yeterli literatür verisi bulunmamaktadır (113). İşlevlerini daha çok astrositlerde gerçekleştirmektedir. KAT enzimlerinin aktivitesindeki değişikliklerin çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarında rol aldıkları düşünülmektedir. Bu nedenle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde hedef gösterilen enzimlerdendir (114).

Kinürenin Monooksijenaz

KMO mitokondri dışı zarında zarla ilişkili protein olarak bulunur. KYN'den 3-HK oluşumunu sağlar. KMO aktivitesi en fazla karaciğer ve böbrekte, en az ise beyindedir. KMO enzimi kinürenin yolağını down ve up regüle etmesi nedeniyle birçok hastalıkta önemli düzenleyici role sahiptir (115). Ayrıca kemirgenlerle serebral iskemi modelleri uygulanarak yapılan bir çalışmada KMO enziminin inhibisyonunun enfarktüs hacmini azalttığı ve fonksiyonel iyileşmelere yol açtığı gözlemlenmiştir (116).

Kinolinat Fosforibozil Transferaz

QPRT enzimi, kinürenin yolağının son metabolitlerinden olan QUIN'in NAD'a (Nikotinamid adenin dinükleotid) katabolizmasından sorumludur. QPRT enzim aktivitesinin en yüksek olduğu beyin bölgesi olfaktör bulbus iken frontal korteks, striatum, hipokampus düşük enzim aktivitesine sahiptir. QUIN oluşumundan sorumlu 3-HAO enziminin reaksiyon hızının QPRT enziminden yaklaşık 80 kat daha yüksek olduğu, beyinde QUIN sentezinin NAD'a katabolizmasından çok daha hızlı gerçekleştiği, bununda bazı patolojik durumlarda nörotoksik bir metabolit olan QUIN birikimi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (117).

Kinüreninaz

Kinüreninaz (KYNU) enzimi; sırasıyla antranilik asit ve 3-hidroksiantranilik asidi oluşturmak için KYN ve 3-hidroksikinürenini doğrudan katalize eder. KYNU, aminotransferaz ailesinin bir üyesi olup kofaktör olarak piridoksal-5'-fosfat içermektedir. İnsan KYNU'su, 3-HK'ye KYN'den 20 kat daha yüksek afinite göstermekte ve AA'ya göre 3-HAA oluşumunu daha çok tercih etmektedir (118). KYNU ürünü olan 3-HAA 3-HK'ye benzer şekilde bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynar. 3-HK'nin zararlı etkileri aslında metaboliti 3-HAA'dan kaynaklanır. Epilepsi modelinin uygulandığı hayvan çalışmalarında Kinolinik asit ile nörotoksik metaboliti olan 3-HAA'nın artış gösterdiği bildirilmiştir (119)

2.2.3. Kinürenin Yolağı Metabolitleri

Kinürenin

Beyindeki KYN'nin fizyolojik koşullarda yaklaşık %60-80'i perifer kaynaklı olup kan beyin bariyerini kolayca geçmekte ve beyne amino asit taşıyıcısı tarafından taşınmaktadır (120). KYNA, 3-HK gibi diğer metabolitlerinin öncülü olan KYN kinürenin yolağında merkezi bir rolü vardır. Ek olarak beyinde prooksidan ve antioksidan etkileri olduğu gösterilmiştir (121). KYN varlığında sitokrom c işlevinin azaldığı bildirilmiştir (122). İmmün sistem aktivasyonu ileIDO enziminin indüklenmesi sonucu kanda, beyinde ve dokularda KYN düzeyi artmaktadır (123).IDO aktivasyonu ile artan KYN'in serbest radikaller aracılığıyla doğal killer (NK) hücrelerinde hücre yıkımına sebep olabileceği belirtilmektedir (124). Ayrıca KYN,

vücutta tümör oluşumunda bağışıklık yanıtlarını azaltarak tümör hücrelerinin hareketliliğini ve çoğalmasını desteklediği bildirilmiştir (125).

3-Hidroksikinürenin

KMO tarafından KYN'den mikrogliyalarda oluşturulan 3-HK, nöroaktif bir metabolit olup kolaylıkla kan beyin bariyerini geçmektedir (120) (Şekil 2). 3-HK nöronları oksidatif strese maruz bırakarak hidrojen peroksit gibi serbest radikaller aracılığıyla hücre ölümüne neden olduğu ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir (126,127). Ayrıca 3-HK, mitokondriyal fonksiyon üzerine olumsuz etkileri ile mitokondriyal membran potansiyelini değiştirerek nöronal hücre hasarına neden olduğu bildirilmektedir (128) Ancak bazı kaynaklarda 3-HK'nin antioksidan özellikleri olduğu da belirtilmektedir (129,130).

Kinürenik Asit

KYNA, KYN'den KAT enzimi aracılığıyla oluşmaktadır (Şekil 1). Merkezi sinir sisteminde astrositlerde ve oligodentrositlerde sentezlenmektedir (131) (Şekil 2). Kan beyin bariyerini geçme etkisi zayıftır (120). KYNA, iyonotropik glutamat reseptörleri olan NMDA (N-metil-D-aspartat), AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit) ve kainat reseptörlerini bloke etmekte ve glisin ko-agonist bölgesi için afinitesi daha yüksektir (13).

KYNA aynı zamanda, alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörlerini ($\alpha 7nAChR$) inhibe (132), G protein ile kenetli reseptör-35 (GPR-35) ve aril hidrokarbon reseptörlerini (AhR) aktive etmektedir (133) (Şekil 2). Reseptör üzerine etkilerine ek olarak KYNA serbest radikalleri azaltıp antioksidan özellik göstermektedir (134). KYNA TNF- α , lipopolisakkarit ve nitrik oksitin neden olduğu toksisiteyi azaltabildiği gösterilmiştir (133).

KYNA fizyolojik durumlarda nöroprotektif ve antikonvülsan olmasına karşın yüksek konsantrasyonlarda glutamaterjik hipofonksiyona neden olarak bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve psikoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (135). Şizofreni spektrum bozukluğu olan bireylerin BOS'larında artmış KYNA seviyeleri bulunmuştur (136). Literatürde düşük KYNA seviyelerinin daha şiddetli depresyon ve intihar belirtileri ile ilişki gösterdiği belirtilmektedir (137).

Kinolinik Asit

QUIN, nikotinamid ve NAD kaynağı olup ACMS'den ACMSD enzimi yokluğunda nonenzimatik olarak sentezlenmektedir (Şekil 1). Mikroglia, dentritik hücre ve makrofajlar QUIN sentezlenmesinin ana kaynaklarıdır (133) (Şekil 2). Ancak astrositlerde KMO yokluğundan dolayı QUIN sentezlenemez (138). Kan beyin bariyerini zayıf geçer (120).

QUIN, NMDA reseptörlerini aktive ederek agonistik etki yapar (Şekil 2). Aynı zamanda glutamat salınımında artışa, glutamaterjik sistemin aşırı uyarılmasına, lipid peroksidasyonuna ve ROS üretimine neden olur. QUIN beyinde hipokampus, neokorteks ve striatuma daha seçici iken, medulla spinalis ve serebellumda daha zayıf etki gösterir (139).

QUIN'in intraserebral enjeksiyonu davranışsal ve nörokimyasal değişiklikler yaparak bazı beyin bölgelerinde lezyonlara neden olduğu ve nörotoksik bir metabolit olarak nörodejeneratif bozukluklara katkısının göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir (140).

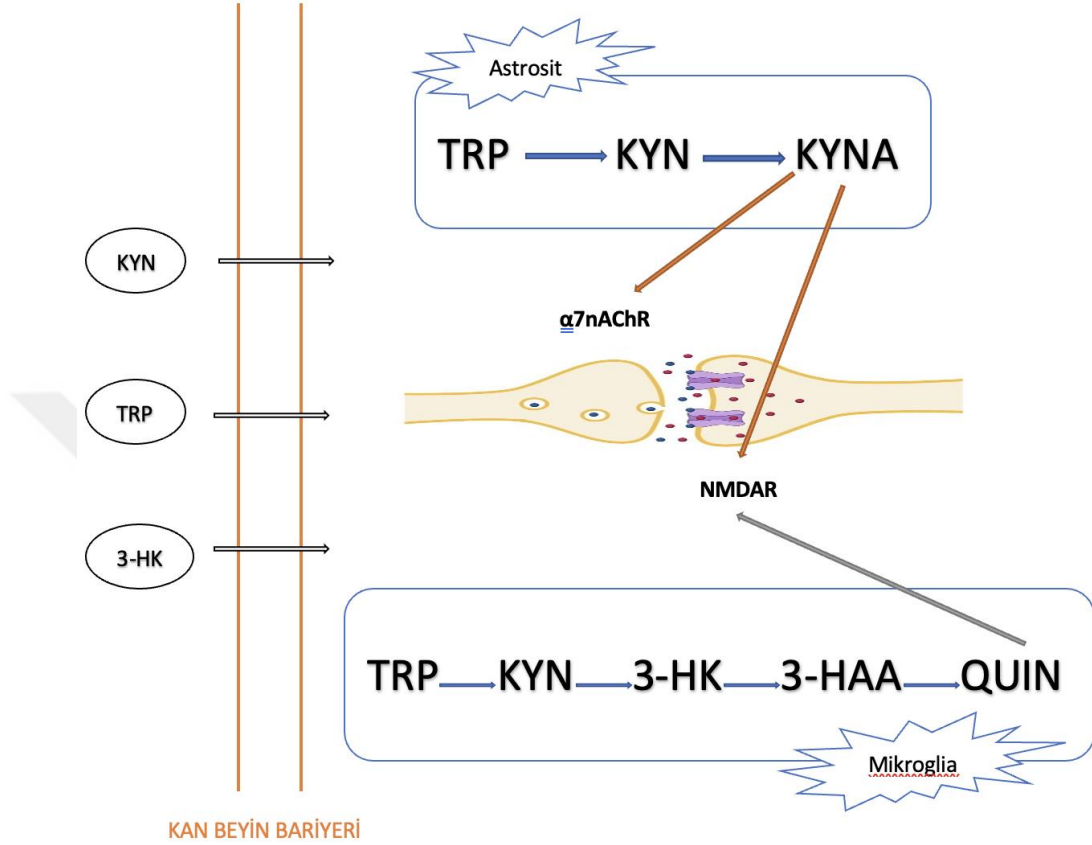
KYNA ve QUIN, NMDA reseptörleri üzerinde zıt etkileri olduğundan, QUIN/KYNA oranı literatürde nörotoksik bir oran olarak değerlendirilir. İntihar girişiminde bulunan bireylerin BOS'larında artmış QUIN ve QUIN/KYNA seviyeleri olduğu tespit edilmiştir (141).

Pikolinik Asit

PIC, ACMS'den ACMSD aracılık ettiği enzimatik bir reaksiyonla oluşturulur (Şekil 1). PIC kan beyin bariyerini geçip geçmediği henüz net olarak bilinmemekle birlikte BOS örneklerinde rahatlıkla görülebilmektedir (142). ACMSD enziminin ekspresyonunun beyinde daha düşük olduğu ifade edilmektedir (143). PIC, yolağın son metabolitlerinden biri olup onu metabolize eden bir enzim yoktur ve safra veya idrar yolu ile atılır (139).

PIC'in öne çıkan en önemli özelliği nöroprotektif etkileri olup demir, bakır ve çinko gibi metallerin şelasyonunu sağlamaktadır (144). PIC henüz net olarak anlaşılmamış bir yolla QUIN'in nörotoksik etkilerine karşı koruyucu olarak antagonist etki gösterdiği bildirilmiştir (145).

PIC düzeylerinin intihar eyleminde bulunan bireylerde daha düşük olduğu saptanmıştır. Krom pikolinat kompleksinin distimik bozuklukta ve atipik depresyonda antidepresan özellikler sergilediği gözlemlenmiştir (139).



Şekil 2.2. Kinürenin yolağı metabolitlerinin kan beyin bariyerini geçişi ve reseptör düzeyinde etkileri

2.3. Kinürenin Yolağının İnflamasyon, Neopterin ve Nitrik Oksit Sentaz Enzimi ile İlişkisi

İnflamatuvar süreçlerin kinürenin yolağının özellikle hız kısıtlayıcı ilk basamağı üzerine etkileri belirgin olmakla birlikte yolağın diğer enzim ve metabolitleriyle de ilişkileri tanımlanmıştır. TDO ekspresyonu TRP kendisi ve steroidler ile aktive edilirken, IDO enzimi IFN- γ , TNF- α ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerle indüklenmektedir. T lenfositler tarafından yabancı yapılara karşı salınan IFN- γ , IDO enziminin en önemli indükleyicisi olup monosit, makrofaj, dentritik hücreler, fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücrelerde IDO ekspresyonunu önemli derecede artırır (146).

İnflamasyon, enfeksiyon, nörolojik ve otoimmün hastalıklar gibi immün sistemin uyarıldığı durumlarda IFN- γ ,IDO enzimini aktive eder. Yolağın sonraki basamaklarında QUIN gibi nörotoksik ajanların üretimi artar ve bu durum hücre hasar ile sonuçlanır (147). IDO enziminin kalıtsal olarak eksik olduğu farelerde proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna rağmen depresif belirtilere benzer davranışlara karşı dirençli oldukları gözlemlenmiştir (148).

Ayrıca immün sistem aktivasyonu ve inflamasyonda kinürenin yolağının başka bir enzimi olan KMO enziminin ekspresyonunun da arttığı gözlemlenmiştir (149). Bazı serebral ve sistemik inflamatuvar olaylarda kinüreninaz enzim aktivitesinin IFN- γ tarafından indüklenerek arttığı bildirilmiştir (150).

Aktive olmuş immün sistem hücreleri enfeksiyon veya inflamasyon durumunda enerjiye ihtiyaç duymakta ve yeterli miktarda NAD üretilmesi gerekmektedir. Bundan dolayı inflamatuvar durumlarda kinürenin yolağının son basamaklarından biri olan NAD üretimi ile ilişkili QUIN metabolizmasında artış olduğu düşünülmektedir (151).

Birçok psikiyatrik hastalıkta inflamasyona bağlı olarak kan beyin bariyerinin işlevi ve bütünlüğünün bozulduğu (152) ve bu duruma bağlı olarak kan beyin bariyeri geçişi zayıf olan QUIN gibi nörotoksik metabolitlerin daha kolay beyine geçtiği tahmin edilmektedir (151). Kinürenin yolağı enzim ve metabolitlerinin seviyelerinin beyne göre periferik hücrelerde daha yüksektir. Bu nedenle kan beyin bariyerinin bozulduğu koşullarda ciddi değişiklikler gözlenir. İnterferon alfa (INF- α) uygulanan hastalarda periferik dolaşım ve BOS'daki QUIN konsantrasyonları arasında yüksek korelasyon gözlenmiş (153) olması bu mekanizmayı destekler niteliktedir.

Ayrıca kinürenin yolağı metabolitlerinin inflamatuvar süreçler üzerine etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. KYN, NK hücrelerinde ROS artışı ile hücre ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir (154). Kinürenin yolağında inaktif bir metabolit olarak değerlendirilen AA, hidroksil radikallerini ortamdan uzaklaştırarak ve bakır ile etkileşime girerek antiinflamatuvar etki göstermektedir (155).

Bununla birlikte KYNA'nın, GPR-35 aktivasyonu ile lipopolisakkaritle oluşturulan inflamasyonda makrofajlardan TNF- α salınımını bloke ederek

antiinflamatuvar özellik gösterdiği bildirilmiştir (156). Ayrıca bazı çalışmalarda KYNA'nın, AHR'yi stimüle edip proinflamatuvar sitokin salınımını bloke ettiği, buna karşın QUIN'nin ise proinflamatuvar sitokin salınımını aktive ederek immün sistem yanıtını düzenlediği gösterilmiştir (157,158). Ek olarak 3-HK, 3-HAA ve ksantürenik asit (XA) gibi bazı kinürenin yolağı metabolitlerinin çeşitli mekanizmalar ile hem prooksidan hem de antioksidan özellikler sergiledikleri belirtilmektedir (146). Sonuç olarak kinürenin yolağında oluşan metabolitlerin inflamatuvar süreç üzerinde zıt etkilere neden olduğu gözükmemektedir.

Neopterin (NP), guanozin trifosfattan (GTP) monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerde GTP siklohidroksilaz 1 (GTPCH-1) enzimi aracılığıyla üretilen bir pteridin türevidir (159). İmmün sistem aktive olduğunda T lenfositler ve NK hücreleri IFN- γ salınımı ile GTPCH-1 enzim aktivitesini önemli düzeyde arttırmaktadır (160). IFN- γ , makrofajlarda NP sentezinin en güçlü indükleyicisidir. NP, IFN- γ aktivitesini gösterdiğinden hücrel immünitenin duyarlı biyokimyasal bir belirteci olarak kabul edilir (161).

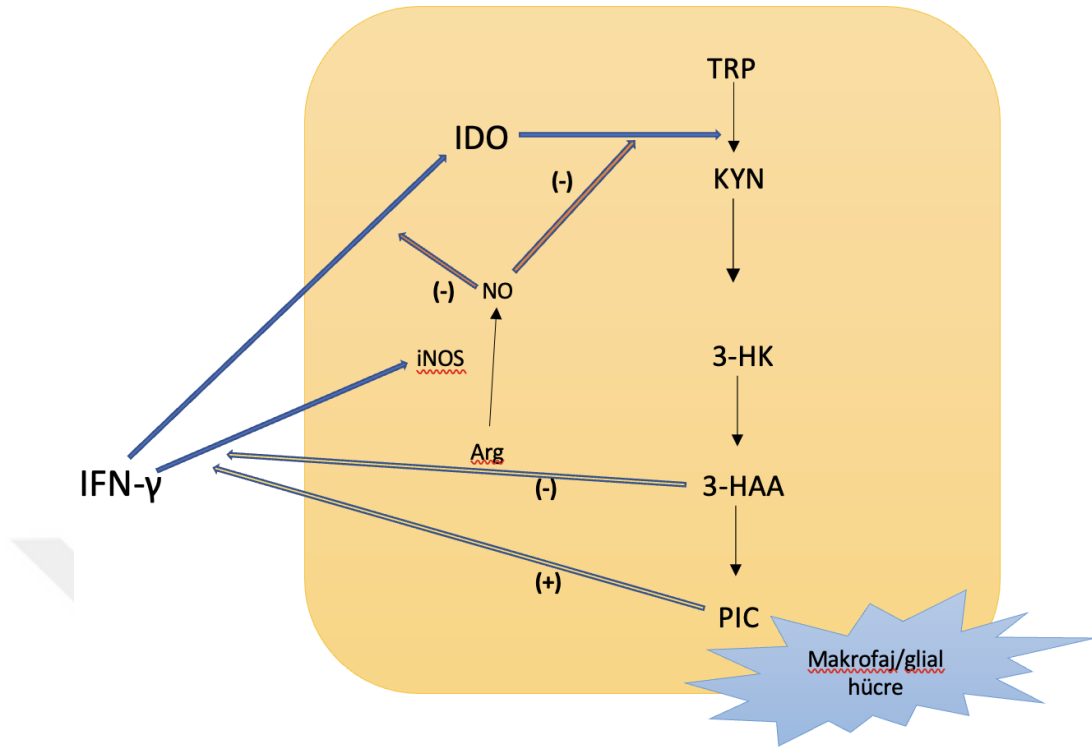
NP üretiminin, IFN- γ aktivasyonu haricinde ROS oluşumu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (162). NP'nin hidroksil radikal oluşumunu artırarak oksidatif strese yol açtığı tespit edilmiştir (163). Ek olarak NP'nin, indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzim ekspresyonunu ve nitrik oksit sentezini aktive ettiği gösterilmiştir (164). Ayrıca NP IFN- γ , lipopolisakkaritler ve IL-2 aracılığıyla aktive edilen monosit ve makrofajlarda TNF- α salınımını da arttırmaktadır (165).

Genellikle NP kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebildiği için periferik dolaşımdaki ve BOS'taki seviyeleri arasında doğrusal bir korelasyon gözlenmektedir (166). NP vücuttan böbrek aracılığıyla elimine edilip idrar ile atılmakta ve normal böbrek fonksiyonlarında idrar NP düzeyi serum NP düzeyini yansıtmaktadır (159). NP düzeyi fizyolojik koşullarda cinsiyetler arası farklılık göstermemekle birlikte yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır (161). Literatürde malignite, inflamatuvar, enfeksiyöz, otoimmün, üriner ve nöropsikiyatrik hastalıklarda artmış NP konsantrasyonlarına işaret eden veriler mevcuttur (161,167).

Neopterin ile kinürenin yolağı ilişkisinde, IDO ve GTPCH-1 enzimlerinin proinflamatuvar sitokin olan IFN- γ ile indüklenmesi ortak mekanizma olarak yer

almaktadır (159). Ayrıca NP düzeyi KYN/TRP oranı ile yakın bir ilişki göstermektedir (110). Kanser hastalarında artmış IDO enzim aktivitesini gösteren yüksek KYN/TRP oranına, artmış NP düzeyinin eşlik ettiği gözlemlenmiştir (159). Ek olarak çeşitli enfeksiyöz, otoimmün ve nöropsikiyatrik hastalıklarda NP konsantrasyonu ile KYN/TRP oranı arasında doğrusal bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (168,169).

Nitrik oksit (NO), üç ana izoformu bulunan nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-arginin'den sentezlenir. Bu izoformlardan olan nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS) sırasıyla NOS1, NOS2 ve NOS3 genleri tarafından kodlanır. nNOS, beyinde üretilen NO miktarının yaklaşık %90'ını oluşturur. NOS enzimi IDO gibi IFN- γ tarafından indüklenmekte ve mononükleer fagositlerin antimikrobiyal aktivitelerinde yer almaktadır. Çalışmalarda, arjinin yokluğu veya NOS inhibitörü ile reaktif nitrojen türlerinin üretiminin inhibe edildiği durumlarda IDO enzim aktivitesinin indüklendiği belirtilmiştir (170). NO, IDO enziminin önemli bir düzenleyicisi olup indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından sentezlenen NO, IFN- γ üretimini engeller. NO'nun proteozom yolu aracılığıyla IDO yıkımını arttırdığı ve doğrudan IDO enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kinürenin yolağı metaboliti olan 3-HAA, iNOS ekspresyonunu inhibe etmekte, ancak tersine yolağın son metabolitlerinden olan PIC ise IFN- γ aracılığıyla iNOS ekspresyonunu aktive etmektedir (171) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Kinürenin yolağı ile NOS enzim ilişkisi

2.4. Kinürenin Yolağı ve Bipolar Bozukluk İlişkisi

Literatürde kinürenin yolağındaki bazı enzim ve metabolitlerin şizofreni, duygudurum bozuklukları, alzheimer, huntington ve parkinson gibi nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığı çeşitli araştırmalar ile gösterilmiştir (172). Kinürenin yolağının bazı nörotoksik metabolitlerin üretimi ve birçok nörotransmitterin öncülü olan TRP'nin yıkımında yer alması nedeniyle nöropsikiyatrik hastalığın patogeneğinde rol oynar (173). Proinflamatuvar süreçler IDO enzim aktivasyonunu tetikleyerek TRP'nin KYN'ye dönüşmesini sağlar. TRP düzeyinde azalmaya bağlı serotonin sentezinin azalmakta ve bunun sonucunda çeşitli nöropsikiyatrik semptomların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak beynin periferik dolaşımdaki TRP azalmasını telafi edebileceği ve bu durumdan serotonerjik sistemin pek etkilenmeyeceği düşünülmektedir. Serotoninden bağımsız olarak daha çok kinürenin ve metabolitlerinin nöroaktif etkilerde bulunabileceği belirtilmektedir (18).

