



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ RUH
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**TEDAVİYE ARA VEREN MANİK ATAK DÖNEMİNDEKİ BİPOLAR
BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM KOMPLEMAN DÜZEYİ
İLE KLİNİK SEMPTOM ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Esmâ UĞURLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2021



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ RUH
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**TEDAVİYE ARA VEREN MANİK ATAK DÖNEMİNDEKİ BİPOLAR
BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM KOMPLEMAN DÜZEYİ
İLE KLİNİK SEMPTOM ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Esmâ UĞURLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Oya GÜÇLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın başladığı dönemde birlikte çalışma fırsatı yakalayıp, birçok konuda tecrübelerinden ve bilgi birikiminden faydalandığım hastanemiz Başhekimi Prof. Dr. Murat ERKIRAN’a,

Kendisiyle çalışmış olmanın sağladığı birçok avantajın yanı sıra, her alanda desteğini hissettiğim, birlikte çalıştığımız dönemler boyunca sağladığı bilimsel ortam ve asistan eğitime vermiş olduğu önem sayesinde mesleki anlamda birçok kazanım elde etmemde yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Oya GÜÇLÜ’ye,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca mesleki bilgi ve disiplin açısından kendisinden çok şey öğrendiğim, desteğini ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen klinik şefim Doç. Dr. Derya İPEKÇİOĞLU’na,

Rotasyonlarım sırasında birlike çalışma fırsatını yakaladığım, asistanlık sürecim boyunca desteğini her daim hissettiğim, mesleki anlamda oldukça önemli birçok bilgi, birikim ve tecrübesinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU’na,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışma fırsatı bularak bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım 4. Psikiyatri kliniği asistan ve hemşirelerine,

Hayatım boyunca başarılarıma giden yolların ışığı olan canım annem, babam, kardeşlerim ve desteğini her daim hissettiğim sevgili nişanlıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Esmâ UĞURLU

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar VE ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1.1 BİPOLAR BOZUKLUK	4
1.1.1 Bipolar Bozukluğun Tanım ve Tarihçesi.....	4
1.1.2 Bipolar Bozukluğun Tanı ve Sınıflandırması.....	5
1.1.3 Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	9
1.1.4 Bipolar Bozukluğun Klinik Seyri	14
1.2. BİPOLAR BOZUKLUĞUN ETYOLOJİSİ	18
1.2.1 Genetik Nedenler	18
1.2.2 Biyokimyasal Nedenler	19
1.2.3 Çevresel Nedenler	19
1.3 BİPOLAR BOZUKLUĞUN TEDAVİSİ	20
1.3.1 Akut Tedavi.....	21
1.3.1.1 Manik ve Karma Dönem	21
1.3.1.2 Depresif Dönem.....	22
1.3.1.3 Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluğun Tedavisi	22
1.3.2 İdame Tedavi.....	23
1.4 BİPOLAR BOZUKLUKTA İNFLAMATUAR SÜREÇLER.....	24
1.4.1 Bipolar Bozuklukta Kompleman Sistemi	27
YÖNTEM.....	33
2.1 KATILIMCILAR	33
2.1.1 Araştırmaya Alınma Kriterleri	33

2.2.ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER	35
2.2.1 Bilgilendirilmiş Olur.....	35
2.2.2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	35
2.2.3Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS).....	36
2.2.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	36
2.2.5. Klinik Global İzlem Ölçeği (KGIÖ)	36
2.2.6.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)	37
2.3. İŞLEM.....	37
2.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	62
EKLER.....	78
EK 1 - Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu.....	78
EK 2 - Sosyodemografik Veri Formu:	80
EK 3 - Sosyodemografik Veri Formu (Sağlıklı Gönüllüler İçin).....	84
EK 4 - Pozitif Ve Negatif Sendrom Ölçeği (Panss):	86
EK 5 - Klinik Global İzlem Ölçeği.....	110
EK 6 - Young Mani Derecelendirme Ölçeği	111
EK 7 - Hamilton Depresyon Ölçeği	115

ÖZET

TEDAVİYE ARA VEREN MANİK ATAĞ DÖNEMİNDEKİ BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARINDA SERUM KOMPLEMAN DÜZEYİ İLE KLİNİK SEMPTOM ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. ESMA UĞURLU

Amaç: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yetişkin Psikiyatri Kliniklerinde yatarak tedavi gören, tedavilerine ara vermiş manik ataktaki bipolar bozukluk hastalarının periferik inflamatuvar parametrelerinden olan kompleman 3, kompleman 4 serum düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak, hasta grupta mevcut parametrelerin düzeyi ile bipolar bozukluk manik semptom şiddeti ve psikotik semptom şiddeti arasındaki ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yetişkin Psikiyatri Kliniklerine yatarak tedavi gören, yatış öncesi en az 3 haftadır ilaç kullanmamış olan, DSM-5'e göre bipolar bozukluk manik atak dönemindeki 150 bipolar bozukluk hastası ve hastalarla yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve vücut kitle endeksi açısından benzer olan, herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 150 sağlıklı kontrol grubunun C3 ve C4 düzeyleri periferik kan örneklerinden çalışılmıştır. Hasta grubun C3, C4 düzeyleri ile klinik semptom şiddeti arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Hastaların semptom şiddetini ölçmek amacı ile “Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)”, “Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)” ve “Klinik Global İzlem Ölçeği (KGÖ)” kullanılmıştır.

Bulgular: Tedaviye ara veren manik atak dönemindeki bipolar bozukluk hasta grubunda C3 ve C4 ortalamaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır. Hastalık süresi değişkenine göre C3 ve C4 ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulunmuştur. Hastalık süresi daha uzun olan

hastaların daha kısa olanlara göre C3 ve C4 ortalamalarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastane yatış sayısı daha fazla olan hastaların daha az olanlara göre C4 ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Son olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların YMRS, KGÖ, PANSS pozitif ve PANSS total puanları ile C3 ve C4 ortalamaları arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, bipolar bozukluğun etiyolojisinde olası immünolojik mekanizmalardan birinin, kompleman sistem bileşenlerindeki değişikliklerin olabileceği görüşü ile uyumludur. Hastalık süresi ve yatış sayısındaki artışla uyumlu olarak artan kompleman düzeylerinin saptanmış olması, bu faktörlerin hastalığa bağlı yıkım, hastalık şiddeti gibi durumları öngörmek amacıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte gelecekte yapılacak diğer çalışmalarla desteklendiğinde yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde de yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Kompleman Sistemi, C3, C4, Klinik Semptom Şiddeti

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM COMPLEMENT LEVEL AND CLINICAL SYMPTOM SEVERITY IN BIPOLAR DISORDER PATIENTS WITH TREATMENT INTERRUPTED MANIC EPISODES

DR. ESMA UĞURLU

Aim: In this study, we compared the serum levels of complement 3 and complement 4, which are peripheral inflammatory parameters, of bipolar disorder patients with manic episode who were hospitalized and had interrupted their pre-hospital treatment and the healthy control group. We aimed to investigate whether there is a relationship between the level of current parameters in the patient group and the severity of bipolar disorder manic symptoms and psychotic symptoms.

Method: In our study, we included patients with bipolar disorder who were hospitalized in University of Health Sciences Istanbul Bakırkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital Adult Psychiatry Clinics. We measured complement 3 (C3) and complement 4 (C4) levels in the peripheral blood of 150 patients with bipolar disorder who were in a manic episode according to DSM-5 and did not use medication for at least 3 weeks before hospitalization and 150 healthy control groups, who were similar to the patients in terms of age, gender, smoking habit and body mass index and did not have any psychiatric disease. The relationship between C3, C4 levels of the patient group and clinical symptom severity was investigated. “Young Mania Rating Scale (YMRS)”, “Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)” and “Clinical Global Impressions (CGI)” were used to measure symptom severity of patients.

Results: We found higher serum levels of C3 and C4 in the bipolar disorder patients with manic episode who interrupted the treatment, compared to the control group. C3 and C4 serum levels were found to be statistically significantly different according to the disease duration variable. C3 and C4 serum levels were found to be higher in

patients with longer duration of disease than those with shorter duration of disease. We found that patients with higher number of hospitalizations had higher serum levels of C4 than those with less number of hospitalizations. Finally, no correlation was found between the YMRS, CGI, PANSS positive and PANSS total scores and C3, C4 serum levels of the patients included in the study.

CONCLUSION: Our findings are consistent with the view that changes in complement system components are one of the possible immunological mechanisms in the etiology of bipolar disorder. Increasing complement levels are compatible with the increase in the duration of the disease and the number of hospitalizations, suggests that these factors can be used to predict conditions such as disease-related destruction and disease severity. However, when it is supported by other studies to be done, it can also guide the development of new treatment options.

Key words: Bipolar Disorder, Complement System, C3, C4, Clinical Symptom Severity

TABLolar VE ŞEKİLLER

TABLolar

Tablo 1. Periferik Dolaşımda Klasik Kompleman Yolağı	28
Tablo 2. Araştırmada değerdendirilen BB ve kontrol grubu (KG) arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 3. Araştırmada değerdendirilen hasta grubunun klinik özellikleri.....	40
Tablo 4. Araştırmada değerdendirilen hasta grubunun psikometrik özellikleri.....	41
Tablo 5. BB ve KG arasında C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması	41
Tablo 6. BB ve KG arasında cinsiyet özelliklerine göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması	42
Tablo 7. Hastalık süresine göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması	43
Tablo 8. Hastane yatış sayısına göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması	43
Tablo 9. EKT durumuna göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 10. Ailede BB olmasına göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması	44
Tablo 11. Psikotik özellikli atak öyküsüne göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması	45
Tablo 12. İlk atak türüne göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması	45
Tablo 13. BB olan hastalar arasında C3 ve C4 değerdeleri ile klinik ve psikometrik özellikler arasındaki korelasyon.....	46
Tablo 14. Sigara kullanımına göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması	47
Tablo 15. BB çalışma durumuna göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması...	48

ŞEKİLLER

Şekil 1. Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde inflamasyonun varsayımsal rolü;	27
Şekil 2. MSS’de kompleman reseptörünün rolü	31

KISALTMALAR

APA	: Amerika Psikiyatri Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BB	: Bipolar bozukluk
BTA	: Başka Türli Adlandırılmayan
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
C3aR	: Kompleman 3a Reseptörü
C5aR	: Kompleman 5a Reseptörü
CRP	: C-reaktif Protein
CSMD1	: CUB And Sushi Multiple Domains 1
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal
hsCRP	: High Sensitive C-reaktif Protein
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL-1	: İnter Lökin 1
İ.Ö.	: İsa'dan Önce
KG	: Kontrol Grubu
KGÖ	: Klinik Global İzlem Ölçeği
MOAI	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NO	: Nitrik Oksit
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TGF-β	: Transforming Growth Faktör-β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YMRS	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB), depresyon ve mani/hipomani epizodlarıyla seyreden, epizodlar arası dönemde belirtinin olmadığı veya kinik açıdan önemsiz birkaçbelirtinin bulunduğu, mortalite oranlarında atışla birlikte, hayatın birçok alanında yeti yitimine neden olan, süregelen bir ruhsal bozukluktur (1). 15 ile 44 yaş arası dönemde yeti yitimine neden olduğu bilinen ilk on hastalık içinde yer almaktadır (2).Hasta birey, ailesi ve toplum açısından önemli birçok probleme yol açan bu bozukluğun, etyolojisi ve nörobiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (3).

Daha önce psikoz ve inflamatuvar süreçler arasında muhtemel bir ilişki olabileceğine işaret edenler olmuşsa da BB etyolojisinde inflamatuvar süreçlerin yerine dair varsayımlar, lityumun immün sistem düzenlenmesindeki işlevinin ortaya çıkarılmasının ardından üzerinde durulup, araştırılmaya başlanmıştır (155). Ruhsal hastalığa sahip bireylerin, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokin, kemokin, monosit ve nötrofil miktarında artışla birlikte, periferik dolaşımda inflamasyon ile ilgili değişiklikler gösterdiği, bununla birlikte mikrogliya, astrosit ve endotelin birtakım öncü enflamasyon sinyalleri için artmış reaktivitesi iyi bilinmektedir (239). Merkezi sinir sistemindeki bağışıklık sinyalleri, progresif yeti yitimi, kognitif yetersizlikler, eşlik eden ek hastalıklar ve erken mortalite gibi durumlarla neden sonuç bağlamında bağlantı kurabilmesi açısından dikkat çekicidir (146).

Bipolar bozukluktaki progresif nörolojik değişikliklere, inflamatuvar sitokinler, mitokondri fonksiyon bozuklukları ve epigenetik değişiklikler yol açar. Tüm bu belirteçler bozukluğun progresyonunun hassas göstergeleri olabileceğinden BB evrelemesinde biyokimyasal göstergeler olarak kullanılabilir (241). Bipolar bozukluk seyrinde hem merkezi sinir sistemi içindeki inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu hem de sistemik inflamatuvar reaksiyonların olduğu görülmektedir. Psikiyatrik hastalıkları anormal immün-inflamatuvar süreçlerin sonuçları olarak görme kavramı son zamanlarda çok sayıda çalışmanın konusu haline gelmiştir (240).

İki metaanalizde, bipolar bozukluk hastalarında depresyon ve mani dönemlerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış periferik inflamatuvar sitokin düzeyleri bildirilmiştir (232,233). Bununla birlikte tedavi edilen depresif veya manik dönem sonrası inflamasyonun tersine çevrilebildiği buna ek olarak inflamatuvar mediatörlerin periferik seviyelerinin normalleştiği ileri sürülmektedir (234). Merkezi sinir sistemi ve sistemik inflamatuvar süreçlerin aktivasyonunun, strese verilen tepkileri kontrol eden, bağışıklık sistemini, ruh halini, duyguları ve enerji depolamayı düzenleyen hipotalamik-hipofiz- adrenal (HPA) eksenin aktivitesini artırdığı görülmektedir (236).İnflamatuvar sitokin düzeylerindeki değişimlerle birlikte glukokortikoid ve insülin reseptör aktivitesinde düzensizliklerin eşlik ettiği bozulmuş HPA regülasyonunun kümülatif etkisi, bipolar popülasyonda yüksek oranda görülen metabolik sendrom, diyabet, dislipidemi ve osteoporoz oranını açıklayabilir (235).

Doğum öncesi dönemde hem enfeksiyöz ajanlara maruz kalma hem de HPA ekseninin yukarıda belirtilen aktivasyonu, potansiyel olarak bağışıklık sisteminin işlevini etkileyebilir (178). Her ne kadar enfeksiyöz, enflamatuvar ve otoimmün durumların duygudurum bozuklukları etiyolojisindeki önemi yoğun olarak araştırılrsa da son incelemeler, etkilenen alt grupları tespit etme ve bağışıklık sisteminin hangi bölümünün etkilenebileceğini belirleme ihtiyacını vurgulamıştır (237,238).

Kompleman sistemi doğuştan gelen bağışıklık sistemine ait olup, edinilmiş bağışıklık sistemiyle birlikte işleme konulup,eyleme geçirilebilir.Vücutta birçok görevi olan kompleman sisteminin başlıca görevleri arasında mikrop ve hasarlanmış hücrelerin temizlenmesinde fagositik hücrelere yardımcı olmak, inflamasyonun düzenlenmesi ve patojenlerin hücre zarına saldırı sayılabilir. Bunlara ek olarak inflamatuvar reaksiyonun azaltılması, apoptotik hücrelerin temizlenmesi, angiogenez, yara iyileşmesi ve bazı kök hücrelerin mobilizasyonunda önemli rol oynar (184).Ayrıca nörodejeneratif hastalıklarının patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir (172).Merkezi sinir sistemine kompleman sistem faktörlerinin geçişinin kan beyin bariyerindeki bir hasar sonrası ya da endotel hücreleri arasından sızma ile olabileceği, bu durumun bipolar bozukluk dönemlerinde de görülebileceği düşünülmektedir (236). Umulmadık bir şekilde, kompleman sisteminin normal beyin olgunlaşması sırasında sinapsların ortadan kaldırıldığı bir gelişim süreci olan sinaptik

budamayı kontrol ettiği gösterilmiştir (168). Kompleman yolağındaki kusurlar enfeksiyonlara ve otoimmüniteye duyarlılığı artırabildiğinden, bu yolaktaki değişiklikler ile duygudurum bozuklukları arasında olası bir etiyolojik bağlantı olabileceği düşünölmektedir (177).

Yapılan birçok çalışmada bipolar bozukluk hastalarının kompleman düzeylerinde değişiklikler saptanmış olup, tüm bu bulguların ışığında bipolar bozukluk etyolojisinde kompleman sisteminin güçlü bir etkisi olabileceği düşünölmektedir.

Bu çalışmada tedaviye ara veren bipolar bozukluk manik dönemdeki hastaların serum C3 ve C4 düzeyleri, aynı parametrelerin sağlıklı gönöüllü grupta serum düzeyleri kontrol edilerek bu parametrelerin bipolar bozukluk klinik semptom şiddeti ve psikotik belirti şiddeti ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.1 BİPOLAR BOZUKLUK

1.1.1 Bipolar Bozukluğun Tanım ve Tarihçesi

Bipolar bozukluk (BB), herhangi bir düzeni olmaksızın tekrarlayan dönemlerin olduğu, dönemler arasında tamamen veya tama yakın düzelmenin olduğu, mortaliteyi artırmakla birlikte birçok alanda yeti yitimine yol açan, bireysel ve toplumsal uyumda bozulmaya sebebiyet veren süregelen bir bozukluktur (1,11). 15 ile 44 yaş arasında yeti yitimine sebep olan hastalıklar içerisinde altıncı sırada gelmektedir (2). Tekrarlayan dönemlerle birlikte özkıyıda artış gibi problemler dolayısıyla ciddi halk sağlığı sorunlarından birini oluşturan BB, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kalıcı yeti yitimine neden olan ilk on hastalıktan biri olarak bildirmiştir (3).

Depresyon, mani veya hipomani dönemlerinde hastanın duygudurumunda normalden farklı bir takım özellikler bulunmaktadır. Bu özellikler depresif dönemde istek azalması, hayattan zevk alamama ve üzüntü şeklinde veya mani döneminde aşırı neşeli, kimi zaman öfkeli, coşkulu şekilde görülmektedir (7). Hipomani, manik epizod kriterlerini tam doldurmayan, semptomların şiddet ve süresinin daha hafif olarak görüldüğü dönem olarak tanımlanır (4).

Geçmiş çağlardan bu yana duygudurum bozuklukları, ağır çökkünlük ve taşkınlık nöbetleri olarak tanımlanmaktadır. İ.Ö. yaklaşık 400 yıllarında mani ve melankoli terimlerini ilk kez Hipokrat ruhsal bozuklukları tanımlarken kullanmıştır. Hipokrat bu kavramları sistematik olarak ele alırken, insan duygudurumunun beden sıvıları ile ilişki içinde olduğunu ifade etmiştir. Orta çağda İbni Sina çökkünlüğü en iyi tanımlayanlardan biri olmuştur. 1800’lü yıllardan itibaren mani ve melankoliye olan merak giderek artmaya başlamıştır. 1863 senesinde Kahlbaum mani–melankoli durumunu; paranoya durumundan başka ruhsal hastalıkların farklı bir görünümü şeklinde belirtmiş ve “Siklotimi” adını kullanmıştır (5,6). Jules Falret, 1854 yılında

hastaların tekrarlayan şekilde mani ve depresyon dönemlerinden geçtiği ‘folie circulaire’ olarak adlandırdığı durumu tanımlamıştır. 19. yüzyılda ise E. Kreapelin geçmiş bilgiler ışığında mani ve melankolinin başka biçimlerini, “manik depresif psikoz” terimini kullanarak tanımlamıştır (4,5).

1952 yılında Amerika Psikiyatri Birliği (APA)’nin oluşturduğu (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DSM-I’de “manik depresif reaksiyon” ilk kez tanımlanmıştır (1). DSM- III’te major depresyon ve BB, affektif bozukluklar içerisinde ayrı hastalıklar şeklinde sınıflandırılarak; mani dönemi geçirmiş olma bipolar, mani dönemi geçirmemiş olmak ise unipolar bozukluk şeklinde ifade edilmiştir. DSM III-R’de ise affektif bozukluklar başlığı, yerini duygudurum bozukluklarına bırakmıştır (8). DSM-IV ve DSM-IV-R’de de benzer şekilde duygudurum bozuklukları içerisinde yer almıştır (9). DSM-5’te ise “bipolar ve ilişkili bozukluklar” başlığı altında belirtilmiştir (10).

1.1.2 Bipolar Bozukluğun Tanı ve Sınıflandırması

BB ciddi eş tanı ve komplikasyonların sıklıkla eşlik ettiği süregelen ruhsal bozukluktur. Bu nedenle mümkün olan en erken şekilde, doğru tanının koyulması oldukça önem arzeder. BB tanılı bireylerin hastalık dönemlerine varsanı ve sanrılar gibi psikotik semptomlar eşlik etmekte ve birden fazla ruhsal bozuklukta da benzer semptomların bulunabilmesi dolayısıyla tanı sınırlarında bulanıklaşmaya sebebiyet vermektedir. Tanı sınırlarının netliğini bozan bu durum doğru tanı alınmasında gecikmeyle birlikte bazen de tanın değişmesine sebebiyet vermektedir. Çalışmalarda, BB hastalarının ilk kez polikliniğe başvurdıklarında tanılarının yanlış koyulma ihtimalinin %69 olduğu ve doğru tanının koyulmasının 10 yıl gibi bir süre kadar gecikebileceği bildirilmiştir (12,13).