Serotonin ve melatoninin öncüsü olan TRP metabolizmasının yönünün, IFN-γ ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla IDO enzim aktivasyonu

kinürenin yolağına kaymasının depresyon etyopatogenezinde rol alan bir mekanizma olduğu düşünülmüştür (174). Depresyon hastalarında yapılan çalışmalarda TRP, KYN ve nöroprotektif etkileri olan KYNA konsantrasyonlarının azaldığı ancak QUIN ve 3-HK gibi nörotoksik metabolitlerinin konsantrasyonlarının arttığı tespit edilmiştir. Nöroprotektif indeksler olarak değerlendirilen KYN/3-HK ve KYNA/QUIN oranlarının da sağlıklı kontrollere kıyasla azaldığı ve bu oranların hipokampus hacmi ile doğru, semptom şiddeti ile ters orantı gösterdiği bildirilmiştir (175).

Son yıllarda yapılan çalışmalar BB patofizyolojisi ve sürecinin kinürenin yolağı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10). Bipolar bozukluğun mani ve depresyon epizodlarında artmış proinflatuar sitokinler gibi immün sistem aktivasyonuna, kinürenin yolağındaki değişikliklere eşlik etmektedir (176). Bipolar bozuklukta proinflatuar sitokinlerde artış ve immün sistem aktivasyonuna bağlı kinürenin yolağında öncelikli olarakIDO enzimi stimüle olur. Bunun yanında yolaktaki bazı metabolitler NMDA, $\alpha 7nAchR$ gibi reseptörler üzerinde çeşitli etkiler yapmaktadır. Bu durum BB etiolojisinde immün sistem düzensizliklerine kinürenin yolağının aracılık ettiğini göstermektedir (177).

Ötimik BB hastalarında yapılan bir çalışmada artmış KYN ve KYN/TRP oranı gözlemlendiği, bu artışın obez hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir ve sonuçlar obezitenin kinürenin ve metabolitlerinde inflammatuar değişikliklere katkı sağlayacağı şeklinde yorumlanmıştır. Bu hipotez obez bireylerde artmış leptinin IFN- γ gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini indüklemesi ile açıklanmaktadır (27). Lipopolisakkarit ile indüklenen artmış proinflatuar düzeyine rağmen kinürenin yolağının bloke edildiği durumlarda depresyon benzeri davranışların ortaya çıkmaması, hastalığın etiolojisinde kinürenin yolağının önemini destekler niteliktedir (178).

KYNA, eksitotoksik glutamat NMDA reseptörlerini bloke ederek nöroprotektif etkili bir metabolittir. Ancak beyne düşük doz uygulanmasında bile glutamat düzeyini yaklaşık %30-40 azaltabilir, bu nedenle KYNA'nın fazla üretimi glutamaterjik hipofonksiyona neden olmaktadır (177). Ayrıca aşırı KYNA birikimi orta beyin bölgesinde dopamin aktivasyonunu arttırarak mani benzeri semptomlara

neden olabilmektedir (179). Ötimik BB hastalarının BOS'larında sağlıklı kontrollere göre artmış KYNA düzeyleri saptanmıştır (180).

Ayrıca nörotoksik bir metabolit olan 3-HK'nin artışının nöroprotektif olan KYNA'ya göre daha fazla olması, BB'de görülen bilişsel işlev kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (17). BB manik epizod hastalarında TNF- α düzeyi, KYN/TRP oranı ile değerlendirilen IDO enzim aktivitesi ve QUIN, 3-HK gibi nörotoksik metabolit düzeyleri ile pozitif korelasyon sergilemektedir (181). Bu durum BB'de immün sistem aktivasyonunun TRP metabolizmasını kinürenin yolağına doğru kaydırarak nörotoksisitenin oluşumunu tetiklediğini göstermektedir.

Post mortem psikotik özellikli manik epizoddaki bipolar bozukluk hastalarının prefrontal kortekslerinin incelenmesinde KMO enzim aktivitesinde azalma ve KYNA düzeyinde artma tespit edilmiş ve bu durum KMO Arg 452 aleli ile ilişkilendirilmiştir (182). IDO1 enzimidaki rs9657182 genetik polimorfizmin inflamatuvar aktivasyonun neden olduğu depresyon belirtilerine duyarlılığı arttırdığı (183), IDO1 enziminin genetik delesyonun ise depresyon benzeri davranışları azalttığı bildirilmiştir (184).

BB'de kinürenin yolağını inceleyen nörogörüntüleme çalışmalarında beyinde çeşitli nonspesifik yapısal değişiklikler tanımlanmıştır. Artmış KYN/TRP oranı (IDO enzim aktivitesi olarak da kullanılmaktadır), depresif epizod hastalarında sol fusiform girus ve manik epizod hastalarında sağ amigdala hacmi ile negatif korelasyon sergilediği gösterilmiştir (185). Ayrıca BB hastalarında beyaz cevher hacmi ile azalmış KYNA düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (186). Bununla birlikte BB hastalarında nöroprotektif bir gösterge olan KYNA/3-HK oranı azalmakta ve bu oran hipokampus, amigdala hacimleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (187). Ölüm sonrası yapılan bir çalışmada psikotik belirtisi olan BB hastalarının ACC'lerinde KYN ve KYNA konsantrasyonlarının arttığı tespit edilmiştir (20). Tüm bu sonuçlar BB'de kinürenin yolağı ile beyindeki yapısal değişiklikler arasında yakın bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir.

Kinürenin yolağı metabolitlerinin BB'de çeşitli klinik belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. BB hastalarında KYN/TRP oranı manik semptom şiddeti ile negatif, depresif semptom şiddeti ile de pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir

(22). Bipolar bozukluk hastalarının hafif depresyon ve ötimik dönemlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla nörotoksik bir gösterge olan 3-HK/KYNA, 3-HK/KYN oranlarının arttığı tespit edilmiştir (17). 3-HK/KYNA oranının zayıf bellek performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (188). Ancak literatürde bu verilerle uyumsuzluk bulunmaktadır. Başka bir çalışmada hastalığın hem mani hem de depresyon epizodunda azalmış KYNA düzeyleri olduğu gösterilmiştir (181). Mevcut bulgularda tutarsızlıklar olsa da genel olarak bipolar bozukluğun etiopatogenezinde KYN'nin nöroprotektif yoldan ziyade nörotoksik yola doğru kaymasının katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Mevcut çalışmalar göz önüne alındığında BB tedavisinde kinürenin yolağının hedef olarak alınması potansiyel tedavi seçenekleri arasındadır. Özellikle NMDA reseptörüne antagonistik etki gösteren KYNA ile agonist özelliğe sahip QUIN hedeflenmektedir. NMDA reseptör antagonisti ketaminin intravenöz uygulanması sonrası BB depresif epizodunda hızlı antidepresan etki gözlenmesi ve intihar düşüncelerinin azaltılması (189) ve ketamine yanıt verenlerde KYNA düzeyinin ve KYNA/KYN oranının artması bu durumu destekler nitelikte gözükmemektedir (190). Ayrıca KYNA analogu olan 4-klorokinürenin, NMDA reseptör antagonisti olup tedaviye dirençli depresyon hastalarında hızlı antidepresan etkisi üzerine klinik çalışmalar yapılmıştır (191). KYNA seviyelerinin akut veya kronik olarak yükselmesi bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olmakta ve KAT enzim inhibitörleri ile aşırı artmış KYNA konsantrasyonu düzenlenmektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada bir KAT inhibitörünün uygulanması sonrası prefrontal kortekste KYNA artışının engellendiği ve bilişsel fonksiyonların desteklendiği gözlemi bu mekanizmayı destekler niteliktedir (192). Sonuç olarak kinürenin yolağındaki enzim ve metabolitlerin düzenlenmesi BB olan hastaları için umut verici bir tedavi seçeneği olabilir.

Literatürde kinürenin yolağının BB'deki etkileri ile ilgili çeşitli araştırmalar bulunmasına karşın yolakta görev alan enzim ve metabolitlerin geniş kapsamlı olarak değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu araştırmada sağlıklı kontroller ile ötimik dönemdeki BB-I hastaları arasında mononükleer hücrelerde IDO1, TDO2, IFN- γ , KMO, KYNU, QPRT, AADAT, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri ile TRP, KYN, NP seviyeleri karşılaştırılmaktadır.

Ayrıca BB'nin klinik belirti ve özellikleri ile kinürenin yolağı bileşenleri arasındaki olası ilişki ve inflamatuvar süreçlerin etkisi araştırılmaktadır. Ortaya çıkacak sonuçların BB'nin patogenezi için daha iyi anlamamıza katkı sağlayacağını ve BB'de kinürenin yolağı bileşenlerini hedef alan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine aracılık edeceğini düşünmekteyiz.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 23.12.2021 tarihinde 352 sayılı karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Araştırmamız için Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TTU-2022-8616) (Ek- 2).

Örneklem

Çalışmamız vaka-kontrol araştırması şeklinde tasarlanmıştır. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran, çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan, DSM V tanı kriterlerine göre Bipolar I Bozukluk tanılı 60 hasta ve kontrol grubu olarak sosyodemografik özellikler açısından hasta grubuna benzerlik gösteren DSM V tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan 60 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 120 katılımcı çalışma kapsamına alınmıştır. Tüm katılımcılar yapılacak işlemler öncesi çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş ve herbirinden “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” aracılığıyla yazılı onamları alınmıştır (Ek-3).

Hasta Grubun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- DSM-V tanı kriterlerine göre BB-I tanısı olması
- En az 6 aydır remisyon döneminde olma (Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı beş ve altında, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanı yedi ve altında olma)
- 18-65 yaş aralığında olma
- Okuryazar olma
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmaya gönüllü olmak olarak belirlenmiştir.

Hasta Grubun Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri;

- DSM-V tanı kriterlerine göre BB-I dışında herhangi bir ruhsal hastalığın olması
- BB-I mani, depresyon, karma döneminde olma
- Alkol veya madde kullanım bozukluğu olması
- Mental retardasyon olması
- Akut veya kronik enfeksiyonun olması
- Kronik sistemik hastalığının veya malignite tanısının olması
- İmmüsupresif, kortikosteroid, anti-inflamatuvar tedavileri alıyor olması
- Gebelik veya lohusalık gibi dönemlerde olma olarak belirlenmiştir.

Kontrol Grubun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- DSM-V tanı kriterlerine göre herhangi bir ruhsal hastalığının olmaması
- 18-65 yaş aralığında olma
- Okuryazar olma
- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmaya gönüllü olmak olarak belirlenmiştir.

Kontrol Grubun Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri;

- DSM-V tanı kriterlerine göre herhangi bir ruhsal hastalığının olması
- Mental retardasyon olması
- Akut veya kronik enfeksiyonun olması
- Kronik sistemik hastalığının veya malignite tanısının olması
- İmmüsupresif, kortikosteroid, anti-inflamatuvar tedavileri alıyor olması
- Gebelik veya lohusalık gibi dönemlerinde olma olarak belirlenmiştir.

Yöntem

Tüm katılımcılara DSM-V Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu (Structured Clinical Interview for DSM-V-SCID-V) uygulandı ve DSM-V tanı kriterlerine göre Bipolar I Bozukluk tanısı doğrulandı. Kontrol grubu için ise herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısının varlığı bu kılavuzlara göre dışlandı. Dahil

edilme/hariç tutulma kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmak için onamı alınan katılımcıların sosyodemografik ve klinik bilgileri Duygudurum Bozuklukları Hasta Kayıt Formu (SKIP-TURK) veri formu aracılığıyla kaydedildi. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) klinisyen tarafından dolduruldu. Klinik görüşme ve uygulanan ölçekler sonrasında, kinürenin yolağı enzim ve metabolitlerinin gen ekspresyonlarının incelenmesi amacıyla araştırmaya katılması uygun görülen tüm katılımcılardan EDTA içeren kan tüplerine ikişer adet, yaklaşık 10 ml periferik venöz kan örneği alındı, alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve serum/plazma örnekleri ayrılarak -80°C’de derin dondurucuda muhafaza edildi. Sonrasında örnekler Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında incelendi. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler uygulandı.

Veri Toplama Araçları ve Ölçekler

Duygudurum Bozuklukları Hasta Kayıt Formu

Sosyodemografik ve klinik özellikler, 111 maddeden oluşan ve hastaların takibinde kullanılan Duygudurum Bozuklukları Hasta Kayıt Formu ile klinisyen tarafından kayıt altına alındı. SKIP-TURK, yarı yapılandırılmış bir kılavuz olup Özerdem ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır . Bu kılavuz aracılığıyla hastalık başlangıç yaşı ve süresi, hastalığın tedavi süresi, ilk hastalık epizodunun süresi, şiddeti ve tipi, mesleki ve sosyal işlevsellik durumu, postpartum başlangıç, epizodlarda psikotik bulgu varlığı, mevsimsel özellik, intihar girişimi, hastaneye yatış, sigara, alkol, madde kullanım öyküsü, hızlı döngülülük, eş tanı varlığı, hastalık dönemi tedavi öyküsü ve uyumu, epizodlar arası geçen süre sorgulanmaktadır.

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hamilton tarafından geliştirilen, Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılan ve klinisyen tarafından doldurulan ölçek, depresyon tanısı koydurmayıp depresyon hastalarında hastalığın şiddetini değerlendirmek ve tedavi yanıtının izlemi amacıyla kullanılmaktadır. Toplam 17 maddeden oluşan ölçekte hastalarda depresif duygudurum, somatik belirtiler,

suçluluk, intihar düşünceleri, işlevsellik, uyku düzeni, cinsel ilgi, kilo kaybı, bedensel ve ruhsal anksiyete, ajitasyon, hipokondriyazis, retardasyon ve içgörü kaybı sorgulanmaktadır (193,194).

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin, Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Klinisyen tarafından uygulanan ve klinisyenin görüşünün önemli olduğu ölçek 11 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınan toplam puanlar 0-44 arasında değişmekte ve mani belirtilerinin şiddetini ve klinik seyir sırasında değişimini değerlendirmek için kullanılmaktadır (195,196).

Global Değerlendirme Ölçeği

Psikiyatrik hastalıklarda kişinin son bir haftadaki durumu gözetilerek hastanın mesleki, psikolojik ve toplumsal işlevselliğini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Ölçeğin toplam puanı 1-100 arasında değişmektedir. 0 puan (yetersiz bilgi) şeklinde yorumlanmaktadır. Klinisyen tarafından doldurulan ölçeğin puanı arttıkça kişinin işlevsellik düzeyi artmaktadır (197).

Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

Ruhsal hastalıklarda hastanın işlevselliğini değerlendirmek amacıyla klinisyen tarafından uygulanan, 24 maddeden oluşan bir ölçektir. Otonomi, mesleki ve bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler, boş zaman etkinlikleri şeklinde 6 farklı alt boyuttan oluşur. Rosa ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (198). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve Uykur tarafından yapılmıştır (199). Ölçeğin toplam puanı 0-72 arasında değişmekte ve ölçekten alınan puanların artması hastada kötü işlevselliği göstermektedir.

Genetik Analizler

Laboratuvar Yöntemleri

Araştırmamızın dahil edilme kriterlerini karşılayan hasta ve sağlıklı gönüllüler kan alma birimine yönlendirildi. Gönüllülerden ikişer adet EDTA içeren kan tüplerine yaklaşık 8 ml kan örnekleri alındı. Sonrasında alınan örneklerden RNA

izolasyonu için mononükleer hücreler izole edildi. İzolasyon sonrası hücreler 1,5 ml'lik santrifüj tüplerine alınarak -80 °C'de analiz işlemleri yapılana kadar bekletildi.

Periferal Kan Mononükleer Hücre İzolasyonu

1. Heparinli tüplere alınmış olan kan örnekleri (6ml) 1:1 oranında 1X PBS ile dilüe edildi.
2. Üzerine 3ml Ficoll lenfosit ayırma medium eklendi.
3. 800 x g de 25 dakika boyuncu santrifüj edildi.
4. PBS katmanlara zarar verilmeden uzaklaştırıldıktan sonra hücrelerin bulunduğu katman 1,5ml tüp içerisine alındı.
5. 500 x g de 10 dakika santrifüj edildi ve supernatant atılarak pellet serum olmayan mediumda çözüldü.
6. Hücrelere PBS ile yıkama yapıldı ve 1800 rpm de 15 dakika santrifüj edildi.
7. RNA izolasyonu için hücreler Lysis Buffer içerisine alındı.

RNA İzolasyon Protokolü

High Pure RNA Isolation Kit ile yapıldı. Kit ilk kez kullanıldığında sarı etiketli solüsyonlarda ön hazırlık yapıldı. Liyofilize haldeki DNase 0.55 ml Elution Buffer (renksiz kapak) eklenerek 0.5'lik ependorf tüplere alındı (-20 °C' de 12 ay saklanabilir). Wash Buffer I içine 20ml absolute etanol eklenerek hazırlandı. Wash Buffer II içine 40 ml absolute etanol eklendi.

RNA izolasyon protokolü aşağıdaki gibi yapılmıştır;

1. Hücreler 10dk 2000 x g de santrifüj yapıldı. Pellet 200 µl PBS ile çözüldü. Üzerine 400 µl Lysis/Binding Buffer (yeşil kapak) eklendi ve vortekslendi
2. Örnek sayısı kadar toplama ve filtre tüpler çıkarıldı, filtreli tüpler toplama tüplerine yerleştirildi.
3. Tüm karışım filtreli tüplere aktarıldı (700 µl).
4. 15sn 8000 x g de santrifüj yapıldı.

5. Toplama tüpündeki sıvı döküldü ve filtreli tüp tekrar aynı toplama tüpüne yerleştirildi.
6. Ayrı bir 1,5ml lik ependorfa her örnek için 90 µl DNase Incubation Buffer (beyaz kapak) ve 10 µl DNase eklendi ve pipetle karıştırıldı. Her tüpe 100 µl dağıtıldı.
7. 15 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
8. Her tüpe 500µl Wash Buffer I (siyah kapak) eklendi. 15sn 8000x g de santrifüj yapıldı. Toplama tüpü döküldü ve filtreli tüp aynı toplama tüpüne yerleştirildi.
9. Her tüpe 500 µl Wash Buffer II (mavi kapak) eklendi. 15 sn 8000xg de santrifüj yapıldı.
10. Toplama tüpündeki sıvı döküldü ve filtreli tüp yerleştirildi.
11. Her tüpe 200 µl Wash Buffer II eklendi ve 2 dk maksimum hızda (13000xg de) santrifüj yapıldı (Ekstra santrifüj wash buffer kalıntılarının gidermek için).
12. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1.5ml'lik steril ependorflara alındı.
13. Her tüpe 50 µl Elution Buffer eklendi. 1dk 8000xg de santrifüj edildi.
14. Filtreli tüpler atıldı. İçinde RNA bulunan ependorf tüpte -80 °C'de saklandı.

Elde edilen RNA'ların konsantrasyonları ve saflıkları belirlendi.

RNA Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

İzole edilmiş olan RNA'ların konsantrasyonları Nanodrop cihazı ile spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü. Elde edilen RNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflıkları 260 ve 280 nm dalga boylarındaki absorbanlarının ölçülmesiyle belirlendi. İdeal saflıktaki kaliteli RNA'nın A260/ A280 absorban oranının 1,8-2,0 olması beklenmektedir.

cDNA Sentezi

Thermo Scientific™ RevertAid RT Reverse Transcription Kiti kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi. Her örnek için RNA + Oligo dT + Random Hexamer

primer + Nükleaz free su' dan 12 µl' e eklendi. Hazırlanan 12 µl, yaklaşık 1000ng RNA örneği karışımı 65 °C'de 5 dk. inkübe edildi. İnkübasyonun ardından buz üzerinde soğutuldu.

Tablo 3.1. cDNA sentez protokolü

Bileşenler (tek reaksiyon için)	Hacim
RNA örneği (5ng/ul)	12 µl
5x Reaction Buffer	4 µl
RiboLock RNase İnhibitörü (20 U/µl)	1 µl
10 mM dNTP Mix	2 µl
RevertAid RT (200 U/µl)	1 µl
Toplam Hacim	20 µl

Son hacim 20 µl olacak şekilde yukarıda belirtilen reaksiyon bileşenleri (Tablo 1) RNA örnekleri üzerine eklenerek 0,2 µl' lik pcr tüplerinde karıştırıldı ve Thermal Cycler cihazına yerleştirildikten sonra 25°C'de 5 dakika, 42°C'de 60 dakika ve 70°C'de 5 dakika olarak hazırlanan program ile reaksiyon gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA'lar, Real-Time PCR için hazır olup -20°C'de saklandı.

Primer Dizaynı

Target gen bölgeleri ve ACTB housekeeping gen için kullanılacak olan primerler, NCBI ve ENSEMBLE gen bankaları kullanılarak Human spesifik olarak dizayn edildi. Elde edilen primerlerin spesifikliğı, BLAST programı ile kontrol edildi. Primerlerin optimizasyonu için ilk olarak primerlere, yanında gelen kullanım kılavuzlarında belirtilen 100 µM için gerekli su miktarı eklenerek 100 µM' a (yani 100 pmol/µl'ye) sulandırıldı. Sulandırılan primerlerden her parametre için ara stoklar oluşturularak Real-Time PCR analizi için hazır hale getirildi. Primer ara stok hazırlanışı için Forward ve Reverse primerlerden 10 µM ara stok oluşturuldu. Bunun için 100 µM' lık ana stoktan 10 µl alınarak üzerine 90 µl su eklenildi. Ara stoklar hazırlanırken $M1 \cdot V1 = M2 \cdot V2$ klasik formülü kullanılmıştır. Kullanılan primerler aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Kullanılan primer dizileri

Gen	Forward Primer	Reverse Primer
IDO1	5'- AGCTTCGAGAAAGAGTTGAGAAG-3'	5'- GTGATGCATCCCAGAACTAGAC-3'
IFN- γ	5'- GGTCATTCAGATGTAGCGGATAA-3'	5'- TCTGTCACTCTCCTCTTTCCA -3'
KYNU	5'- GGAAGATAAGCTGAGGCACTTC -3'	5'- GGCCAAGAGAATTTCCCAAGA -3'
QPRT	5'- GCTGGTGATGGTGAAGGATAA -3'	5'- CTTCCACCTTCAGAGTGAAGTC -3'
TDO2	5'- TTTCCATTCTGGAGACGATGAC -3'	5'- GGAATTGCAAACCTCTGGAAGC -3'
KMO	5'- ATCACGCGATTTTCAGACCTATC -3'	5'- GGGATAAAGGTCGATGGCATAA-3'
AADAT	5'- CCATTACCCACCCAGTCAAG -3'	5'- AGGAGGACATTATCTCCAGGAT-3'
NOS1	5'- CGCTACGCTGGCTACAAG -3'	5'- TTTCCAGCCCTGCTGTATG -3'
ACTB	5'- TCTACAATGAGCTGCGTGTG -3'	5'- GGTCTCAAACATGATCTGGGT -3'

Real Time PCR protokolü (qPCR)

Sentezlenen cDNA' lar, belirtilen gen bölgeleri için dizayn edilen primerler ile LightCycler® 480 SYBR Green I Master kullanılarak Roche LightCycler 480 II cihazı ile çalışılmıştır. Çalışmada belirtilen ACTB geni referans (kontrol) gen olarak alınmış; target genler ile birlikte aşağıda belirtilen şekilde hazırlanıp ve cihaza yüklenmiştir. Hazırlanan reaksiyon karışımında kullanılan bileşenler; PCR-grade su (4,4 ul), F primer (0,8 ul), R primer (0,8 ul), enzim karışımı (10 ul) ve cDNA (4 ul) olmak üzere toplam 20 ul reaksiyon hacmi hazırlandı. Reaksiyon tüpünde, tek bir reaksiyon için bileşenlerin her birinden (cDNA hariç) eklendi ve reaksiyon sayısı ile çarpılarak reaksiyon karışımı hazırlandı. Plate'lere her bir reaksiyon için 16 µl reaksiyon karışımından transfer edildi. 4 µl cDNA örneği her bir kuyucuğa son reaksiyon hacmi 20 µl olacak şekilde ilave edildi. Hazırlanan platelerin üzeri sealing foil ile kapatılarak plate santrifüj cihazı ile santrifüj edildi. Cihaz protokolü ise; 95 C'de 5 dk (1 döngü), 95 C'de 10 sn (45 döngü), 57 C'de 15 sn (45 döngü), 72 C'de 10 sn (45 döngü), 95 C'de 5 sn (1 döngü), 62 C'de 1 dk (1 döngü), 97 C'de 1 sn (1 döngü), 40 C'de 30 sn (1 döngü) olacak şekilde ayarlanarak çalışma yapıldı.

Analiz

Real Time PCR analizi sonunda elde edilen veriler Absolute Quantification ve Advanced Relative Quantification yöntemleri ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda Relative Quantification yapabilmek için Fold Change metodu kullanıldı.

Bu metod ile Target gen Ct değerleri ACTB ile normalize edildi. Normalize değerler, kontrol grupları ile oranlanarak Fold Change değerleri bulundu. 2 den büyük ise anlamlı Target Up Regölasyon, -2 den düşük ise anlamlı Target Down Regölasyon durumunu ifade etmektedir. -2 ve 2 aralığındaki değerler ise anlamsız olarak tanımlanır.

Kullanılan Sarf ve Ekipmanlar

- 1) Axis-shield, Lymphoprep Cat. No. 07801
- 2) Roche, High Pure RNA Isolation Kit Cat. No. 11828665001
- 3) Merck, Isopropanol Cat. No. 109634
- 4) Merck, EtOH Cat. No. 100983
- 5) Invitrogen™ UltraPure™ DNase/RNase-Free Distilled Water Catalog No. 10-977-023
- 6) Thermo RevertAid RT Reverse Transcription Kit Cat. No. K1691
- 7) Roche, LightCycler® 480 SYBR Green I Master Cat. No. 4707516001
- 8) Roche, ® 480 Multiwell Plate 96, White Product No. 04729692001
- 9) ISOLAB, Filtreli pipet uçları (10,100,1000 µl)
*Cat.No.TF-R-S-010
pipet ucu - filtreli - ISOLAB - şeffaf - 10 µl - kutu - steril 96 adet/kutu
*Cat. No. TF-R-S-100 pipet ucu - filtreli - ISOLAB - şeffaf - 100 µl- kutu - steril 96 adet/kutu
*Cat.No.TF-R-S-1000
pipet ucu - filtreli - ISOLAB - şeffaf - 1000 µl - kutu - steril 96 adet/kutu 10)
- 10)Thermo, 0,2 mL PCR tüpü Catalog number: AB0620 Tubes, 0.2 mL, flat cap
- 11) ISOLAB, 1,5 mL steril mikrosantrifüj tüpü Cat. No. 078.03.022
- 12) Primers From Macrogen

Kullanılan Cihazlar

- -86 °C derin dondurucu (New Brunswick Scientific - U535)
- -20 °C derin dondurucu (Arçelik, Türkiye)
- Nanodorop 2000 (Thermo Scientific)
- Allegra X-15R Refrigerated Centrifuge (Beckman Coulter)
- Thermal Block (Biosan TS100-C)
- Vorteks cihazı (Biosan V-1 Plus)
- Santrifüj (Hettich Universal 320R)
- Veriti 96 well Thermal Cyclers (Applied)
- LightCycler 480 II (Roche Diagnostics)

ELISA Yöntemi

Serum TRP, KYN ve NP seviyesinin kantitatif ölçümü ELISA yöntemi ile ticari kit (AFG Bioscience, Northbrook, USA) kullanılarak yapıldı. Kit 6 nokta kalibratör ve tüm standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizildi ve tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

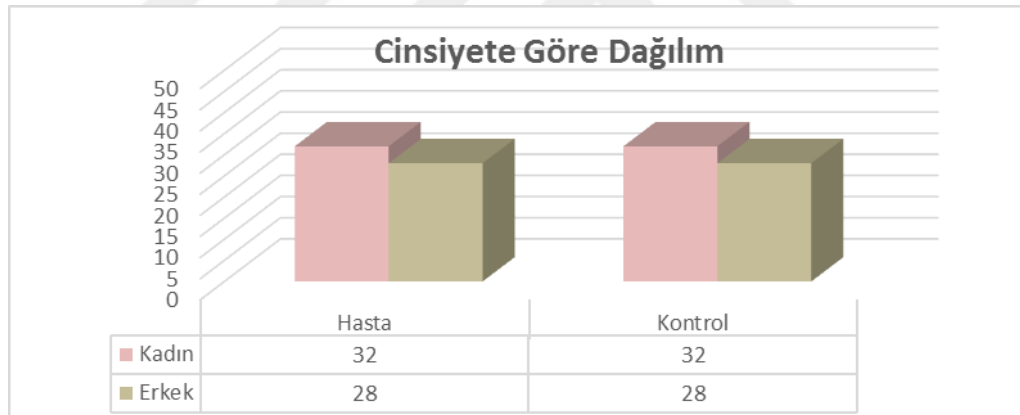
Çalışmamızın istatistiksel analizleri SPSS v.22 (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22) programı kullanılarak hazırlandı. Analiz sonuçlarında anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Normallik testi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için independent sample t-testi, normal dağılmayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi için ise ki-kare testi kullanıldı. Genlerin ekspresyon farklılıkları $2^{-\Delta\Delta Ct}$ eşitliği kullanılarak kat değişimi (fold changes) olarak verildi.

4. BULGULAR

Bu araştırma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Bipolar I Bozukluk tanılı remisyon döneminde olan, belirlenen dahil edilme/dışlama ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya onam veren hasta (n=60) ve ruhsal hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı gönüllü kontrol grubu (n=60) ile yürütüldü. Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında IDO1, IFNG, KYNU, QPRT, TDO2, KMO, AADAT, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri ve TRP, KYN, NP düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelendi.

Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler

Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan 60 katılımcının 32'si (%53,3) kadın, 28'i (%46,7) erkekti. Kontrol grubunu oluşturan 60 katılımcının 28'i (%46,7) erkek, 32'si (%53,3) kadındı. Cinsiyet açısından gruplar arası fark tespit edilmemiştir (p=1,00) (Grafik 4.1).

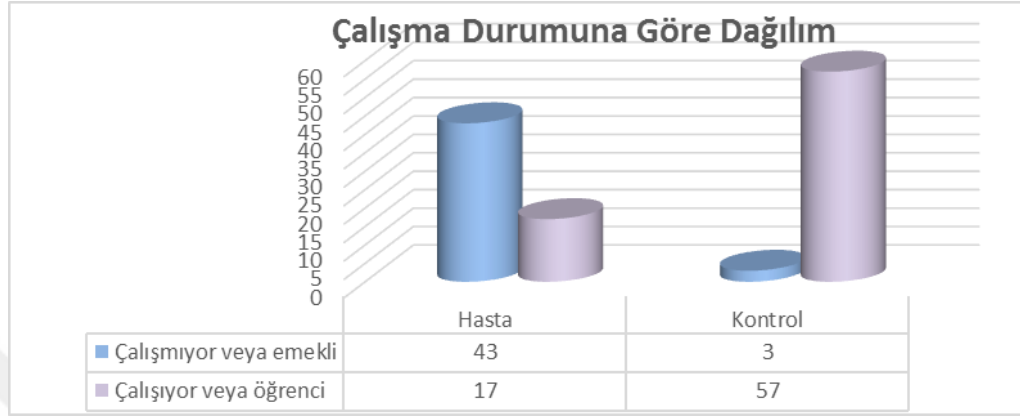


Grafik 4.1. Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Hasta grubun yaş ortalaması $41,6 \pm 11,8$ yıl ve sağlıklı kontrol grubun yaş ortalaması $42,5 \pm 8,1$ olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,622). Eğitim süreleri açısından bakıldığında hasta grubunda $11,3 \pm 3,3$ yıl iken, kontrol grubunda $12,1 \pm 3,7$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (p=0,162) (Tablo 4.1).

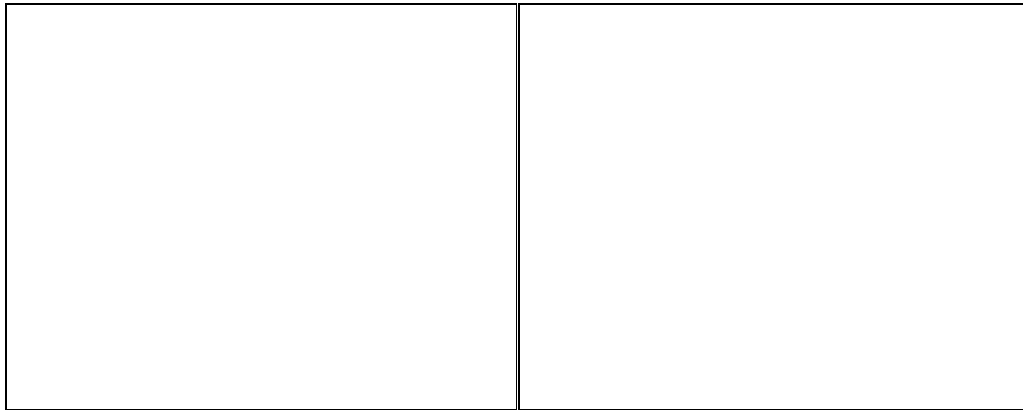
Hasta ve sağlıklı kontrol grupları çalışma durumu açısından değerlendirildiğinde; hastaların 17'si (%28,3) öğrenci veya çalışıyor iken, 43'ü

(%71,7) çalışmıyor veya emekliydi. Kontrol grubun ise 57'si (%95) öğrenci veya çalışıyor iken 3'ü (%5) çalışmıyor veya emekli olarak gözlenmiştir (Grafik 4.2). Gruplar arasında bir işte çalışma açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.1).



Grafik 4.2. Gruplar arası çalışma durumu dağılımı

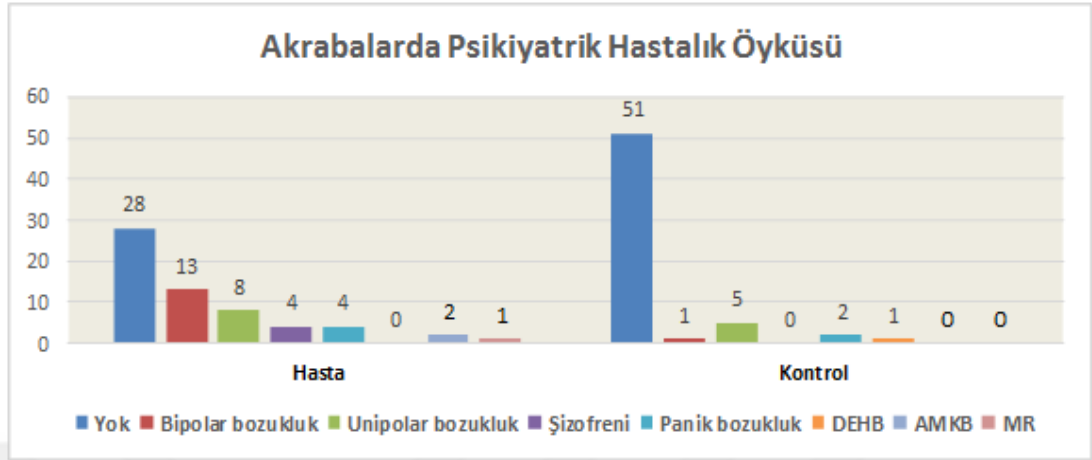
Medeni durum incelendiğinde hasta grubunda 29 kişinin (%48,3) bekar, 31 kişinin (%51,7) evli olduğu, kontrol grubunda ise 12 kişinin (%20) bekar, 48 kişinin (%80) ise evli olduğu saptandı (Grafik 4.3). Gruplar arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 4.1).



Grafik 4.3. Gruplar arası medeni durum dağılımı

Katılımcıların akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü değerlendirildiğinde hasta grubunda 32 kişinin (%53,3), kontrol grubunda ise 9 kişinin (%15) yakınlarında herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.1).

Hasta grubunda aile öyküsünde en sık görülen psikiyatrik hastalık bipolar bozukluk idi ve katılımcıların 13'ünün (%21,7) yakınında hastalık mevcuttu (Grafik 4.4).



Kısaltmalar: DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, AMKB: Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğu, MR: Mental Retardasyon.

Grafik 4.4. Gruplar arası akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü dağılımı

Ailede tıbbi hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında hasta grubun %70'inin, kontrol grubun ise %60'ının ailesinde tıbbi bir hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Hastaların %43,3'ü, kontrollerin %30'u sigara kullandığını belirtti. Gruplar arasında ailede tıbbi hastalık öyküsü ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,251$, $p=0,130$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplar arası sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

	HASTA (n=60)	Kontrol (n=60)	p
Yaş^a (ortalama $\pm$ ss)	41,6 $\pm$ 11,8	42,5 $\pm$ 8,1	0,622
Cinsiyet^b			
Kadın	32 (%53,3)	32 (%53,3)	1,000
Erkek	28 (%46,7)	28 (%46,7)	
Eğitim Süresi^c (ortalama $\pm$ ss)	11,3 $\pm$ 3,3	12,1 $\pm$ 3,7	0,162
Çalışma Durumu^b			
Öğrenci veya çalışıyor	17 (%28,3)	57 (%95)	<0,001*
Çalışmıyor veya emekli	43 (%71,7)	3 (%5)	
Medeni Durum^b			
Bekar yada boşanmış	29 (%48,3)	12 (%20)	0,001*
Evli	31 (%51,7)	48 (%80)	
Akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü^b			
Yok	28 (%46,7)	51 (%85)	<0,001*
Var	32 (%53,3)	9 (%15)	
Sigara kullanımı^b			
Hayır	34 (%56,7)	42 (%70)	0,130
Evet	26 (%43,3)	18 (%30)	
Ailede tıbbi hastalık^b			
Yok	18 (%30)	24 (%40)	0,251
Var	42 (%70)	36 (%60)	

a: Bağımsız Örneklem T Testi, **b:** Ki Kare Testi, **c:** Mann-Whitney U testi, *İstatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder ($p<0,05$). **Kısaltmalar:** n: Çalışmaya katılan hasta/kontrol sayısı, SS: Standart Sapma.

Klinik özellikler analiz edildiğinde hastaların hastalık başlangıç yaş ortalaması 28,4 $\pm$ 9,3 ve hastalık süresi ortalaması 12,8 $\pm$ 9,3 yıl, remisyon süresi ortalaması 30,6 $\pm$ 22,3 ay, psikiyatri servisi yatış sayısı ortalaması 1,9 $\pm$ 1,6 şeklinde hesaplanmıştır. Hasta grubunda değerlendirilen klinik ölçeklerde YMDÖ puanı ortalaması 0,6 $\pm$ 0,7, HAM-D puanı ortalaması 2,9 $\pm$ 1,1, KİDÖ puanı ortalaması 6,1 $\pm$ 2,5 ve GAS puanı ortalaması 80,9 $\pm$ 7,1 olarak saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta grubun klinik açıdan özellikleri

Hasta Grubun Klinik Açıdan Özellikleri	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)
Hastalık başlangıç yaşı	28,4±9,3	27 (16-58)
Hastalık süresi (Yıl)	12,8±9,3	9 (1-34)
Psikiyatri servis yatış sayısı	1,9±1,6	1 (0-8)
Remisyon süresi (Ay)	30,6±22,3	24 (8-120)
HAM-D puanı	2,9±1,1	3 (0-5)
YMDÖ puanı	0,6±0,7	(0-2)
GAS puanı	80,9±7,1	81 (65-95)
KİDÖ puanı	6,1±2,5	5 (2-11)

Kısaltmalar: HAM-D: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, SS: Standart Sapma.

Hasta grubunda 31 katılımcının (%51,7) hastalığın ilk epizodunun öncesi tetikleyici bir yaşam olayı öyküsü tarifledi (Grafik 4.5). Hastaların ilk epizodları değerlendirildiğinde 37'sinin (%62) ilk epizodunun manik epizod, 3'ünün (%5) karma epizod, 3'nün (%5) hipomanik epizod ve 17'sinin (%28) depresif epizod olduğu saptanmıştır (Grafik 4.6). Hastaların 2'si (%3,3) sadece duygudurum dengeleyici ilaç kullanırken, 58 (%96,7) hasta duygudurum dengeleyici ilaç ile birlikte en az bir antipsikotik ilaç tedavisi almaktaydı.



Grafik 4.5. Hasta grubun tetikleyici yaşam olayı ve ilk hastalık dönemi açısından dağılım



Grafik 4.6. Hasta grubun tetikleyici yaşam olayı ve ilk hastalık dönemi açısından dağılım

Hasta grubunda hastalık süresi ile psikiyatri servis yatışı arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p=0,001$), hastalık süresi ile intihar girişim öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,249$). Öte yandan hasta grubunda psikiyatri servis yatışı ile intihar girişimi arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0,023$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta grubun klinik açıdan özellikleri

		Hastalık süresi	Psikiyatri servis yatış sayısı	İntihar girişim sayısı
Hastalık süresi	r	1	0,406*	0,151
	p değeri	.	0,001	0,249
Psikiyatri servis yatış sayısı	r	0,406*	1	0,293*
	p değeri	0,001	.	<0,023
İntihar girişim sayısı	r	0,151	0,293*	1
	p değeri	0,249	<0,023	.

Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır, *Değişkenler arasında korelasyonda anlamlılığı ifade eder. ($p<0,05$) olması istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Hastaların 8'inde (%13,3) intihar girişimi öyküsü mevcut iken kontrollerde ise intihar girişim öyküsü yoktu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). Gruplar arasında GAS ve KİDÖ puanları karşılaştırıldığında hastaların GAS puan ortalaması $80,9\pm 7,1$ iken kontrollerin GAS puan ortalaması $88,5\pm 5,6$ olarak hesaplanmıştır. Bunun yanında hastaların KİDÖ

puan ortalaması $6,1 \pm 2,5$ iken kontrollerin KİDÖ puan ortalaması $1,9 \pm 1,2$ olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında GAS ve KİDÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 4.4). Ayrıca KİDÖ puan artışı işlevsellikte azalmayı gösterirken, GAS puan artışı ise işlevsellikte azalmayı ifade etmektedir.

Tablo 4.4. Gruplar arası klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Hasta (n=60)	Kontrol(n=60)	p
İntihar girişim öyküsü varlığı^a	8 (%13,3)	0	0,003*
GAS puanı^b (ortalama $\pm$ ss)	80,9 $\pm$ 7,1	88,5 $\pm$ 5,6	<0,001*
KİDÖ puanı^b (ortalama $\pm$ ss)	6,1 $\pm$ 2,5	1,9 $\pm$ 1,2	<0,001*

a: Ki Kare Testi, **b:** Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, * İstatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder ($p < 0,05$), **Kısaltmalar:** n: Çalışmaya katılan hasta/kontrol sayısı, SS: Standart Sapma, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği.

Gruplar Arasında Gen Ekspresyonu ve ELISA Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Gruplar arasında IDO1, TDO2, IFN- γ , KMO, KYNU, QPRT, AADAT, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri, endojen kontrolü (ACTB) ve örneklerin Ct değerleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ct değerleri ACTB geninin Ct değeriyle normalize edilerek belirtilmiştir. Ayrıca mRNA'ların ekspresyon seviyeleri ve değişimleri $2^{-\Delta\Delta CT}$ metodu ile hesaplanmıştır. Araştırılan genlerin ifade düzeyleri ve TRP, KYN, NP ELISA seviyeleri Tablo 7'de belirtilmiştir. Hasta grubun kontrollere göre IDO1, TDO2, IFN- γ , KMO, KYNU, QPRT, AADAT, NOS1 mRNA ekspresyon düzeyleri ve serum KYN, NP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenirken, serum TRP seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Gruplar arasında genlerin ifade düzeyleri

	Ortalama Düzeyleri ($\pm$ SS)		P değeri
	Kontrol	Hasta	
IDO1	13,39 $\pm$ 3,22	9,15 $\pm$ 2,15	<0,001*
IFN-γ	16,14 $\pm$ 2,97	11,28 $\pm$ 2,41	<0,001*
KYNU	15,01 $\pm$ 2,80	12,01 $\pm$ 3,32	<0,001*
QPRT	14 $\pm$ 2,95	11,35 $\pm$ 3,26	<0,001*
TDO2	13,35 $\pm$ 2,81	11,34 $\pm$ 2,11	<0,001*
KMO	11,34 $\pm$ 2,85	9,76 $\pm$ 2,51	0,002*
AADAT	10,79 $\pm$ 2,06	9,30 $\pm$ 2,48	<0,001*
NOS1	10,57 $\pm$ 1,90	9,50 $\pm$ 2,58	0,011*

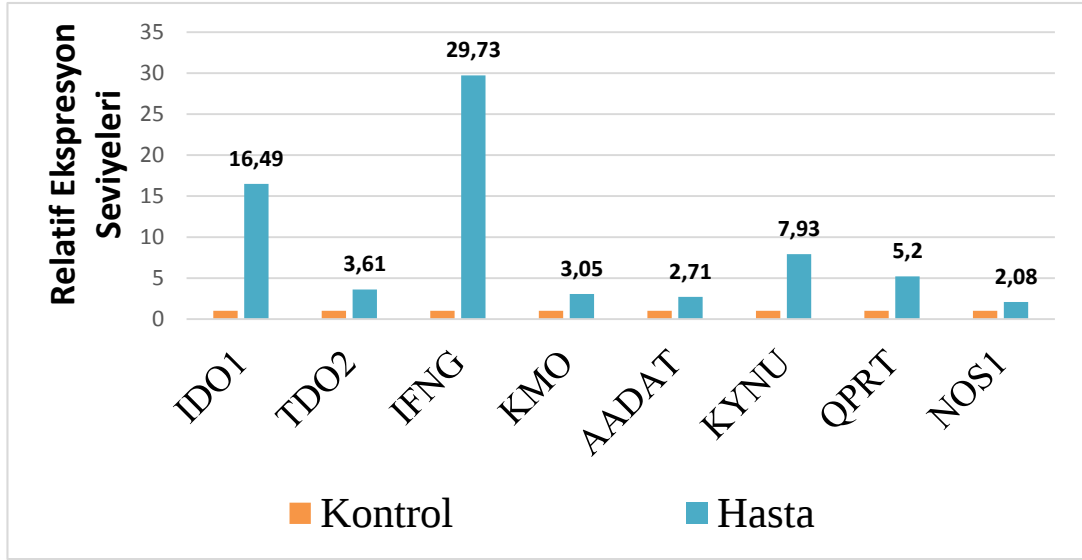
Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır, Ortalama değerler, katsayı değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$) olarak verilmiştir. *İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı gösterir ($p<0,05$). **Kısaltmalar:** IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, IFN- γ : İnterferon gama, KYNU: Kinüreninaz, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, AADAT: Aminoadipat aminotransferaz, NOS: Nitrik oksit sentaz, SS: Standart sapma.

Tablo 4.6. Gruplar arasında serum ELISA seviyeleri

	Ortalama Düzeyleri ($\pm$ SS)		P değeri
	Kontrol	Hasta	
KYN	2,01 $\pm$ 0,98	2,59 $\pm$ 1,92	0,044*
TRP	4,60 $\pm$ 3,71	3,37 $\pm$ 2,45	0,036*
NP	281,4 $\pm$ 113,1	398,8 $\pm$ 363,4	0,018*

Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır, *İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı gösterir ($p<0,05$). **Kısaltmalar:** KYN: Kinürenin, TRP: Triptofan, NP: Neopterin, SS: Standart Sapma.

Gruplar arasında IDO1, IFN- γ , KYNU, QPRT, TDO2, KMO, AADAT, NOS1 genlerinin relatif ekspresyon seviyeleri $2^{-\Delta\Delta CT}$ cinsinden hesaplanmış ve ekspresyon katsayı değişimleri (Fold Change, FC) gösterilmiştir (Grafik 4.7). Hastaların IDO1, TDO2, IFN- γ , KMO, AADAT, KYNU, QPRT, NOS1 genlerinin ekspresyon düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir (Sırasıyla; FC=16,49 $p<0,001$, FC=3,61 $p<0,001$, FC=29,73 $p<0,001$, FC=3,05 $p=0,002$, FC=2,71 $p<0,001$, FC=7,93 $p<0,001$, FC=5,2 $p<0,001$, FC=2,08 $p=0,011$).