Psikiyatrik hastalıkların tanımlama ve sınıflamasında; APA’nın oluşturduğu DSM ve WHO’nun oluşturduğu ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) dizgelerinden faydalanılır. Bu dizgelerde BB tanısı birbirinden farklı şekillerde ifade edilir. DSM’de BB tip I tanısı için tek mani

dönemi geçirmiş olmak, BB tip 2 için en az birer kez hipomanik ve depresif dönem geçirilmiş olması yeterliyken, ICD-10 bipolar bozukluk tanısının konulabilmesi için en az biri mani ya da hipomani olmak üzere iki duygudurum döneminden geçmiş olmayı koşul olarak belirtir (5). Ayrıca DSM’den farklı olarak ICD-10’da BB tip 1 ve tip 2 ayrımı yapılmamıştır (14).

DSM-5 önceki sürümlerde duygudurum bozuklukları içerisinde bulunan bipolar bozukluk ve depresif bozukluğu “ İki Uçlu ve İlişkili bozukluklar” ile “Çökkünlük Bozuklukları” şeklinde ayırmıştır. Bu farklılığın ortaya çıkmasına, yakın tarihlerde yapılan genetik çalışmalarının katkısıyla, bipolar bozukluğun çökkünlükte olduğu gibi şizofreni ile de ortaklıklarının bildirilmesi etki etmiştir (5,10). Benzer şekilde DSM-5 önceki sürümden farklı olarak karma dönemi bir hastalık tanısı olarak tanımlamamış ,mani ve çökkünlük dönemleri için gidiş belirleyicisi olarak belirtmiştir. Karma özellikli dönem diyebilmek için karşı uçtaki dönemin üç belirtisinin yer alması yeterlidir; ancak karşı uçtaki belirtilerde de bir takım değişiklikler olmuştur. Bu değişikliklere çabuk öfkelenmenin manik belirtilerden, psikomotor ajitasyonun ise depresif belirtilerinden çıkarılması örnek verilebilir. Bir diğer farklılık ise DSM-5’de mani ve hipomani için belirlenmiş olan olağan dışı ve ısrarlı yükselmiş (eleve), coşkulu veya çabuk kızan duygudurum tanı kriterine etkinlik ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın eklenmesidir. Yine DSM-5 ile antidepresan kullanımı sırasında görülen mani/hipomani bir dışlama ölçütü olarak kabul edilmemiş olup, ilaç ve/veya madde kullanımına bağlı bipolar ve ilişkili bozukluklar kategorisi eklenmiştir (9,10,15).

DSM 5’e göre mani dönemi tanısı koyabilmek için olağandışı ve süregelen olarak yükselmiş, coşkulu ya da çabuk kızan (irritabl) bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlik ve enerjide, olağandışı ve süregelen bir artışa eşlik ettiği bir dönemin, en az bir hafta (hastane yatışına neden olmuşsa herhangi bir süre), hemen hemen her gün, günün büyük bir kesiminde bulunması bunula birlikte benlik saygısında abartılı artış veya büyüklük düşünceleri, uyku ihtiyacında azalma, her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşabilmek için zorlama, düşünce uçuşmaları, distraktibilite,

bir amaca yönelik olan ya da olmayan etkinlikte artma ve kötü sonuçlara yol çabilecek etkinliklere katılmada belirgin artma belirtilerinden en az üçü daha olmalıdır (10).

Hipomani dönemi dört gün ve/veya daha uzun süreli, yeti yitiminin mani döneminden farklı olarak, toplumsal ve işle ilgili alanlarda belirgin şekilde azalmasına sebep olacak denli şiddetli bununla birlikte hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır olmamasına ek olarak psikotik özellikler bulunmaması dışında mani dönemine benzer (4,10).

Majör depresyon tanısı için çökkün duygudurum veya hemen hemen tüm etkinliklere karşı ilgi kaybının ve keyif alamamanın birlikte görüldüğü en az iki hafta süren; bunlarla birlikte iştah, kilo, uyku ya da psikomotor etkinliğinde değişiklikler ve enerjide azalma; değersizlik düşünceleri veya suçluluk duyguları; düşünmede, düşüncelerini belirli bir konu üzerinde odaklamakta ya da karar vermede güçlük çekme, tekrarlayan özkıyım düşünceleri veya davranışlarını kapsayan bulgulardan en az dördünün eşlik etmesi gereklidir (10).

DSM 5 bipolar bozukluğu yedi alt grup olarak belirlemiştir:

- Bipolar (ikiuçlu) I bozukluk,
- Bipolar (ikiuçlu) II bozukluk,
- Siklotimik bozukluk,
- Madde/ilaçla tetiklenen bipolar ve ilişkili bozukluklar,
- Diğer tıbbi durumlara bağlı bipolar ve ilişkili bozukluklar,
- Tanımlanmış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklar
- Tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluklar (10).

Bipolar I bozukluk tanısını koyabilmek için en az bir mani dönemi geçirilmiş olmalıdır. Mani döneminden önce veya sonra hipomani ya da majör depresyon dönemleri bulunabilir ancak tanı koyabilmek için depresyon ve hipomani döneminin geçirilmiş olması zorunluluğu yoktur. Mani ve majör depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanmamalıdır (10).

Bipolar II bozukluk ise en az bir hipomani ve en az bir majör depresyon döneminin geçirilmiş olması bununla birlikte hiç mani dönemi geçirilmemiş olması ile karakterizedir. Hipomani ve majör depresyon dönemlerinin geçirilmiş olması şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaması gerekmektedir. Depresif belirtiler ve tekrarlayan dönemler arasında sık geçişlerin neden olduğu bilinmezlik durumu, klinik açıdan birçok soruna ve toplumsal, işle ilgili alanlarda veya diğer işlevsellik alanlarındaki yeti yitimine neden olur (10).

Distimi ve siklotimi sırasıyla major depresyon ve bipolar I bozukluk belirtilerinin daha hafif formlarıyla karakterize iki duygudurum bozukluğudur. Duygudurum dalgalanmaları ile giden siklotimik bozukluk en az 2 yıl süren, mani ve depresif dönem belirtilerinin daha kısa süreli ve daha hafif olduğu, bu zaman diliminde belirtisiz olan zamanların iki ayı geçmemesi ile karakterize bir tablodur. Distimi DSM-5'te direngen depresif bozukluk olarak tanımlanmıştır. Distimik bozukluk major depresyon tanısı konulacak kadar şiddetli olmayan, en az iki yıl süren zaman zaman birkaç gün kısa süreli iyilik halinin görülebileceği bir tablodur (4,5,10).

Hastaların büyük bir kesiminde yukarıda belirtilen tanımlamalara tam olarak uymayan bir duygu durum bozukluğunun varlığını düşündüren görüş artmaktadır. Bu grup "başka türlü adlandırılmayan" veya "BTA" şeklinde adlandırılmaktadır. Bu subsendromal görünüm, tanı kriterlerini tam olarak karşılamamasına rağmen önemli yeti yitimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu klinik durum sağlıklı kontrollere kıyasla yaşam boyu ruh sağlığı hizmeti kullanımı, kamu yardımından yararlanma, özkıyım düşünce ve davranışları da dahil olmak üzere önemli olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (61).

DSM-5'te bipolar bozukluğun son hastalık döneminin şiddetine (hafif, orta, ağır) ve çeşitli klinik özelliklerin varlığına ve yatışma durumuna göre bozukluk için gidiş belirleyicileri tanımlanmıştır. Bu belirleyiciler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

- Bunaltılı
- Karma özellikleri olan

- Melankolik özellikli
- Atipik özellikli
- Psikotik özellikli (duygu durumla uyumlu veya duygu durumla uyumlu olmayan)
- Katatoni ile giden
- Peripartum başlangıçlı
- Mevsimsel örüntü gösteren
- Hızlı döngülü (manik veya depresif dönemlerin bir yıl içinde dörtten fazla yaşanması)
- O sıradaki ya da en son dönemi tam yatışma gösteren/göstermeyen (5,10)

Mizacı duygudurum bozuklukları için temel olarak ele alan Akiskal ve arkadaşları (1996), duygulanım çeşitliliğini eşik altı duygulanım belirtilerinden ağır şiddetteki duygulanım bozukluğuna kadar genişleterek bipolar spektrum kavramını öne sürmüştür. Bu yelpazenin bir tarafında psikotik özellikli mani dönemi yer alırken, diğer taraftaki uçta hipertimik mizaç bulunmaktadır (17). Bipolar bozukluğu olan hastaların uygun bir tedavi süreci ile tam remisyona ulaşabileceği belirtilmekle birlikte özellikle ilerleyen dönemlerde tekrarlayan epizodlardan sonra işlevsel düzelmeyi zorlaştıran kalıntı ve eşik altı belirtilerin pek çok alanda devam etmesi bipolar spektrum görüşünü desteklemektedir (16).

1.1.3 Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

BB kognitif bozulmalarla birlikte hayatın birçok kesiminde yeti yitimine sebep olup, özkıyım riskini oldukça artıran bir ruhsal bozukluktur. Birlikte bulunan fiziksel hastalıklarla birlikte özkıyım davranışlarındaki sıklık bipolar bozukluğu olan bireylerin yaşam sürelerinde kısaltmaya yol açan nedenlerdendir (18). Bipolar bozukluk ile ilgili edinilen yeni bilgilerin ışığında, eskiden düşünüldüğü kadar iyi seyirli bir hastalık olmadığına dair bulgular arttıkça, psikiyatrik hastalıklar içindeki yeri, önemi ve bununla birlikte hastalıkla ilgili alanlardaki bilimsel araştırmalar artmıştır. Bu çalışmaların odaklarından biri de hastalığın epidemiyolojisidir (1).

WHO'nun 2016 yılında yayınladığı raporuna göre bipolar bozukluk dünya genelinde 60 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Epidemiyolojik çalışmalara göre bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlık oranı %1 olarak bildirilmektedir. Ancak 2007 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada bipolar bozukluğun yaşam boyu görülme oranı; bipolar bozukluk tip 1 olan hastalar için %1, bipolar bozukluk tip 2 olan hastalar için %1,1 ve tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan bipolar bozukluğu vakaları da eklendiğinde yaşam boyu yaygınlık oranı %4,5 olarak belirtilmiştir. 2011 tarihli bir diğer çalışmada ise bu oranlar bipolar bozukluk tip 1 için %0,6, bipolar bozukluk tip 2 için %0,4 ve tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan bipolar bozukluğu vakaları için de %2,4 olarak bildirilmiştir (19,20). Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere bozukluk tip 1 ve tip 2 tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan vakaların saptanması ile hastalık sıklığı artmaktadır (21). Yakın tarihli yayınlarda belirtilen ise BB'nin tüm alt tipleri dahil edildiğinde bu oranın % 6.4'e kadar çıktığı şeklindedir (1). Ülkemizde bipolar bozukluğun görülme sıklığına dair yakın zamanda yapılmış bir çalışmada İzmir şehir merkezinde, psikotik belirtili depresif dönem ve bipolar bozukluk I tanı kategorisi için görülme sıklığı % 0.92 oranında belirtilmiştir. Bu yaygınlık oranı diğer epidemiyolojik çalışmalarda belirtilen %'lik bipolar bozukluk tip 1 sıklığına yakın bulunmakla beraber, psikotik belirtili depresif dönem olgularının oranı dahil edilmediğinde elde edilen %0.37 oranı, genel yaygınlık oranına göre düşük gibi görünmektedir (22).

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde bipolar bozukluk başlangıcının hastaların %20-40'ında çocukluk döneminde, büyük bir bölümünün ise 15-25 yaş civarında olduğu görülmektedir (35,36). Çocukluk ve ergenlik çağında başlayan BB çoğunlukla yanlış tanı almakta, bu durum ise hastalığın tedavisi için yanlış kararlar verilmesine neden olmaktadır (29,44). Çocukluk ve ergenlik çağında, klinik görünümünün farklı olması, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, karşı olma karşı gelme bozukluğu ve unipolar depresyon gibi sık görülen diğer bozukluklarla belirtilerin örtüşmesi, semptomların ifade edilmesinin yeteri kadar iyi olmaması hastalık tanısının daha az konulmasına neden olmaktadır. Mani dönemindeki dokuz yaşından küçük çocuk hastalarda huzursuzluk ve duygulanımda labilite daha yaygınken, dokuz yaşından büyük çocuklarda ise neşeli, coşkulu duygudurumla

birlikte paranoya ve büyüklük sınırları daha yaygın saptanmıştır. Enerji artışı, konuşma miktarında artma ve dikkat değişikliği gibi belirtiler açısından ise bu iki yaş grubu arasında farklılık saptanmamıştır (29,45). Bipolar bozukluk hastalığının başlama yaşına göre, erken (19 yaş altı) ve geç (40 yaş üstü) başlangıçlı olarak iki gruba ayrılır (49). Bipolar bozukluğu olan hastaların %90 gibi büyük bir kesiminde ilk belirtiler 50 yaşından önce görülmeye başlarken, yalnızca hastaların %5 gibi bir kısmında başlangıç yaşı 60'ın üzerindedir (37,38,46). Yapılan bir çalışmada hastalık başlama yaşının erken, orta ve geç olmasına göre 17, 27 ve 46 yaşlarının, başka bir çalışmadaysa bu dağılım için 17,4; 25,1 ve 40,4 yaş oranlarının belirgin olduğu saptanmıştır (39,40). 40 yaşın üzerindeki bipolar bozukluk olgularının değerlendirildiği bir çalışmada soygeçmiş özellikleri, eşlik eden fiziksel hastalık varlığı, psikotik özelliklerin bulunması, madde kullanım öyküsünün bulunması gibi durumlar değerlendirildiğinde geç ve erken başlangıç yaşı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, hastalığın erken yaşta başlamasının kötü seyir, özkıyım oranlarında artış ve lityum ile koruyucu tedaviye yanıtta azalmayla, başlangıç yaşının geç olmasının ise psikoz varlığı ve yatarak tedavi sürelerinin daha uzun olması ile ilişkili bulan çalışmalar mevcuttur (41,42,43).

Bipolar I bozukluğun erkekler ve kadınlarda görülme sıklığı benzer oranlardayken, bipolar II bozukluk ise kadınlarda daha sık görülür (28). Bununla birlikte bipolar bozukluğun özelliklerine göre incelendiğinde cinsiyetler arası bir takım farklılıkların mevcut olduğu alanlar bildirilmiştir. BB hastalarında cinsiyetler arasındaki farklılıkların incelendiği çalışmaların toplanıp gözden geçirildiği bir makalede; erkek cinsiyet için mani dönemi sıklığının ve alkol, madde zararlı kullanımının, kadın cinsiyet için de depresif dönem ve karma özellikli dönem görülme oranının daha fazla olduğunu, kadınlarda hastalığın başlangıç yaşının daha geç, mevsimsellik ve hızlı döngülüğün daha belirgin, fiziksel hastalık birlikteliğinin daha fazla görüldüğünü ifade etmiştir (23,24). Bununla birlikte BB hastalarında hayat boyu depresyon süresi ve özkıyım girişimi oranı kadın cinsiyette, tamamlanmış özkıyım sıklığının ise erkek cinsiyette daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (23,25,26). Hastalık semptom ve ciddiyeti açısından cinsiyetler arası belirgin farklılıklar bulunamamıştır (23,27). Bir çalışmada kadın bipolar hastalarda psikotik epizotların

daha yaygın olarak görüldüğü bildirilmiş olmasına rağmen diğer çalışmalarda farklılık tespit edilmemiştir (23). Bipolar bozukluk kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında daha ileri yaşta başlar (31,32). Kadın bipolar bozukluk hastalarında ilk atağın depresif olma sıklığı erkek bipolar hastaları ile karşılaştırıldığında daha fazladır. Benzer şekilde hastalığın başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen zaman kadın bipolar bozukluk hastalarında erkeklere göre daha uzun olduğu saptanmıştır (33). Geç başlangıçlı bipolar bozukluk hastaları karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında fark gösterilememiştir (34).

BB olan olguların birinci derece yakınlarında bipolar bozukluğun görülme riski % 3-8'tir(48). Kadın ve erkek cinsiyette bipolar bozukluk hastalarında aile öyküsü açısından farklılık bulunamamıştır (47). Ülkemizde yapılan bir çalışmada BB hastalarının ailelerinde bipolar bozukluk bulunma oranının %27,2 olduğu saptanmıştır (23). Bipolar bozukluğun kardeşler arasında görülme oranı %5-10 civarında; çift yumurta ikizlerinde bu oran %10 civarında ve tek yumurta ikizlerinde ise %50'den fazla olarak bildirilmiştir (50). Bipolar bozukluk ile ilgili çalışmalar incelendiğinde aile öyküsünün hastalığın seyrinde ve eşlik eden hastalık oranlarında etkili olabileceği ifade edilmiştir. BB olgularında aile öyküsü varlığı daha genç yaşta hastalık başlangıcı, geçirilen dönem sıklığının daha fazla olması, yatarak tedavi oranlarının daha yüksek olması; bununla birlikte daha depresif, anksiyeteli ve irritabl duygudurum ve bilişsel işlevlerde bozulmanın daha fazla olması, ayrıca özkıyım girişiminde bulunma oranlarının daha fazla olması ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde hastalığın hızlı döngülü olmasıyla aile öyküsü arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca BB tipinin kalıtsal olduğu, yani Bipolar I'in aynı tip probandların akrabalarında daha yaygın olduğu ve Bipolar II için bu durumun tam tersinin geçerli olduğu öne sürülmüştür (51). Bipolar bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre evli olma oranıyla birlikte sahip oldukları çocuk sayısının daha düşük olduğu saptanmıştır (52). Yapılan bir çalışmada bipolar bozukluklu olan hastaların eşlerinde hayat kalitesi, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha düşük saptanmıştır (53). Tüm bunların nedeni olarak sorumluluk hissinde artma, stres düzeyi yüksek bir hayat, ekonomik problemler, damgalanma gibi kaygılar nedeniyle evlilik kararını vermede ortaya çıkan zorluklar gösterilebilir (22,54).

Bununla birlikte bekar, boşanmış veya dul olan işlerde bipolar bozukluk sıklığı ve belirtilerin şiddetinin daha fazla olduğu saptanmıştır (55,56).

Bipolar bozukluk bu hastalığa sahip olan kişilerde aile içi ve dışındaki sosyal işlevsellikte bozulma ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açar (58). Bu hastalığa sahip olan bireylerin boşanma sıklığı sağlıklı kontrollerden 2.5 kat daha yüksektir (59,60). Bipolar bozukluğa sahip bireylerde işsiz ve boşanmış olma oranlarında artışla birlikte gelir düzeyinde azalma gibi durumlar, hastaların sosyal statü ve ilişkilerinde bozulmaya sebep olur. Klinik seyirde maniye kıyasla hipomani görülme oranlarının daha yüksek olduğu durumlarda, özellikle hipomani dönemleriyle birlikte seyreden bipolar II bozukluk durumunda akademik başarı ve sosyal ilişkiler ortalamanın üzerinde bulunur (57).

Bipolar bozukluk bireylerin evliliklerini, iş hayatlarını ve hayatlarının hemen hemen tüm yönlerine etki etmekte ve birçok kayba neden olmaktadır. Bipolar bozukluk hastalarının 6 yıl takip edildiği bir izlem çalışmasında, 148 bipolar bozukluğu olan hasta sağlıklı bireylerle karşılaştırmış buna göre; bipolar bozukluğu olan hastaların eğitim hayatlarını ve iş kariyerlerini devam ettirmediklerini ve izlemin son yılında anlamlı olarak işsizlik oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir (62). Hastalığın yatıştığı ara dönemlerde psikososyal yeti yitimin fazla olması hastalığın tekrarlama hızını yükseltmekte, mesleki yeti yitimi düzeyindeki artış bozukluğun tekrarlama riskini öngörmektedir (64). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada BB prevalansının artan yaş ve eğitim düzeyi ile azaldığı ve işsiz/engelli bireylerde çalışan bireylere göre daha yüksek olduğu, ancak cinsiyet, ırk/etnisite veya gelir düzeyi ile tutarlı bir şekilde ilişkili olmadığı belirtilmiştir (66).

Amerika, Avrupa ve Asyadan 11 ülkenin oluşturduğu bir örneklemin değerlendirildiği bir çalışmada bipolar bozukluğun hayat boyu görülme sıklığı %2.4 (%0.6 BB tip 1, %0.4 BB tip 2 ve %1.4 subsendromal BB) oranında olduğu bildirilmiştir. Bu ülkeler arasında bipolar bozukluğun görülme sıklığının en çok olduğu ülke %4.4 ile Amerika, en az ise %0.1 ile Hindistan olduğu belirtilmiştir (65).

Bir başka çalışmada Etiyopya ve Nijerya’da bipolar bozukluğun yaşam boyu aygınlığı yaklaşık %0.1–1.8 ve Güney Afrika’da ise %3.0–4.0 oranında belirtilmiştir (68,69).

Bipolar bozukluk başlangıcından önce sahip olunan kişilik özelliklerinin net olmasa bile hastalık ile ilişkili olabileceği, depresyon ile nörotisizm ve negatif duygulanma; hipomani ve mani dönemlerinin de pozitif duygulanımla alakalı olabileceği belirtilmiştir (62).

1.1.4 Bipolar Bozukluğun Klinik Seyri

Normal günlük yaşamda, stresli veya hoş olayların bir sonucu olarak duygudurum dalgalanmaları yaygındır. Bununla birlikte, psikolojik sıkıntı ve davranış bozukluğu ile sonuçlanan şiddetli ve kalıcı ruh hali değişimleri, altta yatan bir duygudurum bozukluğunun belirtisi olabilir. Affektif bozukluklar, tek kutuplu depresif bozukluklardan bipolar bozukluk tip 1 ve 2 ’ye kadar uzanan bir spektrum olarak sınıflandırılır. Bu hastalarda çeşitli duygu, enerji ve düşünce değişimleri ile birlikte reaksiyon süresi, sözel bellek, görsel bellek ve yürütücü işlev gibi bilişsel belirtilerde bozulmalar oldukça yaygındır ve yeti yitimine katkıda bulunur (67).