Kısaltmalar: IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, IFN- γ : İnterferon gama, KYNU: Kinüreninaz, QPRT: Kinolilat fosforibozil transferaz, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, AADAT: Aminoasit aminotransferaz, NOS: Nitrik oksit sentaz.

Grafik 4.7. Kontrollere göre hastalarda genlerin relatif ekspresyon değışimleri (FC)

Bipolar I Bozukluk Hastalarının Klinik Özellikleri ile Ekspresyon ve ELISA Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunun klinik özellikleri ile gen ekspresyon ve serum ELISA seviyeleri pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda hastalık süresi ile NOS1 ekspresyon seviyesi arasında pozitif korelasyon gözlenirken ($r=0,278$, $p=0,031$), diğer gen ekspresyon ve serum ELISA seviyeleri ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon görülmedi. Hastalık başlangıç yaşı, remisyon süresi, yatış sayısı ve intihar girişimi ile ekspresyon ve serum ELISA seviyeleri arasında da korelasyon saptanmadı (Tablo 4.7 ve Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Klinik özellikler ile ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkinin BB-I grubu içinde değerlendirilmesi

	Remisyon Süresi		Hastalık Başlangıç Yaşı		Hastalık Süresi		Yatış Sayısı		İntihar Girişimi	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
IDO1	-0,049	0,710	-0,140	0,287	-0,013	0,920	0,148	0,258	-0,032	0,809
IFN-γ	-0,042	0,748	-0,166	0,205	-0,011	0,936	-0,159	0,225	-0,037	0,777
KYNU	0,056	0,673	-0,115	0,380	0,024	0,857	0,075	0,569	0,219	0,093
QPRT	-0,116	0,378	-0,099	0,452	0,087	0,510	-0,114	0,384	-0,038	0,772
TDO2	-0,138	0,294	0,015	0,911	0,116	0,378	-0,159	0,224	-0,039	0,770
KMO	-0,074	0,574	0,084	0,522	0,017	0,895	-0,103	0,433	0,052	0,691
AADAT	0,047	0,722	0,092	0,486	0,198	0,130	-0,103	0,435	-0,108	0,413
NOS1	0,008	0,952	-0,236	0,070	0,278	0,031*	-0,112	0,393	0,105	0,425

Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır, * İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı gösterir ($p < 0,05$), (-) işareti negatif korelasyonu gösterir, **Kısaltmalar:** IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, IFN- γ : İnterferon gama, KYNU: Kinüreninaz, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, AADAT: Aminoadipat aminotransferaz, NOS: Nitrik oksit sentaz.

Tablo 4.8. Klinik özellikler ile serum ELISA seviyeleri arasındaki ilişkinin BB-I grubu içinde değerlendirilmesi

	Remisyon Süresi		Hastalık Başlangıç Yaşı		Hastalık Süresi		Yatış Sayısı		İntihar Girişimi	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
KYN	0,125	0,340	-0,031	0,816	0,015	0,912	-0,172	0,189	-0,122	0,353
TRP	-0,171	0,191	0,136	0,300	-0,099	0,451	-0,222	0,088	-0,102	0,436
NP	0,098	0,457	0,120	0,360	0,117	0,375	0,083	0,529	-0,039	0,770

Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır, * İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı gösterir ($p < 0,05$), (-) işareti negatif korelasyonu gösterir, **Kısaltmalar:** KYN: Kinürenin, TRP: Triptofan, NP: Neopterin.

BB-I grubunda, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı ile gen ekspresyon ve ELISA seviyeleri arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Tablo 9'da verilen değerlere göre ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı ile gen ekspresyon ve serum ELISA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlenmedi (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı ile ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki BB-I hasta grubu içinde değerlendirilmesi

	Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü		Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü
	p değeri		p değeri
IDO1	0,370	QPRT	0,813
IFN-γ	0,813	TDO2	0,651
KYNU	0,116	KMO	0,976
NOS1	0,684	AADAT	0,428

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ($p < 0,05$) olması istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder. **Kısaltmalar:** IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, IFN- γ : İnterferon gama, KYNU: Kinüreninaz, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, AADAT: Aminoadipat aminotransferaz, NOS: Nitrik oksit sentaz.

Tablo 4.10. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı ile serum ELISA seviyeleri arasındaki ilişki BB-I hasta grubu içinde değerlendirilmesi

	Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü		Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü
	p değeri		p değeri
KYN	0,813	TRP	0,594
NP	0,711		

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ($p < 0,05$) olması istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder. **Kısaltmalar:** KYN: Kinürenin, TRP: Triptofan, NP: Neopterin.

Ölçek Skorları ile Ekspresyon ve ELISA Seviyelerinin Karşılaştırılması

BB-I hasta grubunda kullanılan klinik ölçekler ile gen ekspresyonu ve ELISA seviyeleri arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. BB-I hasta grubunda GAS puanı IFN- γ gen ekspresyon seviyesi ve serum TRP düzeyi arasında pozitif korelasyon gösterirken (sırasıyla; $r=0,274$, $p=0,034$; $r=0,261$, $p=0,044$), bakılan diğer gen ekspresyon ve serum ELISA seviyeleri ile GAS puanı anlamlı korelasyon göstermedi (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12).

Benzer şekilde BB-I grubunda KİDÖ puanı ve serum TRP düzeyi arasında negatif korelasyon saptanırken ($r=-0,266$, $p=0,040$), bakılan diğer gen ekspresyon ve

serum ELISA seviyeleri ile KİDÖ puanları arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmedi (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12).

Tablo 4.11. BB-I hasta grubunda kullanılan klinik ölçekler ile ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	GAS		KİDÖ	
	r	p değeri	r	p değeri
IDO1	-0,237	0,068	0,214	0,100
IFN-γ	0,274	0,034*	-0,230	0,078
KYNU	-0,001	0,998	0,047	0,719
QPRT	0,100	0,446	-0,085	0,518
TDO2	-0,026	0,841	0,029	0,826
KMO	0,025	0,852	0,021	0,873
AADAT	0,115	0,381	-0,156	0,235
NOS1	0,017	0,897	-0,043	0,743

Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır, *Değişkenler arasında korelasyonda anlamlılığı ifade eder($p<0,05$), (-) işareti negatif korelasyonu gösterir. **Kısaltmalar:** IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz, IFN- γ : İnterferon gama, KYNU: Kinüreninaz, QPRT: Kinolinat fosforibozil transferaz, TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz, KMO: Kinürenin 3-monooksijenaz, AADAT: Aminoadipat aminotransferaz, NOS: Nitrik oksit sentaz, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği.

Tablo 4.12. BB-I hasta grubunda kullanılan klinik ölçekler ile serum ELISA seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	GAS		KİDÖ	
	r	p değeri	r	p değeri
KYN	0,143	0,277	-0,146	0,265
TRP	0,261	0,044*	-0,266	0,040*
NP	-0,083	0,529	-0,008	0,953

Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır, *Değişkenler arasında korelasyonda anlamlılığı ifade eder($p<0,05$), (-) işareti negatif korelasyonu gösterir. **Kısaltmalar:** KYN: Kinürenin, TRP: Triptofan, NP: Neopterin, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, KİDÖ: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği.

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluğun etyopatogenezine proinflamatuvar sitokinlere bağlı immün sistem aktivasyonun tetiklediği kinürenin yolağı metabolitlerinin ve enzimlerinin katkı sağlayabileceği literatürde sınırlı sayıda araştırmada incelenmiştir. Bu ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yürüttüğümüz bu çalışmada bipolar bozukluk I tanılı remisyonundaki 60 hasta ile 60 sağlıklı kontrolün periferik kan mononükleer hücrelerindeki IDO1, IFN- γ , KYNU, QPRT, TDO2, KMO, AADAT, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri ve serum TRP, KYN, NP düzeyleri ve klinik değişkenlerle arasındaki ilişki incelenmiştir. Mononükleer hücrelerdeki IDO1, TDO2, IFN- γ , KMO, AADAT, KYNU, QPRT ve NOS1 gen ekspresyon düzeyleri ile serum KYN ve NP seviyelerinin BB-I hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiğini, serum TRP seviyesinin ise düştüğünü tespit ettik. Ayrıca BB-I hastalarında GAS skoru ile TRP metaboliti ve IFN- γ gen ekspresyon seviyesi arasında anlamlı pozitif, KİDÖ skoru ile TRP metaboliti seviyesi arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptadık. Ek olarak hasta grubunda NOS1 gen ekspresyon seviyesi ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif bir korelasyon gözlemledik.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ailede tıbbi hastalık öyküsü varlığı ve öğrenim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. İnflamatuvar yanıt ve gen ekspresyonunu etkileyebilecek sosyodemografik değişkenler ve soygeçmiş özellikleri kontrol ve hasta grubu benzer özelliktedir. Yaşlılığın proinflamatuvar süreçleri tetikleyerek birden fazla kronik hastalığa yakalanma riski ile ilişkili olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar literatürde mevcuttur (200). Östrojen, progesteron gibi seks hormonlarının oksidatif stres ve inflamatuvar süreçler ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bu ilişkinin bipolar bozukluğun etyopatogenezinde yer alabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (201). Literatürde sigaranın ROS üretimi ve oksidatif strese yol açarak inflamasyona yol açtığına dair veriler bulunmaktadır. Patogenezinde inflamatuvar süreçlerin yer aldığı hastalıklarda sigaranın hastalık seyrini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (202). Çalışmamızda hasta grubun yaş ortalaması $41,6 \pm 11,8$ şeklinde hesaplanmış olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da yapılan

toplam 967 bipolar bozukluk tanılı hastanın yer aldığı bir çalışmada hasta grubun yaş ortalamasının (sırası ile 40,6 ve 40,3) çalışmamız verilerine benzer olduğu gözlemlenmiştir (203). Bipolar başlangıç yaşının ülkemizde 23,8 ile 27,7 arasında değiştiği, bazı çalışmalarda bunun 15,1±4,7 ve 27,5±10,2 yaşlarında zirve yaparak bimodal dağılım gösterdiği belirtilmekle birlikte bu veriler çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir (204).

Literatürde işsizlik oranlarının BB tanılı hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek olduğu, topluma göre iş performanslarında azalma gözlemlendiği belirtilmekle (205) birlikte çalışmamız verileri bu sonuçlar ile uyumludur. Araştırmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda da BB hastalarının medeni durumlarının evli olma oranları daha düşüktür (204). Çalışmalarda BB hastalarının bireysel ve toplumsal stigmatizasyona maruz kaldığı, bunun sonucunda benlik saygılarında düşme ve sosyal geri çekilme yaşadıkları ve ailesel, toplumsal ve mesleki yaşamlarında birçok zorlukla karşı karşıya kaldıkları gözlenmektedir (206).

Akkaya ve arkadaşlarının Türkiye’de bipolar I bozukluk tanılı hastaların sosyodemografik verilerinin inceledikleri çalışmalarında hastaların %50,8’nin birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü tespit edilmiştir. Ruhsal hastalıklar içinde en sık görülenin BB olduğu gözlenmiştir (207). Başka bir çalışmada 1165 BB-I ve 1041 BB-II bozukluk hastasının incelendiği başka bir çalışmada sırasıyla BB-I hastalarının %41,2’sinde, BB-II hastalarının %36,3’ünde ailede BB öyküsü olduğu, bunun da BB’nin kalıtsal yönünü desteklediği ifade edilmiştir (208). Araştırmamız sonuçları bu konuda literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir.

BB hastalarında önemli bir sorun da intihar davranışıdır. Literatürde BB tanılı hastalarda genel popülasyona göre anlamlı düzeyde artmış intihar oranlarının olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu sonuçlar saptanmıştır. Genel popülasyona göre intihar riskinin BB hastalarında 20-30 kat kadar arttığı düşünülmektedir. İntihar oranları yalnız yaşayan, bekar veya boşanmış, daha genç ve daha yaşlı, işsiz, baskın epizodun depresyon olduğu, stigmatizasyonun ve umutsuzluğun daha yüksek olduğu BB hastalarında daha yüksektir. Bipolar bozukluk hastalarının %25-50’sinin en az bir kez intihar girişim öyküsü olduğu tahmin edilmektedir (209). Çalışmamızda bu oran daha düşük (%13,3) bulunmuştur. Bu

düşüklüğün hastaların damgalanmaya maruz kalacaklarını düşünmelerinden dolayı intihar eylemlerinden bahsetmemelerinden, sosyal desteklerinin yeterli düzeyde olmasından ve örneklemin küçük olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ülkemizde yapılan BB-I hastalarının incelendiği bir araştırmada çalışmamıza yakın intihar girişim oranları gözlemlenmiştir (207).

İşlevsellik düzeyleri çalışmamızda GAS ve KİDÖ ölçekleri ile değerlendirilmiştir. BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre işlevselliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmektedir. BB hastalarında toplumsal damgalanmaya dair endişeler, kişilerin hastalık sürecinde sosyal temasını azaltan başa çıkma stratejileri geliştirmelerine, bireyin sosyal uyumunun engellenmesine, sosyal ve mesleki işlevselliğinin bozulmasına neden olabilmektedir (210). Ötimik BB hastalar ile sağlıklı kontrollerin işlevsellik düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, BB hastalarının KİDÖ puanlarının kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu ve daha düşük işlevsellik düzeyini gösterdiği bildirilmektedir (211) Yine ötimik BB hastalar ile sağlıklı gönüllülerin işlevsellik düzeylerinin KİDÖ ile değerlendirildiği sistematik bir metaanaliz çalışmasında, sağlıklı kontrollere kıyasla hastaların toplam ve alt ölçek KİDÖ skorlarının daha düşük işlevsellikle uyumlu olduğu ifade edilmektedir (212). Bu konuda çalışma verilerimiz mevcut literatür ile benzer sonuçlar göstermektedir.

1673 BB hastasının incelendiği bir çalışmada hastalarda yaşam boyu en az bir kez intihar girişimi varlığında son bir yıl içinde daha fazla hastane yatış öyküsü olduğu gözlenmiştir (213). Araştırmamızda literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda intihar girişim öyküsü ile hastane yatış öyküsü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu ilişki hastalık süresi ile yatış sayısı arasında da gözlemlenmiştir. BB hastalarının klinik seyrinde olumsuz yaşam olayları ve intihar girişimleri hastalığın kötü gidişi ve hospitalizasyon sayısında artış ile bağlantılı olabilir. Çalışmamızda hasta grubunda hastalık süresi ile intihar girişim öyküsü açısından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark gözlenmemiştir. Bulgularımızın aksine Rosso ve arkadaşlarının 847, Surace ve arkadaşlarının 561 BB tanılı hasta ile yürüttükleri araştırmalarında yaşam boyu en az bir kez intihar girişim öyküsü olan hastalarda hastalık sürelerinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (214,215). Çalışmamızda anlamlı

bir ilişki saptamamızın nedeni örneklem sayımızın az olmasından ve hastaların intihar deneyimlerini bahsetmekten kaçınmalarından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda KYN seviyesi sağlıklı kontrollere kıyasla BB-I hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,044$). İnflamatuar süreçlerdeIDO enzimini indüklemesiyle TRP'nin serotonin sentezinden önce KYN'ye dönüşme eğilimi göstermesi birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. Proinflamatuar süreçlerde KYN ve sonrasında oluşan kinürenin yolağı metabolitleri artar (17). Bu durum ile ilgili literatür incelendiğinde birbirinden farklı sonuçlar olmasına karşın araştırmamız verileri ile uyumlu çalışmalar olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan bir çalışmada ötimik dönemdeki BB hastalarında KYN ve KYN/TRP oranının (dolaylıIDO enzim aktivitesini gösterir) arttığı, bu artışın inflammatuar değişikliklere neden olan durumlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (27). Psikoz öyküsü olan BB hastalarının post mortem incelenmesinde hastaların anterior singulat kortekslerinde yüksek KYN düzeyleri bulunmuştur (20). Poletti ve arkadaşlarının yaptığı 72 BB hastası ile 33 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir araştırmada sağlıklı kontrollere kıyasla hasta grubunda daha yüksek KYN seviyesi ve KYN/TRP oranı gözlemlenmiş, KYN/TRP oranı ile korpus kallosum, amigdala hacmi ve fronto-parietal bölgelerdeki kortikal kalınlık arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (185). Yapılan bir hayvan çalışmasında, KYN verilen farelerin, doz bağımlı depresif benzeri davranışlar sergiledikleri gözlemlenmiştir (216). Bu sonuçların aksine depresyon hastaları ile yürütülen bazı çalışmalarda KYN düzeyleri açısından kontrollere göre anlamlı fark bulunamaz iken, bazılarında ise daha düşük KYN düzeyleri saptandığı bildirilmiştir (217). Ayrıca depresyon hastalarında intihar girişim öyküsü olanların, olmayanlara göre daha yüksek KYN düzeylerine sahip olduğu olduğu belirtilmiştir (218). Miller ve arkadaşlarının şizofreni, BB ve unipolar depresyonda KYN yolu bileşenlerinin postmortem incelediği bir araştırmada, KYN'nin yalnızca BB grubunda intihar öyküsü bulunan hastalarda anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (219). Ancak çalışmamızda BB-I hasta grubunda intihar girişim öyküsü ile KYN seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Triptofan metabolizmasının incelendiği çalışmaların çoğu, TRP yıkımı ile azalan serotoninin depresyon patogenezinin altında yatan neden olduğuna odaklanmıştır. İmmün aracılı inflammatuar süreçler ve oksidatif stres, BB

etiopatogenezinde rol oynamakta ve proinflamatuvar etki ile BB'de triptofan yıkımının daha yüksek olduğu bilinmektedir (220). Depresyon hastaları ile yürütülen ve plazma triptofan düzeylerinin incelendiği çalışmaları kapsayan bir meta-analiz çalışmasında, azalmış plazma TRP düzeyleri gösterilmiştir (221). BB ve şizofreni spektrum bozukluğu hastalarının incelendiği iki ayrı meta analiz çalışmasında sağlıklı kontrollere kıyasla hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük periferik TRP seviyeleri saptanmıştır. Bu düşük TRP seviyelerinin BB'deki işlevsel olmayan serotonin döngüsü ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (222). Ayrıca 21 semptomatik BB hastası ile 28 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada TRP düzeylerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla BB hastalarında önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (22). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular BB'de TRP düzeylerinin azaldığına dair kanıt sağlamaktadır. Sonuçlarımız BB ve şizofrenide plazma TRP düzeylerinin azaldığını gösteren diğer araştırmaların bulguları ile uyumluluk göstermektedir. Araştırmalar azalan TRP seviyelerinin depresif duygudurumun ortaya çıkmasına katkı sağladığına vurgu yapmaktadır. Öte yandan çalışmamızda ötimik dönemdeki BB hastalarının da düşük TRP seviyelerine sahip olması hastalığın kronik seyrinden kaynaklı olabilir.

KYN/TRP oranının yansıttığı IDO aktivitesi, IFN- γ gibi proinflamatuvar süreçler tarafından güçlü bir şekilde indüklenmektedir. Çeşitli ruhsal bozukluklarda inflamasyonun da tetiklediği artan IDO ve TDO aktivitesi ile TRP katabolizması kinürenin yoluna doğru kaydığı düşünülmektedir. Bu açıdan kinürenin yolağında IDO ve TDO enzimlerinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Literatürde IDO aktivitesinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda hasta grubu ile kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmekte iken birçok çalışmada sonuçlarımızla uyumlu olarak BB hastalarında kontrollere kıyasla IDO enzim aktivitesinin arttığı bildirilmiştir. Depresyon, BB ve şizofreni tanılı hastaların sistemik olarak gözden geçirildiği bir araştırmada kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda daha yüksek KYN/TRP oranı (bu oranın da dolaylı olarak IDO aktivitesini gösterdiği belirtilmiş) bulunmuştur (223). Amfetamin kaynaklı mani benzeri davranışların incelendiği bir hayvan çalışmasında amfetamin verilen farelerin prefrontal korteksinde IDO1 ekspresyonunun arttığı, lityum ve valproik asit uygulamasının ardından bu artışın önemli ölçüde inhibe edildiği ve mitokondriyal oksidatif hasarın azaldığı

gözlemlenmiştir. Ayrıca araştırmacılar mani benzeri davranışların tedavisinde IDO1'in hedeflenen bir molekül olması gerektiğini önermektedir (224). Başka bir hayvan çalışmasında, lipopolisakkarit (LPS) uygulaması sonrası farelerin belirgin depresif benzeri davranışlar sergilediği, farelerin bazı beyin bölgelerinde IDO ekspresyonunun arttığı, sonrasında anti-inflamatuar etkili tetrasiklin türevi minosiklin ve IDO antagonisti 1-metiltryptofan uygulamasının IDO ekspresyonunu bloke ettiği, farelerdeki depresif benzeri davranışları azalttığı belirtilmiştir (216).

Literatürde IDO'ya kıyasla BB'de TDO aktivitesinin daha az incelendiği görülmektedir. Araştırmamız sonucu elde ettiğimiz bulgularla uyumlu olarak bir çalışmada şizofreni ve BB hastalarının postmortem anterior singulat kortekslerinin incelenmesinde kontrollere kıyasla TDO2 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (20). Stres ile artmış kortikosteroid ve bunun tetiklediği hepatik TDO aktivasyonu, triptofan metabolizmasının kinurenin yolağına doğru kaymasına ve depresyonla ilişkili davranışsal belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Preklinik bir araştırmada davranış testlerinin değerlendirilmesinde stres kaynaklı hepatik TDO aktivitesinin inhibisyonun antidepresan benzeri etki gösterdiği bulunmuştur (225). TDO2'nin davranış testlerindeki rolünün incelendiği başka bir hayvan çalışmasında TDO2 inhibisyonunun farelerde daha düşük anksiyete benzeri davranış ve daha yüksek lökomotor aktiviteye yol açtığı gözlemlenmiştir (226). BB etyopatogenezini ve kinurenin yolağı ile ilişkisini daha iyi anlamamız için bu yolun başlangıç ve önemli enzimlerinden olan TDO'nun değerlendirildiği daha çok ve kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

IFN- γ 'nın BB hastalarında arttığı ve farmakolojik tedavilerden sonra düzeylerinin azaldığı bildirilmekle birlikte BB patogenezinde proinflamatuvar aktivasyonun rol aldığına dair çok sayıda kanıt mevcuttur (227). Ayrıca proinflamatuvar süreçler kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulmasına ve KYN, 3-HK gibi kan beyin bariyerini kolay geçen metabolitlerin beyne taşınmasının kolaylaşmasına neden olmaktadır (151). Yayınlarda IFN- γ 'nın mani ve depresyon dönemlerinde arttığı, semptom şiddeti ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (176). Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak ötimik dönemdeki BB hasta grubunun sağlıklı kontrollere kıyasla proinflamatuvar sitokin olan IFN- γ ekspresyon seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Williams ve arkadaşları neonatal bir tavşan

modelinde maternal inflamasyonun, TRP metabolizmasını serotoninden kinürenin yoluna kaydırıldığını ve bunun tavşan beyinde talamokortikal liflerin gelişimini eksitotoksik hasara yol açarak bozduğunu göstermiştir (228). İnflamatuvar süreçlerdeIDO enzim aktivasyonu ile beyinde ve dokularda KYN seviyesinin yükseldiği, bunun da serbest oksijen radikal oluşumu aracılığıyla hücre yıkımına neden olduğu bilinmektedir (154). IFN-alfa/ribavirin tedavisi alan 16 hepatit C enfeksiyonlu hastanın BOS ve plazmalarında TRP, KYN, QUIN seviyeleri ve KYN/TRP oranının değerlendirildiği bir çalışmada, IFN-alfa alan hasta grubunda kontrollere kıyasla KYN, QUIN ve KYNA seviyelerinin arttığı, plazma ve BOS KYN, QUIN seviyeleri arasında ve KYN ve QUIN seviyelerinin depresyon semptomlarının şiddeti arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Örneklem büyüklüğünün küçük olmasına rağmen bu çalışmadan elde edilen bulgular IFN-alfanın yol açtığı depresyon semptomlarında periferik KYN metabolizmasının, merkezi sinir sistemi sitokin değişiklikleri ile ilişkili olduğuna dair önemli kanıtlar sunmaktadır (153). Ayrıca IFN-γ tarafından monositler/makrofajlar ve dendritik hücreler uyarıldıklarında NP üretilmektedir. Hücrel immün aktivasyon sırasında artmış NP seviyeleri gözlenir. Enfeksiyon, malignite, kardiyovasküler ve nörodejeneratif bozukluklar dahil olmak üzere birçok hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan inflamatuvar süreçlerde artmış NP ve ilişkili artmış KYN/TRP oranı bildirilmiştir. HIV enfeksiyonu olan hastalarda serum TRP düzeyinde azalmanın ve NP düzeyinde artmanın nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (220). Literatürde NP'nin duygudurum bozuklukları ile ilişkili olduğunu destekler çok sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada intihar girişim öyküsü olan majör depresif bozukluk hastalarında, sitokin aktivasyon belirteci olan neopterin ile IDO enzim aktivitesi göstergesi olan KYN/TRP oranı arasında pozitif bir korelasyon gözlenirken (218), başka bir çalışmada depresyon hastalarında artmış NP ve azalmış TRP düzeyleri gösterilmiştir (229). Ayrıca iki veya daha fazla depresif epizod geçiren hastalarda NP düzeylerinin, ilk atak depresif hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, BB'de cinsiyet açısından farklılıkları inceleyen bir çalışmada erkek hastalarda mani şiddeti ile NP düzeyi arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (230). Çalışmamızda da mevcut literatür verilerini destekler nitelikte hastalarda NP seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu

gözenmiştir. Mevcut literatür bilgisi ışığında immün sistem BB tedavisinde terapötik bir hedef olarak durmakta ve antiinflamatuvar etkilere sahip ajanlar BB tedavisinde umut vaad etmektedir.

Bipolar bozukluk ve şizofreniyle ilişkili bir bölge olan 1q42–q44 tarafından kodlanan KMO, KYN metabolizmasının KYNA tarafına mı yoksa 3-HK tarafına mı kayacağına belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Veriler, şizofreni ve BB’de sitokin aktivasyonu ile kinürenin yolağının orantısız olarak 3-HK sentezine doğru kayabileceğini göstermektedir (21). KMO inhibisyonu, 3-HK ve sonrası nörotoksik metabolitlerin seviyelerini azaltırken daha çok nöroprotektif etkileri olan KYNA’nın seviyesini artırarak kinürenin yolağını olumlu yönde tekrar dengeleyebileceği düşünülmektedir. Bu hipotez, Huntington ve Alzheimer Hastalığı olan hayvanlarda KMO inhibisyonunun, farelerde nörodejenerasyonu iyileştirdiği sonucu ile desteklenmektedir (231). Kinürenin yolağının nöropsikiyatrik durumlar ile ilişkisinin değerlendirildiği prelinik ve klinik çalışmaların sistematik bir incelemesinde, KMO enzim inhibisyonunun Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, depresyon gibi nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklarda nöronal kaybı ve bununla ilgili bilişsel, davranışsal değişiklikleri önlediği sonucuna varılmıştır (116). Şizofreni ve BB hastaların doku kültürlerinden elde edilen fibroblastlarda, proinflamatuvar sitokin aktivasyonunun 3-HK oluşumunu arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca KMO’daki rs1053230 ve rs2275163 polimorfizmlerine ait genotiplerin BB ve şizofreni hastalarında daha yaygın görüldüğü tespit edilmiştir (21). Ek olarak benzer şekilde KMO geninin depresyon hastalarında incelendiği bir çalışmada rs1053230 polimorfizmi ile depresyon arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (232). Mani, depresyon ve ötimik dönemdeki 156 BB hastada yapılan bir çalışmada, manik epizoddaki BB hastalarının daha yüksek KMO aktivitesine sahip olduğu ve bu durumun manik epizodlar esnasında daha şiddetli inflamasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (233). Çalışmamızda ise ötimik dönemdeki BB-I hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla KMO ekspresyon seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonucumuz BB’de sadece atak dönemlerinde değil ötimik dönemlerde de kronik inflamatuvar süreçlerin hastalık seyrinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

KYNA, KYN'den KAT enzimleri aracılığıyla sentezlenir. Serbest radikal oluşumunu azaltarak antioksidan özellik gösterdiği düşünülmektedir. Literatürde psikiyatrik hastalıklarda KYNA düzeyinin incelendiği çalışmalarda tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. KYNA düşük seviyelerde AMPA reseptörüne agonistik, yüksek düzeylerde ise antagonistik etki göstermektedir. KYNA düşük seviyelerde bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu daha yüksek seviyelerde ise olumsuz etkilere yol açmaktadır (234). Şizofreni ve BB olan hastalarda yapılan iki çalışmada plazma KYNA düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (235). Ayrıca düşük KYNA seviyelerinin daha şiddetli depresyon ve intihar belirtileri ile ilişki gösterdiği belirtilmektedir (137). Bununla birlikte, beyindeki artan KYNA seviyelerinin her zaman nöroprotektif olmayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda da BB-I hastalarında KYNA oluşumuna neden olan KAT II enzimini kodlayan AADAT geninin ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlarımızın literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir. Kindler ve arkadaşları şizofreni hastalarının beyin hacmi kaybı ve dikkat bozukluğu ile ilişkili kinürenik asit düzeylerinin arttığını gösterdi (236). Wang ve Miller tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında ötimik dönemdeki BB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla BOS'da KYNA düzeylerinin önemli ölçüde arttığını buldu (237). KYNA'nın, BB hastalarının BOS'unda anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (234). Ayrıca BB ve şizofreni hastaların doku kültürlerinden elde edilen fibroblastlarda, kontrol grubundan alınanlara göre daha fazla KYNA düzeyleri olduğu belirtilmiştir (21). Deneysel çalışmalar, şizofreni tedavisinde ve bilişsel performansın iyileştirilmesinde kinürenin aminotransferaz (KAT) II'nin inhibisyonunun yeni bir farmakolojik strateji olarak hedeflenebileceğini düşündürmektedir (235).

KYNU enzimi, QUIN'nin öncülü olan 3-HAA'nın oluşumunu katalize eder. KYNU aktivite artışı; her ikisi de nörotoksik bir metabolit olan 3-HAA ve QUIN düzeylerinde artışa neden olur. Literatürde KYNU enziminin daha çok kanser hastalarında antitümöral etkinlik açısından incelendiği görülmektedir. Ayrıca inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olan bireylerde artmış KYNU ekspresyonları olduğu bildirilmiştir (238). KYNU aktivitesinin psikiyatrik hastalıklarda incelendiği sınırlı sayıda çalışma olduğu gözükmemektedir. BB ve şizofreni hastalarının fibroblastlarında kinürenin yolunun aktivasyonunun incelendiği bir çalışmada IFN- γ ,

TNF- α gibi proinflatuar sitokinlere maruz kalma sonrası KYNU ekspresyonunun önemli derecede arttığı gözlemlenmiştir (21). Şizofreni hastalarının postmortem beyin dokularının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir araştırmada, KYNU enzim aktivitesinin istatistiksel düzeyde anlamlı olmasa da kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (239). Çalışmamızda da bu araştırma ile uyumlu olarak hasta grubunda kontrollere kıyasla KYNU ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. LPS ile indüklenen nöroinflamasyon sonucu ortaya çıkan depresyon benzeri davranışların önlenmesinde ketamin tedavisinin depresyon patofizyolojisinde NMDA reseptör aktivasyonunun rol oynadığını ortaya koymuştur (240). NMDA reseptörüne agonistik etkili eksitotoksik bir metabolit olan QUIN'in duygudurum bozukluğu olan hastalarda artması beklenir. HCV hastalarının IFN-alfa uygulanması sonrası BOS'larında QUIN düzeylerinin arttığı ve BOS QUIN düzeyi ile depresyon semptom şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca intihar girişim öyküsü olan hastalarda BOS QUIN düzeylerinin kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve QUIN düzeyi ile intihar niyet ölçeği skorları arasında korelasyon görüldüğü bildirilmiştir (241). Antidepresan kullanmayan MDB hastalarında QUIN düzeylerinin arttığı bildirilirken, MDB'li hastaların postmortem prefrontal korteks ve hipokampusünde artmış QUIN yoğunluğu saptanmıştır (217). Ek olarak unipolar ve bipolar depresyon hastalarının sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı postmortem bir araştırmada, hasta grubunun subgenual anterior singulat korteks ve anterior midsingulat kortekslerinde daha yüksek QUIN-immünreaktif hücre sayısı olduğu saptanmıştır (242). Mevcut literatür ışığında KYNU inhibisyonu, huntington, alzheimer hastalıkları, AIDS demansı, depresyon gibi nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde QUIN seviyelerinin azalmasına yol açabilir ve bu hastalıkların tedavisi açısından önemli bir hedef olabilir. Bu durum ile ilgili inhibitör potansiyele sahip birkaç molekül geliştirilme aşamasındadır (243).

DNA onarım proteini olan poli (ADP-riboz) polimeraz-1 (PARP-1) gibi enzimler için önemli bir kofaktör olan NAD, QUIN'in QPRT enzimi aracılığıyla metabolize edilmesi sonucu oluşmaktadır. Literatüre baktığımızda QPRT enzimi özellikle meme ve over kanseri başta olmak üzere daha çok kanser hastalarında araştırılmıştır ve QPRT enziminin artan ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili

olduğu görülmektedir (244). Psikiyatrik hastalıklarda QPRT enziminin rolünü inceleyen sınırlı sayıda araştırma olduğu dikkati çekmektedir. Şizofreni hastalarının postmortem prefrontal korteks dokularının incelendiği bir çalışmada hastalar ile sağlıklı kontroller arasında QPRT aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı saptanmıştır (239). İnsan ve fareler ile yapılan çalışmalarda, QUIN'in huntington hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarla ilişkili olduğu ve nörodejeneratif durumlarda QPRT aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (245). Periferik kan mononükleer hücrelerinde kinürenin yolunda yer alan genlerin ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmada, IFN- γ ile indüklenen monosit hücre kültürlerinde IDO-1, KMO ve QPRT ekspresyonlarının doz bağımlı artış gösterdiği tespit edilmiştir. IFN- γ 'nın KMO ve QPRT üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığı, bu durumun IDO-1 üzerinden etki ederek yolağın aşağı akış yönünde aktive olması sonucu gerçekleştiği düşünülmüştür. Enflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıkların IDO-1, KMO ve QPRT enzim aktiviteleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (14). Çalışmamızda BB-I hasta grubunda kontrollere kıyasla QPRT ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Yukarıdaki bilgiler ışığında kronik inflamasyonun olduğu hastalıklarda aşağı akış yönünde aktive olan kinürenin yolağının beklenen bir sonucu olarak düşünülebilir. Ancak psikiyatrik hastalıklarda bu ilişkiyi ortaya koymak için daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.

NO, NOS enziminin üç izoformu tarafından üretilir. Bunlar arasından nNOS ve iNOS'un özellikle nöropsikiyatrik bozukluklarda etkili olduğu saptanmıştır. NOS enzim ekspresyonunun proinflamatuvar sitokinler, lipopolisakkaritler ve kronik stres tarafından indüklenebileceği, özellikle iNOS enziminin fazla miktarda NO sentezlemesine katkı sağlayarak beyindeki enflamatuvar ve nörodejeneratif süreçlerle yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunu çeşitli mekanizmalarla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan birisi NO'nun hipokampus dahil birçok beyin bölgesinde tirozin hidroksilaz enzim inhibisyonu ile serotonin konsantrasyonunda azalmaya yol açması ve NOS inhibitörlerinin antidepresan etkilerinin SSRI'larınkine benzer etki göstermesidir. Diğerleri ise nöronal işlevlerde NO'nun glutamatın neden olduğu nörotoksositeye aracılık etmesi ve NMDA reseptörlerinin glutamat tarafından aktivasyonunun nNOS enzimini indükleyerek NO salınımını uyarmasıdır. NOS inhibitörlerinin uygulanması ile NMDA kaynaklı eksitotoksitenin önlenmesi de

bildirilmiştir. Ayrıca NO'nun, nörogenezi uyaran BDNF salınımını azaltabildiği de gözlenmiştir (246). Çalışmamızda da farklı bir mekanizma olarak NOS enziminin kinürenin yolağı ile ilişkisini BB hastalarında inceledik. Son zamanlarda BB, MDB ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde NO aktivitesinin rol aldığı düşünülmüştür (247). Literatürde bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte araştırmamızda bazı yayınlarla benzer olarak BB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla NOS1 ekspresyonunun anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda literatür incelendiğinde; MDB, BB ve şizofreni hastalarının postmortem beyin dokusu incelemesinde hipokampuslarında nNOS aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, MDB ve BB hasta grubunda nNOS ekspresyonunun arttığı ancak şizofreni grubunda ise herhangi bir farklılık olmadığı belirtilmiştir (248). Ayrıca BB hastalarında NO metabolitleri olan nitrit ve nitrat konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (247). Hayvanlarda yapılan çalışmalarında, fare hipokampusunda nNOS inhibisyonunun antidepresan benzeri etkilere yol açtığı ve ayrıca farelere serotonerjik antidepresanların lokal olarak verilmesi sonrası hipokampal NOS enzim aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (246). Sağlıklı kontrollere kıyasla ilaç tedavisi almamış depresyon hastalarında nNOS ekspresyonunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (249). Ayrıca iNOS ve nNOS enzimlerini kodlayan genlerindeki polimorfizmlerin yineleyen depresif bozukluklar ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (250). Ek olarak NOS1 genindeki bir polimorfizm, dürtüsellik, hiperaktivite ve agresif davranışlar ile ilişkilendirilmiştir (251). Bununla birlikte literatürde mevcut bulgularla uyumsuz sonuçlarda da bildirilmiş olup BB'de NO metabolitlerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, BB hastaların trombositlerinde NOS enzim aktivitesinin azaldığı ve lityum tedavisi ile depresif epizoddaki BB hastalarında NO konsantrasyonunun arttığı da gösterilmiştir (252). BB etyopatogenezinde NOS aktivitesinin rolünü ortaya koymak için daha kapsamlı ve örneklemi daha büyük olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kinürenin yolağı metabolitlerinin BB'de hastalık süresi, semptom şiddeti, psikotik özellik, intihar davranışı gibi klinik özellikler ile bağlantısının incelendiği çalışmalarda karışık ve tutarsız sonuçlar tespit edilmiştir. Kinürenin yolağı metabolitleri ve enzimleri ile manik ve depresif semptom şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (253). Çalışmamızda BB başlangıç yaşı,

hastalık ve remisyon süresi, yatış sayısı ve intihar girişimi şeklinde klinik özellikler ile TRP, KYN, NP metabolitlerinin düzeyleri ve enzimlerin gen ekspresyonu seviyeleri arasındaki ilişki BB hasta grubunda incelendiğinde, sadece hastalık süresi ile NOS1 ekspresyonu arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlenmiş olup diğer klinik özellikler ile incelenen metabolit ve gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda 10 BB, 8 MDB hastası ile 16 sağlıklı kontrol ile yürütülen postmortem bir çalışmada, hastalık süresi ile nNOS miktarı arasında anlamlı düzeyde negatif yönde bir korelasyon olduğu ifade edilmiş, ancak çalışmada küçük örneklem büyüklüğü önemli bir kısıtlılık olarak belirtilmiştir (254). Bu sonuçtan farklı olarak MDB hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise, nNOS mRNA ekspresyonu ile hastalık süresi ve şiddeti, epizod sayısı, HAM-D ve GAS skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (249). Ötimik ve depresif epizod dönemindeki BB hastalarında yapılan iki ayrı çalışmada benzer sonuçlar görülmüş, iki çalışmada da hastalık süresi ile NO seviyesi arasında korelasyon gözlenmemiştir (255,256).

Ayrıca az sayıda çalışmada, psikotik özellikli BB'de yüksek BOS KYNA ve düşük plazma QUIN düzeyi gözlemlenirken intihar girişim öyküsü olan BB'de daha düşük PIC düzeyi saptanmıştır (253). Ek olarak BB hastalarında NOS gen polimorfizmleri ile intihar davranışı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, sadece NOS3 rs1799983 genotipinin intihar davranışıyla ilişkili olduğu ve bu ilişkinin erken başlangıçlı hasta alt grubunda belirgin olduğu, aynı zamanda NOS1 ve NOS2 genleri ile bu ilişkinin gözlenmediği bildirilmiştir (257). Başka bir araştırmada ise duygudurum bozukluğu hastalarında intihar öyküsü olup olmaması nNOS aktivitesinde anlamlı bir değişiklik göstermediği belirtilmiştir (254). Kinürenin yolağı enzimlerinin ve metabolitlerinin BB hastalarında klinik özellikler ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir ve araştırma verilerimizin literatüre bu konuda katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Gelecekte yapılacak olan araştırmalar bu ilişkinin ortaya konmasında önemli olacaktır.

Çalışmamızda hastaların işlevsellikleri GAS ve KİDÖ skorları ile değerlendirilmiştir. Kinürenin yolağındaki enzimlerin gen ekspresyonlarının ve TRP, KYN, NP metabolitlerinin seviyeleri ve ölçek skorları arasındaki ilişki

incelendiğinde, hasta grubunda GAS skorları ile TRP metaboliti ve IFN- γ ekspresyon seviyesi arasında istatistiksel düzeyde anlamlı pozitif bir korelasyon ve KİDÖ skorları ile TRP metaboliti seviyesi arasında istatistiksel düzeyde anlamlı negatif bir korelasyon görülmüştür. Klinik ölçek skorları ile diğer metabolit ve gen ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konu ile ilgili literatür incelendiğinde, Japonya’da 1744 gebede yapılan bir çalışmada gebelik sürecinde triptofan alımının daha düşük depresif semptom yaygınlığı ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte (258), daha düşük depresif semptom varlığında işlevselliğin daha yüksek olacağı bilinmektedir. Ek olarak TRP azalmasının sağlıklı bireylerde serotonin sentezini azaltacağı, bunun da duygudurum değişiklikleri, bilişsel fonksiyonlarda azalma, saldırganlık gibi etkilere yol açabileceği ve antidepresanlara (özellikle serotonerjik ajanlara) yanıt veren depresyon hastalarında artmış nüks ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (259). Artan nüks oranlarının hastalarda genel ve mesleki işlevselliği olumsuz etkilediği bilinmektedir (260). Çalışmamız sonuçları bu araştırmalar ile dolaylı olarak uyumlu gözükmekte ve triptofan düzeylerindeki azalmanın hastalarda düşük işlevsellik ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

İmmün sistem disfonksiyonunun BB patofizyolojisi üzerinde etkileri birçok çalışmada ve meta-analizde incelenmiş ve yüksek proinflatuar sitokin düzeylerinin BB ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (261). Artan inflamasyon, BB ile fiziksel hastalık komorbiditesi arasındaki etkileşimi kolaylaştıran bir faktör olarak gözükmektedir. Bu durum BB hastalarında artan morbidite ve yaşam kalitesinde düşmeyle bağlantılı olması nedeniyle önemli bir sorundur (262). Çalışmalar, özellikle akut duygudurum epizodları sırasında, BB hastalarında proinflatuar sitokin düzeylerinin yükseldiğini, bir kısmının remisyon döneminde normal seviyelerine döndüğünü ancak birçoğunun yüksekliğinin ötimik dönemde de devam ettiğini göstermiştir (263). Ayrıca sık epizod geçiren hastalarda hayat kalitesi ve işlevselliğin azalacağı aşıkardır. Scaini ve arkadaşları tarafından BB hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada, güçlü bir proinflatuar sitokin olan interlökin 1 beta (IL-1 β) ile KİDÖ skoru arasında pozitif yönde, GAS skoru arasında negatif yönde korelasyon bildirilmiştir (264). Bu bulgular proinflatuar sitokin seviyelerindeki artışın azalmış işlevsellik ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak araştırmamız sonucu elde ettiğimiz bulgularda bu durum ile ilgili istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptayamadık. Bu sonuçları elde etmemize örneklem sayımızın görece az olması, remisyon dönemindeki hastaları çalışmaya dahil etmemiz ve bu dönemde hastaların işlevsellik düzeylerinin daha iyi olması katkı sağlamış olabilir. Bipolar bozukluğun ötimi ve alevlenme dönemlerinde kinürenin yolağı bileşenleri ve ilişkili inflamatuvar parametrelerin gen ekspresyon düzeyleri ile hastaların genel ve mesleki işlevsellik düzeyleri arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu gözükmemektedir.

Sonuç olarak, kinürenin yolağında görev alan enzimler BB tedavisinde potansiyel tedavi hedefleri olarak dikkati çekmektedir. Kinürenin üretimini doğrudan hedeflemek ve yolağın diğer nörotoksik metabolitlerini azaltmak şizofreni, BB ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisi için yeni moleküllerin geliştirilmesinde önemli gibi gözükmemektedir. Bu nedenle güçlü, selektif ve iyi bir güvenlik profiline sahip IDO ve TDO başta olmak üzere kinürenin yolağında görevli diğer enzim inhibitörlerinin geliştirilmesi amaçlanmalıdır.

Sonuçlarımızın, araştırmamızın kısıtlılıkları eşliğinde yorumlanması daha doğru olacaktır. Araştırmamız literatürdeki kinürenin yolağının değerlendirildiği çalışmalara kıyasla yolakta görev alan enzimleri daha geniş kapsamda incelemiş olsa da daha fazla örneklem boyutuna sahip araştırmalar bu konuda daha aydınlatıcı olabilir. Araştırmamızın kesitsel olması önemli bir kısıtlılık olarak dikkati çekmekte ve veriler hakkında neden-sonuç bağı kurmamızı engellemektedir. Diğer bir kısıtlılık çalışmamıza çeşitli psikotrop ilaç kullanımı olan ötimik dönemdeki BB I hastaların dahil edilmesidir. Kullanılan psikotrop ilaçların inflamatuvar yanıt üzerinde çeşitli etkileri olabileceğinden, ilk epizod ilaç tedavisi almamış hastalarda veya hastalığın atak dönemindeki grupta kinürenin yolağı bileşenlerinin ne ölçüde değişiklikler göstereceği hakkında yeterli düzeyde yorum yapılamamaktadır. Mevcut sonuçları karşılaştırmak için daha geniş örneklem boyutuna sahip ve hastalığın semptomlarının alevlenme dönemlerinde olan hastaların da dahil edildiği araştırmalara ihtiyaç olduğu gözükmemektedir. İnflamasyon yanıtında değişikliklere neden olabilecek obezitenin hasta ve kontrol grubunda çalışma dışı bırakılmaması, gen ekspresyonlarının sadece mRNA düzeylerinde incelenmesi, protein ürünlerinin incelenememesi, hasta ve kontrol grubunda kinürenin yolağı bileşenlerinin sadece serum seviyelerinin incelenmesi, BOS'daki düzeylerinin ölçülmemesi araştırmamızın diğer

kısıtlılıklarıdır. Nöroinflamasyon yanıtını ve sitokin düzeylerini etkiyebilecek klinik özelliklerin ve tıbbi ek tanıların (metabolik, enfeksiyöz, alerjik, otoimmün ve romatolojik rahatsızlıklar, gebelik ve lohusalık durumları, immunsupresif ve antinflamatuar ilaç tedavileri, alkol ve madde kullanımı) çalışma dışında tutulması ve kinürenin yolağı bileşenlerinin geniş kapsamlı değerlendirilmesi araştırmamızın avantajları arasında yer almaktadır.



SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Serum TRP düzeyi, BB I grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.
2. Serum KYN ve NP düzeyleri, BB I grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
3. IDO1, IFN- γ , KYNU, QPRT, TDO2, KMO, AADAT ve NOS1 gen ekspresyon düzeyleri, BB I grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
4. Hasta grubunda çalışmamızda kullanılan klinik ölçeklerden GAS skoru ile serum TRP ve IFN- γ gen ekspresyonu düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanırken, diğer gen ekspresyon ve serum KYN, NP düzeyleri ile GAS skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
5. Hasta grubunda çalışmamızda kullanılan klinik ölçeklerden KİDÖ skoru ile serum TRP düzeyi arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanırken, gen ekspresyon ve serum KYN, NP düzeyleri ile KİDÖ skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
6. Hasta grubunda hastalık süresi ile NOS1 gen ekspresyon seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, diğer genlerin ekspresyon ve serum TRP, KYN, NP düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda BB başlangıç yaşı, remisyon süresi, yatış sayısı ve intihar girişimi ile gen ekspresyon ve serum TRP, KYN, NP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
7. Hasta grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı ile gen ekspresyon ve serum TRP, KYN, NP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Özetle araştırmamızda, ötimik dönemindeki BB I hastaları ile sağlıklı kontroller arasında mononükleer hücrelerde IDO1, IFN- γ , KYNU, QPRT, TDO2, KMO, AADAT, NOS1'in gen ekspresyon düzeyleri ve serum TRP, KYN, NP seviyeleri karşılaştırılmıştır. Araştırmamızda saptadığımız en önemli sonuç, BB-I grubunda sağlıklı kontrollere göre IDO1, IFN- γ , KYNU, QPRT, TDO2, KMO,

AADAT ve NOS1 gen ekspresyon düzeyleri ile serum KYN, NP seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, ayrıca serum TRP seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğudur. Çalışmamızın bulguları BB ile kinürenin yolağı ve bu yolakta görev alan bazı enzim ve metabolitlerin ilişkisini ortaya koymaktadır. Literatürde de kinürenin yolağının BB'nin etyopatogenezi ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu enzim ve metabolitlerin BB etyopatogenezindeki rollerini daha iyi anlayabilmek için daha kapsamlı ve geniş örneklem boyutuna sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Araştırmamızın literatüre kinürenin yolağı ile ilgili yeni bilgiler sunacağını ve BB yönelik farklı tedavi stratejileri geliştirilmesine fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.



ÖZET

Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında İndolamin 2,3 Dioksijenaz Enzim Ekspresyonu ve Kinürenin Yolağı Metabolitlerinin İncelenmesi

AMAÇ: Literatürdeki kanıtlar kinürenin yolağının, nöroinflamasyonun ve bunların karşılıklı etkileşimlerinin bipolar bozukluğun etiyopatogenezinde etkili olabileceğini desteklemektedir. Bununla ilgili kinürenin yolağı bileşenlerini hedefleyecek yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi amacıyla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda triptofan metabolizması üzerinden indolamin 2,3 dioksijenaz (IDO) enzim aktivasyonunun önemli bir rol oynadığı gösterilmektedir. Literatürde kinürenin yolağı enzim ve metabolitlerinin bipolar bozukluk ile ilişkisinin geniş çaplı değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada ötimik dönemdeki bipolar bozukluk I hastaları ile sağlıklı kontroller arasında IDO1, triptofan 2,3 dioksijenaz (TDO2), interferon gama (IFN- γ), kinüreninaz (KYNU), kinolinat fosforibozil transferaz (QPRT), kinürenin 3-monooksijenaz (KMO), aminoadipat aminotransferaz (AADAT), nitrik oksit sentaz (NOS1) gen ekspresyon düzeylerinin ve serum kinürenin (KYN), triptofan (TRP), neopterin (NP) seviyelerinin karşılaştırılması ve bipolar 1 bozukluk hastalarında bu belirtilen parametrelerin klinik özellikler üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Vaka kontrol araştırması olarak planlanan bu çalışmaya psikiyatri polikliniğine başvuran dâhil olma kriterlerini karşılayan ötimik dönemdeki 60 bipolar 1 bozukluk tanılı hasta ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) tanı kriterlerine göre ruhsal bir hastalığı olmayan gönüllü 60 sağlıklı katılımcı dahil edilmiştir. Tanı doğrulaması açısından DSM-5 tanı kriterleri ve Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu (SCID-5) kullanılmıştır. Araştırmacılar tarafından Duygudurum Bozuklukları Hasta Kayıt Formu (SKIP-TURK) doldurulmuş ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ) uygulanmıştır. Tüm katılımcılardan alınan periferik kan örneklerinden mononükleer hücreler izole edilerek, RT-PCR yöntemi ile IDO1, TDO2, IFN- γ , KYNU, QPRT, KMO, AADAT, NOS1 gen ekspresyon düzeyleri ve serum TRP, KYN, NP seviyeleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Araştırmamızda bipolar I bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla IDO1, TDO2, IFN- γ , KYNU, QPRT, KMO, AADAT, NOS1 mRNA ekspresyon seviyelerinde ve serum TRP, KYN, NP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. NOS1 ekspresyon seviyesi ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Hasta grubunda GAS skoru ile serum TRP ve IFN- γ gen ekspresyonu düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon ve KİDÖ skoru ile serum TRP düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon görülmüştür.

SONUÇ: Çalışmamızdan elde edilen veriler, bipolar I bozukluk tanılı hastalarda kinürenin yolağı bileşenlerinin ve ilişkili inflamatuvar süreçlerin etkili olabileceği sonucunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, Kinürenin Yolağı, İndolamin 2,3 Dioksijenaz, Nöroinflamasyon

ABSTRACT

Investigation of Indoleamine 2,3 Dioxygenase Enzyme Expression and Kynurenine Pathway Metabolites in Patients with Bipolar 1 Disorder

OBJECTIVE: Evidence in the literature supports that the kynurenine pathway, neuroinflammation and their interactions may be effective in the etiopathogenesis of bipolar disorder. It is thought that more comprehensive studies are needed in order to develop new treatment approaches that will target the components of the kynurenine pathway. It has been shown that indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) enzyme activation plays an important role in tryptophan metabolism in some neuropsychiatric diseases. There are limited studies in the literature in which the relationship of kynurenine pathway enzymes and metabolites with bipolar disorder is widely evaluated. In this study, the comparison of IDO1, tryptophan 2,3 dioxygenase (TDO2), interferon gamma (IFN- γ), kynureninase (KYNU), quinolinate phosphoribosyl transferase (QPRT), kynurenine 3-monooxygenase (KMO), amino adipate aminotransferase (AADAT), nitric oxide synthase (NOS1) gene expression levels and serum kynurenine (KYN), tryptophan (TRP), neopterin (NP) levels between euthymic bipolar disorder I patients and healthy controls and the clinical evaluation of these parameters in bipolar 1 disorder patients. It was aimed to examine the effects on the properties.

METHOD: This study, which was planned as a case-control study, included 60 euthymic bipolar 1 disorder patients who applied to the psychiatry outpatient clinic and met the inclusion criteria, and 60 healthy volunteers without any mental illness according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) diagnostic criteria. DSM-5 diagnostic criteria and Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5) were used to confirm the diagnosis. Mood Disorders Patient Registration Form (SKIP-TURK) was completed by the researchers and Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Young Mania Rating Scale (YMRS), Global Assessment Scale (GAS), Functioning Assessment Short Test (FAST) were applied. Mononuclear cells were isolated from peripheral blood samples taken from all participants and IDO1, TDO2, IFN- γ , KYNU, QPRT, KMO, AADAT, NOS1 gene expression levels and serum TRP, KYN, NP levels were measured by RT-PCR method.

RESULTS: In our study, statistically significant increases were found in IDO1, TDO2, IFN- γ , KYNU, QPRT, KMO, AADAT, NOS1 mRNA expression levels and serum TRP, KYN, NP levels in bipolar I disorder patients compared to healthy controls. A statistically significant positive correlation was found between NOS1 expression level and disease duration. In the patient group, there was a significant positive correlation between GAS score and serum TRP and IFN- γ gene expression level, and a significant negative correlation between FAST score and serum TRP level.

CONCLUSION: The data obtained from our study suggest that kynurenine pathway components and related inflammatory processes may be effective in patients with bipolar I disorder.

Keywords: Bipolar Disorder, Kynurenine Pathway, Indoleamine 2,3 Dioxygenase, Neuroinflammation

KAYNAKLAR

1. Vega P, Barbeito S, Ruiz De Azúa S, et al. Bipolar Disorder Differences between Genders: Special Considerations for Women: <http://dx.doi.org/102217/WHE1171>. 2011;7(6):663-676. doi:10.2217/WHE.11.71
2. Teh WL, Abidin E, Vaingankar J, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorders in Singapore: Results from the 2016 Singapore Mental Health Study (SMHS 2016). *J Affect Disord*. 2020;274:339-346. doi:10.1016/J.JAD.2020.05.032
3. Kesebir S, İnanç L, Bezgin ÇH, Cengiz F. Kadınlarda Bipolar Bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2013;5(2):220. doi:10.5455/CAP.20130514
4. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2016;387(10027):1561-1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X
5. Kim HK, Chen W, Andreazza AC. The Potential Role of the NLRP3 Inflammasome as a Link between Mitochondrial Complex I Dysfunction and Inflammation in Bipolar Disorder. *Neural Plast*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/408136
6. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;148(2-3):161-169. doi:10.1016/J.JAD.2013.02.001
7. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, et al. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Can J Psychiatry*. 2017;62(4):247. doi:10.1177/0706743716656607
8. Schneider MR, Delbello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):356-374. doi:10.1111/J.1399-5618.2012.01024.X
9. Quiroz JA, Gray NA, Kato T, Manji HK. Mitochondrially Mediated Plasticity in the Pathophysiology and Treatment of Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008 33:11. 2008;33(11):2551-2565. doi:10.1038/sj.npp.1301671
10. Konstantinou G, Papageorgiou CC, Angelopoulos E. [Kynurenine pathway in bipolar disorder]. *Psychiatriki*. 2018;29(4):338-348. doi:10.22365/JPSYCH.2018.294.338
11. Maddison DC, Giorgini F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;40:134-141. doi:10.1016/J.SEMCDB.2015.03.002
12. Hényková E, Vránová HP, Amaková P, et al. Stable isotope dilution ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry quantitative profiling of tryptophan-related neuroactive substances in human serum and cerebrospinal fluid. *J Chromatogr A*. 2016;1437:145-157. doi:10.1016/J.CHROMA.2016.02.009
13. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):465. doi:10.1038/NRN3257
14. Jones SP, Franco NF, Varney B, et al. Expression of the Kynurenine Pathway in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Inflammatory and Neurodegenerative Disease. *PLoS One*. 2015;10(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0131389
15. Stone TW, Forrest CM, Darlington LG. Kynurenine pathway inhibition as a therapeutic strategy for neuroprotection. *FEBS J*. 2012;279(8):1386-1397. doi:10.1111/J.1742-4658.2012.08487.X
16. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*. 2017;112:399-412. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2016.07.002
17. Birner A, Platzer M, Bengesser SA, et al. Increased breakdown of kynurenine towards its neurotoxic branch in bipolar disorder. *PLoS One*. 2017;12(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0172699

18. Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-Associated Depression: From Serotonin to Kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(3):426. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2010.09.012
19. Kerr SJ, Armati PJ, Guillemin GJ, Brew BJ. Chronic exposure of human neurons to quinolinic acid results in neuronal changes consistent with AIDS dementia complex. *AIDS*. 1998;12(4):355-363. doi:10.1097/00002030-199804000-00003
20. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Weis S. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res*. 2006;1073-1074(1):25-37. doi:10.1016/J.BRAINRES.2005.12.056
21. Johansson AS, Owe-Larsson B, Asp L, et al. Activation of kynurenine pathway in ex vivo fibroblasts from patients with bipolar disorder or schizophrenia: Cytokine challenge increases production of 3-hydroxykynurenine. *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1815-1823. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2013.08.008
22. Mukherjee D, Krishnamurthy VB, Millett CE, et al. Total Sleep Time and Kynurenine Metabolism Associated With Mood Symptom Severity in Bipolar Disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(1):27. doi:10.1111/BDI.12529
23. Wurfel BE, Drevets WC, Bliss SA, et al. Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis. *Transl Psychiatry*. 2017;7(5):e1115. doi:10.1038/TP.2017.88
24. de Picker L, Fransen E, Coppens V, et al. Immune and Neuroendocrine Trait and State Markers in Psychotic Illness: Decreased Kynurenines Marking Psychotic Exacerbations. *Front Immunol*. 2020;10:2971. doi:10.3389/FIMMU.2019.02971/FULL
25. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):319-329. doi:10.1046/J.1365-2710.2001.00358.X
26. Hoekstra R, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Loonen AJM, Tuinier S, Verhoeven WMA. Nitric Oxide and Neopterin in Bipolar Affective Disorder. *Neuropsychobiology*. 2006;54(1):75-81. doi:10.1159/000096042
27. Reininghaus EZ, McIntyre RS, Reininghaus B, et al. Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2014;16(4):432-440. doi:10.1111/BDI.12166
28. Millett CE, Mukherjee D, Reider A, et al. Peripheral zinc and neopterin concentrations are associated with mood severity in bipolar disorder in a gender-specific manner. *Psychiatry Res*. 2017;255:52-58. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2017.05.022
29. Müller JK, Leweke FM. Bipolar disorder: clinical overview. *Med Monatsschr Pharm*. 2016;39(9):363-369. Accessed March 21, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956510/>
30. Keck PE, McElroy SL, Arnold LM. Bipolar disorder. *Medical Clinics of North America*. 2001;85(3):645-661. doi:10.1016/S0025-7125(05)70334-5
31. Sadock B. J., Sadock V. A., Ruiz P. *Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. Vol 8. 11th ed. (Bozkurt A., ed.). Güneş Tıp Kitapevleri; 2016.
32. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):445-457. doi:10.1016/S0006-3223(00)00909-4
33. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(2 Suppl 1). doi:10.1097/00004714-199604001-00002
34. Köroğlu E., ed. *Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı:Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin. (DSM-4-TR)*. 4th ed. Hekimler Yayın Birliği; 2007.
35. Rodríguez-Testal JF, Cristina Senín-Calderón, Perona-Garcelán S. From DSM-IV-TR to DSM-5: Analysis of some changes. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2014;14(3):221-231. doi:10.1016/J.IJCHP.2014.05.002

36. Koroğlu E., ed. *Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı*. 5th ed. Hekimler Yayın Birliği; 2014.
37. Öztürk M. O., Uluşahin N. A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 16th ed. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti; 2020.
38. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*. 2005;46(SUPPL. 4):8-13. doi:10.1111/J.1528-1167.2005.463003.X
39. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):251. doi:10.1177/2045125318769235
40. Guilera G, Gómez-Benito J, Pino Ó, et al. Disability in bipolar i disorder: The 36-item World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *J Affect Disord*. 2015;174:353-360. doi:10.1016/J.JAD.2014.12.028
41. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry*. 2012;11(1):40-46. doi:10.1016/j.wpsyc.2012.01.006
42. Perceptions and Impact of Bipolar Disorder: How Far Have We Really Come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of Individuals With Bipolar Disorder | Psychiatrist.com. Accessed March 24, 2022. <https://www.psychiatrist.com/jcp/bipolar/perceptions-impact-bipolar-disorder-far-really-results/>
43. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, et al. Early-Onset Bipolar Disorder and Treatment Delay Are Risk Factors for Poor Outcome in Adulthood. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):5308. doi:10.4088/JCP.08M04994YEL
44. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2004;55(9):875-881. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2004.01.022
45. Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(4):347-364. doi:10.1016/J.AMJOPHARM.2006.12.007
46. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disord*. 2003;5(4):231-242. doi:10.1034/j.1399-5618.2003.00038.x
47. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-251. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
48. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(2):257-262. doi:10.1176/appi.ajp.162.2.257
49. Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *European Journal of Human Genetics*. 2006;14(6):660-668. doi:10.1038/sj.ejhg.5201549
50. Taylor L, Faraone S v., Tsuang MT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4(2):130-133. doi:10.1007/s11920-002-0046-1
51. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*. 1999;36(8):585. doi:10.1136/JMG.36.8.585
52. Shastri BS. Bipolar disorder: an update. *Neurochem Int*. 2005;46(4):273-279. doi:10.1016/J.NEUINT.2004.10.007
53. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(1):3-19. doi:10.1111/J.1440-1819.2007.01604.X
54. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone S v., et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*. 2006;15(21):3132-3145. doi:10.1093/hmg/ddl253

55. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1654-1662. doi:10.1016/S0140-6736(13)60855-7
56. Schildkraut JJ. The Catecholamine Hypothesis Of Affective Disorders: A Review Of Supporting Evidence. <https://doi.org/101176/ajp1225509>. 2006;122(5):509-522. doi:10.1176/AJP.122.5.509
57. Sadock B.J., Sadock V.A, Ruiz P. *Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. 11th ed. (Bozkurt A., ed.). Güneş Tıp Kitapevleri; 2016.
58. Maj M, Ariano MG, Arena F, Kemali D. Plasma Cortisol, Catecholamine and Cyclic AMP Levels, Response to Dexamethasone Suppression Test and Platelet MAO Activity in Manic-Depressive Patients. *Neuropsychobiology*. 1984;11(3):168-173. doi:10.1159/000118071
59. Swann AC, Stokes PE, Secunda SK, et al. Depressive mania versus agitated depression: Biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Biol Psychiatry*. 1994;35(10):803-813. doi:10.1016/0006-3223(94)91143-6
60. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;39(1):31-59. doi:10.1007/S10571-018-0632-3
61. Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*. 2004;74(1):1-58. doi:10.1016/J.PNEUROBIO.2004.05.006
62. D J, T S. Dextroamphetamine-induced arousal in human subjects as a model for mania. *Psychol Med*. 1986;16(2):323-329. doi:10.1017/S0033291700009132
63. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(8):787-806. doi:10.1111/J.1399-5618.2009.00760.X
64. Gerner RH, Fairbanks L, Anderson GM, et al. CSF neurochemistry in depressed, manic, and schizophrenic patients compared with that of normal controls. *Am J Psychiatry*. 1984;141(12):1533-1540. doi:10.1176/AJP.141.12.1533
65. Demontis F, Serra F, Serra G. Antidepressant-induced Dopamine Receptor Dysregulation: A Valid Animal Model of Manic-Depressive Illness. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017;15(3):417. doi:10.2174/1570159X14666160715165648
66. Shiah IS, Yatham LN. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disord*. 2000;2(2):77-92. doi:10.1034/J.1399-5618.2000.020201.X
67. Mahmood T, Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2001;66(1):1-11. doi:10.1016/S0165-0327(00)00226-3
68. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the Glutamatergic System to Develop Novel, Improved Therapeutics for Mood Disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(5):426. doi:10.1038/NRD2462
69. Machado-Vieira R, Ibrahim L, Henter ID, Zarate CA. Novel glutamatergic agents for major depressive disorder and bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;100(4):678. doi:10.1016/J.PBB.2011.09.010
70. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-864. doi:10.1001/ARCHPSYC.63.8.856
71. Sanacora G, Kendell SF, Levin Y, et al. Preliminary Evidence of Riluzole Efficacy in Antidepressant-Treated Patients with Residual Depressive Symptoms. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):822. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2006.08.037
72. Öztürk M.O., Uluşahin N.A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 14th ed. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.; 2016.
73. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2005;28(2):469-480. doi:10.1016/J.PSC.2005.01.005

74. Cervantes P, Gelber S, Ng Ying Kin FNK, Nair VNP, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2001;26(5):411. Accessed March 27, 2022. /pmc/articles/PMC167199/
75. Bratek A, Koźmin-Burzyńska A, Górniak E, Krysta K. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Psychiatr Danub*. 2015;27(5):S339-S343. doi:10.2165/00023210-200115050-00003
76. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res*. 2011;2011. doi:10.4061/2011/306367
77. Manove E, Levy B. Cognitive impairment in bipolar disorder: An overview. *Postgrad Med*. 2010;122(4):7-16. doi:10.3810/pgm.2010.07.2170
78. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(5):435-440. doi:10.1001/ARCHPSYC.1990.01810170035006
79. Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Genc A, Kocabiyik M. Serum osmolality in male patients with bipolar disorder manic episode. *Exp Physiol*. 2017;102(10):1264-1268. doi:10.1113/EP086562
80. El-Mallakh RS, Wyatt RJ. The Na,K-ATPase hypothesis for bipolar illness. *Biol Psychiatry*. 1995;37(4):235-244. doi:10.1016/0006-3223(94)00201-D
81. Avissar S, Schreiber G, Danon A, Belmaker RH. Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex. *Nature*. 1988;331(6155):440-442. doi:10.1038/331440A0
82. Shapero BG, Weiss RB, Burke TA, Boland EM, Abramson LY, Alloy LB. Kindling of Life Stress in Bipolar Disorder: Effects of Early Adversity. *Behav Ther*. 2017;48(3):322. doi:10.1016/J.BETH.2016.12.003
83. Etain B, Aas M, Andreassen OA, et al. Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):991-998. doi:10.4088/JCP.13M08353
84. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(2):443-467. doi:10.1016/J.PSC.2005.01.006
85. Ching CRK, Hibar DP, Gurholt TP, et al. What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(1):56. doi:10.1002/HBM.25098
86. Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP, et al. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry*. 2004;56(7):467-475. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2004.07.005
87. Atmaca M, Ozdemir H, Cetinkaya S, et al. Cingulate gyrus volumetry in drug free bipolar patients and patients treated with valproate or valproate and quetiapine. *J Psychiatr Res*. 2007;41(10):821-827. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2006.07.006
88. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry*. 1993;33(8-9):602-609. doi:10.1016/0006-3223(93)90098-X
89. Kalmar JH, Wang F, Chepenik LG, et al. Relation Between Amygdala Structure and Function in Adolescents With Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(6):636. doi:10.1097/CHI.0B013E31819F6FBC
90. Foland-Ross LC, Bookheimer SY, Lieberman MD, et al. Normal amygdala activation but deficient ventrolateral prefrontal activation in adults with bipolar disorder during euthymia. *Neuroimage*. 2012;59(1):738-744. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.07.054
91. Ghaemi SN, Sachs GS, M. Chiou A, Pandurangi AK, Goodwin FK. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord*. 1999;52(1-3):135-144. doi:10.1016/S0165-0327(98)00076-7

92. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1265-1270. doi:10.1176/APPI.AJP.158.8.1265
93. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152(11):1635-1640. doi:10.1176/AJP.152.11.1635
94. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Mandelli L, Smeraldi E. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry Res*. 2000;97(2-3):217-227. doi:10.1016/S0165-1781(00)00233-X
95. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):386-394. doi:10.1001/ARCHPSYC.65.4.386
96. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;6(2):127-137. doi:10.1017/S1461145703003341
97. Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, et al. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(6):708-715. doi:10.1176/APPI.AJP.2009.09010105/ASSET/IMAGES/LARGE/0105F3.JPEG
98. Pompili M, Gonda X, Serafini G, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord*. 2013;15(5):457-490. doi:10.1111/BDI.12087
99. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):931-939. doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2013.1394
100. McMenamy RH. Binding of Indole Analogues to Human Serum Albumin: Effects Of Fatty Acids. *Journal of Biological Chemistry*. 1965;240(11):4235-4243. doi:10.1016/S0021-9258(18)97049-3
101. Hargreaves KM, Pardridge WM. Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(36):19392-19397. doi:10.1016/S0021-9258(19)77645-5
102. Sandyk R. L-Tryptophan in Neuropsychiatry Disorders: A Review. <http://dx.doi.org/10.3109/00207459208994781>. 2009;67(1-4):127-144. doi:10.3109/00207459208994781
103. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *Int J Tryptophan Res*. 2009;2(1):45. doi:10.4137/IJTR.S2129
104. Leklem JE. Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(6):659-672. doi:10.1093/AJCN/24.6.659
105. Guidetti P, Amori L, Sapko MT, Okuno E, Schwarcz R. Mitochondrial aspartate aminotransferase: a third kynurenate-producing enzyme in the mammalian brain. *J Neurochem*. 2007;102(1):103-111. doi:10.1111/J.1471-4159.2007.04556.X
106. Murakami Y, Hoshi M, Imamura Y, Arioka Y, Yamamoto Y, Saito K. Remarkable role of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolites in infectious diseases: potential role in macrophage-mediated inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:391984. doi:10.1155/2013/391984
107. King NJC, Thomas SR. Molecules in focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(12):2167-2172. doi:10.1016/J.BIOCEL.2007.01.004
108. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The Role of IFN- γ and TNF- α -Responsive Regulatory Elements in the Synergistic Induction of Indoleamine Dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res*. 2005;25(1):20. doi:10.1089/JIR.2005.25.20