Bipolar bozukluk başlamadan önce birçok kişinin öncü semptomlar yaşadığı bilinmektedir. Bipolar bozukluğun öncü belirtilerin karakteristiğinin ve sürelerinin çeşitliliği olası BB gelişimini öngörmeyi zorlaştırmaktadır. Sık görülen öncü belirtiler enerjide artma, kararsızlık, konuşkanlık, neşeli ruh hali, akademik veya işle ilgi zorluklar, uykusuzluk, depresif ruh hali ve aşırı üretkenlik olarak belirtilmiştir (70).

Bipolar bozukluk tam bir mani/hipomani dönemleriyle birlikte depresif dönemin bulunabildiği ve dönemler arasında iyilik halinin bulunduğu, tekrarlayan dönemlerle karakterize bir seyire sahiptir (71). Bu tekrarlı bipolar bozukluğu olan hastaların hemen hemen % 90’ında görülmektedir (74). Bipolar bozukluğun ilk epizodu genellikle depresiftir ve çoğu kişi için depresif dönemler, hastalığın seyri boyunca manik veya hipomanik ataklardan çok daha uzun sürer (30). İlk epizodun depresyon olmasının tedaviye verilen yanıtta azalmaya yol açtığı, bu yüzden kötü seyir ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (47). Depresyon tanı kriterlerinde iki uçlu, tek uçlu veya

yenileyici özellikte olması bir farklılık yaratmamış olup; yapılan çalışmalarda bu fenomenler için farklı klinik görünümlere dikkat çekilmektedir. İki uçlu depresyonda tek uçludan farklı olarak; belirti süreleri daha kısa, başlangıç yaşı daha genç ve atipik semptom görünümleri, psikomotor retardasyon, duygudurumda günlük değişkenlikler, psikotik semptomların eşlik etmesi daha yaygındır (72,73).

Hastalığın başlangıç atağı mani ve başlangıç yaşı erken ise aile öyküsünün varlığı düşünülebilir. Bir epizodu takiben bir yıl boyunca tekrarlama oranının yaklaşık %50, dört sene boyunca yaklaşık %70 ve beş sene boyunca yaklaşık %90 civarında olabileceği ifade edilmiştir (75). Ülkemizde yapılan bir izlem çalışmasında ise bir yıllık bir sürenin sonunda yineleme ihtimalinin yaklaşık %31.2 civarında olduğu belirtilmiştir (76). Bir çalışmada bir yıllık süre boyunca ortalama 0,6 atak görüldüğü, ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bunun ortalama 0,3 atak olduğu belirtilmiştir (70,77). Daha önce yapılan çalışmalarda mani ve depresyon dönemlerinin bir aydan daha kısa sürdüğü belirtilmiştir (77). Başka bir çalışmada manik dönemin ortalama 4-6 hafta, depresyon döneminin ise ortalama 8 hafta sürdüğü ifade edilmiştir (78).

Hastalığın seyrinin nasıl olacağının tahmininde; hastalığın başladığı yaş, hastalanmadan önceki psikososyal işlev düzeyi, hastanın cinsiyeti benzeri durumların önemli bir yerinin olmadığı, ancak geçirilmiş atak sıklığı, şiddeti, tedaviye alınan yanıt gibi durumların önemli olduğu ifade edilmiştir (79). Psikotik semptom varlığı, eşlik eden kişilik bozukluğu, alkol/madde zararlı kullanımının olması ve karma özellikli ilk epizot öyküsünün olumsuz seyirle ilgili olabileceği belirtilmiştir (80). Hastalığın erken dönemlerinde çevrenin ve ortaya çıkarıcı durumların etkilerinin önemi belirgin olmakla birlikte (başlangıç dönemlerinde manik atakların yaklaşık %47'si tetikleyici bir olayın ardından görülebilmektedir), hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu durumlardan bağımsız hastalık dönemleri görülebilmektedir (80). Hastalık bütün olarak ele alındığında kabul edilen ortak görüş hastalığın ömür boyu sürdüğüdür. 2015 yılında yapılan bir çalışmada hastaların sadece %24'ünün tam iyileştiği ifade edilmiştir (81).

Bipolar bozukluğun mevsimsel seyir gösterebildiği, olguların yaklaşık üçte birinde mani dönmelerinin yaz mevsiminde, depresif dönemlerin de bahar aylarında ortaya çıkmaya yatkın olduğu belirtilmiştir. Tedavinin, mevsimsel seyir gibi belirli dönemlerde görülme sıklığında ve intihar oranlarında azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (82).

Aile ve diğer önemli kişiler için muazzam yüklere ek olarak, intihara teşebbüs ve tamamlanmış intiharlar, artan sağlık hizmeti kullanımı ve iş üretkenliği kaybı veya iş gücü kaybı (tamamlanmış intiharlar nedeniyle) gibi büyük ekonomik maliyetlerle ilişkilidir. Bipolar bozukluğu olan hastalarda intihar girişimi ve tamamlanmış intihar oranları genel popülasyona göre oldukça yüksektir. BB hastaları arasında tahmini yıllık intihar girişimi ve tamamlanmış intihar oranları sırasıyla %3,9 ve %1,4'tür ve bu oranlar, karşılık gelen genel popülasyon oranlarından (sırasıyla %0,5 ve %0,02) yaklaşık bir ila iki kat daha fazladır (83,84). Benzer şekilde genel popülasyonla karşılaştırıldığında (1:20 ila 1:40) BB'de tamamlanmış intihar girişiminin daha yüksek oranda gösterdiği gibi, BB hastalarının intihar girişimlerini tamamlama olasılığı (yaklaşık 1:3) genel popülasyondaki bireylerden daha fazladır (84).

Bipolar hastalığın depresif ve karma evreleri, saf manik durumlarla karşılaştırıldığında, intihar için önemli ölçüde daha yüksek risk taşır. 415 BB hastasının 1 yıllık ileriye dönük takibinin yapıldığı bir izlem çalışmasında, intihar girişimi öyküsü olanlar (olmayanlarla karşılaştırıldığında), depresif semptomların süresi ve şiddetinin anlamlı derecede daha fazla olduğu belirtilmiştir (85).

Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık üçte biri ile yarısı en az bir kez intihar girişiminde bulunur ve intihar girişimlerinin yaklaşık %15-20'si ölümcüldür. İntihar girişimi için risk faktörleri arasında daha genç bir başlangıç yaşı, kadın cinsiyet, depresif kutupluluk, anksiyete, madde kötüye kullanımı ve kişilik bozukluğu eştanısı; tamamlanmış intihar için ise risk faktörleri arasında birinci derece ailede intihar öyküsü ve erkek cinsiyet yer alır(86). Bununla birlikte tedavi edilmeyen hastalarda intihar riski, antiepileptik ilaçlarla tedavi edilenlerle kıyaslandığında daha yüksektir (67,87).

Son olarak bipolar bozukluk diğer psikiyatrik bozukluklarla (anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi) birlikte görülebilir ve bu durum bipolar bozukluk tanı ve tedavisini zorlaştırabilir; bununla birlikte eşlik eden ruhsal bozukluğun varlığı hastalığın gidişinde kötüleşme ile ilişkilidir (66). Benzer şekilde psikiyatrik olmayan hastalık eşlik etmesi de bipolar bozukluğu olan hastalarda oldukça yaygındır ve eşlik eden bu hastalıklar içerisinde metabolik sendrom, diabetes mellitus ve osteoporoz gibi durumların dışında diğer endokrin ve kardiyovasküler bozukluklar da bulunmaktadır (88-90). Metabolik sendromun gelişiminde, hastalığın kendisinden ziyade sağlıklı bir yaşam tarzı ve antipsikotik ilaçların kullanımı başlıca etkenlerdir (91). Komorbiditenin varlığı, bipolar bozukluğu olan hastalarda genel popülasyona göre erken ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (92). Ek olarak, obezite eştanısı, lityum bazlı veya ketiapin bazlı tedaviler için daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir (93).

1.2. BİPOLAR BOZUKLUĞUN ETYOLOJİSİ

1.2.1 Genetik Nedenler

Bipolar bozukluk, çok faktörlü bir oluşumu olan, genetik olarak karmaşık bozukluklardır: hem genetik faktörler hem de çevresel faktörler bozukluğun oluşumuna katkıda bulunur. İkiz çalışmaları bipolar bozuklukların kalıtsallığının yaklaşık %60-80 olduğunu bildirmektedir (94,95). Bipolar bozuklukların monozigotik ikizler için konkordansı yaklaşık %40-45 ve dizigotik ikizler için ise %4-6'dır (96). Birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk olanlarda bozukluğun ortaya çıkma ihtimali yaklaşık %3-8 olarak saptanmış olup, bu durum sadece aile yüklülüğünün hastalık ihtimalini 4-8 kat arttırabildiğini göstermektedir (82). Anne ve babanın birlikte hasta olduğu durumlarda çocuklarda BB görülme ihtimali %50- 75 oranlarına ulaşabilmektedir (99).

Bipolar bozuklukların genetik mimarisinin diğer nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla (örneğin migren, otizm spektrum bozukluğu, anksiyete) ve zeka ile örtüştüğü bildirilmiştir (100). Benzer şekilde bipolar I bozukluğun, şizofreni ile ve bipolar II bozukluğun ise majör depresif bozukluk ile yüksek oranda genetik olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir (97).

Genom çalışmalarında, her biri küçük etki boyutlarına sahip olan, bipolar bozukluklarla önemli ilişkilere sahip yaklaşık 30 ortak genetik varyant tanımlamıştır (97,98). İki büyük genom çalışması; iyon kanalları, sinyal iletiminde yer alan proteinleri, nörotransmitter taşıyıcıları ve sinaptik plastisite proteinleri gibi gen lokuslarının bipolar ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirlediler (98,97). Daha önce X kromozomu, 11. kromozom, 5. ve 18. kromozomlarda yapılan çalışmaların sonucunda, özellikle 18p'nin bir parçasının bozukluğun kliniğiyle büyük oranda ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur (101). Ancak herhangi bir gen hastalığı tek başına açıklamada yeterli bulunamamıştır.

1.2.2 Biyokimyasal Nedenler

Tarihsel olarak, duygudurum bozukluklarının, serotonerjik, noradrenerjik, melatonerjik, glutamaterjik ve özellikle dopaminerjik yollar dahil olmak üzere monoamin nörotransmitter sistemlerindeki bir dengesizlikten kaynaklandığı düşünülp, araştırılmıştır. Ancak, bu sistemlerde tekil bir işlev bozukluğu tespit edilmemiştir (49). Manik hecmenin ortaya çıkmasında noradrenerjik dizgede aktivite artışı ve noradrenerjik–kolinerjik dizgeler arası dengede kolinerjik eksiklikler ön plana çıkarken, dopaminerjik dizgede uyarımın artmasından bahsedilmektedir. Mani döneminde monoamin dizgelerinde artma gözlenirken depresyon döneminde aksine azalış olmaktadır. Bununla birlikte serotonin yapıtaşı L-triptofanın fazla miktarda alınmasıyla maniye benzeyen durumlar görülürken; asetilkolinin sinaptik bölgede artışının depresif dönem, azalışının da manik dönemle alakalı olduğu ifade edilmektedir (71). Glutamat ve GABA dizgelerinin ise duygudurum düzenlenmesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (102). Daha sonraki çalışmalarda, monoamin sistemleri arasındaki etkileşimlere odaklanılmış ve “seçici” yeni nesil psikotrop ajanların bile, limbik bölgelerdeki dopaminerjik yollar arasındaki kapsamlı nöronal bağlantılara dayalı olarak beyinde birden fazla etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (103).

1.2.3 Çevresel Nedenler

Bipolar bozukluğun kalıtım derecesi yüksek olmasına rağmen, hastalığın başlangıcını ve seyrini değiştirebilecek çevresel faktörler de dikkate alınmalıdır. Genel olarak, çevresel faktörlerin bipolar bozukluklardaki rolüne ilişkin literatür sınırlıdır, ancak çeşitli çevresel faktörler tanımlanmıştır. Örneğin, sezaryen ile doğum (104), annede grip enfeksiyonu (105), annenin hamilelik sırasında sigara içmesi (106) ve babanın yüksek yaşı (107) gibi perinatal risk faktörleri, bipolar bozukluk riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yaşam olayları, özellikle çocukluk çağı olumsuz olayları, klasik olarak bipolar bozukluğun risk faktörü ve aynı zamanda daha kötü bir hastalık seyrinin yordayıcıları olarak tanımlanmıştır (108,109). Benzer şekilde, ergenlik döneminde esrar veya diğer ilaçların tüketimi gibi uyuşturucu kötüye kullanımının varlığı da bipolar bozukluğun erken başlamasına ve daha şiddetli bir seyre neden olabileceği belirtilmiştir (110). Multipl skleroz, felç, sistemik lupus

eritematozus ve endokrin bozukluklar (Cushing sendromu ve Addison hastalığı gibi) benzeri tıbbi durumların bipolar bozukluk riski ile ilişkili olduğu ve eşik altı hipotiroidizmin, hızlı döngülü bipolar bozuklukla yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (47,111). Ek olarak, özellikle kıştan ilkbahara ve yazdan sonbahara mevsim değişikliği ve artan ışığa maruz kalma da bipolar bozukluğun tetikleyicisi ve aynı zamanda seyri için öngörücüler olarak tanımlanmıştır (112,113).

Tekrarlayan epizodlara yol açan kademeli stres duyarlılığını açıklamak için bir model olarak bir “kindiling” hipotezi öne sürülmüştür. Bu modelde, bipolar bozukluğun ilk epizodu, bir stres etkenine maruz kaldıktan sonra ortaya çıkar ve daha sonraki epizodlar, tanımlanabilir bir stresli olaya maruz kalmadan ortaya çıkabilir (114).

1.3 BİPOLAR BOZUKLUĞUN TEDAVİSİ

Günümüzdeki bilgiler doğrultusunda bipolar bozukluğun tam tedavisi yoktur; ancak tedavi hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Başlangıçta, tanısal bir değerlendirme yapılmalı ve optimum tedavi ortamı hakkında bir karara varmak için hastanın güvenliği ve işlevsellik düzeyi değerlendirilmelidir. Bipolar bozukluğun psikiyatrik yönetiminin özel hedefleri arasında terapötik bir ittifakın kurulması ve sürdürülmesi, hastanın psikiyatrik durumunun izlenmesi, BB hakkında eğitim verilmesi, tedaviye uyumun artırılması, düzenli aktivite ve uyku düzenlerinin teşvik edilmesi, stres faktörlerinin önceden tahmin edilmesi, yeni atakların erken tanımlanması ve işlev bozukluğunun en aza indirilmesi yer alır (122).

İyi şekilde düzenlenmiş akut, sürdürüm ve idame tedavi rejimleri hayat kurtarıcı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarının %40 kadarının herhangi bir tedavi almadığını belirtilmiştir (82).

1.3.1 Akut Tedavi

1.3.1.1 Manik ve Karma Dönem

Manik veya karma bir dönem yaşayan hastalar için tedavinin birincil amacı, normal psikososyal işlevsellik seviyelerine geri dönüşü sağlamak için semptomların kontrolüdür. Ajitasyon, saldırganlık ve dürtüselliğin hızlı kontrolü, hastaların ve etrafındakilerin güvenliğini sağlamak için özellikle önemlidir. Şiddetli manik veya karma dönemler için birinci basamak farmakolojik tedavi, lityum artı bir antipsikotik veya valproat artı bir antipsikotik tedavisinin başlatılmasıdır (123). Daha az şiddetli hastalık dönemleri için ise lityum, valproat veya olanzapin gibi bir antipsikotik ile monoterapi yeterli olabilir. Bununla birlikte kısa süreli benzodiazepin ek tedavisi de yardımcı olabilir. Karma ataklar için lityum yerine valproat tercih edilebilir (121,124). Atipik antipsikotikler, daha iyi huylu yan etki profilleri nedeniyle tipik antipsikotiklere göre tercih edilir ve çoğu kanıt olanzapin veya risperidon kullanımını destekler (133). Lityum veya valproat yerine karbamazepin veya okskarbazepin alternatif tedavi olarak tercih edilebilir (121). Antidepresan kullanımı varsa azaltılmalı ve mümkünse kesilmelidir. Psikososyal terapi yaklaşımları kullanılıyorsa, bunlar farmakoterapi ile birleştirilmelidir (133)

İdame ilaç tedavisi görmesine rağmen manik veya karma dönem yaşayan hastalar için ilk basamak müdahale ilaç dozunu optimize etmek olmalıdır (121). Optimal dozlarda birinci basamak ilaç tedavisi semptomları kontrol edemediğinde, önerilen tedavi seçenekleri arasında başka bir birinci basamak ilacın eklenmesi yer alır (121). Alternatif olarak, ek bir birinci basamak ilaç yerine karbamazepin veya okskarbazepin eklenebilir, daha önce reçete edilmemişse bir antipsikotik eklenmelidir veya bir antipsikotikten diğerine geçiş düşünülebilir (2,3). Klozapin, özellikle dirençli hastalıkların tedavisinde etkili olabilir (67). Şiddetli veya tedaviye dirençli manisi olan hastalarda veya hasta tarafından tercih edildiği durumlarda elektrokonvülsif tedavi (EKT) de düşünülebilir. Ek olarak EKT, karışık dönemler yaşayan hastalar veya hamilelik sırasında şiddetli mani yaşayan hastalar için potansiyel bir tedavidir. Bununla birlikte psikotik özelliklere sahip manik veya karma dönemler genellikle bir antipsikotik ilaçla tedavi gerektirir (125,126).

1.3.1.2 Depresif Dönem

Bipolar depresyon için birinci basamak farmakolojik tedavi, lityum veya lamotrijin tedavisine başlanmasıdır (121,126). Antidepresan monoterapisi önerilmez (121). Alternatif olarak, özellikle daha ağır hastalar için, lityum ve bir antidepresan ile eşzamanlı tedavi başlanması düşünülebilir (128,129). Yaşamı tehdit eden intihar eğilimi varlığı veya psikoza olan hastalarda EKT de makul bir alternatiftir (130,131). EKT ayrıca hamilelik sırasında şiddetli depresyon için de potansiyel bir tedavidir (126).

Bipolar bozukluğun akut depresif epizodu, optimal dozlarda birinci basamak ilaç tedavisine yanıt vermediğinde, sonraki adımlar lamotrijin, bupropion veya paroksetin eklenmesini içerir (121). Sonraki alternatif adımlar, diğer yeni antidepresanların (örneğin, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü [SSRI] veya venlafaksin) veya bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) eklenmesini içerir. Şiddetli veya tedaviye dirençli depresyonu olan veya psikotik veya katatonik özellikli depresyonu olan hastalarda EKT düşünülmelidir (121).

Bipolar II depresyonu olan hastalarda antidepresan tedavinin hipomanik bir döneme geçişi hızlandırma olasılığı, bipolar I depresyonu olan hastalara göre muhtemelen daha düşüktür. Bu nedenle, klinisyenler bipolar II bozukluğu olan hastalarda antidepresan tedaviyi daha erken önermeyi seçebilirler (134).

Bipolar depresyonda, kişilerarası terapi ve bilişsel davranışçı terapi, farmakoterapiye eklendiğinde faydalı olabilir. Psikodinamik psikoterapi, bipolar depresyonlu hastalarda ampirik olarak çalışılmamış olmakla birlikte, ilaca ek olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (135,136).

1.3.1.3 Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluğun Tedavisi

Hızlı döngü, bir yıl içinde depresif, manik veya hipomanik dönem kriterlerini karşılayan dört veya daha fazla duygudurum bozukluğunun ortaya çıkması anlamına gelir. Bu epizodlar, en az 2 ay süreyle kısmi veya tam remisyon veya zıt kutuplu bir

epizod (majör depresif bir dönemden manik bir döneme) geçiş ile sınırlandırılır. Hızlı döngü yaşayan hastalarda ilk müdahale, döngüye katkıda bulunabilecek hipotiroidizm veya uyuşturucu veya alkol kullanımı gibi tıbbi durumları belirlemek ve tedavi etmektir (121). Bazı ilaçlar, özellikle de antidepresanlar da döngüye katkıda bulunabilir ve mümkünse azaltılmalıdır (138). Hızlı döngü yaşayan hastalar için başlangıç tedavisi lityum veya valproatı içermelidir; alternatif bir tedavi lamotrijindir (123,121). Birçok hasta için ilaç kombinasyonları gereklidir (138).

1.3.2 İdame Tedavi

Akut bir epizodun remisyonunu takiben, hastalar 6 aya kadar bir süre boyunca özellikle yüksek relaps riski altında kalabilirler. Bipolar II bozukluğu olan hastaları içeren az sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, hastalığın bu formu için de bipolar 1 gibi idame tedavisinin dikkate alınması da şiddetle önerilmektedir (121). İdame tedavisinde kullanımlarını destekleyen en iyi kanıtlara sahip ilaçlar arasında lityum ve valproat; olası alternatifler arasında ise lamotrijin, karbamazepin veya okskarbazepin bulunur (133,67). Bu ilaçlardan biri en son depresif veya manik dönemde remisyon sağlamak için kullanıldıysa, genellikle devam edilmelidir (121). Akut epizodu EKT'ye yanıt veren hastalarda EKT idame seansları da düşünülebilir (121).

Önceki akut epizod sırasında antipsikotik ilaçla tedavi edilen hastalarda, idame tedavisine başlandığında, devam eden antipsikotik tedavi ihtiyacı yeniden değerlendirilmelidir; kalıcı psikozun kontrolü veya nükse karşı profilaksi için gerekli olmadıkça antipsikotikler kesilmelidir (121).

Atipik antipsikotiklerle idame tedavisi düşünülebilirken, bunların idame tedavisindeki etkinliklerinin lityum veya valproat gibi ajanlarınkiyle karşılaştırılabilir olduğuna dair henüz kesin bir kanıt yoktur (137).

İdame tedavisi sırasında, BB olan hastalar, hastalık yönetimini (yani uyum, yaşam tarzı değişiklikleri ve prodromal semptomların erken tespiti) ve kişilerarası zorlukları ele alan psikoterapi dahil olmak üzere eşlik eden bir psikososyal müdahaleden büyük olasılıkla fayda görecektir (127). Benzer şekilde grup

psikoterapisi, hastaların bir tedavi planına bağlı kalma, kronik bir hastalığa uyum, benlik saygısının düzenlenmesi ve evlilikle birlikte diğer psikososyal sorunların yönetimi gibi konuları ele almasına da yardımcı olabilir (135,136).

1.4 BİPOLAR BOZUKLUKTA İNFLAMATUAR SÜREÇLER

Bipolar bozukluğun inflammatuar bir durum olarak kabul edilip edilmeyeceği, inflammatuar durumun ve bağışıklık tepkisinin açık bir tanımına bağlı olacaktır. İnflamasyon, herhangi bir bedensel yaralanma veya mikrobiyal istiladan sonra meydana gelen spesifik olmayan bağışıklık tepkisinin bir parçasıdır. Bu reaksiyonların çoğu, dendritik hücreler, makrofajlar ve diğer hücre türleri tarafından üretilen sitokinleri, özellikle interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve IL-6'yı içerir. İnflammatuar tepkilere ayrıca artan akut faz reaktan seviyeleri (hsCRP gibi) ve kompleman faktörleri eşlik eder (139).

Bağışıklık sistemi genellikle alerjik reaksiyonlar ve cilt bozuklukları gibi çoğu anormal inflamasyona neden olan inflammatuar bozukluklarla ilişkilidir. Yaralar ve enfeksiyonlar inflamasyon olmadan asla iyileşmez, ancak kronik inflamasyon kontrol edilmezse inflammatuar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit gibi bir dizi patolojik duruma da yol açabilir. İnflamasyonun vücut tarafından bu kadar yakından düzenlenmesinin nedenlerinden biri de budur (150).

Enflammatuar araçların çoğu, sağlıklı merkezi sinir sistemi (MSS) dokusunda çok az etkiye sahiptir ve çok düşük düzeyde eksprese edilir, ancak doku hasarına veya enfeksiyona yanıt olarak hızla indüklenirler ve birçok etkiye sahiptirler. MSS nöral dokusu ile bağışıklık sistemi arasında bir iletişim kan-beyin bariyeri aracılığıyla, muhtemelen patolojik bir durum mevcut olduğunda aktif taşıma yoluyla veya endotelin sızdıran bölgeleri aracılığıyla gerçekleşir, bu durum bipolar bozukluğun atak dönemlerinde de olur ve bu nedenle merkezi sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasında bir karşılıklı konuşma kolaylaştırılabilir (157).

Merkezi sinir sistemi içindeki inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu ve sistemik inflamatuvar reaksiyonların, strese tepkileri kontrol eden ve bağışıklık sistemini, ruh halini, duyguları ve enerji depolamasını düzenleyen hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivitesinde artışa yol açtığı görülmektedir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin bu aktivasyonu, özellikle manik fazda meydana gelir ve bu durum antiinflamatuvar steroidlerin (örn. kortizonun) üretilmesi, uyku ve iştah gibi enerji tasarrufuna yol açan davranışlarda değişikliklere neden olur (157).

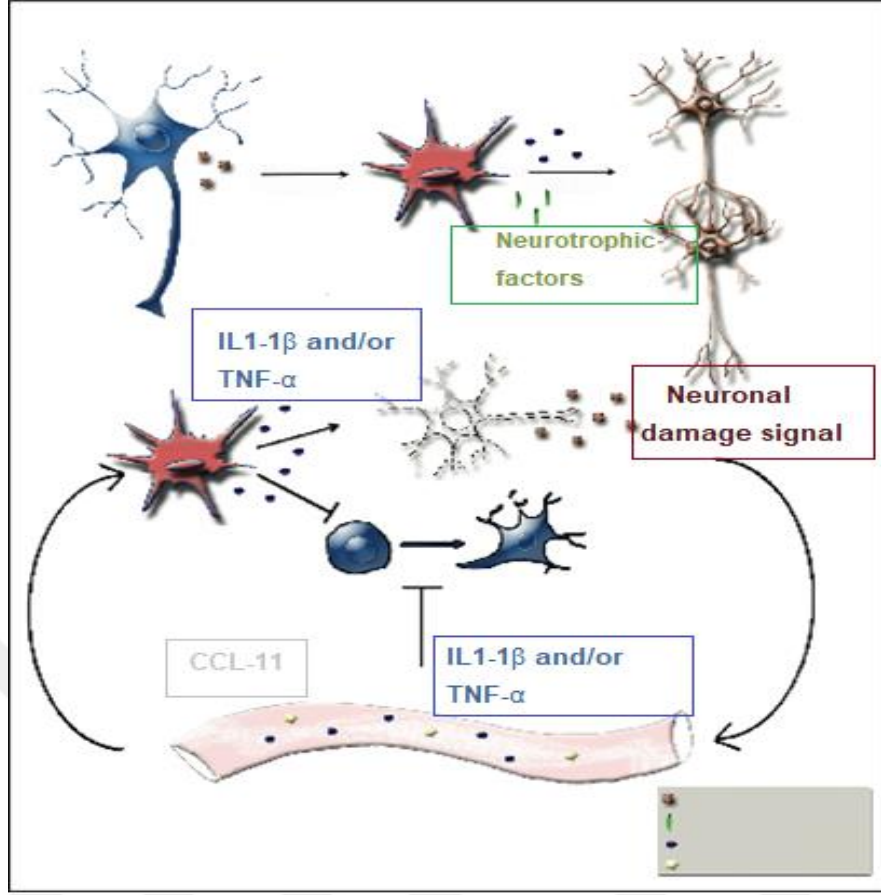
Son on yılda, bipolar bozukluk tutarlı bir şekilde klinik komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir (140). Bipolar Bozukluk için Sistematik Tedavi Geliştirme Programından alınan son veriler, kronik bipolar bozukluğu olan hastaların %50'sinden fazlasının birbiriyle ilişkili en az bir komorbiditeye sahip olduğunu göstermektedir. Bu grupta öne çıkanlar kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik sendrom bileşenleridir (140-142). Bu örtüşme, bipolar bozukluk ile ilgili sistemik mekanizmalara büyük önem verilmesinin nedenlerinden biridir (142).

Şimdiye kadar, biri özel bir klinikte yürütülen ve diğeri genel popülasyonu değerlendiren iki klinik çalışma, proinflamatuvar durumların bipolar bozukluğun periferik patofizyolojisinin karakteristiği olduğuna yönelik bilgiler vermiştir (143-145).

Beyindeki bağışıklık sistemi, ilerleyici işlev bozukluğu, bilişsel bozulma, tıbbi komorbidite ve erken ölüm arasında açıklayıcı bir bağlantı sağladığı için özel bir ilgi konusudur (146). İnflamasyon, mikrogliya'nın sinaptogenez ve budamadaki rolünü etkileyebilir, yani toplam nöron ve sinaps sayısını azaltarak sadece daha verimli sinaptik konfigürasyonlar bırakabilir (147,148). Bipolar bozukluktaki nöroprogresyonun temelini, inflamatuvar sitokinler, nörotrofinler, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve epigenetik etkilerdeki değişiklikler oluşturur. Bu parametreler hastalığın ilerlemesine duyarlı olabilir ve bu nedenle bipolar bozukluğun evrelemede biyokimyasal göstergeler olarak kullanılabilir (149).

Bipolar bozukluk ve inflamasyon arasında bir ilişki olabileceği, lityumun immün sistem düzenlenmesindeki yerinin açıklığa kavuşturulmasının ardından düşünülmeye başlanmıştır (158). Bipolar bozuklukta inflamatuvar belirteçler son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaya başlanmış, elde edilen bulgular, inflamatuvar süreçlerin bipolar bozuklukların patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Örneğin, bipolar bozukluğu olan kişilerde hem merkezi hem de periferik bağışıklık proteinlerinde (C-reaktif protein, IL-1 ve IL-6 gibi) değişiklikler bildirilmiştir (115,116). Aktive olmuş inflamatuvar sistem, kısmen, bipolar bozukluğu olan kişilerde bipolar bozukluğu olmayanlara göre daha yaygın olan yaşam tarzı ve çevresel maruziyetlerle ilgilidir (örneğin, sigara, kötü beslenme, fiziksel hareketsizlik ve travma) (117,118). Bipolar bozuklukla görülen, seçilmiş enfeksiyöz ajanlara karşı yüksek seropozitiflik ve inutero enfeksiyöz ajanlara (örn., Toxoplasma gondii, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüsü) maruz kalma enflamatuvar sistemin enfeksiyöz aktivasyonunun kanıtı olduğu düşünülmektedir (119-121).

Yapılan bir çalışmada ise manik dönemde, depresif dönem ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek CRP düzeyleri gözlenirken, ilaç tedavisinin CRP düzeylerini etkilemediği gösterildi (151). Bipolar bozuklukta CRP düzeyi daha yüksek olan hastaların daha yetersiz bilişsel işlevler sergilediği belirtilmiş, hastalığın bireyin fonksiyonel kapasitesi üzerindeki etkisinin şiddetine bağlı olarak inflamatuvar belirteçlerde değişiklikler meydana gelebileceği ifade edilmiştir (152,154). Bununla birlikte yapılan postmortem incelmelerde de inflamasyon kanıtı bulunduğu belirtilmiştir (153). Benzer şekilde bipolar bozukluğu olan bireylerde ve bipolar bozukluğu olan bireylerin ruhsal bozukluğu olmayan çocuklarında kontrol grubuna göre daha yüksek inflamatuvar belirteç gen ekspresyonu bildirilmiştir (155). Aynı zamanda hastalık kronikleştikçe inflamatuvar belirteçler de arttığı ifade edilmiştir (156).



Şekil 1. Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde inflamasyonun varsayımsal rolü;

(a) İlk akut ataktan sonra, nöronal hasar, hasarla ilişkili moleküllerin salınmasına neden olur ve bu da mikrogliayı aktive eder. Aktive edilmiş mikrogliya, hem proinflamatuvar sitokinleri hem de nörotrofik faktörleri serbest bırakır. Bu moleküller, akut epizodun neden olduğu hasarla başa çıkmak için sinaptik budama yoluyla sinaptik çevrenin modifikasyonlarını indükler. (b) Birkaç epizoddan sonra, akut indüksiyona yanıt olarak sistemin downregülatör kapasitesini aşan proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, mikrogliayı sürekli aktive durumda tutar. Hücre dışı ortamda tümör nekroz faktörü (TNF) a ve interlökin (IL) 1b'nin sürekli varlığı, hasarlı nöronlarda nörojenezi inhibe eder. Nöronal hasar/ölüm veya negatif geri besleme kontrol sisteminin başarısızlığı ile ilişkili moleküller potansiyel olarak sistemik toksisiteyi devam ettirir. Aynı zamanda, CCL11 nörojenezi inhibe eder ve periferik sitokinler mikrogliyal hücreleri aktive etmeye devam edebilir (159).

1.4.1 Bipolar Bozuklukta Kompleman Sistemi

Doğuştan gelen bağışıklık sistemine ait olup, edinilmiş bağışıklık sistemiyle birlikte işleme konulup, eyleme geçirilebilen ve enflamasyonun ana aracısı olan kompleman sistemi, enfeksiyona karşı konak savunmasında esastır. Kompleman sisteminin başlıca görevleri arasında mikrop ve hasarlanmış hücrelerin

temizlenmesinde fagositik hücrelere yardımcı olmak, inflamasyonun düzenlenmesi ve patojenlerin hücre zarına saldırı sayılabilir. Bunlara ek olarak inflamatuvar reaksiyonun azaltılması, apoptotik hücrelerin temizlenmesi, angiogenez, yara iyileşmesi ve bazı kök hücrelerin mobilizasyonunda önemli rol oynar (160,161,162).

Tablo 1. Periferik Dolaşımda Klasik Kompleman Yolağı

Periferik Dolaşımda Klasik Kompleman Yolağı

Kompleman sistemi, enzimatik aktivasyon ve inhibisyon basamakları yoluyla birbirleriyle etkileşime giren en az 30 dolaşan ve hücre yüzeyi proteininden oluşur; kendini sonraki hasarlardan korurken patojenlerin ortadan kaldırılmasına yol açar. Kompleman sistemi üç farklı yolla aktive edilebilir: klasik yol, lektin yolu ve alternatif yol. Biz klasik yola odaklanacağız.

- **Klasik kompleman yolağı:** Bu yolak, C1q'nin yüzeye bağlanması üzerine aktif hale gelen C1s ve C1r proteazlarından oluşan C1 kompleksinin aktivasyonu ile başlar. C1'ler daha sonra C4'ü C4a'ya (anafilatoksin) ve C4b'ye (opsonin) bölerek bir tiyoester açığa çıkarır ve yüzeyler üzerinde C4b'nin kovalent birikmesine yol açar. C4bC2a, C3'ü C3a (anafilatoksin) ve C3b'ye bölerek aktive eder. Aktive edilmiş C3 (C3b), ya fagositoz yoluyla klirensi teşvik etmek ya da hedef hücreyi parçalayan membran saldırı kompleksinin aşağı akış düzeneğinin amplifikasyonunu başlatmak için hedeflere kovalent olarak bağlanır.
- **Kompleman bileşenlerinin kaynağı:** Dolaşımdaki kompleman proteinleri çoğunlukla karaciğer hücreleri tarafından üretilir, ancak birçok bağışıklık hücresi, özellikle makrofajlar ve dendritik hücreler, aktive edildiğinde lokal olarak kompleman üretir. Kompleman proteinleri, serum protein fraksiyonunun yaklaşık %10'unu temsil ettikleri için bol miktarda bulunur.
- **Komplemanla ilişkili hastalıklar:** Kompleman sistemi sıkı bir şekilde kontrol edilir ve kompleman aktivitesindeki bozulmalar, otoimmün bozukluklar, tekrarlayan enfeksiyonlar, glomerülonefritler, anjiyoödem, dermatomiyozit veya vaskülit gibi çok çeşitli hastalıklara yol açabilir. Bu bozukluklara genellikle fonksiyon kaybı veya kompleman aktivitesindeki eksiklik neden olur.

Presumey, J., Bialas, A. R., & Carroll, M. C. (2017). Complement System in Neural Synapse Elimination in Development and Disease. Türkçeye uyarlanmıştır.

Klasik komplemin kaskadının periferdeki işlevleri iyi bilinirken, merkezi sinir sistemindeki işlevleri kapsamlı bir araştırma altındadır. Kan-beyin bariyeri MSS'yi plazma kaynaklı kompleman ve bağışıklık hücrelerinden koruduğu için, beyinde

gözlenen kompleman sistem bileşenleri normal gelişim sırasında muhtemelen lokal olarak üretilir. Mevcut kanıtlar, kompleman sisteminin bileşenleri gibi belirli bağışıklık moleküllerinin, nörogenez, nöronal göç, sinaptik yeniden şekillenme ve doğum öncesi veya doğum sonrası erken beyin hasarlarına yanıt dahil olmak üzere beyin gelişimi ile ilgili nörobiyolojik süreçlerde doğrudan yer aldığını göstermektedir (163,164). Ayrıca kompleman sistemi, zarar görmemiş beynin homeostazının korunmasında, enfeksiyon ve inflamasyona karşı savunulmasında, hasarlı hücrelerin elimine edilmesinde ve rejenerasyonun desteklenmesinde önemli bir rol oynar (165,166). Ek olarak, hayvan modellerini kullanan son çalışmalar, doğum öncesi maternal immün aktivasyonla ilişkili olarak beyindeki kompleman sisteminde oluşan değişikliklerin, yavrulardaki davranış anormalliklerinde bir rolü olduğunu öne sürmüştür (167,164).

Yapılan iki çalışmada kompleman sisteminin erken komponentlerinden C1q ve C3 eksikliği olan farelerin, C4 eksikliği olan farelerde olduğu gibi sinaptik budamada kusurları olduğu bulunduğu ifade edilmiştir (168,169). Bu sürecin, daha aktif bağlantıların güçlendirilmesine ve olgunlaşmasına izin vermek için daha az aktif veya zayıf sinapsların kaldırılması gibi nöronal aktivitedeki farklılıklar tarafından yönlendirildiği düşünülmektedir. Klasik kompleman kaskadının erken bileşenleri (C1q, C3, C4), sinapslarda lokalize olur ve onları, kompleman reseptörlerini eksprese eden beyinde yerleşik fagositik immün hücreler olan mikroglia tarafından uzaklaştırılmak üzere etiketler. Bu süreç ters gittiğinde, nöronal bağlantılar etkilenir ve bu durum çok fazla, çok az veya uygunsuz bağlantılarla sonuçlanır (163).

C3, serumda en bol bulunan kompleman sistem proteinidir ve klasik ve alternatif kompleman yollarının esas bağlayıcısıdır. Bu nedenle, serum C3 seviyelerinin dalgalanması, kompleman faktörlerinin toplam içeriği ile paraleldir ve serum C3 seviyelerinin ölçümü, tüm kompleman metabolizmalarının değişimini kısmen yansıtabilir. C3 protein ekspresyonu doğum sonrası erken dönemde yüksek başlar ve yaşla birlikte azalır (170,171). Mikroglia ve reaktif astrositler tarafından çoğunlukla hastalık bağlamında üretilirken, gelişim sırasında normal C3 kaynağı henüz tanımlanmamıştır (169). C3a'nın, nörogenezi etkileyip, hipoksik koşullar altında nöral progenitör hücrelerin farklılaşmasını uyardığı, ayrıca astrositlerin

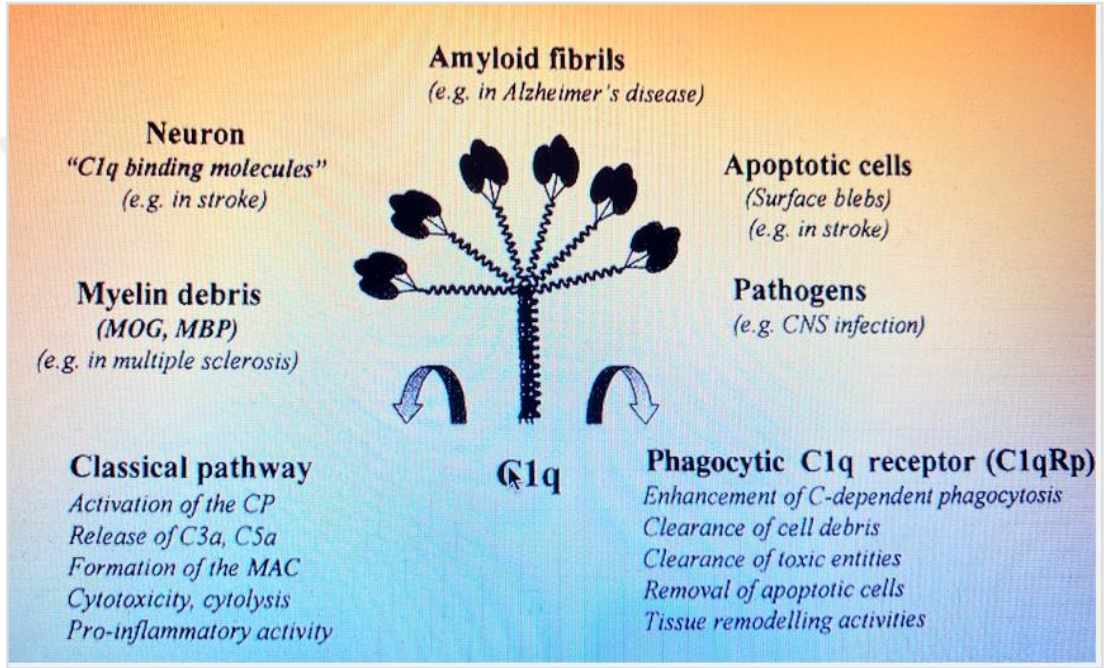
iskemiye tepkisini modüle ederek ve iskemi ile ilişkili stres koşullarında hayatta kalma yeteneklerini arttırdığı düşünülmektedir (172). Ayrıca fetal hayatta sinir hücrelerinin gelişimi sırasında bu hücreler için kemoatraktan görevi görür (173).

C1q protein ekspresyonu yaşla birlikte artar ve esas olarak mikrogliya tarafından üretilir; ancak bazı nöronlar ayrıca C1q'yu da üretebilir. Gelişen görsel sistemde, retinal glial hücreler tarafından C1q üretilmesi TGF- β tarafından indüklenir ve normal sinaptik iyileştirme için gereklidir (174,175). Görsel sistemde C1q gibi, C4 de retinal glial hücreler tarafından üretilir. İnsan beyin dokusunda yapılan C4 için immünohistokimya sonuçları, C4'ün korteks ve hipokampustaki bazı nöronlarda eksprese edildiğini düşündürür. Serumda en bol bulunan ikinci kompleman olan C4, insan primer kortikal nöronları tarafından eksprese edilir ve salgılanır (169,172).

Kaskadın aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan ürünler, diğer inflamatuvar mediatörlerin üretimine katkıda bulunur ve bu nedenle inflamasyon bölgelerinde doku hasarını teşvik edebilir. Kompleman aktivasyonuna yanıt olarak üretilen en güçlü proinflamatuvar moleküller, etkilerini spesifik reseptörler aracılığıyla uygulayan anafilatoksinler olarak adlandırılan C3a ve C5a'dır (176). Nöronlar üzerinde C5aR, C3aR reseptörlerinin varlığı onların apoptozunu önleyebilirken, aktive edilmiş kompleman sinaptik eliminasyon adı verilen bir süreçte yer alır, glial hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırır ve nöron hasarıyla birlikte C5b-9 (membran atak kompleks) tarafından ölümü indükler. Ayrıca C5a bileşeninin olgun nöronlar üzerinde nöroprotektif bir etkisi vardır (172). Nöronlar, mikrogliya, astrositler ve oligodendrositler kompleman proteinlerini eksprese eder ve nöronlar özellikle kompleman aracılı hasara duyarlıdır (176).

Bu değişikliklerin bir dizi nörolojik bozukluğun altında yattığı düşünülmektedir. Kronik nörodejeneratif hastalıkların çoğunda benzer inflamatuvar araçlar artar ve bu durum mikrogliya aktivasyonu yoluyla sitokinlerin, süperoksit radikallerinin, O₂'ninve kompleman sisteminin bileşenlerinin üretimine yol açar (176). Yapılan çalışmalar sonucunda kompleman sistem disfonksiyonu, şizofreni, otizm spektrum bozukluğu, Rett sendromu, Alzheimer hastalığı ve Huntington gibi nörogelişimsel ve nörodejeneratif kökenli bozukluklarla giderek daha fazla ilişkilendirilmektedir (212-214). Daha önce yapılan çalışmalarda sağlıklı bireyler ile

Alzheimer ve Huntington has-talığı olan bireylerin beyinlerindeki kompleman mRNA düzeyleri karşılaştırılmış ve sağlıklı bireylerin beyinlerinde mRNA düzeyleri düşük bulunmasına rağmen, hastalıklığı olan bireylerin beyinlerinde, özellikle birincil patoloji alanlarında (Alzheimer için entorinal korteks, hipokampus, midtemporal girus ve Huntington için kaudat çekirdek) belirgin şekilde kompleman mRNA ekspresyonunda artış gösterilmiştir (215-217).



Şekil 2. MSS'de kompleman reseptörünün rolü

İltihaplı bir MSS'de aktive edilmiş glial hücreler (mikroglia, astrositler) tarafından bol miktarda eksprese edilen C1q, apoptotik hücrelerin yanı sıra patojenlerin veya hasarlı hücre kalıntılarının temizlenmesinde rol oynayabilir. Bir yandan, tam ve sürekli kompleman aktivasyonu, membran atak kompleksin aracılık ettiği sitotoksik ve sitolitik aktivitelere yol açacaktır. Öte yandan, hedefin C1q ve C3 ile opsonizasyonu ile sınırlı kompleman aktivasyonu, kompleman reseptörlerini taşıyan beyin makrofajları (ve mikroglia) tarafından fagositoza yol açacaktır (183).

Kompleman yolağındaki kusurlar enfeksiyonlara ve otoimmüniteye duyarlılığı artırabildiğinden, bu yolaktaki değişiklikler ile duygudurum bozuklukları arasında olası bir etiyolojik bağlantı olabileceğı düşünölmektedir (177).

Bazı kompleman sistem faktörleri (C3, C4 ve C6) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin bipolar bozuklukta kontrollere göre daha yüksek olduğı bulunmuştur ve akut faz protein yanıtı sadece majör depresyonda değıl, şizofreni ve manide de gösterilmiştir (178,179).

Bipolar bozukluk tip 1 ve tip 2 hastalarından oluşan 30 hasta ve 30 kontrol grubunun dahil edildiğı bir çalışmada C3a, C5a, ve C5b-9 düzeylerinin, her iki grup bipolar hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğı saptanmıştır. Tüm hastalar en az 10 yıllık hastalık öyküsüne sahiptirler (172).

Benzer şekilde bir çalışmada ise sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BB akut manik atak dönemindeki 45 hastanın periferik serumunda ölçölen C3, C4 ve C6 değıerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğı saptanmıştır (180). Buna ek olarak, bipolar psikozun seyri sırasında hastalarda daha yüksek C4 konsantrasyonlarının gözleendiğı daha önce bildirilmiştir (181).

Yang ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 141 bipolar bozukluk hastası ile 151 sağlıklı gönöllünün serum C3, C4 ve ürik asit düzeyleri kontrol edilmiş olup, özellikle ilaç kullanımı olmayan grup ve ötimik grupta serum C3 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmış, serum C4 düzeylerinde ise anlamlı bir değışiklik saptanmamıştır (182).

Tüm bu bulguların ışığında bipolar bozukluk etiyolojisinde kompleman sisteminin güçlü bir etkisi olabileceğı düşünölmektedir.

YÖNTEM

Bu çalışma için Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 14.09.2020 tarihinde 464 protokol numarası ile ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.10.2020 tarihinde 2020/431 protokol numarası ile onay alınmıştır.

2.1 KATILIMCILAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yetişkin Psikiyatri Kliniklerine yatarak tedavi gören, 18-65 yaş arası, okur ve yazar olan, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş olan DSM-5'e göre bipolar bozukluk manik epizodda olan 150 hasta ve hastalarla yaş, cinsiyet, sigara kullanımı gibi özellikler bakımından benzer, psikiyatrik bir hastalığı olmayan 150 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışma kesitsel, prospektif, çözümleyici, vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır.

2.1.1 Araştırmaya Alınma Kriterleri

Hastalar İçin:

- DSM-5 kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak,
- Yatış öncesi en az 3 haftadır ilaç kullanmamış olmak,
- DSM-5 kriterlerine göre bipolar bozukluk manik atak döneminde olmak,
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra hasta ve/veya vasisinin çalışmaya katılmaya onay vermiş olması,
- 18-65 yaş arasında olmak,

- Okur ve yazar olmak,
- Zeka geriliği olmaması,
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olmaması,
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun olmaması.

Sağlıklı kontroller için

- Yarı yapılandırılmış görüşme, iki uzman görüşünün alınması ve elektronik tıbbi kayıtlarının incelenmesinin ardından herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısının bulunmaması,
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmaya onay vermiş olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- Okur ve yazar olmak,
- Zeka geriliği olmaması,
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olmaması,
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olmaması.

Araştırmadan Dışlama Kriterleri:

Hastalar için

- VKİ'nin >30 olması,
- Bilinen nörolojik hastalık öyküsü (Epilepsi, Parkinson, Ağır kafa travması, Demans gibi),
- Bilinen kanser, kronik inflamatuvar hastalık veya otoimmün hastalığın bulunması (Romatoid Artrit, Crohn, Ülseratif kolit, Sistemik Lupus Eritematozus, Astım gibi),
- Çalışmaya alınmadan önceki 4 haftada enfeksiyon hastalığı geçirmiş olmak,

- Aktif bir enfeksiyon hastalığı varlığı / tam kan sayımında beyaz küre, CRP, Eritrosit sedimentasyon hızı gibi biyobelirteçlerde belirgin enfeksiyöz süreci işaret eden yüksekliğin olması,
- Aktif olarak anti-inflamatuar grubu ve immun supresan grubu ilaç kullanımı (Antibiyotik, NSAİİ ve steroid kullanımı gibi).

Sağlıklı kontroller için

- Diabetes Mellitus, HT, Kalp hastalığı, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı gibi dahili hastalık tanısının bulunması,
- BKİ'nin >30 olması,
- Bilinen nörolojik hastalık öyküsü (Epilepsi, Parkinson, Ağır kafa travması, Demans gibi),
- Bilinen kanser, kronik inflammatuar hastalık veya otoimmün hastalığın bulunması (Romatoid artrit, Crohn, Ülseratif kolit, Sistemik Lupus Eritematozus, Astım v.b. gibi),
- Çalışmaya alınmadan önceki 4 haftada enfeksiyon hastalığı geçirmiş olmak,
- Aktif bir enfeksiyon hastalığı varlığı / tam kan sayımında beyaz küre, CRP, Eritrosit sedimentasyon hızı gibi biyobelirteçlerde belirgin enfeksiyöz süreci işaret eden yüksekliğin olması,
- Aktif olarak anti-inflamatuar grubu ve immun supresan grubu ilaç kullanımı (Antibiyotik, NSAİİ ve steroid kullanımı gibi).

2.2.ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

2.2.1 Bilgilendirilmiş Olur

2.2.2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmacının, hasta ve kontrol grubunda, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hal ve gelir düzeyi şeklindeki sosyodemografik durumlarıyla birlikte hastalığın tanı, süre, yatarak tedavi sayısı, hastalığın şiddeti, geçmişte EKT öyküsü, boy, vücut ağırlığı şeklindeki klinik özellikleri ikaydetmek için kullandığı veri formudur.

2.2.3 Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)

Maninin şiddetiyle birlikte değişiminin ölçülerek, görüşmecinin uyguladığı, toplamda 11 maddelik bir ölçektir. (maddelerden yedi tanesi beşli likert şeklinde, dört tanesi dokuzlu likert şeklinde hesaplamaya dahil edilir. 0 ile 44 puan aralığından, 12 ve üzeri olan puanlar ile hipomani ve/veya maniye göstermektedir. Türkçe halinin güvenilirlik/geçerlilik çalışması 2001 senesinde Karadağ ve ark. tarafınca yapılmıştır.

2.2.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Bu ölçek çalışmamızda psikotik semptom şiddetini ölçmek için kullanılmıştır. 1987’de Kay ve ark.’ının geliştirdiği 30 maddeyle birlikte yedi puanlı (1:hiç yok - 7:çok ağır) şiddet değerlendirilmesini bulunduran yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. 30 ruhsal parametrenin yedi tanesi pozitif belirtiler ölçeği, yedi tanesi negatif belirtiler ölçeği ve on altı tanesi ise genel psikopatoloji ölçeğinin oluşturduğu üç temel başlıktan meydana gelmektedir. Ölçeğin Türkçe halinin güvenilirlik/geçerlik çalışması 1999’da Kostakoğlu ve ark.’ı tarafından yapılmıştır.

2.2.5. Klinik Global İzlem Ölçeği (KGIÖ)

Guy ve ark.’ının geliştirdiği, şiddet, global iyileşme ve yan etki düzeyinin gösterilebildiği üç alt ölçekten oluşan ölçektir. Tüm yaşlarda ve tüm ruhsal hastalıklarda klinik çalışmalar esnasında hastalığa sahip bireylerin değerlendirilmesiyle birlikte devam eden takip süresinde tedavi ile ilişkili olarak ortaya çıkan değişimleri takip etmek için geliştirilmiştir. Bu çalışmada, hastalığın şiddet düzeyini ölçmek için, şiddet ölçeği (KGI-S) kullanılmıştır. Ölçeğin şiddet birimleri:

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

2.2.6.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

1960'da geliştirilmiş olup, ruhsal bozukluğa sahip bireylerin depresyon düzeylerinin belirlendiği ölçektir. 17 tane sorudan oluşmaktadır. Alınabilecek maksimum puan 53 olup, 8 ve üzerindeki puanlar depresyonu ifade etmektedir. Puandaki artışla birlikte depresyonun şiddet düzeyinde artış olduğu anlaşılr. Türkçe halinin geçerlik/güvenirlik çalışması 1996'da HAM-D ismiyle Akdemir ve ark. tarafınca yapılmıştır. Kesme noktaları; 23 <; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve 7 > normal olarak bulunmuştur. Bu ölçek çalışmamızda karma özellikli dönemi dışlamak üzere kullanılmıştır.

2.3. İŞLEM

Çalışmamıza dahil edilen bütün hastalar ve sağlıklı kontrollere çalışmanın amacıyla ilgili bilgi verilerek, katılımları durumunda sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil olmaktan vazgeçme veya görüşmenin herhangi bir zamanında görüşmeye son verme hakkına sahip oldukları bildirilerek, kayıtlarının gizli tutulacağı güvencesi verilmiştir. DSM-V tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk manik epizod tanısı konan hastalara, sosyodemografik ve klinik veri formu doldurularak, KGI, PANSS, YMRS ve HAM-D ölçekleri uygulanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllülerden yazılı olarak onamlarının alınmasının ardından, sosyodemografik veri formu doldurulmuş ve vücut kitle indeksleri ölçülmüştür. Görüşmelerin tümünün aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Araştırmaya katılmayı kabul eden hasta grupta yatışlarında bakılan rutin tetkiklerinden olan beyaz küre, CRP, Eritrosit sedimentasyon hızı gibi biyobelirteçlerde belirgin enfeksiyöz süreci işaret eden yüksekliğin olmaması durumunda hastane yatışlarında, 500 µl kapasiteli ve sarı kapaklı tüplere alınan kan örneklerinden kompleman 3, kompleman 4 düzeyi çalışıldı.

Araştırmaya katılmayı kabul eden sağlıklı kontrol grubunda tam kan sayımı, CRP, Eritrosit sedimentasyon hızı çalışılmasının ardından, belirgin enfeksiyöz sürece işaret eden yükseklik bulunmaması durumunda çalışmaya dahil edilerek, kompleman 3, kompleman 4 düzeyi bakmak amacıyla 500 µl kapasiteli ve sarı kapaklı tüplere kan örnekleri alınmıştır.

2.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada değerlendirilen BB tanılı vakaların ve KG bulunan katılımcıların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) değerlendirildi. BB ve KG arasında cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumu gibi oransal veriler Ki-Kare Analizleri ile karşılaştırıldı. BB ve KG arasında, EKT alan ve almayan BB tanılı vakalar arasında, aile BB öyküsüne göre, ilk atak türüne göre ve çalışma durumuna göre yaş, VKİ, C3 ve C4 ortalamaları Bağımsız Gruplar t testi ile karşılaştırıldı. BB tanılı kadınlar, BB tanılı erkekler, KG'daki kadınlar ve erkekler olmak üzere dört grup arasında C3 ve C4 ortalamaları Tek Yönlü ANOVA Analizi ile karşılaştırıldı. Bu analizde ikili karşılaştırmalar homojen dağılmayan verilerde Games-Howell testi ile homojen dağılan veriler ise Tukey Testi ile yapıldı. Hastalık süresine ve hasta yatış sayısına göre dört gruba ayrılan BB tanılı vakalar arasında C3 ve C4 ortalamaları Kruskal Wallis H testine göre; ikili karşılaştırmalar ise Bağımsız Gruplar t testi (Denek sayısı>30, veri dağılımı=normal) ve Mann Whitney U testi (denek sayısı<30 veya veri dağılımı=normal değil) ile yapıldı. Sigara kullanımına göre dört gruba ayrılan BB ve KG vakalar arasında C3 ve C4 ortalamaları Tek Yönlü ANOVA Analizi ile karşılaştırıldı. Bu analizde ikili karşılaştırmalar homojen dağılmayan verilerde Games-Howell testi ile homojen dağılan veriler ise Bonferroni testi ile yapıldı. BB tanılı vakalar arasında C ve C4 değerleri ile klinik ve psikometrik özellikler arasındaki ilişki normal dağılan verilerde Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılmayan verilerde Spearman Korelasyon Analizi ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Tablo 2. Araştırmada değerlendirilen BB ve kontrol grubu (KG) arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması

		GRUP					
		BB		KG			
		Ort./n	SS./%	Ort./n	SS./%		
Yaş		35,90	10,44	36,11	9,29	t=-0,18	0,856
Cinsiyet	Erkek	78	52,0	78	52,0	X2=0,00	1,000
	Kadın	72	48,0	72	48,0		
VKİ		25,03	2,90	24,73	3,17	t=0,86	0,393
Medeni du- rum	Bekar	68	45,3	54	36,0	X2=25,83	<0,001
	Boşanmış	23	15,3	3	2,0		
	Evli	59	39,3	93	62,0		
Eğitim du- rumu	Okumamış	3	2,0	0	0,0	X2=46,15	<0,001
	Okuryazar	0	0,0	4	2,7		
	Ortaokul	36	24,0	19	12,7		
	İlkokul	43	28,7	16	10,7		
	Lise	42	28,0	47	31,3		
	Üniversite	26	17,3	53	35,3		
	Yüksekokul	0	0,0	11	7,3		
Sigara	Var	82	54,7	77	51,3	X2=0,34	0,563
	Yok	68	45,3	73	48,7		
Çalışma/yıl	Çalışıyor	0	0,0	120	80,0	X2=253,7 7	<0,001
	Çalışıyor/<1 yıl	6	4,0	0	0,0		
	Çalışıyor/≥11 yıl	6	4,0	0	0,0		
	Çalışıyor/1-5 yıl	17	11,3	0	0,0		
	Çalışıyor/5-10 yıl	10	6,7	0	0,0		
	Çalışmıyor	111	74,0	30	20,0		
Gelir	≤2500	98	65,3	29	19,3	X2=65,01	<0,001
	>2500	52	34,7	121	80,7		

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, X2=Ki-Kare Analizi

VKİ=Vücut Kütle İndeksi, BB=Bipolar Bozukluk, KG=Kontrol Grubu

Araştırmada değerlendirilen BB tanılı vakaların yaş ortalamalarının $35,90 \pm 10,44$, kontrol grubunda bulunan katılımcıların yaş ortalamalarının $36,11 \pm 9,29$ olduğu, Bağımsız Gruplar t testine göre iki grup arasında yaş ortalamalarının

istatistiksel açıdan benzer olduğu ($t=-0,18$, $p=0,856$) bulundu. Araştırmada değerlendirilen BB tanıli vakaların 72'sinin (%48,0) kadın, kontrol grubunda bulunan katılımcıların 72'sinin (%48,0) kadın olduğu, Ki-Kare Analizine göre iki grup arasında cinsiyet oranlarının istatistiksel açıdan benzer olduğu ($X^2=0,00$, $p=1,00$) bulundu. Araştırmada değerlendirilen BB tanıli vakaların VKİ ortalamalarının $25,03\pm2,90$, kontrol grubunda bulunan katılımcıların VKİ ortalamalarının $24,73\pm3,17$ olduğu, Bağımsız Gruplar t testine göre iki grup arasında VKİ ortalamalarının istatistiksel açıdan benzer olduğu ($t=0,86$, $p=0,393$) bulundu. Buna ek olarak Ki-Kare Analizlerine göre BB ve KG arasında eğitim durumu oranlarının ($X^2=46,15$, $p<0,001$), çalışma durumu oranlarının ($X^2=253,77$, $p<0,001$) ve gelir durumu oranlarının ($X^2=65,01$, $p<0,001$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu, iki grup arasında sigara kullanım oranlarının ise istatistiksel açıdan farklı olmadığı ($X^2=0,34$, $p=0,563$) bulundu.

Tablo 3. Araştırmada değerlendirilen hasta grubunun klinik özellikleri

		Ort. $\pm$ SS./n	Minimum-Maksimum/%
Sahip olduğu çocuk sayısı		1,13 $\pm$ 1,59	0,00-8,00
Hastalık başlangıç yaşı		25,05 $\pm$ 7,61	12,00-50,00
Manik dönem sayısı		4,71 $\pm$ 4,69	1,00-25,00
Depresif dönem sayısı		1,81 $\pm$ 2,14	0,00-18,00
Hastalık süresi	<1 yıl	16	10,7
	1-5 yıl	36	24,0
	5-10 yıl	41	27,3
	$\geq$ 11 yıl	57	38,0
Yatarak tedavi sayısı	1	63	42,0
	1-5	53	35,3
	5-10	17	11,3
	$\geq$ 11	17	11,3
EKT öyküsü	Var	41	27,3
	Yok	109	72,7
Ailede bipolar öyküsü	Var	30	20,0
	Yok	120	80,0
Psikotik özellikli atak öyküsü	Evet	140	93,3
	Hayır	10	6,7
İlk Atak Türü	Depresif	65	43,4
	Manik	84	56,0
	Mikst	1	0,6

EKT =Elektrokonvülsif Tedavi Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Araştırmada değerlendirilen BB tanılı vakaların çocuk sayısı ortalamalarının $1,13 \pm 1,59$, hastalık başlangıç yaşı ortalamalarının $25,05 \pm 7,61$, manik dönem sayısı ortalamalarının $4,71 \pm 4,69$ ve depresif dönem ortalamalarının $1,81 \pm 2,14$ olduğu bulundu. BB tanılı vakaların 16'sının (%10,7) 1 yıldan az süredir BB tanısına sahip olduğu; 36'sının (%24,0) 1-5 yıl, 41'inin (%27,3) 5-10 yıl ve 57'sinin (%38,0) 11 yıldan uzun süredir BB tanısına sahip olduğu değerlendirildi. BB tanılı vakaların 63'ünün (%42,0) 1 kez, 53'ünün (%35,3) 1-5 kez, 17'sinin (%11,3) 5-10 kez ve 17'sinin (%11,3) 11'den fazla kez yatarak tedavi gördüğü değerlendirildi. BB tanılı vakaların 41'inde (%27,3) EKT öyküsü olduğu, 30'unun (%20,0) ailesinde BB öyküsü olduğu ve 140'ının (%93,3) geçmişte psikotik özellikli atak geçirdiği; 65'inin (%43,4) ilk atağının depresif ve 84'ünün (%56,0) ilk atağının manik olduğu bulundu.

Tablo 4. Araştırmada değerlendirilen hasta grubunun psikometrik özellikleri

	Ort.±SS.	Minimum-Maksimum
CGI	5,03±,24	4,00-6,00
PANSS pozitif	31,29±4,81	14,00-42,00
PANSS total	71,27±7,13	33,00-88,00
HAM-D	3,33±,92	1,00-5,00
YMRS	44,45±3,89	35,00-54,00

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, CGI=Clinical Global İmpression, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, HAM-D=Hamilton Depresyon Ölçeği, YMRS:Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Araştırmada değerlendirilen BB tanılı vakaların CGI ortalamalarının $5,03 \pm ,24$ (Min.=4,00-Maks.=6,00), PANSS pozitif ortalamalarının $31,29 \pm 4,81$ (Min.=4,00-Maks.=42,00), PANS total ortalamalarının $71,27 \pm 7,13$ (Min.=33,00-Maks.=88,00), HAM-D ortalamalarının $3,33 \pm ,92$ (Min.=1,00-Maks.=5,00) ve YMRS ortalamalarının $44,45 \pm 3,89$ (Min.=35,00-Maks.=54,00) olduğu bulundu.

Tablo 5. BB ve KG arasında C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP					
	BB		KG			
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	t	p
C3	1,23	,21	1,17	,16	2,56	0,011
C4	,27	,08	,23	,06	5,46	<0,001

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, C3=Kompleman 3, C4=Kompleman 4, BB=Bipolar Bozukluk, KG=Kontrol Grubu

Araştırmada değerlendirilen BB tanılı vakaların C3 ortalamalarının $1,23 \pm 0,21$, kontrol grubunda bulunan katılımcıların C3 ortalamalarının $1,17 \pm 0,16$ olduğu, Bağımsız Gruplar t testine göre BB tanılı vakaların C3 ortalamalarının KG bulunan katılımcıların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu ($t=2,56$, $p=0,011$) bulundu. Araştırmada değerlendirilen BB tanılı vakaların C4 ortalamalarının $0,27 \pm 0,08$, kontrol grubunda bulunan katılımcıların C4 ortalamalarının $0,23 \pm 0,06$ olduğu, Bağımsız Gruplar t testine göre BB tanılı vakaların C4 ortalamalarının KG bulunan katılımcıların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu ($t=5,46$, $p<0,001$) bulundu

Tablo 6. BB ve KG arasında cinsiyet özelliklerine göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	BB Erkek (1)		BB Kadın (2)		KG Erkek (3)		KG Kadın (4)		F	p	İkili Karşılaştırmalar			
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.			1-2	1-3	3-4	2-4
C3	1,25	,21	1,21	,22	1,19	,17	1,16	,15	2,99 ^a	0,031	-	-	-	-
C4	,27	,08	,27	,08	,23	,06	,22	,06	10,17 ^b	<0,001	-	0,003	-	<0,001

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, F=Tek Yönlü ANOVA Analizi, a=Games-Howell, b=Tukey Testi, C3=Kompleman 3, C4=Kompleman 4, BB=Bipolar Bozukluk, KG=Kontrol Grubu

BB tanılı kadınlar, BB tanılı erkekler, KG'daki kadınlar ve erkekler olmak üzere dört grup arasında Tek Yönlü ANOVA Analizine göre C3 ($F=2,99$, $p=0,031$) ve C4 ($F=10,17$, $p<0,001$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu. Tukey Testine göre BB tanılı erkeklerin C4 ortalamalarının KG bulunan erkeklerin ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu ($p=0,003$); buna ek olarak BB tanılı kadınların C4 ortalamalarının KG bulunan kadınların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu ($p<0,001$) bulundu.

Tablo 7. Hastalık süresine göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup															
	<1 yıl (1)		1-5 yıl (2)		5-10 yıl (3)		>11 yıl (4)				İkili Karşılaştırmalar					
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	X2	p	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
C3	1,10	,17	1,28	,22	1,20	,21	1,25	,21	8,70	0,034	0,011	-	0,006	-	-	-
C4	,27	,08	,27	,07	,25	,08	,29	,08	8,88	0,031	-	-	-	-	-	0,005

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, X2=Kruskal Wallis H testi, C3=Kompleman 3, C4=Kompleman 4

Hastalık süresine göre dört gruba ayrılan BB tanılı vakalar arasında Kruskal Wallis H testine göre C3 ($X^2=8,70$, $p=0,034$) ve C4 ($X^2=8,88$, $p=0,031$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu. Mann Whitney U testine göre hastalık süresi 1 yıldan az olan vakaların C3 ortalamalarının 1-5 yıl ($p=0,011$) ve 11 yıldan fazla ($p=0,006$) olan BB tanılı vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu. Bağımsız Gruplar t testine göre hastalık süresi 5-10 yıl olan BB tanılı vakaların C4 ortalamalarının hastalık süresi 11 yıldan fazla olan BB tanılı vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu ($p=0,005$) bulundu.

Tablo 8. Hastane yatış sayısına göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup															
	1 (1)		1-5 (2)		5-10 (3)		>11 (4)				İkili Karşılaştırmalar					
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	X2	p	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
C3	1,25	,20	1,18	,23	1,29	,23	1,26	,16	6,04	0,110	-	-	-	-	-	-
C4	,27	,08	,25	,07	,27	,09	,33	,09	13,13	0,004	-	-	0,003	-	<0,001	0,026

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, X2=Kruskal Wallis H testi, C3=Kompleman 3, C4=Kompleman 4

Hastane yatış sayısına göre dört gruba ayrılan BB tanılı vakalar arasında Kruskal Wallis H testine göre C4 ($X^2=13,13$, $p=0,004$) ortalamalarının istatistiksel

açından anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu. Mann Whitney U testine göre 11’den fazla yatışı olan BB tanılı vakaların C4 ortalamalarının 5-10 kez ($p=0,026$), 1- 5 kez ($p<0,001$) ve 1 kez ($p=0,003$) olan BB tanılı vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 9. EKT durumuna göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	EKT					
	Var		Yok			
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	t	p
C3	1,22	,22	1,23	,21	-0,32	0,751
C4	,28	,08	,27	,08	0,70	0,483

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, C3=Kompleman 3, C4=Kompleman 4, EKT=Elektrokonvülsif Tedavi

Bağımsız Gruplar t testine göre EKT alan ve almayan BB tanılı vakalar arasında C3 ($t=-0,32$, $p=0,751$) ve C4 ($t=0,70$, $p=0,483$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu.

Tablo 10. Ailede BB olmasına göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	Ailede BB öyküsü					
	Var		Yok			
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	t	p
C3	1,24	,22	1,23	,21	0,42	0,677
C4	,26	,08	,28	,08	-1,09	0,278

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, C3=Kompleman 3, C4=Kompleman 4

Bağımsız Gruplar t testine göre ailesinde BB tanı öyküsü olan ve olmayan vakalar arasında C3 ($t=0,42$, $p=0,677$) ve C4 ($t=-1,09$, $p=0,278$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu.

Tablo 11. Psikotik özellikli atak öyküsüne göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	Psikotik özelliklik öyküsü					
	Var		Yok			
	Ort.	Med.	Ort.	SS.	Z	p
C3	1,23	,22	1,23	,19	-0,20	0,845
C4	,27	,08	,27	,07	-0,28	0,777

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, Z=Mann Whitney U testi, C3=Kompleman 3, C4=Kompleman 4

Mann Whitney U testine psikotik atak öyküsü olan ve olmayan vakalar arasında C3 ($Z=-0,20$, $p=0,845$) ve C4 ($t=-0,28$, $p=0,777$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu.

Tablo 12. İlk atak türüne göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	İlk Atak					
	Depresif		Manik			
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	t	p
C3	1,21	,22	1,24	,21	-0,78	0,439
C4	,26	,06	,28	,09	-1,62	0,108

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, C3=Kompleman 3, C4=Kompleman 4

Bağımsız Gruplar t testine göre ilk atak türüne göre (depresif, manik) gruplandırılan vakalar arasında C3 ($t=-0,78$, $p=0,439$) ve C4 ($t=-1,62$, $p=0,108$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu.

Tablo 13. BB olan hastalar arasında C3 ve C4 değerleri ile klinik ve psikometrik özellikler arasındaki korelasyon

		C3	C4
YAŞ ^a	r	,261**	,208*
	p	,001	,010
VKİ ^a	r	,422**	,207*
	p	,000	,011
Hastalık başlangıç yaşı ^a	r	,196*	-,023
	p	,016	,782
Manik dönem sayısı ^b	r	,097	,109
	p	,238	,185
Depresif dönem sayısı ^b	r	-,035	,005
	p	,671	,953
CGİ ^b	r	,085	,043
	p	,304	,599
PANSS pozitif	r	,011	-,052
	p	,889	,527
PANSS total ^b	r	,004	-,019
	p	,958	,821
YMRS ^a	r	,087	,045
	p	,290	,582

a=Pearson Korelasyon Analizi, b=Spearman Korelasyon Analizi, CGI=Clinical Global İmpression, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, YMRS:Young Mani Derecelendirme Ölçeği, VKİ=Vücut Kütle İndeksi , C3=Kompleman3, C4=Kompleman 4

Pearson Korelasyon Analizine göre BB tanılı vakaların C3 değerleri ile vakaların yaş ($r=0,261$, $p=0,001$), VKİ ($r=0,422$, $p<0,001$) ve hastalık başlangıç yaş ($r=0,196$, $p=0,016$) özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif ilişki olduğu bulundu. Pearson Korelasyon Analizine göre BB tanılı vakaların C4 değerleri ile vakaların yaş ($r=0,208$, $p=0,010$) ve VKİ ($r=0,207$, $p=0,011$) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif ilişki olduğu bulundu. Hastaların CGI puanları ile C3 ve C4 ortalama değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan Spearman Korelasyon Analizi sonucunda CGI puanları ile C3 ve C4

ortalamları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların PANSS pozitif ve PANSS total puanları ile C3 ve C4 ortalama değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan Spearman Korelasyon Analizi sonucunda PANSS pozitif ve PANSS total puanları ile C3 ve C4 ortalamları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Son olarak hastaların YMRS puanları ile C3 ve C4 ortalama değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan Pearson Korelasyon Analizi sonucunda YMRS puanları ile C3 ve C4 ortalamları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14. Sigara kullanımına göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	BB				KG											
	Var (1)		Yok (2)		Var (3)		Yok (4)				İkili Karşılaştırmalar					
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	F	p	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
C3	1,21	,19	1,25	,24	1,14	,17	1,20	,15	6,04 ^a	0,008	-	-	-	0.01 1	-	-
C4	,27	,08	,28	,08	,22	,06	,23	,06	13,13 ^b	<0,0 01	-	<0,00 1	0,028	-	0,002	-

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, F=Tek Yönlü ANOVA Analizi, a=Games-Howell, b=Bonferroni Testi, C3=Kompleman3, C4=Kompleman 4, BB=Bipolar Bozukluk, KG=Kontrol Grubu

BB tanılı sigara kullananlar, BB tanılı sigara kullanmayanlar, KG’da sigara kullanan ve kullanmayan kişiler olmak üzere dört grup arasında Tek Yönlü ANOVA Analizine göre C3 ($F=6,04$, $p=0,008$) ve C4 ($F=13,13$, $p<0,001$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu. Games-Howell Testine göre BB tanılı sigara içmeyen vakaların C3 seviyesinin sigara içen KG vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p=0,011$) bulundu. Bonferroni Testine göre sigara içen BB tanılı vakaların C4 ortalamalarının sigara içen KG katılımcıların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($p<0,001$); sigara içmeyen KG katılımcıların C4 ortalamalarının sigara içen ($p=0,028$) ve sigara içmeyen ($p=0,002$) BB tanılı vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu.

Tablo 15. BB çalışma durumuna göre C3 ve C4 ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP					
	Çalışmıyor		Çalışıyor			
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	t	p
C3	1,24	,21	1,21	,23	0,60	0,553
C4	,28	,09	,26	,06	1,01	0,316

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi, C3=Kompleman3, C4=Kompleman 4

Bağımsız Gruplar t testine göre çalışan ve çalışmayan BB tanılı vakalar arasında C3 (t=0,60, p=0,553) ve C4 (t=1,01, p=0,316) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yetişkin Psikiyatri Kliniklerine yatarak tedavi gören, yatış öncesi en az 3 haftadır ilaç kullanmamış olan, dahil edilme kriterlerini karşılayan, DSM-5'e göre bipolar bozukluk manik atak dönemindeki 150 bipolar bozukluk hastası ve hastalarla yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve VKİ açısından benzer olan, herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan ve dahil edilme kriterlerini taşıyan 150 sağlıklı kontrol grubunun C3 ve C4 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubun C3, C4 düzeyleri ile klinik semptom şiddeti, sosyodemografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Türkiye'de Bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %51.3'ü erkek, %48.7'si kadın ve yaş ortalaması $33,9 \pm 11,2$ olarak ifade edilmiştir (187). Çalışmamıza katılan hastaların cinsiyet dağılımı %52 erkek, %48 kadın şeklinde ve katılanların yaş ortalaması ise 35,9 olup literatür ile uyumludur.

Tahmin edileceği gibi, bipolar bozukluğu olanlarda evli olma oranları ve çocuk sayıları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha azdır. Çalışmamızda bununla uyumlu olarak katılan hastaların %45,3'ü bekar, %15,3'ü boşanmış, %39,3'ü evlidir. Bu oranlar ülkemizde çeşitli illerde yapılan çalışmaların oluşturduğu literatür ile benzerlik göstermektedir (188-190). Hastalığın getirdiği işlevsellikte azalmaya bağlı oluşan ekonomik problemler, stigmatizasyon, hastalığa bağlı şiddet ve iletişim sorunları gibi yükler karşı taraf tarafından evliliğin istenilir olmasını azaltıyor ve boşanma oranlarında artışa yol açıyor olabilir.

Bipolar bozukluk, süregelen ve işlevsellikte belirgin azalmaya yol açan bir hastalıktır. Buna bağlı olarak literatürde (%68.4) ve bununla uyumlu olarak çalışmamızda elde edilen hastaların işsizlik oranları (%74) yüksek bulunmuş olup kontrol grubu ile kıyaslandığına istatistiksel olarak anlamı yüksek saptanmıştır (187). Bu durumla bağlantılı olarak çalışmamıza dahil edilen hasta grubun gelir düzeyleri,

kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır. Gerek işsizlik oranlarındaki yükseklik gerekse bekar ve boşanmış olma oranlarındaki belirgin fark bu hastalığın sosyal ve işle ilgili alanlarda işlevsellikte belirgin azalmaya yol açtığı literatür bilgisi ile uyumludur. Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamıza dahil edilen hastalar, sosyodemografik özellikleri bakımından literatür ile uyumlu özellikler göstermektedir.

Bipolar bozukluğa bağlı ilk belirtiler 18-22 yaş civarında görülmeye başlar, bununla birlikte hastalık genellikle ergenliğin sonlarıyla erişkinlik döneminin başlarında görülür. Hastalık %90 oranında 50 yaşından önce başlar, bununla birlikte yalnızca %5'i 60 yaşında sonra başlar (29). Hastalığın tam olarak hangi yaşta başladığının geriye dönük şekilde saptanması zordur. Hastalık semptomları sıklıkla hekime başvurmadan önce görülmeye başlar. Semptomların ilk görülmeye başladığı dönemdeki yaş ile hekime ilk başvurulduğundaki yaş uyumlu olmayabilir (187). Bununla birlikte hastalığın başladığı yaşın, hastalığın gidişinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Daha genç başlangıç yaşı, daha ağır ve kötü seyirle ilişkilendirilmiştir (205). Bipolar bozukluklu olan 150 hastamızda hastalığın başlangıç yaş ortalaması $25,05 \pm 7,61$ idi. Benzer şekilde 179 bipolar bozukluk hastasının klinik özellikleri ile hastalık seyri arasındaki ilişkinin araştırıldığı ülkemizde yapılmış bir çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşı $23,4 \pm 9,36$ bulunmuş olup çalışmamız ile uyumludur (191). Yine bu verilerle uyumlu olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda bipolar olgularda hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 23.8 ile 27.7 yıl arasında değişmektedir (77,192-194).

Hastaların daha önce geçirdikleri atak türü ortalamaları çalışmamızda; geçirilmiş toplam manik dönem sayısının ortalaması $4,71 \pm 4,69$, geçirdikleri toplam depresif dönem sayısının ortalaması ise $1,81 \pm 2,14$ olarak saptanmıştır. Bu veriler, ülkemizde yapılmış 2 yıl süren, 7 coğrafi bölgeden bipolar I bozukluğu olan 584 manik atak hastasının değerlendirildiği geniş ölçekli çalışmada saptanan manik atak sayısı ortalama $3,4 \pm 2,9$, depresif atak sayısı $2,3 \pm 1,8$ verileri ile benzerlik göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışma olan, bipolar I bozukluğu olan hastalarda dönem ve seyir özelliklerinin bakıcı yüküne etkisinin araştırıldığı bir çalışmada çalışmada doğal seyirli BB I (grup1) ve geçmişinde en az bir karma dönemi

olan veya hızlı döngülü seyir gösteren BB I olan hastalar (grup 2) olarak ayrılan iki grupta; grup 1 için geçirilmiş manik dönem sayısı $3,71 \pm 2,39$, depresif dönem sayısı $1,25 \pm 1,45$ saptanmış olup grup 2 için bu değerler sırasıyla $4,35 \pm 4,35$ ve $3,53 \pm 3,23$ olarak ifade edilmiştir (195). Benzer şekilde Güçlü ve ark. bipolar bozuklukta içgörü ile klinik özelliklerin ilişkisini araştırdığı çalışmada dahil edilen hastaların manik atak sayılarının ortalaması $4,56 \pm 3,95$, depresif atak sayılarının ortalaması $1,97 \pm 2,55$ olarak saptanmıştır (198). Bu veriler çalışmamızda saptanan veriler ile benzerlik göstermektedir.

Bipolar bozukluğu olan hastaların ailelerinde hastalığın 10 kat daha fazla oranda ortaya çıktığı bulunmuştur (196). Türkiye’de bipolar bozukluk epidemiyolojisi ile ilgili yapılan bir gözden geçirme çalışmasında olguların ailesinde bipolar bozukluk oranları %24.3 bulunmuştur (77). Benzer şekilde ülkemizde bipolar bozukluğu olan hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada bipolar bozukluk aile öyküsü oranları %24 olarak bulunmuştur (190). Bu oranlar çalışmamızda elde ettiğimiz %20 oranı ile benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte Erkiran ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise ergen ve erişkin başlangıçlı bipolar bozukluk hastalarının ailelerinde BB görülme oranlarını sırasıyla %18.4 ve %7.4 olarak bulunmuş ve ergen başlangıçlı hastaların BB açısından aile yüklülüğü istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (197). Ailesel yüklülüğün olduğu durumda hastalığın daha şiddetli seyretmesi ve bu olguların daha sık hekime başvuruyor olması ile çalışmamızda bulunan oranların yüksekliğini açıklıyor olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ilk atak türü % 43.4 depresif, %56,0 manik ve %0.6 karma özellikli olarak saptanmıştır. Bu oranlar kliniğimizde yapılan bir başka bipolar bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmadaki ilk atak tipi manik olanların (%58,7) ve depresif olanların (%41,3) oranları ile paralellik göstermektedir (198). Bilici ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ilk atağın depresyon olduğu hastalarda hastalık belirtilerinin başlaması ile tanının konulması arasındaki sürenin diğer ilk atak çeşitlerinden daha uzun olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak ülkemizde, ilk epizot türünün manik olmasının erkek cinsiyette daha yaygın olduğu bildirilmiştir (199). Karma özellikli epizodun kadınlarda görülme oranları fazla olmakla birlikte, ilk atağın

karma özellikli olması bakımından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (77). İlk atağın daha erken yaşta başlaması ve manik türde olmasının aile yüklülüğüyle ilişkilendirildiği bilinmektedir, bu bilgi çalışmamızda saptanan ilk atak türü mani olan hasta oranının yüksekliği ile birlikte aile öyküsü oranlarının da yüksek olması ile uyumludur. Literatürde ilk atak türünün genelde depresyon şeklinde ortaya çıktığı (%50-%85) düşünülmektedir (1). Bu literatür bilgisi çalışmamızdaki ilk atak türü depresyon olan hastaların oranları ile benzememektedir, bunun nedeni çalışmamıza katılan hastaların sadece yatarak tedavi gören ve manik atakta olan görece seçilmiş bir grup olması olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan geçmişte psikotik özellikli atak geçirmiş olan hastaların oranı %93.3, daha önce psikotik özellikli atak öyküsü olmayanların oranı ise %6.7'dir. Azorin ve ark. çalışmalarında bipolar bozuklukta psikotik bulguların %50 oranında bulunduğunu ifade etmişlerdir (200). Bilici ve ark.'nın yaptığı çalışmada psikotik özellikli olmanın en sık manik epizotta görüldüğünü ifade edilmiştir (199). Benzer şekile ülkemizde yapılan bir çalışmada, psikotik özellikli dönemlerin, bozukluğa sahip bireylerin %43.3'ünde görüldüğü saptanmıştır. Geçmiş dönemler incelendiğindeyse psikotik semptomların, manik epizotta depresyondan daha yaygın olarak izlendiği ifade edilmiştir (201). Özyıldırım ve ark. ülkemizde yaptığı, bipolar bozukluğu olan hastalarda psikotik özelliklerin morbidite ve hastalık seyrine etkisinin araştırıldığı çalışmada, dahil edilen hastaların %76.5'inin en az bir kez psikotik özellikli atak yaşamış olduğu bildirilmiştir (202). Bu bilgi diğer literatür bilgilerine göre çalışmamızda elde edilen oranlara yakın olmakla birlikte, çalışmamızdaki oranların literatür bilgisinden daha yüksek olması çalışmanın yapıldığı kliniğe başvuran hastaların özellikleri, yatarak tedavi gerektirecek kadar şiddetli hastalığa sahip olan ve manik atak sıklığının görece daha baskın olduğu hasta grubunun dahil edilmesi nedeni ile ilgili olabilir. Bipolar hastalarda psikotik semptomların bulunmasının hastalık başlangıç yaşının daha genç olması, semptom şiddetinde artış, özkıyım düşünce veya davranışlarında artma, yatarak tedavi sayılarında artma, hastalığa bağlı yıkımda artma ve hastalık gidişinin daha kötü olması şeklindeki klinik durumlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (202).

Birkaç kanıt dizisi, bipolar bozukluğun hem genetik hem de çevresel faktörleri içeren çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olduğunu gösterse de bozukluğun etyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Zihinsel bozuklukları anormal immün-inflamatuar süreçlerin sonuçları olarak görme kavramı, son zamanlarda çok sayıda çalışmanın konusu haline gelmektedir. BB etyolojisinde ise hem merkezi sinir sistemi içindeki inflammatuar süreçlerin aktivasyonu hem de sistemik inflammatuar reaksiyonların etkili olabileceği gözlenmektedir (203,204). Mevcut kanıtlar, kompleman sisteminin bileşenleri gibi belirli bağışıklık moleküllerinin, nörogenez, sinaptik yeniden şekillenme ve doğum öncesi veya doğum sonrası erken beyin hasarlarına yanıt dahil olmak üzere beyin gelişimi ile ilgili nörobiyolojik süreçlerde doğrudan yer aldığını göstermektedir (163,164).

Psikiyatrik hastalıklarda, kompleman sistemiyle ilgili mekanizmalar en çok şizofreni ve diğer ruhsal bozukluklarda çalışılmış olup, bu hastalıklardaki yeri ile ilgili birçok çelişkili sonuç bulunurken, bu sistem bileşenlerinin BB'deki rolü nadiren rapor edilmiştir. Bipolar bozukluktaki nöroprogresyonun temelini bu inflammatuar süreçlerin oluşturuyor olabileceği konusu da son zamanlarda önemli bir ilgi odağı olmaktadır. Daha önce BB olan bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda inflamasyon kanıtları bulunmuştur. Bununla uygun olacak şekilde bipolar bozukluğu olan bireylerde ve bipolar bozukluğu olan bireylerin ruhsal bozukluğu olmayan çocuklarında kontrol grubuna göre daha yüksek inflammatuar belirteç gen ekspresyonu bildirilmiştir (155,218). Beyin ve periferik dolaşımda önemli bir bağışıklık sistemi komponenti olan kompleman sistemindeki değişikliklerin bipolar bozukluk etyolojisinde hem nöroprogresif süreçler de hem de davranış değişikliklerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (164,167).

C3, serumda en bol bulunan komplemandır ve klasik ve alternatif kompleman yollarının birleştiği esas noktada işlev görür. C4 ise serumda en bol bulunan ikinci komplemandır (182, 184). Bu nedenle, serum C3 ve C4 seviyelerinin dalgalanması, kompleman faktörlerinin toplam içeriği ile paraleldir ve bu iki kompleman sistem bileşeninin seviyelerinin ölçümü, tüm kompleman metabolizmalarının değişimini kısmen yansıtabilir.

Çalışmamızda örnekleme oluşturan her iki grup açısından C3 ve C4 ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu Maes ve ark. mani, şizofreni, depresyon gibi psikiyatrik hastalığı olan hastalarda akut faz reaktanlarını ölçtüğü çalışmada, 23 manik ataktaki hastada ve Spivak ve ark. benzer hasta grubunda 8 BB hastasında saptamış olduğu C3, C4 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamı dercede daha yüksek saptandığı çalışma ile benzerdir (179,185). Benzer şekilde bir çalışmada ise sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BB akut manik atak dönemindeki 45 hastanın periferik serumunda ölçülen C3, C6 ve Faktör B değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, C4 düzeyleri için ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (180). Ek olarak, Fontana ve ark. yaptıkları bir çalışmada sadece psikotik özellikli BB hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte C4 konsantrasyonlarının gözlendiği bildirilmiştir (181). Yine çalışmamız ile uyumlu olarak kronik BB tip 1 ve tip 2 hastalarından oluşan 30 hastanın dahil edildiği bir çalışmada C3a, C5a ve C5b-9 düzeylerinin, her iki grup bipolar hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (172).

Bunların dışında çalışmamızda elde edilen sonuçlardan farklı sonuçlar elde eden çalışmalar da mevcuttur. Şizofreni ve ötimik bipolar bozukluk hastalarının kompleman düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, C3 ve C4 düzeylerinde ötimik BB hasta grubunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (186). Bu bulguların çalışmamızda elde edilen bulgulardan farklı olmasının nedeni, dahil edilen hasta grubunun atak döneminde olmayan, düzenli ilaç kullanımı olan gibi özellikleri bakımından çalışmamızdan farklı olan bir örnekleme çalışılmasından kaynaklanıyor olabilir. Mevcut veriler değerlendirildiğinde hastalığın akut döneminde inflamatuvar süreçlerin neden ya da sonuç olarak ortaya çıkmış olabileceği, tedavi ile kontrol altına alınan klinik durum ile uyumlu olarak bu belirteçlerin de normale dönebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bipolar bozuklukta tedavi öncesi ve tedaviden sonra kompleman düzeylerindeki değişimin ölçüldüğü bir çalışmanın varlığı ile ilgili bilgiye literatürde ulaşılmamıştır. Ayrıca serumda ölçülen kompleman seviyesi, çeşitli kompleman bileşenlerinin sentez, katabolizma ve tüketim oranlarının sonucudur (220). Bu durumla bağlantılı olarak

çalışmalarda farklı kompleman bileşenlerinin düzeylerinin ölçölüyor olması sonuçlardaki farklılıkların bir kısmını açıklıyor olabilir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular ile farklılık gösteren bir başka çalışmada, 141 bipolar bozukluğu olan hastanın C3, C4 değerleri ölçölmüş, C4 değerlerinde anlamı değışiklik saptanmazken, C3 değerleri ilaç kullanmayan 50 kişilik alt grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır (182). Bu farklılığın nedeni araştırmaya dahil edilen hastaların bipolar bozukluğun farklı dönemlerindeki, çoğunluğu (%70) tedavi altında olan ve sigara, VKİ gibi kompleman düzeylerini etkileyen değışkenlerin karıştırcılığının giderilmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte Santos ve ark. yaptığı çalışmada (186) olduğu gibi tedavi alan grupta C3, C4 değerlerinin anlamlı değışiklik göstermemesi tedavi alıyor olmanın sonuçları etkiliyor olabileceğı görüşünü destekler niteliktedir. Çalışmamız; homojenliği (dahil edilen tüm hastaların manik atak döneminde ve ilaç kullanmıyor olması), örneklem büyüklüğü (150 hasta ve 150 kontrol grubu) ve C3, C4 düzeylerini etkileyen sigara kullanımı, VKİ gibi değışkenler için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmayan sağlıklı grupla çalışılması gibi özellikleri bakımından literatürdeki benzer çalışmalardan ayrılıyordu. Öte yandan ilaç kullanmayan hastaların dahil edilmesi ile lityum gibi immün sistem üzerine etkili ilaçların kompleman faktörlerinin düzeyleri üzerinde etkili olabileceğı düşünöldüğünde bu durumun yarattığı karışıklığın giderilmesini sağlamak amaçlanmıştır.

Cinsiyet değışkenine göre yapılan analizler sonucunda C3, C4 ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı sevide fark saptandı. Cinsiyet alt grupları karşılaştırıldığında ise BB tanıli erkeklerin C4 ortalamalarının, kontrol grubunda bulunan erkeklerin ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu; buna ek olarak BB tanıli kadınların C4 ortalamalarının kontrol grubunda bulunan kadınların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu bulundu. BB hayat boyu görölme sıklığı kadın ve erkek cinsiyete göre farklılı olmasa da bozukluğun kliniğı ve nasıl seyredeceğı gibi durumlar açısından cinsiyetler arasında birtakım farklılıklar olduğu gösterilmiştir (23). Çalışmamızda elde edilen, cinsiyetler arası C3, C4 ortalamalarındaki anlamlı farklılık bu gibi özelliklerden

kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, erkekler ve kadınlar arasındaki beslenme tarzında ve fiziksel aktivitedeki değişiklikler ile sigara kullanımı oranlarındaki farklılıklar gibi yaşam tarzı değişikliklerinin de bu duruma katkısı olabilir. Bununla birlikte BB bozukluğu olan hem erkek hem de kadın hastaların C4 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanması, her iki cinsiyet içindeki bu farkın hastalığa bağlı oluşan değişikliği gölgeleyecek boyutta olmadığına bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Hastalık süresine göre BB tanı vakaları arasında C3 ve C4 ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu. Hastalık süresi 1 yıldan az olan vakaların C3 ortalamalarının, 1-5 yıl ile 11 yıl ve üzeri olan BB tanı vakalarının ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu. Benzer şekilde hastalık süresi 5-10 yıl olan BB tanı vakalarının C4 ortalamalarının, hastalık süresi 11 yıl ve üzeri olan BB tanı vakalarının ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu. Bu bulgu daha önce bipolar bozukluk hastalarında, başka inflamatuvar belirtilerle yapılan çalışmalarda elde edilen, hastalık kronikleştikçe inflamatuvar belirtilerle artma olduğu yönündeki bilgi ile uyumludur (219). Kompleman sistemi bazı durumlarda antiinflamatuvar etkilere sahip olsa da proinflamatuvar etkileri, hastalığın ilerlemesini etkileyen kronik reaksiyonlar sırasında devreye girer (206). Bu nedenle, çalışmamızda gözlemlenen kompleman kaskad bileşenlerinin hastalık süresi ile korele olarak artan konsantrasyonlarının, MSS'de nörodejeneratif değişikliklere yol açabilecek kronik bir inflamatuvar sürecin göstergesi olabileceği düşünülebilir. Patolojik koşullar, kan-beyin bariyerinde zayıflamaya yol açarak sızıntıya neden olabilir. Böyle bir sızıntıdan birkaç saat sonra kompleman bileşenlerinin beyin dokusuna nüfuz edebileceği gösterilmiştir. Kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin sonraki BB alevlenmeleri ile daha da ilerleyebileceğine inanılmaktadır (207-210). Bu nedenlerle, hastalık süresinin daha uzun olduğu BB'li hastalarda artan C3 ve C4 konsantrasyonları, dejeneratif süreçler de dahil olmak üzere merkezi sinir sistemini önemli ölçüde etkileyebilir.

Bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların yatış sayılarına göre C4 ortalamaları karşılaştırıldığında, 11 ve üzeri yatış sayısı olan grubun C4

ortalamaları, yatış sayısı daha az olan diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Daha fazla yatış sayısı, geçirilmiş atak sayısının bir göstergesi olarak ele alındığında, bu veri toplam atak sayısında artma ile korele olarak C4 değerlerinde artış şeklinde değerlendirilecektir. Bilindiği şekilde geçirilmiş epizotların sıklığı, şiddeti, tedaviyle düzelme oranları gibi durumlar hastalık seyrini etkileyebilmektedir. Bununla birlikte geçirilen atak sayısının hastalıkla ilgili yıkımı artırdığı bilinmektedir (210). Geçirilen her atak kan beyin bariyerinde incelmeye gibi yukarıda bahsedilen süreçlerle birlikte MSS’de enflamatuar süreçlerin kronik olarak devam etmesi ve nöroprogresyonu açıklar niteliktedir.

Ailesinde bipolar bozukluk olup olmamasına göre ayrılan hasta grupları arasında C3 ve C4 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. Aile öyküsünün kalıtımla ilgili bilgi sağlamada yardımcı olduğu düşünüldüğünde bu anlamda bir ilişki bizim çalışmamızda elde edilmemiştir. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda, kompleman sistem bileşenlerinden C3 ve C4’ü inaktive ederek kompleman sistemini düzenleyen bir proteini kodlayan CSMD1 geni ile genom çapında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (221-223). Bununla birlikte CSMD1 eksikliği olan farelerin, anksiyete benzeri bir fenotip dahil olmak üzere spesifik nöropsikolojik eksiklikler sergilediği ifade edilmiştir (224). Bununla uyumlu olarak C2, C4 ve Faktör B kompleman genlerini içeren MHC bölgesi, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında BB ile ilişkilendirilmiştir, ancak kompleman ekspresyonu ile BB arasındaki bu bağlantı basit bir bağlantı değildir (225). Bu bilgiler ise kompleman sisteminin kalıtımla olan bağımlı açıklar niteliktedir.

Çalışmamızda elde edilen bir başka bulgu ise, hasta grupta geçmişte psikotik özellikli atak öyküsü bulunanlar ile bulunmayanlar arasında C3 ve C4 ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamasıdır. Bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların %93,3 gibi çok büyük bir çoğunluğunun geçmişte psikotik özellikli atak öyküsüne sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte şimdiki atakta klinik semptom şiddetini ölçen YMRS ve KGÖ puanları ile psikotik semptom şiddetini ölçen PANSS pozitif, PANSS total puanları ile C3 ve C4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmaya dahil edilen

hastaların hepsinin hastaneye yatacak kadar şiddetli hastalık döneminde olması (KGÖ ortalaması $5,03 \pm 0,24$), büyük bir kısmının psikotik özellik gösteriyor olması ve değerlendirmede kullanılan ölçeklerde hastaların yakın puanlar almış olması bu değerlendirmeyi etikleyen bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ayrıca daha önce yapılan birçok çalışmada, şizofrenisi olan hastalarda kompleman sistemle ilgili değişimler bildirilmiştir (226,181). Fontana ve ark. yaptığı şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda kompleman sistem değişimlerini araştırdıkları çalışmalarında BB olan hastalardan sadece psikotik özellikli atak geçirenlerde C4 ortalamaları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (181). Bu bilgiler bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerden farklı olarak kompleman sisteminin, psikotik bulgularla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta grupta, yaş ile kompleman arasındaki ilişki değerlendirildiğinde C3 ortalamaları ile hastaların yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. C4 ortalamaları, C3 ile benzer şekilde hastanın yaşı ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki gösterirken, hastalık başlangıç yaşına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bipolar bozuklukta başlangıç yaşının, hastalığın klinik özellikleri, nasıl seyredeceği ve prognozu gibi durumlar ile ilişkili olduğu daha önce birçok çalışmada bildirilmiştir (29). Bununla birlikte hastalık başlangıç yaşının daha ileri olmasının psikotik özellikler gösterme ve yatarak tedavi sürelerinde uzama ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (41-43). Tüm bu veriler değerlendirildiğinde hastalığın başlangıç yaşı ile bağlantılı kompleman düzeylerindeki değişimlerin, klinik seyirle ilişki içinde olabileceği düşünülmektedir. Artan yaşla birlikte hastalığa bağlı yıkımın artması, nörodejenaratif süreçlerin belirginleşmesi gibi durumlar daha önce bahsedilen mekanizmalar göz önüne alındığında, çalışmamızda bulunan hastaların yaşı ile C3 ve C4 düzeylerinin pozitif yönde ilişkili olduğu bilgisi ile uyumludur.

Çalışmamızda sigara kullanımına göre ayrılan dört grup arasında, C3 ve C4 ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu. BB tanılı sigara içmeyen vakaların C3 seviyesinin, sigara içen kontrol grubu ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu. Sigara içen BB

tanılı vakaların C4 ortalamalarının, sigara içen kontrol grubundaki katılımcıların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu; sigara içmeyen kontrol grubundaki katılımcıların C4 ortalamalarının sigara içen ve sigara içmeyen BB tanılı vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu. Bipolar bozuklukta nikotin bağımlılığının yaygınlığı belirgin şekilde yükselmiştir; Bipolar I bozukluğu olanların %35,3'ü önceki 12 ayda nikotin bağımlılığı kriterlerini karşılarken, bu oran genel popülasyonda sadece %12,8'dir (231). Sigara kullanımı bipolar bozuklukta psikoz öyküsü ile ilişkilendirilmiştir; buna ek olarak sigara kullanımında artış ile psikoz şiddetinde artış arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (227). Bipolar bozukluğu olan hastalarda sigara içme öyküsü, daha şiddetli bir hastalık seyri ve artan anksiyete, alkol kullanımı ve madde kullanım bozukluğu komorbiditesi ile ilişkilidir (228). Özellikle, bipolar bozukluğu olan sigara içenlerin, ilk duygudurum döneminin başlangıcında daha erken yaş, daha kötü işlevsellik, daha şiddetli semptomlar ve intihar girişiminde bulunmayı içeren daha kötü bir hastalık seyri vardır (229). Daha önce yapılan çalışmalarda, sigara dumanının kompleman sistemini aktive etme kapasitesi değerlendirilmiş ve serumun sigara dumanına maruz kalmasının C3'ün bölünmesi ve C5a oluşumu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (230).

Çalışmamıza katılan hasta ve sağlıklı grup arasında sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır, bu nedenle genel olarak hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptanan C3 ve C4 düzeyleri sigara kullanımından bağımsız olarak değerlendirilebilir, ancak tüm bu bilgiler ışığında bipolar bozukluk hastalarında artmış sigara kullanımının, bilinen mekanizmaları dışında, kompleman sistemi üzerinden hastalık seyrine etki ediyor olabileceği düşünülebilir.

SONUÇLAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yetişkin Psikiyatri Kliniklerine yatarak tedavi gören, yatış öncesi en az 3 haftadır ilaç kullanmamış olan, dahil edilme kriterlerini karşılayan, DSM-5'e göre bipolar bozukluk manik atak dönemindeki 150 bipolar bozukluk hastası ve hastalarla aynı yaş ve cinsiyette olan, herhangi bir psikiyatrik bir hastalığı olmayan ve dahil edilme kriterlerini taşıyan yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve VKİ bakımından benzer 150 sağlıklı kontrol grubunun C3 ve C4 düzeyleri karşılaştırılıp, C3 ve C4 düzeyleri ile klinik semptom şiddeti arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığı çalışmamızın sonuçları aşağıda verilmiştir;

- Tedaviye ara veren manik atak dönemindeki bipolar bozukluk hasta grubunda C3 ve C4 ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
- Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete değişkenine göre C3 ve C4 ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu, BB tanılı erkeklerin C4 ortalamalarının KG bulunan erkeklerin ortalamalarından ve BB tanılı kadınların C4 ortalamalarının KG bulunan kadınların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu bulundu.
- Hastalık süresi değişkenine göre C3 ve C4 ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu. Hastalık süresi daha uzun olan hastaların daha kısa olanlara göre C3 ve C4 ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
- Hastane yatış sayısı daha fazla olan hastaların daha az olanlara göre C4 ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu.

- Hastaların C3 değerleri ile hastaların yaşı, VKİ ve hastalık başlangıç yaşı özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif ilişki olduğu bulundu. Bununla birlikte hasta grupta C4 değerleri ile hastaların yaşı ve VKİ değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif ilişki olduğu bulundu.
- BB tanılı sigara kullananlar, BB tanılı sigara kullanmayanlar, KG’da sigara kullanan ve kullanmayan kişiler olmak üzere dört grup arasında C3 ve C4 ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu.
- Son olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların manik semptom şiddeti, klinik semptom şiddeti ve psikotik semptom şiddeti ile C3 ve C4 ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. ÇH, Hocaoglu Ç. Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg 2017; 8(30): 41-54.
2. Murray CJ, Lopez AD. The utility of DALYs for public health policy and research: A reply. Bull World Health Organ 1997; 75(4): 377-381.
3. Demirel A. Neurocognitive Deficits in Euthymic Bipolar Patients. Current Approaches in Psychiatry. 2012; 4(3):381-395.
4. Sadock, B. J. (2015). Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry.-Eleventh edition. In Psychiatry.
5. Öztürk, O., & Uluşahin, A. (2016). Mental Health and Disorders [Ruh Sağlığı ve Bozuklukları]. In Nobel Tıp Kitabevleri.
6. Uğur, M. (2008). Türkiye'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 62, 59–83.
7. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000; 48: 445-457.
8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM III-R. American Psychiatric Association, Washington DC, 1987.
9. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM IV. 4th Ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.
10. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM 5. 5th Ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 2013.
11. Gümüş, F., Buzlu, S., & Çakır, S. (2016). Bipolar Bozukluk için Örnek Bir Bireysel Psikoeğitim Modeli A Sample Individual Psycho education Model for Bipolar Disorder. 77(3304), 142–147.
12. Montgomery SA, Cassano G. Management of bipolar disorder. Martin Dunitz Ltd. Londra, 1996.
13. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. Pharmacoeconomics. 2001;19(5 Pt 1):483-95.
14. DSM IV tanı ölçütleri el kitabı. Çev. Ertuğrul Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara,179-182, 1994.
15. American Psychiatric Association. (2014). Highlights of Changes From DSM-4-TR to DSM-5. American Psychiatric Publication.
16. Vieta, E., et al., *Bipolar disorders*. Nature Reviews Disease Primers, 2018. 4(1): p. 1-16.
17. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM IV. J Clin Psychopharmacol 1996; 16(3): 117-122.
18. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. Ther Adv Psychopharmacol. 2018;8(9):251-269.

19. Merikangas, K.R., et al., Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, 2007. 64(5): p. 543-552.
20. Grudge, O., et al., Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and Well-Being. *The British Journal of Psychiatry*, 2006. 188(5): p. 465-471.
21. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R . Bipolar disorder prevanalnce : A systematic rev,ew and meta-analysis of the literatüre. *Rev Bras Psiquiart*. 2015;37(2):155-161
22. Gültekin, B. K., Kesebir, S ve Tamam, L. (2014). Türkiye’de bipolar bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6, 199-209.
23. Akarsu, S., Erdem, M., Bolu, A., Günay, H., Garip, B., Ak, M., & Zincir, S. (2012). Bipolar bozuklukta cinsiyete göre klinik ve sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması. *Gulhane Medical Journal*, 54(4), 279–283. <https://doi.org/10.5455/gulhane.14940>
24. Vega P, Barbeit S, Azua SR et al. Bipolar disorder dif- ferences between genders: special considerations for women. *Women’s Health* 2011; 7: 663–676
25. Nivoli AM, Pachiarotti I, Rosa AR et al. Gender differ- ences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011; 133: 443-449.
26. Isometsa E, Heikkinen M, Henriksson M, Aro H, Lonnqvist J. Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder: a comparison with major depressive suicides. *J Affect Disord* 1995; 33: 99- 106.
27. Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev. Psychiatry*. 2010; 22: 437- 52.
28. Geddes, J. R., & Briess, D. (2007). Bipolar disorder. *BMJ Clinical Evidence*, 2007, 58–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
29. Eroğlu, M. Z., Karakuş, G., Tamam, L., & Levent, B. A. (2013). 84 Yaşında ilk manik atak. *Dusunen Adam*, 26(1), 102–105. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2013260112>.
30. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelmin- ski I, Young D. Is bipolar disorder over- diagnosed? *J Clin Psychiatry* 2008;69:935- 40.
31. Kesebir, S., Inanc, L., Bezgin, C., & Cengiz, F. (2013). Bipolar Disorder in Women. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry*, 5(2), 220.
32. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:393-396
33. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26:595-620.
34. Kessing LV. Gender differences in subtypes of late-onset depression and mania. *Int Psychogeriatr* 2006; 18:727-738.
35. Joyce PR. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med*. 1984; 14:145-149.
36. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive Illness*. Oxford University Press, New York, 1990.
37. Yassa R, Nair NP, Iskandar H. Late-onset bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1988; 11:117- 131.

38. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Bipolar disorder in middle aged and elderly adults: is age of onset important? J Nerv Ment Dis 2004; 192:796-799.
39. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schurhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 510–512.
40. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M et al. Age at Onset in Bipolar I Affective Disorder: Further Evidence for Three Subgroups. Am J Psychiatry 2003; 160:999-1001.
41. Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: a first prospective study. Int J Geriatr Psychiatry 1990; 5:215-222.
42. Wylie ME, Mulsant BH, Pollock BG, Sweet RA, Zubenko GS, Begley AE, Gregor M, Frank E, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. Age at onset in geriatric bipolar disorder. Effects on clinical presentation and treatment outcomes in an inpatient sample. Am J Geriatr Psychiatry 1999; 7:77-83.
43. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. Bipolar Disord 2004; 6:343-367.
44. Geller B, Luby J: Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. J. Am Acad. Child Psychiatry 36 (9): 1168-1176, 1997.
45. Carlson GA: Bipolar affective disorders in childhood and adolescence. In: Affective Disorders in Childhood Adolescence ed: Cantwell DP, Carlson G. New York Septrum Publications. 1983, pp:73-112.
46. Sayar, K., Öztürk, M., & Özer, Ö. A. (2000). Üç Olgu Nedeniyle Ergenlik Döneminde Bipolar Bozukluk. 7(2), 66–71.
47. Karamustafaoğlu N, Tomruk NB, Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5: 28-36
48. Köroğlu E, Güleç C (Ed.). Psikiyatri Temel Kitabı. 2.Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 273
49. Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, Manic-depressive illness: bipolar disorders and *recurrent depression*. Vol. 1. 2007: Oxford University Press.
50. Özdemir, O., Coşkun, S., Aktan Mutlu, E., Özdemir, P. G., Atli, A., Yılmaz, E., & Keskin, S. (2016). Bipolar Bozukluğu Olan Hastalarda Aile Öyküsü. Noropsikiyatri Arsivi, 53(3), 276–279. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.9870>
51. Antypa N, Serretti A. Family history of a mood disorder indicates a more severe bipolar disorder. J Affect Disord 2014; 156:178-186
52. Üstündağ MF, Kesebir S. İki uçlu bozuklukta içselleştirilmiş damgalanma: klinik özellikler, yaşam kalitesi ve tedaviye uyum ile ilişkisi. Turk Psikiyatri Derg 2013; doi:10.5080/u7123
53. Ellouze F, Ayedi S, Cherif W, Ben Abla T, M'rad MF. Spouses and bipolar disorder. Encephale 2011; 37:41-47.

54. Yazla E, İnanç L, Bilici M. İki uçlu bozukluk manik dönemdeki hastalarda sosyodemografik özellikler, klinik belirtiler ve işlevsellik seviyesinin birbiriyle ilişkisi ve cinsiyete göre farklılıkları. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012; 25:221-229.
55. Merikangas KR, Lamers F. The 'true' prevalence of bipolar II disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Jan;25(1):19-23. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834de3de. PMID: 22156934.
56. Dell'Aglio JC Jr, Basso LA, Argimon II, Artech A. Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013;35(2):99-105. doi: 10.1590/s2237-60892013000200002. PMID: 25923299.
57. Uğur, M. (2008). Türkiyede sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 62, 59–83.
58. Morselli PL, Elgie R, Cesana BM. GAMIAN-Europe/BEAM survey-II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disord* 2004; 6(6): 487-97.
59. Coryell W, Schaffner W, Keller MB, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150(5): 720-7.
60. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Herbert Y, Meltzer Y. Outcome in mania: a naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(7): 665-71.
61. Judd, L.L., Akiskal, H.S., 2003. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: Re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders* 73 (1–2), 123–133.
62. Sayın A, Aslan S. Duygudurum bozuklukları ile huy, karakter ve kişilik ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg.* 2005; 16:276-83.
63. Coryell W, Scheftner W, Keller M ve ark (1993) The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*, 150: 720-727.
64. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL ve ark (1995) Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 152: 1635-1640.
65. Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., Ladea, M., Medina-Mora, M.E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J.E., Zarkov, Z., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 68 (3), 241–251.
66. Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M., Petukhova, M., Kessler, R.C., 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 64 (5), 543–552
67. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8;4:18008. doi: 10.1038/nrdp.2018.8. PMID: 29516993.
68. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 476–93.

69. Godman B, Grobler C, Van-De-Lisle M, et al. Pharmacotherapeutic interventions for bipolar disorder type II: addressing multiple symptoms and approaches with a particular emphasis on strategies in lower and middle-income countries. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 2237–55.
70. Van Meter AR, Burke C, Youngstrom EA, Faedda GL, Correll CU. The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Jul;55(7):543-55. doi: 10.1016/j.jaac.2016.04.017. Epub 2016 May 11. PMID: 27343882.
71. Akıskal, H.S.: 2007 “Duygudurum Bozuklukları: Tarihsel Gelişimi ve Kavramın Tanıtımı”, **Kaplan and Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry**, H. Aydın, A. Bozkurt (Ed.), 8.bs., Ankara: Güneş Kitabevi, s.1559-1565.
72. Judd, L.L., et al., *Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders*. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2003. 6(2): p. 127-137.
73. Forty, L., et al., Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *The British Journal of Psychiatry*, 2008. 192(5): p. 388-389.
74. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol* 2016; Jun 6.
75. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppamäki S, Paunio T, Isometsä E. Early age onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 2007; 9: 698-705.
76. Saka MC, Özer S, Uluşahin A. Bipolar bozukluk bir yıllık izlem çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 12:283-292.
77. Kesebir, S., & Tamam, L. (2014). Türkiye ’de Bipolar Bozukluk Bipolar Disorder in Turkey. 6(2), 199–209. <https://doi.org/10.5455/cap.20130920014550>
78. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 2007; 190:189-191.
79. Shakibaei F, Alikhani M, Mahaki B, Sichani NK, Tabatabaei HD. The evaluation of mood condition among depressed adolescent students in Isfahan after 6 years. *Adv Biomed Res* 2016; 30;5:94.
80. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppamäki S, Paunio T, Isometsä E. Early age onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 2007; 9: 698-705.
81. Van der Voort TY, Seldenrijk A, van Meijel B, Goossens PJ, Beekman AT, Penninx BW, Kupka RW. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76(6):e809-14.
82. Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara: Medico Graphics Matbaası, 2007.
83. Baldessarini, R.J., Pompili, M., Tondo, L., 2006. Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectr*. 11 (6), 465–471.
84. Miller, S., Dell’Osso, B., & Ketter, T. A. (2014). The prevalence and burden of bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 169, S3–S11. doi:10.1016/s0165-0327(14)70003-5

85. Leverich, G.S., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Suppes, T., McElroy, S.L., Keck, P.E., Jr., Kupka, R.W., Denicoff, K.D., Nolen, W.A., Grunze, H., Martinez, M.I., Post, R.M., 2006. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am. J. Psychiatry* 163 (2), 232–239.
86. Schaffer, A. et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 17, 1–16 (2015).
87. Lichtenstein, P. et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373, 234–239 (2009).
88. Bortolato, B., Berk, M., Maes, M., McIntyre, R. S. & Carvalho, A. F. Fibromyalgia and bipolar disorder: emerging epidemiological associations and shared pathophysiology. *Curr. Mol. Med.* 16, 119–136 (2016).
89. Correll, C. U. et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 16, 163–180 (2017).
90. Vancampfort, D. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 15, 166–174 (2016).
91. Roshanaei-Moghaddam, B. & Katon, W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr. Serv.* 60, 147–156 (2009).
92. McElroy, S. L. et al. Obesity, but not metabolic syndrome, negatively affects outcome in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 133, 144–153 (2016).
93. Dols, A. et al. The prevalence of late-life mania: a review. *Bipolar Disord.* 16, 113–118 (2014)
94. Johansson V, Kuja-Halkola R, Cannon TD, Hultman CM, Hedman AM. A population-based heritability estimate of bipolar disorder in a Swedish twin sample. *Psychiatry Res* 2019; 278: 180–87.
95. Fabbri C. The role of genetics in bipolar disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2020; published online August 7. https://doi.org/10.1007/7854_2020_153.
96. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009; 164: 331–43.
97. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019; 51: 793–803.
98. Chen DT, Jiang X, Akula N, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 195–205.
99. Stringaris A, Youngstrom E. Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Jun;53(6):609–11.
100. Smeland OB, et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 844–53

101. Uluşahin A. Bipolar bozukluğun genetiği. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 2004; 12;(ek 2) 31- 8.
102. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 98.
103. Goodwin, F., & Ghaemi, S. N. (n.d.). Bipolar diosrder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 1(1), 41–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181562/pdf/DialoguesClinNeurosci-1-41.pdf>
104. Chudal, R. et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J. Affect. Disord.* 155, 75–80 (2014).
105. Parboosing, R., Bao, Y., Shen, L., Schaefer, C. A. & Brown, A. S. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry* 70, 677–685 (2013).
106. Talati, A. et al. Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am. J. Psychiatry* 170, 1178–1185 (2013).
107. Frans, E. M. et al. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 1034–1040 (2008).
108. Bortolato, B. et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord.* 19, 84–96 (2017).
109. Jiménez, E. et al. Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 19, 363–374 (2017).
110. Tohen, M., Greenfield, S. F., Weiss, R. D., Zarate, C. A. & Vagge, L. M. The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review. *Harv. Rev. Psychiatry* 6, 133–141 (1998).
111. Bauer, M. S., Whybrow, P. C. & Winokur, A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch. Gen. Psychiatry* 47, 427–432 (1990).
112. D’Mello, D. A., McNeil, J. A. & Msibi, B. Seasons and bipolar disorder. *Ann. Clin. Psychiatry* 7, 11–18 (1995).
113. Bauer, M. et al. Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 136, 571–582 (2017)
114. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blue- print for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psy- chiatry* 2019;6:675-712.
115. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1078–90.
116. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 53: 23–34.
117. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 142–50.

118. Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2018; 213: 514–25.
119. Hamdani N, Bengoufa D, Godin O, et al. Immunoglobulin sub-class distribution in bipolar disorder and schizophrenia: potential relationship with latent *Toxoplasma gondii* infection. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 239.
120. Hamdani N, Daban-Huard C, Godin O, et al. Effects of cumulative Herpesviridae and *Toxoplasma gondii* infections on cognitive function in healthy, bipolar, and schizophrenia subjects. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e18–27.
121. Frye MA, Coombes BJ, McElroy SL, et al. Association of Cytomegalovirus and *Toxoplasma gondii* antibody titers with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 1285–93.
122. Bowden, C. L., Gitlin, M. J., Keck, P. E., Suppes, T., & Ph, D. (2009). *Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition*. November 2005, 1–82.
123. Eroğlu Zengin M, Özpoyraz N. Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar* Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(2):206-36.
124. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(Suppl):1-35.
125. Montgomery SA, Cassano G. *Management of bipolar disorder*. Martin Dunitz Ltd. Londra, 1996.
126. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017 Feb 16. pii: bjp.bp.116.195321.
127. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017 Feb 16. pii: bjp.bp.116.195321.
128. Ghaemi, S.N., E.E. Boiman, and F.K. Goodwin, Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J clin Psychiatry*, 2000. 61(10).
129. Goldberg, J.F., M.M. Wankmuller, and K.H. Sutherland, Depression with versus without manic features in rapid-cycling bipolar disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 2004. 192(9): p. 602-606.
130. Leverich, G.S., et al., Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *American Journal of Psychiatry*, 2006. 163(2): p. 232-239.
131. Yatham, L.N., et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*, 2013. 15(1): p. 1-44.
132. Dierckx, B., et al., Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar disorders*, 2012. 14(2): p. 146-150.

133. Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry*. 2000;48:573-581
134. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, ..., Mazzei DH, Lafer B, Kato T, ..., Rihmer Z, Young AH, Kotzalidis GD, MacQueen GM, Bowden CL, Ghaemi SN, Lopez-J., Hirschfeld RM, Kapczinski F, Vieta E. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013 Nov;170(11):1249-62. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185. PMID: 24030475; PMCID: PMC4091043.
135. Busby, K.K., Sajatovic, M.: 2010 "Patient, Treatment, and Systems-Level Factors in Bipolar Disorder Nonadherence: A Summary of the Literature", **CNS Neuroscience & Therapeutics**, 16(5), 308-315.
136. Macneil, C.A., Hasty, M.K., Berk, M., Henry, L., Evans, M., Redlich, C., Daglas, R., McGorry, P.D., Conus, P.: 2011 "Psychological Needs of Adolescents in the Early Phase of Bipolar Disorder: Implications For Early Intervention", **Early Intervention in Psychiatry**, 5, 100- 107.
137. Post, R.M., Altshuler, L.L.: 2007 "Duygudurum Bozuklukları: İki Uçlu Bozukluğun Tedavisi", **Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry**, H.Aydın, A.Bozkurt (Ed.), 8. bs., Ankara: Güneş Kitabevi, s.1661-1707.
138. A. HARİRİ , G. ÖZER "Bipolar Duygulanım Bozukluklarında Döngülü Kavramı".*Düşünen Adam*; 2001, 14(1): 17-23
139. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Leukocyte Migration into Tissues and Innate & Immunity. In: Rebecca Grulow, editor. *Cellular and Molecular Immunology*. 7th ed. New York: Elsevier Saunders; 2011. pp. 545.
140. Altamura AC, Serati M, Albano A, et al. An epidemiologic and clinical overview of medical and psychopathological comorbidities in major psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261:489 – 508.
141. Magalhães PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, et al. Illness burden and medical & comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125:303 – 308.
142. Leboyer M, Soreca I, Scott J, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multisystem inflammatory disease? *J Affect Disord* 2012; 141:1–10. A systematic PubMed search of all English-language articles recently published with bipolar disorder.
143. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, et al. Peripheral biomarkers and illness & activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2011; 45:156–161.
144. Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, et al. Systemic toxicity in early-stage & mood disorders. *J Psychiatr Res* 2011; 45:1407–1409.
145. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying & neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:804– 817.

146. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, et al. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1078–1090.
147. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagan F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 2011; 333:1456–1458.
148. Tremblay M, Majewska AK. A role for microglia in synaptic plasticity. *Commun Integr Biol* 2011; 4:220–222.
149. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:1366–1371.
150. Stertz, L., Magalhães, P. V. S., & Kapczinski, F. (2013). Is bipolar disorder an inflammatory condition? the relevance of microglial activation. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 19–26. <https://doi.org/10.109>
151. Evers AK, Veeh J, McNeill R, et al. C-reactive protein concentration in bipolar disorder: association with genetic variants. *Int J Bipolar Disord.* 2019;7(1):26.
152. Millett CE, Perez-Rodriguez M, Shanahan M, et al. C-reactive protein is associated with cognitive performance in a large cohort of euthymic patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2019. In Press. DOI:10.1038/s41380-019-0591-1.
153. Giridharan VV, Sayana P, Pinjari OF, et al. Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2020;25(1):94–113.
154. Tatay-Manteiga A, Balanza-Martinez V, Bristot G, et al. Clinical staging and serum cytokines in bipolar patients during euthymia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;77:194–201.
155. Karabulut S, Tasdemir I, Akcan U, et al. [Inflammation and neurodegeneration in patients with early-stage and chronic bipolar disorder]. *Turk Psikiyatri Dergisi.* 2019;30(2):75–81.
156. Padmos RC, Hillegers MHJ, Knijff EM, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(4):395–407.
157. Lucas, S., Rothwell, N. J., & Gibson, R. M. (2009). The role of inflammation in CNS injury and disease. *British Journal of Pharmacology*, 147(S1). doi:10.1038/sj.bjp.0706400
158. Horrobin DF, Lieb J (1981) A biochemical basis for the actions of lithium on behavior and on immunity: relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system. *Med Hypotheses* 7: 891–905.
159. Streets, L., Magalhães, P. V. S., & Kapczinski, F. (2013). Is bipolar disorder an inflammatory condition? the relevance of microglial activation. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 19–26. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835aa4b4>
160. Carroll, M. C., & Isenman, D. E. (2012). Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity*, 37, 199.

161. Heesters, B. A., van der Poel, C. E., Das, A., & Carroll, M. C. (2016). Antigen presentation to B cells. *Trends in Immunology*, 37, 844.
162. Gonzalez, S. F., Degen, S. E., Pitcher, L. A., Woodruff, M., Heesters, B. A., & Carroll, M. C. (2011). Trafficking of B cell antigen in lymph nodes. *Annual Review of Immunology*, 29, 215.
163. Presumey, J., Bialas, A. R., & Carroll, M. C. (2017). Complement System in Neural Synapse Elimination in Development and Disease. In *Advances in Immunology* (1st ed., Vol. 135). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2017.06.004>
164. McDonald, C. R., Cahill, L. S., Ho, K. T., Yang, J., Kim, H., Silver, K. L., et al. (2015). Experimental Malaria in pregnancy induces neurocognitive injury in uninfected offspring via a C5a-C5a receptor dependent pathway. *PLoS Pathog.* 11:e1005140. doi: 10.1371/journal.ppat.1005140
165. Hammad, A., Westacott, L., and Zaben, M. (2018). The role of the complement system in traumatic brain injury: a review. *J. Neuroinflamm.* 15:24. doi: 10.1186/s12974-018-1066-z
166. Alawieh, A., Elvington, A., and Tomlinson, S. (2015). Complement in the homeostatic and ischemic brain. *Front. Immunol.* 6:417. doi: 10.3389/fimmu.2015.00417
167. Pedroni, S. M., Gonzalez, J. M., Wade, J., Jansen, M. A., Serio, A., Marshall, I., et al. (2014). Complement inhibition and statins prevent fetal brain cortical abnormalities in a mouse model of preterm birth. *Biochim. Biophys. Acta* 1842, 107–115. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.011
168. Stevens, B., Allen, N. J., Vazquez, L. E., Howell, G. R., Christopherson, K. S., Nouri, N., et al. (2007). The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*, 131, 1164.
169. Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., et al. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530, 177
170. Schafer, D. P., Lehrman, E. K., Kautzman, A. G., Koyama, R., Mardinly, A. R., Yamasaki, R., et al. (2012). Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*, 74, 691.
171. Stephan, A. H., Madison, D. V., Mateos, J. M., Fraser, D. A., Lovelett, E. A., Coutellier, L., et al. (2013). A dramatic increase of C1q protein in the CNS during normal aging. *The Journal of Neuroscience*, 33, 13460.
172. Reginia, A., Kucharska-Mazur, J., Jabłoński, M., Budkowska, M., Dołęgowska, B., Sagan, L., . . . Samochowiec, J. (2018). Assessment of Complement Cascade Components in Patients With Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9. doi:10.3389/fpsy.2018.00614
173. Carmona-Fontaine C, Theveneau E, Tzekou A, Tada M, Woods M, Page KM, et al. Complement Fragment C3a controls mutual cell attraction during collective cell migration. *Dev Cell* (2011) 21:1026–37. doi: 10.1016/j.devcel.2011.10.012
174. Fonseca, M. I., Chu, S. H., Hernandez, M. X., Fang, M. J., Modarresi, L., Selvan, P., et al. (2017). Cell-specific deletion of C1qa identifies microglia as the dominant source of C1q in mouse brain. *Journal of Neuroinflammation*, 14, 48.

175. Bialas, A. R., Presumey, J., Das, A., Van der Poel, C., Lapchak, P., Mesin, L., et al. (2017). Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus. *Nature*, 546, 539–543. <http://dx.doi.org/10.1038/nature22821>.
176. Lucas, S., Rothwell, N. J., & Gibson, R. M. (2009). The role of inflammation in CNS injury and disease. *British Journal of Pharmacology*, 147(S1). doi:10.1038/sj.bjp.0706400
177. Foldager, L., Köhler, O., Steffensen, R., Thiel, S., Kristensen, A. S., Jensenius, J. C., & Mors, O. (2014). Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system. *Journal of Affective Disorders*, 164, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.017>
178. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2011; **45**: 156–161.
179. Maes M, Delange J, Ranjan R et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: Modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res.* 1997; **66**: 1–11.
180. Wade AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Hum Psychopharmacol.* (2002) 17:175–9. doi: 10.1002/hup.390
181. Fontana A, Storck U, Angst J, Dubs R, Abegg A, Grob PJ. An immunological basis of schizophrenia and affective disorders? *Neuropsychobiology* (1980) 6:284–9.
182. Yang, X., Tao, H., Xiao, L., Li, C., Tang, Y., & Liu, Y. (2018). Increased Serum C3 and Decreased UA in Patients of Bipolar Disorder in Chinese Han Population. 9(August). <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00381>
183. Gasque, P., Dean, Y. D., McGreal, E. P., VanBeek, J., & Morgan, B. P. (2000). Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology*, 49(1-2), 171–186. doi:10.1016/s0162-3109(00)80302-1
184. Druart, M., & Le Magueresse, C. (2019). Emerging Roles of Complement in Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10(August), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