109. Campbell BM, Charych E, Lee AW, Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci.* 2014;8(8 FEB). doi:10.3389/FNINS.2014.00012
110. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clinica Chimica Acta.* 2006;364(1-2):82-90. doi:10.1016/J.CCA.2005.06.013
111. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: Evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord.* 2007;98(1-2):143-151. doi:10.1016/J.JAD.2006.07.013
112. Breda C, Sathyaikumar K v., Idrissi SS, et al. Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(19):5435-5440. doi:10.1073/PNAS.1604453113/-/DCSUPPLEMENTAL
113. Marszałek-Grabska M, Walczak K, Gawel K, et al. Kynurenine emerges from the shadows – Current knowledge on its fate and function. *Pharmacol Ther.* 2021;225:107845. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2021.107845
114. Nematollahi A, Sun G, Jayawickrama GS, Church WB. Kynurenine Aminotransferase Isozyme Inhibitors: A Review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). doi:10.3390/IJMS17060946
115. Lu Y, Shao M, Wu T. Kynurenine-3-monooxygenase: A new direction for the treatment in different diseases. *Food Sci Nutr.* 2020;8(2):711. doi:10.1002/FSN3.1418
116. Colpo GD, Venna VR, McCullough LD, Teixeira AL. Systematic Review on the Involvement of the Kynurenine Pathway in Stroke: Pre-clinical and Clinical Evidence. *Front Neurol.* 2019;10(JUL):778. doi:10.3389/FNEUR.2019.00778
117. Lugo-Huitrón R, Ugalde Muñiz P, Pineda B, Pedraza-Chaverrí J, Ríos C, Pérez-De La Cruz V. Quinolinic Acid: An Endogenous Neurotoxin with Multiple Targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/104024
118. Song P, Ramprasath T, Wang H, Zou MH. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(16):2899. doi:10.1007/S00018-017-2504-2
119. Hughes TD, Güner OF, Iradukunda EC, Phillips RS, Bowen JP. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules.* 2022;27(1):273. doi:10.3390/MOLECULES27010273
120. Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, Takada Y, Smith QR. Blood–Brain Barrier Transport of Kynurenines: Implications for Brain Synthesis and Metabolism. *J Neurochem.* 1991;56(6):2007-2017. doi:10.1111/J.1471-4159.1991.TB03460.X
121. Reyes Ocampo J, Lugo Huitrón R, González-Esquivel D, et al. Kynurenines with Neuroactive and Redox Properties: Relevance to Aging and Brain Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/646909
122. Kotlyar AB, Borovok N, Hazani M. Photoinduced electron transfer in singly labeled thiouredopyrenetrisulfonate cytochrome c derivatives. *Biochemistry.* 1997;36(50):15828-15833. doi:10.1021/bi9711801
123. Heyes MP, Saito K, Crowley JS, et al. QUINOLINIC ACID AND KYNURENINE PATHWAY METABOLISM IN INFLAMMATORY AND NON-INFLAMMATORY NEUROLOGICAL DISEASE. *Brain.* 1992;115(5):1249-1273. doi:10.1093/BRAIN/115.5.1249
124. Song H, Park H, Kim YS, et al. L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(8):932-938. doi:10.1016/J.INTIMP.2011.02.005
125. Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature.* 2011;478(7368):197-203. doi:10.1038/NATURE10491

126. Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxin, 3-hydroxykynurenine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(22):12553. doi:10.1073/PNAS.93.22.12553
127. Pearson SJ, Reynolds GP. Increased brain concentrations of a neurotoxin, 3-hydroxykynurenine, in Huntington's disease. *Neurosci Lett*. 1992;144(1-2):199-201. doi:10.1016/0304-3940(92)90749-W
128. Reyes-Ocampo J, Ramírez-Ortega D, Vázquez Cervantes GI, et al. Mitochondrial dysfunction related to cell damage induced by 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid: Non-dependent-effect of early reactive oxygen species production. *Neurotoxicology*. 2015;50:81-91. doi:10.1016/J.NEURO.2015.08.003
129. Christen S, Peterhans E, Stocker R. Antioxidant activities of some tryptophan metabolites: possible implication for inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(7):2506. doi:10.1073/PNAS.87.7.2506
130. Colín-González AL, Maldonado PD, Santamaría A. 3-Hydroxykynurenine: An intriguing molecule exerting dual actions in the Central Nervous System. *Neurotoxicology*. 2013;34(1):189-204. doi:10.1016/J.NEURO.2012.11.007
131. Du F, Schmidt W, Okuno E, Kido R, Köhler C, Schwarcz R. Localization of kynurenine aminotransferase immunoreactivity in the rat hippocampus. *J Comp Neurol*. 1992;321(3):477-487. doi:10.1002/CNE.903210313
132. Hilmas C, Pereira EFR, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX. The Brain Metabolite Kynurenic Acid Inhibits $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Activity and Increases Non- $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Expression: Physiopathological Implications. *The Journal of Neuroscience*. 2001;21(19):7463. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-19-07463.2001
133. Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine Pathway Metabolites in Humans: Disease and Healthy States. *Int J Tryptophan Res*. 2009;2(1):1. doi:10.4137/IJTR.S2097
134. Lugo-Huitrón R, Blanco-Ayala T, Ugalde-Muñiz P, et al. On the antioxidant properties of kynurenic acid: Free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33(5):538-547. doi:10.1016/J.NTT.2011.07.002
135. Erhardt S, Olsson SK, Engberg G. Pharmacological Manipulation of Kynurenic Acid. *CNS Drugs* 2009 23:2. 2012;23(2):91-101. doi:10.2165/00023210-200923020-00001
136. Linderholm KR, Skogh E, Olsson SK, et al. Increased Levels of Kynurenine and Kynurenic Acid in the CSF of Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(3):426. doi:10.1093/SCHBUL/SBQ086
137. Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-d-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun*. 2015;43:110-117. doi:10.1016/J.BBI.2014.07.012
138. Guillemin GJ, Smith DG, Kerr SJ, et al. Characterisation of kynurenine pathway metabolism in human astrocytes and implications in neuropathogenesis. <http://dx.doi.org/101179/135100000101535375>. 2013;5(2-3):108-111. doi:10.1179/135100000101535375
139. Bryleva EY, Brundin L. Kynurenine Pathway Metabolites and Suicidality. *Neuropharmacology*. 2017;112(Pt B):324. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2016.01.034
140. Schwarcz R, Whetsell WO, Mangano RM. Quinolinic Acid: An Endogenous Metabolite That Produces Axon-Sparing Lesions in Rat Brain. *Science (1979)*. 1983;219(4582):316-318. doi:10.1126/SCIENCE.6849138
141. Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(5):743. doi:10.1038/NPP.2012.248
142. Coggan SE, Smythe GA, Bilgin A, Grant RS. Age and circadian influences on picolinic acid concentrations in human cerebrospinal fluid. *J Neurochem*. 2009;108(5):1220-1225. doi:10.1111/J.1471-4159.2009.05868.X

143. Pucci L, Perozzi S, Cimadamore F, Orsomando G, Raffaelli N. Tissue expression and biochemical characterization of human 2-amino 3-carboxymuconate 6-semialdehyde decarboxylase, a key enzyme in tryptophan catabolism. *FEBS J.* 2007;274(3):827-840. doi:10.1111/J.1742-4658.2007.05635.X
144. Grant RS, Coggan SE, Smythe GA. The Physiological Action of Picolinic Acid in the Human Brain. *Int J Tryptophan Res.* 2009;2(1):71. doi:10.4137/IJTR.S2469
145. Beninger RJ, Colton AM, Ingles JL, Jhamandas K, Boegman RJ. Picolinic acid blocks the neurotoxic but not the neuroexcitant properties of quinolinic acid in the rat brain: Evidence from turning behaviour and tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *Neuroscience.* 1994;61(3):603-612. doi:10.1016/0306-4522(94)90438-3
146. Wang Q, Liu D, Song P, Zou MH. Deregulated tryptophan-kynurenine pathway is linked to inflammation, oxidative stress, and immune activation pathway in cardiovascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20(7):1116. doi:10.2741/4363
147. Guillemain GJ, Kerr SJ, Smythe GA, et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J Neurochem.* 2001;78(4):842-853. doi:10.1046/J.1471-4159.2001.00498.X
148. O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. Induction of IDO by Bacille Calmette-Guérin Is Responsible for Development of Murine Depressive-Like Behavior. *J Immunol.* 2009;182(5):3202. doi:10.4049/JIMMUNOL.0802722
149. Connor TJ, Starr N, O'Sullivan JB, Harkin A. Induction of indolamine 2,3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: A role for IFN- γ ? *Neurosci Lett.* 2008;441(1):29-34. doi:10.1016/J.NEULET.2008.06.007
150. Alberati-Giani D, Ricciardi-Castagnoli P, Köhler C, Cesura AM. Regulation of the Kynurenine Metabolic Pathway by Interferon- γ in Murine Cloned Macrophages and Microglial Cells. *J Neurochem.* 1996;66(3):996-1004. doi:10.1046/J.1471-4159.1996.66030996.X
151. Savitz J. The Kynurenine Pathway: A Finger in Every Pie. *Mol Psychiatry.* 2020;25(1):131. doi:10.1038/S41380-019-0414-4
152. Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood-brain barrier in psychosis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(1):79-92. doi:10.1016/S2215-0366(17)30293-6
153. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, et al. CSF Concentrations of Brain Tryptophan and Kynurenines during Immune Stimulation with IFN- α : Relationship to CNS Immune Responses and Depression. *Mol Psychiatry.* 2010;15(4):393. doi:10.1038/MP.2009.116
154. Song H, Park H, Kim YS, et al. I-Kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(8):932-938. doi:10.1016/J.INTIMP.2011.02.005
155. Miche H, Brumas V, Berthon G. Copper(II) interactions with nonsteroidal antiinflammatory agents. II. Anthranilic acid as a potential OH-inactivating ligand. *J Inorg Biochem.* 1997;68(1):27-38. doi:10.1016/S0162-0134(97)00005-6
156. Wang J, Simonavicius N, Wu X, et al. Kynurenine Acid as a Ligand for Orphan G Protein-coupled Receptor GPR35. *Journal of Biological Chemistry.* 2006;281(31):22021-22028. doi:10.1074/JBC.M603503200
157. Guillemain GJ, Croitoru-Lamourey J, Dormont D, Armati PJ, Brew BJ. Quinolinic acid upregulates chemokine production and chemokine receptor expression in astrocytes. *Glia.* 2003;41(4):371-381. doi:10.1002/GLIA.10175
158. Opitz CA, Litztenburger UM, Sahm F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2011 478:7368. 2011;478(7368):197-203. doi:10.1038/nature10491
159. Sucher R, Schroecksnadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.* 2010;287(1):13-22. doi:10.1016/J.CANLET.2009.05.008

160. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, et al. Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1, and T 24 cells. GTP-cyclohydrolase I is stimulated by interferon-gamma, and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase and sepiapterin reductase are constitutively present. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(6):3189-3192. doi:10.1016/S0021-9258(19)39752-2
161. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The Role of Neopterin as a Monitor of Cellular Immune Activation in Transplantation, Inflammatory, Infectious, and Malignant Diseases. <http://dx.doi.org/10.3109/10408369209114604>. 2008;29(3-4):307-344. doi:10.3109/10408369209114604
162. Nathan CF. Peroxide and pteridine: a hypothesis on the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon gamma. *Interferon*. 1986;7:125-143. Accessed April 20, 2022. <https://europepmc.org/article/med/3102389>
163. Oettl K, Wirleitner B, Baier-Bitterlich G, Grammer T, Fuchs D, Reibnegger G. Formation of Oxygen Radicals in Solutions of 7,8-Dihydroneopterin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;264(1):262-267. doi:10.1006/BBRC.1999.1520
164. Schobersberger W, Hoffmann G, Grote J, Wachter H, Fuchs D. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by neopterin in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*. 1995;377(3):461-464. doi:10.1016/0014-5793(95)01393-8
165. Barak M, Gruener N. Neopterin augmentation of tumor necrosis factor production. *Immunol Lett*. 1991;30(1):101-106. doi:10.1016/0165-2478(91)90096-S
166. Andersson LM, Hagberg L, Fuchs D, Svennerholm B, Gisslén M. Increased blood-brain barrier permeability in neuro-asymptomatic HIV-1-infected individuals—correlation with cerebrospinal fluid HIV-1 RNA and neopterin levels. *Journal of NeuroVirology* 2001 7:6. 2001;7(6):542-547. doi:10.1080/135502801753248123
167. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol*. 1999;8(3):167-176. doi:10.1111/J.1600-0625.1999.TB00367.X
168. Widner B, Laich A, Sperner-Unterwieser B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression—What is the link? *Brain Behav Immun*. 2002;16(5):590-595. doi:10.1016/S0889-1591(02)00006-5
169. Oxenkrug GF. Interferon-gamma-inducible kynurenines/pteridines inflammation cascade: implications for aging and aging-associated psychiatric and medical disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011;118(1):75. doi:10.1007/S00702-010-0475-7
170. Thomas SR, Mohr D, Stocker R. Nitric oxide inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase activity in interferon-gamma primed mononuclear phagocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(20):14457-14464. doi:10.1016/S0021-9258(17)36645-0
171. Samelson-Jones BJ, Yeh SR. Interactions between nitric oxide and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Biochemistry*. 2006;45(28):8527-8538. doi:10.1021/BI060143J/SUPPL_FILE/BI060143JSI20060331_024002.PDF
172. Huang YS, Ogbechi J, Clanchy FI, Williams RO, Stone TW. IDO and Kynurenine Metabolites in Peripheral and CNS Disorders. *Front Immunol*. 2020;11:388. doi:10.3389/FIMMU.2020.00388
173. Hochstrasser T, Ullrich C, Sperner-Unterwieser B, Humpel C. Inflammatory stimuli reduce survival of serotonergic neurons and induce neuronal expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in rat dorsal raphe nucleus organotypic brain slices. *Neuroscience*. 2011;184:128-138. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2011.03.070
174. Oxenkrug G. Serotonin – kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Curr Drug Targets*. 2013;14(5):514. doi:10.2174/1389450111314050002
175. Brown SJ, Huang XF, Newell KA. The kynurenine pathway in major depression: What we know and where to next. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;127:917-927. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2021.05.018

176. Anderson G, Maes M. Bipolar Disorder: Role of Immune-Inflammatory Cytokines, Oxidative and Nitrosative Stress and Tryptophan Catabolites. *Current Psychiatry Reports* 2015 17:2. 2015;17(2):1-9. doi:10.1007/S11920-014-0541-1
177. Zhang P, Huang H, Gao X, et al. Involvement of Kynurenine Metabolism in Bipolar Disorder: An Updated Review. *Front Psychiatry*. 2021;12:677039. doi:10.3389/FPSYT.2021.677039
178. O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*. 2009;14(5):511. doi:10.1038/SJ.MP.4002148
179. Olsson SK, Andersson AS, Linderholm KR, et al. Elevated levels of kynurenic acid change the dopaminergic response to amphetamine: implications for schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(4):501-512. doi:10.1017/S1461145708009383
180. Olsson SK, Samuelsson M, Saetre P, et al. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2010;35(3):195-199. doi:10.1503/JPN.090180
181. van den Amele S, van Nuijs ALN, Lai FY, et al. A mood state-specific interaction between kynurenine metabolism and inflammation is present in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2020;22(1):59-69. doi:10.1111/BDI.12814
182. Lavebratt C, Olsson S, Backlund L, et al. A genome-wide association study of kynurenic acid in cerebrospinal fluid: implications for psychosis and cognitive impairment in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2014;19(3):334. doi:10.1038/MP.2013.11
183. Smith AK, Simon JS, Gustafson EL, et al. Association of a Polymorphism in the Indoleamine-2,3-Dioxygenase Gene and Interferon- α -Induced Depression in Patients with Chronic Hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2012;17(8):781. doi:10.1038/MP.2011.67
184. Lawson MA, Parrott JM, McCusker RH, Dantzer R, Kelley KW, O'Connor JC. Intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide induces indoleamine-2,3-dioxygenase-dependent depression-like behaviors. *J Neuroinflammation*. 2013;10:87. doi:10.1186/1742-2094-10-87
185. Poletti S, Melloni E, Aggio V, et al. Grey and white matter structure associates with the activation of the tryptophan to kynurenine pathway in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2019;259:404-412. doi:10.1016/J.JAD.2019.08.034
186. Poletti S, Myint AM, Schütze G, et al. Kynurenine pathway and white matter microstructure in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(2):157-168. doi:10.1007/S00406-016-0731-4/FIGURES/2
187. Savitz J, Dantzer R, Wurfel BE, et al. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;52(1):200. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2014.11.015
188. Platzer M, Dalkner N, Fellendorf FT, et al. Tryptophan breakdown and cognition in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;81:144-150. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2017.04.015
189. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-on Trial. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11):939. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2011.12.010
190. Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression. *Brain Behav Immun*. 2018;74:205-212. doi:10.1016/J.BBI.2018.09.007
191. Park LT, Kadriu B, Gould TD, et al. A Randomized Trial of the N-Methyl-d-Aspartate Receptor Glycine Site Antagonist Prodrug 4-Chlorokynurenine in Treatment-Resistant Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2020;23(7):417. doi:10.1093/IJNP/PYAA025

192. Bortz DM, Wu HQ, Schwarcz R, Bruno JP. Oral Administration of a Specific Kynurenic Acid Synthesis (KAT II) Inhibitor Attenuates Evoked Glutamate Release in Rat Prefrontal Cortex. *Neuropharmacology*. 2017;121:69. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2017.04.023
193. Williams JBW. A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(8):742-747. doi:10.1001/ARCHPSYC.1988.01800320058007
194. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demirergi N, Dag I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry*. 2001;42(2):161-165. doi:10.1053/COMP.2001.19756
195. Karadağ F, Oral T, Yalçın FA, Erten E. [Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13(2):107-114. Accessed August 21, 2022. <https://europepmc.org/article/med/12794663>
196. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*. 1978;133(5):429-435. doi:10.1192/BJP.133.5.429
197. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(6):766-771. doi:10.1001/ARCHPSYC.1976.01770060086012
198. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5. doi:10.1186/1745-0179-3-5
199. Uykur B, Psikiyatri A, Ömer A. Türk Psikiyatri Dergisi 2012;23(3):193-200 Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Bipolar Bozuklukta Güvenilirliği ve Geçerliliği •.
200. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, Inflammation and the Environment. *Exp Gerontol*. 2018;105:10. doi:10.1016/J.EXGER.2017.12.015
201. Frey BN, Dias RS. Sex hormones and biomarkers of neuroprotection and neurodegeneration: implications for female reproductive events in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(1):48-57. doi:10.1111/BDI.12151
202. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2021;787:108365. doi:10.1016/J.MRREV.2021.108365
203. Post RM, Altshuler LL, Kupka R, et al. Double jeopardy in the United States: Early onset bipolar disorder and treatment delay. *Psychiatry Res*. 2020;292:113274. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2020.113274
204. Gultekin B, Kesebir S, Tamam L. Bipolar disorder in Turkey: A review. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar - Current Approaches in Psychiatry*. 2014;6(3):1. doi:10.5455/CAP.20130920014550
205. Depp CA, Mausbach BT, Bowie C, et al. Determinants of Occupational and Residential Functioning in Bipolar Disorder. *J Affect Disord*. 2012;136(3):812. doi:10.1016/J.JAD.2011.09.035
206. (PDF) Bipolar bozukluğa yönelik tutumlar ve damgalama. Accessed November 3, 2022. https://www.researchgate.net/publication/288961658_Bipolar_bozukluğa_yonelik_tutumlar_ve_damgalama
207. Akkaya C, Altın M, Kora K, et al. Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *Clinical Psychopharmacology*. 2012;22(1):22. doi:10.5455/bcp.20111222061433
208. Parker GB, Romano M, Graham RK, Ricciardi T. Comparative familial aggregation of bipolar disorder in patients with bipolar I and bipolar II disorders. <https://doi.org/101177/1039856218772249>. 2018;26(4):414-416. doi:10.1177/1039856218772249

209. Beyer JL, Weisler RH. Suicide Behaviors in Bipolar Disorder: A Review and Update for the Clinician. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(1):111-123. doi:10.1016/J.PSC.2015.09.002
210. Perlick DA, Rosenheck RA, Clarkin JF, et al. Stigma as a barrier to recovery: Adverse effects of perceived stigma on social adaptation of persons diagnosed with bipolar affective disorder. *Psychiatr Serv.* 2001;52(12):1627-1632. doi:10.1176/APPI.PS.52.12.1627
211. Rosa AR, Reinares M, Franco C, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 2009;11(4):401-409. doi:10.1111/J.1399-5618.2009.00698.X
212. Léda-Rêgo G, Bezerra-Filho S, Miranda-Scippa Â. Functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis using the Functioning Assessment Short Test. *Bipolar Disord.* 2020;22(6):569-581. doi:10.1111/BDI.12904
213. Buoli M, Cesana BM, Bolognesi S, et al. Factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar disorder: results from an Italian nationwide study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;272(3):359. doi:10.1007/S00406-021-01343-Y
214. Rosso G, Albert U, Bramante S, et al. Correlates of violent suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2020;96:152136. doi:10.1016/J.COMPPSYCH.2019.152136
215. Surace T, Capuzzi E, Caldiroli A, et al. Which Clinical and Biochemical Parameters Are Associated with Lifetime Suicide Attempts in Bipolar Disorder? *Diagnostics.* 2022;12(9). doi:10.3390/DIAGNOSTICS12092215
216. O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry.* 2009;14(5):511. doi:10.1038/SJ.MP.4002148
217. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;90:16-25. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2018.03.023
218. Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, et al. Plasma Kynurenine Levels are Elevated in Suicide Attempters with Major Depressive Disorder. *Brain Behav Immun.* 2011;25(6):1272. doi:10.1016/J.BBI.2011.05.002
219. Miller CL, Llenos IC, Cwik M, Walkup J, Weis S. Alterations in kynurenine precursor and product levels in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurochem Int.* 2008;52(6):1297-1303. doi:10.1016/J.NEUINT.2008.01.013
220. Fellendorf FT, Gostner JM, Lenger M, et al. Tryptophan Metabolism in Bipolar Disorder in a Longitudinal Setting. *Antioxidants.* 2021;10(11). doi:10.3390/ANTIOX10111795
221. Ogawa S, Fujii T, Koga N, et al. Plasma l-Tryptophan Concentration in Major Depressive Disorder: New Data and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(9):14646. doi:10.4088/JCP.13R08908
222. Hebbrecht K, Skorobogatov K, Giltay EJ, Coppens V, de Picker L, Morrens M. Tryptophan Catabolites in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:1. doi:10.3389/FIMMU.2021.667179/FULL
223. Fellendorf FT, Bonkat N, Dalkner N, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)-activity in severe psychiatric disorders: A systemic review. *Curr Top Med Chem.* 2022;22. doi:10.2174/1568026622666220718155616
224. Tran HQ, Shin EJ, Saito K, et al. Indoleamine-2,3-dioxygenase-1 is a molecular target for the protective activity of mood stabilizers against mania-like behavior induced by d-amphetamine. *Food and Chemical Toxicology.* 2020;136:110986. doi:10.1016/J.FCT.2019.110986
225. Gibney SM, Fagan EM, Waldron AM, O'Byrne J, Connor TJ, Harkin A. Inhibition of stress-induced hepatic tryptophan 2,3-dioxygenase exhibits antidepressant activity in an animal model of depressive behaviour. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2014;17(6):917-928. doi:10.1017/S1461145713001673

226. Hattori S, Takao K, Funakoshi H, Miyakawa T. Comprehensive behavioral analysis of tryptophan 2,3-dioxygenase (Tdo2) knockout mice. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2018;38(2):52. doi:10.1002/NPR2.12006
227. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Front Psychiatry*. 2020;11. doi:10.3389/FPSYT.2020.00071/FULL
228. Williams M, Zhang Z, Nance E, et al. Maternal Inflammation Results in Altered Tryptophan Metabolism in Rabbit Placenta and Fetal Brain. *Dev Neurosci*. 2017;39(5):399. doi:10.1159/000471509
229. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression—What is the link? *Brain Behav Immun*. 2002;16(5):590-595. doi:10.1016/S0889-1591(02)00006-5
230. Shilov YE, Miroshnichenko II. Neopterin as a potential biomarker in neuropsychiatry. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni SS Korsakova*. 2020;120(10):125-129. doi:10.17116/JNEVRO2020120101125
231. Jacobs KR, Castellano-González G, Guillemin GJ, Lovejoy DB. Major Developments in the Design of Inhibitors along the Kynurenine Pathway. *Curr Med Chem*. 2017;24(23):2471. doi:10.2174/0929867324666170502123114
232. Lezheiko T v., Golimbet VE, Andryushchenko A v., Melik-Pashayan AE, Mironova E v. [A study of the association between the kynurenine-3-monooxygenase gene and depression]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(12):92-95. doi:10.17116/JNEVRO201611612192-95
233. Maget A, Platzer M, Bengesser SA, et al. Differences in Kynurenine Metabolism During Depressive, Manic, and Euthymic Phases of Bipolar Affective Disorder. *Curr Top Med Chem*. 2019;20(15):1344-1352. doi:10.2174/1568026619666190802145128
234. Tanaka M, Tóth F, Polyák H, Szabó Á, Mándi Y, Vécsei L. Immune Influencers in Action: Metabolites and Enzymes of the Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway. *Biomedicines*. 2021;9(7):734. doi:10.3390/BIMEDICINES9070734
235. Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*. 2017;112:297-306. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2016.05.020
236. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):2860. doi:10.1038/S41380-019-0401-9
237. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull*. 2018;44(1):75. doi:10.1093/SCHBUL/SBX035
238. Harden JL, Lewis SM, Lish SR, et al. The Tryptophan Metabolism Enzyme, L-Kynureninase, is a Novel Inflammatory Factor in Psoriasis and other Inflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1830. doi:10.1016/J.JACI.2015.09.055
239. Sathyasaikumar K v., Stachowski EK, Wonodi I, et al. Impaired Kynurenine Pathway Metabolism in The Prefrontal Cortex of Individuals With Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37(6):1147. doi:10.1093/SCHBUL/SBQ112
240. Dantzer R, Walker AK. Is there a role for glutamate-mediated excitotoxicity in inflammation-induced depression? *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(8):925. doi:10.1007/S00702-014-1187-1
241. Arnone D, Saraykar S, Salem H, Teixeira AL, Dantzer R, Selvaraj S. Role of Kynurenine Pathway and its Metabolites in Mood Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;92:477. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2018.05.031

242. Steiner J, Walter M, Gos T, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*. 2011;8:94. doi:10.1186/1742-2094-8-94
243. Badawy AAB. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res*. 2017;10(1). doi:10.1177/1178646917691938
244. Zhang Q, Ding X, Lu H. Increased Expression of QPRT in Breast Cancer Infers a Poor Prognosis and Is Correlated to Immunocytes Infiltration. *J Healthc Eng*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/6482878
245. Foster AC, Whetsell WO, Bird ED, Schwarcz R. Quinolinic acid phosphoribosyltransferase in human and rat brain: Activity in Huntington's disease and in quinolinate-lesioned rat striatum. *Brain Res*. 1985;336(2):207-214. doi:10.1016/0006-8993(85)90647-X
246. Joca SRL, Guimarães FS. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):298-305. doi:10.1007/S00213-006-0326-2/TABLES/1
247. McNeill R v., Kehrwald C, Brum M, et al. Uncovering associations between mental illness diagnosis, nitric oxide synthase gene variation, and peripheral nitric oxide concentration. *Brain Behav Immun*. 2022;101:275-283. doi:10.1016/J.BBI.2022.01.006
248. Oliveira RMW, Guimarães FS, Deakin JFW. Expression of neuronal nitric oxide synthase in the hippocampal formation in affective disorders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2008;41(4):333-341. doi:10.1590/S0100-879X2008000400012
249. Somani A, Singh AK, Gupta B, Nagarkoti S, Dalal PK, Dikshit M. Oxidative and Nitrosative Stress in Major Depressive Disorder: A Case Control Study. *Brain Sci*. 2022;12(2). doi:10.3390/BRAINS12020144
250. Galecki P, Maes M, Florkowski A, et al. Association between inducible and neuronal nitric oxide synthase polymorphisms and recurrent depressive disorder. *J Affect Disord*. 2011;129(1-3):175-182. doi:10.1016/J.JAD.2010.09.005
251. Reif A, Jacob CP, Rujescu D, et al. Influence of Functional Variant of Neuronal Nitric Oxide Synthase on Impulsive Behaviors in Humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):41-50. doi:10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2008.510
252. Zhou QG, Zhu XH, Nemes AD, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase and affective disorders. *IBRO Rep*. 2018;5:116. doi:10.1016/J.IBROR.2018.11.004
253. Bartoli F, Cioni RM, Cavaleri D, et al. The association of kynurenine pathway metabolites with symptom severity and clinical features of bipolar disorder: An overview. *European Psychiatry*. Published online November 11, 2022:1-22. doi:10.1192/J.EURPSY.2022.2340
254. Bielau H, Brisch R, Bernard-Mittelstaedt J, et al. Immunohistochemical evidence for impaired nitric oxide signaling of the locus coeruleus in bipolar disorder. *Brain Res*. 2012;1459:91-99. doi:10.1016/J.BRAINRES.2012.04.022
255. Haluk A, Savas HS, Gergerlioglu F, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: Impact of past episodes. <http://dx.doi.org/101080/15622970510029993>. 2009;7(1):51-55. doi:10.1080/15622970510029993
256. de Sousa RT, Zanetti M v., Busatto GF, et al. Lithium increases nitric oxide levels in subjects with bipolar disorder during depressive episodes. *J Psychiatr Res*. 2014;55(1):96. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2014.03.023
257. Oliveira J, Debnath M, Etain B, et al. Violent suicidal behaviour in bipolar disorder is associated with nitric oxide synthase 3 gene polymorphism. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(3):218-225. doi:10.1111/ACPS.12433

258. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Tryptophan intake is related to a lower prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Eur J Nutr.* 2022;61(8):4215-4222. doi:10.1007/S00394-022-02969-X/TABLES/2
259. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry.* 2001;178(5):399-405. doi:10.1192/BJP.178.5.399
260. Demmo C, Lagerberg T v., Kvitland LR, et al. Neurocognitive functioning, clinical course and functional outcome in first-treatment bipolar I disorder patients with and without clinical relapse: A 1-year follow-up study. *Bipolar Disord.* 2018;20(3):228-237. doi:10.1111/BDI.12569
261. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatric Clinics of North America.* 2016;39(1):125-137. doi:10.1016/j.psc.2015.09.006
262. Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015;180:142-147. doi:10.1016/J.JAD.2015.03.027
263. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;177:12-19. doi:10.1016/J.PBB.2018.12.006
264. Scaini G, Barichello T, Fries GR, et al. TSPO upregulation in bipolar disorder and concomitant downregulation of mitophagic proteins and NLRP3 inflammasome activation. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(7):1291. doi:10.1038/S41386-018-0293-4

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 72867572-050.01.04-188709
Konu : Etik Kurul Kararı

29-12-2021

Sayın Dr.Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında İndolamin 2,3 Dioksijenaz Enzim Ekspresyonu ve Kinürenin Yolağı Metabolitlerinin İncelenmesi" isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 23.12.2021 tarih ve 352 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

Eki :Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında İndolamin 2,3 Dioksijenaz Enzim Ekspresyonu ve Kinürenin Yolağı Metabolitlerinin İncelenmesi (23.12.2021 tarih ve 23 /352 sayılı karar)			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON				
	FAKS				
	FAKS				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Dr.Öğr. Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	☐ FAZ1 ☐ FAZ2 ☐ FAZ3 ☐ FAZ4			
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz : Kesitsel					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez		☒ Ulusal ☐ Uluslararası		
DEĞERLENDİRİLEN BELGİLER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer	
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGİLER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Araştırma Bütçe Formu		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER	☒	Ana Bilim Dalı Akademik Kurul Kararı			

Prof.Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi Onayı



TC
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
(Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi)

Konu:Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
08.03.2022

Sayın : Dr.Öğr.Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Prof.Dr. Serdal TERZİ
Koordinatör

Proje Başlığı: Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında İndolamin 2,3 Dioksijenaz Enzim Ekspresyonu ve Kinürenin Yolağı Metabolitlerinin İncelenmesi

Proje No: TTU-2022-8616

Proje Türü: T.Uzmanlık

Süresi: 9 ay

Başlama Tarihi: 08.03.2022

Onaylanan Bütçesi: 44993,88 TL

Proje Yürütücüsü: Dr.Öğr.Üyesi Gülin ÖZDAMAR ÜNAL

Araştırmacı(lar): ARŞ.GÖR. BEKTAŞ ÖNAL

Ek 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formları



T.C.
SDÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR HASTA FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.**

ARAŞTIRMANIN ADI :

“Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında İndolamin 2,3 Dioksijenaz Enzim Ekspresyonu ve Kinürenin Yolağı Metabolitlerinin İncelenmesi”

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmamızda bipolar bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum kinürenin yolağı metabolitleri ve görev alan enzimleri ile ilgili genetik değişikliklerle klinik semptomlar arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçlamaktayız.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Dahil etme kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olma
- Türkçe ve okuma yazma bilme
- Bipolar bozukluk tanısı ile psikiyatri polikliniğinde takipli olma

Hariç tutma kriterleri

- Bipolar bozukluğun atak döneminde olma
- Bipolar bozukluk dışında herhangi bir ruhsal hastalığa sahip olma
- Alkol ve madde kullanım bozukluğunun varlığı
- Akut veya kronik enfeksiyonun, otoimmün, alerjik, karaciğer, böbrek, kalp, hormonal hastalıkların, KOAH hastalığının varlığı
- Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi altında olma
- Gebelik ve emzirme durumunun olması

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)

Hasta ve rutin kontrol için hastaneye başvuran sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik veri ve klinik özellikleri, araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bir veri formuna, klinisyen tarafından kaydedilecektir. Araştırmacı tarafından, hastalık seyrini değerlendiren ölçekler uygulanacaktır. Hasta ve kontrollerden bir defaya mahsus damardan 6 cc kan örneği alınacak, genetik incelemeler için genetik laboratuvarına araştırmacı tarafından iletilecektir.



GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

Uygulanacak anketlere samimiyetle cevap verilmesi

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı120..... 'tir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 20 dk.....'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn. çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

- | |
|--|
| 1-Ruhsal durum muayene sonucuna göre psikiyatrik tanıya yönelik tedavinin başlanması ile doğrudan yarar sağlanması |
| 2-Hastalığın sebebi ve tanısına yönelik araştırma yapılması, kontrol altına alınabilme olasılığı |
| 3-Sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olması |

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji, enfeksiyon, başağrısı, bayılma, morarma vb.)

Kan alımı sırasında kan alınan bölgede bölgesel morarma, ağrı gibi yan etkiler görülebilir.

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

GEBELİK



..... nin doğmamış fetüs ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Sakıncalı ilaç/besin bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,
Çalışma programını aksatmanız,
Gebe kalmanız
Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktadır, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

Gönüllü katılan hastalara çalışmaya katılmaları karşılığında herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz__

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM?

Araştırmaya katılmanızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?



Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

GÖNÜLLÜNÜN		İMZAŞI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN	İMZAŞI
--	--------



T.C.
SDÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA		İMZASI
<u>TANIKLIK EDEN</u> KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR SAĞLIKLI KONTROL FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.**

ARAŞTIRMANIN ADI :

“Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında İndolamin 2,3 Dioksijenaz Enzim Ekspresyonu ve Kinürenin Yolağı Metabolitlerinin İncelenmesi”

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmamızda bipolar bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum kinürenin yolağı metabolitleri ve görev alan enzimleri ile ilgili genetik değişikliklerle klinik semptomlar arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçlamaktayız.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Sağlıklı kontrol grubu için dahil olma kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olma
- Türkçe ve okuma yazma bilme

Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri

- Bilinen psikiyatrik hastalığının olması
- Kronik sistemik bir hastalığının olması
- Aktif enfeksiyon geçiriyor olması
- Alkol ya da madde kullanım bozukluğunun olması
- Kanseri tanısının olması
- Herhangi türde rutin ilaç kullanımının olması
- Gebelik ve emzirme durumunun olması

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)

Hasta ve rutin kontrol için hastaneye başvuran sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik veri ve klinik özellikleri, araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bir veri formuna, klinisyen tarafından kaydedilecektir. Araştırmacı tarafından, hastalık seyrini değerlendiren ölçekler uygulanacaktır. Hasta ve kontrollerden bir defaya mahsus damardan 6 cc kan örneği alınacak, genetik incelemeler için genetik laboratuvarına araştırmacı tarafından iletilecektir.



GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

Uygulanacak anketlere samimiyetle cevap verilmesi

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı120..... 'tir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 20 dk.....'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn. çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

- | |
|--|
| 1-Ruhsal durum muayene sonucuna göre psikiyatrik tanıya yönelik tedavinin başlanması ile doğrudan yarar sağlanması |
| 2-Hastalığın sebebi ve tanısına yönelik araştırma yapılması, kontrol altına alınabilme olasılığı |
| 3-Sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması |

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji, enfeksiyon, baş ağrısı, bayılma, morarma vb.)

Kan alımı sırasında kan alınan bölgede bölgesel morarma, ağrı gibi yan etkiler görülebilir.

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |



GEBELİK

..... nin doğmamış fetüs ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Sakıncalı ilaç/besin bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,
Çalışma programını aksatmanız,
Gebe kalmanız
Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ileride uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil), güvence altına alınmaktadır, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

Gönüllü katılan hastalara çalışmaya katılmaları karşılığında herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz.

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM

Araştırmaya katılımlarınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.



KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		



T.C.
SDÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		

Ek 4. Görüşme Formu

DDB HASTA KAYIT FORMU

1. Adı-Soyadı: _____ Dosya tarihi _____
Adres: _____ ATÜ Prot.No _____ /
Telefon: _____ DDB Prot.No _____ /
2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek Görüşmecisi: _____
3. Doğum tarihi (GG/AA/YY): _____ Memleketi: _____
4. Öğrenim düzeyi 1. Yok 2. Okur-yazar 3. İlköğretim 4. Lise 5. Yüksek 6. Master/Doktora
5. Toplam öğrenim yılı: 6. Meslek:
7. Çalışabilirlik: 1. Çalışıyor /öğrenci 2. İşsiz 3. Çalışmıyor 4. Emekli 5. Ev kadını
8. Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Dul 4. Boşanmış 5. Ayrı
9. Çocuk sayısı: K__ E__
10. Sosyo-ekonomik durum (hasta ve klinisyene göre): 1. Alt 2. Orta-alt 3. Orta-üst 4. Üst
11. Yaşadığı yer (kodlayınız): 1. Kent içi 2. Varoş 3. Kasaba 4. Köy
12. Sosyal güvence: 1. Var (Türü) 2. Yok
13. Birlikte yaşadığı kişi(ler): 1. Ana-baba 2. Eş-çocuk 3. 1 + 2 4. Kardeş
5. Akraba 6. Arkadaş 7. Partner 8. Geniş aile 9. Yalnız başına
14. Sosyal destekler: 1. Var 2. Yok 3. Yetersiz
15. Kardeş sayısı: (yoksa 0 yazılmalı)
Yaşayanlar Öz K__ E__ Toplam__ Üvey K__ E__ Toplam__
Ölmüş olanlar Öz K__ E__ Toplam__ Üvey K__ E__ Toplam__
16. Akrabalarda psikiyatrik hastalık: 1. Var__ 2. Yok__
16. Soru "1.Var" olarak kodlandığında 17. soru yanıtlanmalıdır.
17. Aşağıda kodlanmış (kesinleşmiş olan) hastalıkları akrabalarındaki varlık durumlarına göre
işaretleyiniz: 1. BPBoz 2. UPBoz 3. Siklotimi 4. Distimi 5. Şizofreni 6. Panik boz 7. Alkol kötüye
kullanımı 8. Alkol bağımlılığı 9. Madde kötüye kullanımı 10. Madde bağımlılığı 11. İntihar (girişimi)
12. İntihar (tamamlanmış) 13. OKB 14. Yeme boz 15. Sosyal fobi 16. Özgül fobi 17. Diğer(.....)
1° akrabalar: Anne __, __, __, __, __ Baba __, __, __, __, __ Erkek kardeş __, __, __, __, __
Kız kardeş __, __, __, __, __ Oğlu __, __, __, __, __ Kızı __, __, __, __, __
2° akrabalar(____: __, __, __, __)(____: __, __, __, __)(____: __, __, __, __)(____: __, __, __, __)
18. Ailede tıbbi hastalık (1 ise açıklayınız): __ 1. Var (.....) 2. Yok
19. Geçmiş Diğer Psikiyatrik Öykü (SCID): 1. Yetersiz bilgi 2. Yok 3. Eşikaltı 4. Var
Panik Boz __ Sosyal Fobi __ Özgül Fobi __ OKB __ Yeme boz. __ Psikoz (duygudurum episod dışında
görülen) __ Hipokondriasis __ Kişilik boz __ PTSD __ Alkol kötüye kullanımı __
Alkol bağımlılığı __ Madde kötüye kullanımı __ Madde bağımlılığı __ Diğer.....
20. Bunların herhangi biri nedeniyle ilk tedavi yaşı:
21. Duygudurum bozukluğu başlangıç yaşı: __
22. İki uçlu bozukluk tanısı alana dek geçen süre: __ gün / hafta / ay / yıl (kullandığınız birimi seçiniz)
23. İki uçlu bozukluk tanısıyla ilk tedavi alma yaşı

24. Kötüye kullanım / Travma: 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor (Var ise şiddet / tarih ve biçim belirtin)

a. Cinsel b. Fiziksel c. Duygusal d. İntihar e. Yasal f. Diğer

Türü

Şiddet

Tarih

25. Çocukluk Öyküsü (DSM ölçütleri kullanınız ve kodlayınız) 1.Yetersiz bilgi 2.Yok 3. Eşikaltı 4.Var

a. Hastalık __ADHD __Öğrenme güçlüğü __Enüresis __Ayrılık Anks __Dürtü denetim boz __Diğer

b. İşlevsellik(1. Zayıf 2. Orta 3. İyi 4. Çok iyi): __Akademik (ilköğretim) __Sosyal

26. Doğum 1.Normal 2. Müdahaleli 3. Sezaryen 4. Bilinmiyor

27. Doğumda: 1. Normal 2. Morarma 3. Sarılık 4. Bilinmiyor

28. Febril konvülsiyon 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

29. Büyük hastalık, ameliyat: 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

Varsa: Açıklama Tarih:

Açıklama Tarih:

Açıklama Tarih:

Açıklama Tarih:

Açıklama Tarih:

Açıklama Tarih:

30. Sikluslar gün..... 1. Düzenli 2. Düzensiz 3. Menapozda (yaşı:____) Menarş yaşı ____

Hastalık dönemleriyle ilişkisi 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

Premenstrüel Sendrom 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

Şu anki doğum kontrol yöntemi 1. OK 2. Mekanik 3. Takvim 4. Yok

Gebelik sayısı: Düşük: Küretaj:

31-38 arasındaki hastalıkları 1. Var 2. Yok olarak işaretleyiniz

31. MSS: Kafa travması __ Bilinç yitimi __ Varsa yaşı __ süresi: __Sn __Dk __Saat __Gün

Epilepsi __ (Varsa nöbet türü:) Tedavi:

SVO __ Migren __ MS __ Diğer __ Tedavi:

32. Endokrin: DM __ Hipotiroidi __ Hipertiroidi __ Diğer __ Tedavi:

33. Kardiyovasküler / solunum sistemi: Hipertansiyon __ Kardiyak __ Astım __ Diğer __ Tedavi:

34. Gastrointestinal: Hepatit __ P. ulcus __ Diğer __ Tedavi:

35. Ürogenital __ (Varsa açıklayınız) Tedavi:

36. Cilt: Psöriasis __ Allerji __ (Türü.....) Diğer __ Tedavi:

37. Eklemeler: RA __ Osteoartroz __ Diğer __ Tedavi:

38. Diğer: __ (Varsa türü.....) Tedavi:

Bipolar bozukluk başlangıç yaşı:

İlk hastalık dönemi: 1.öforik mani 2.karma epizod 3.Hipomani 4.Depresyon 5.Distimi 6.Siklotimi 7.Ayırt edilemedi

Ortaya çıkışta yaşam olayı 0. Yok 1.Var.....2.Yetersiz bilgi

Şiddeti: 1. Hafif 2.Orta 3.Şiddetli

Postpartum özellik 0.Yok 1.Evet 2. Yetersiz bilgi

Psikoz 0. Yok 1. DD uyumlu 2.DD uyumsuz

Katatonik özellik 0.yok 1. Var 2. Yetersiz bilgi

Melankolik özellik 0.yok 1. Var 2. Yetersiz bilgi

Atipik Depresyon belirtisi 0.yok 1. Var 2. Yetersiz bilgi

Düzelme 0.yok 1. Kendiliğinden 2.DDD ile..... 3.AP ile.....

4.AD ile..... 5.EKT

6.Kombinasyon..... 7. Diğer

Ek 5. Ölçekler

HAMİLTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve 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 suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

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

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 sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden 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) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon 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 sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 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

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

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

13) 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 punla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

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

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az 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 yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

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

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. Hastalarda tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

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

- 5) İritabilite
 0. Yok
 2. Kendisi arttığını belirtiyor.
 4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
 6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor.
 8. Düşmanca işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak imkansız
- 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, uykulu konuşma, ekolali
 4. Dikişsizlik, iletişim olanaksız
- 8) Düşünce içeriği
 0. Normal
 2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları planlar
 4. Özel projeler aşırı dini uğraşlar
 6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
 8. Sanrılar, varsanılar
- 9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış
 0. Yok, işbirliğine yatkın
 2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde zaman zaman sesini yükseltiyor
 4. Tehdide varacak derecede talepkar
 6. Görüşmeciyi tehdit ediyor, bağırıyor, görüşmeyi sürdürmek güç
 8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız
- 10) Dış görünüm
 0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
 1. Hafif derecede dağınıklık
 2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
 3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
 4. Darmadağınıklık; süslü tuhaf giysiler
- 11) İçgörü
 0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor.
 1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
 2. Davranışlarında 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

KISA İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki alanlar dikkate alındığında, hasta ne düzeyde zorluk yaşamaktadır? Hastaya işlevsellik açısından zorluk çekebileceği alanlarla ilgili sorular sorun ve aşağıdaki yanıt ölçeğine göre puan verin: (0): hiç zorlanma yok (1): çok az zorlanma, (2): orta derecede zorlanma, (3): aşırı derecede zorlanma

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

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz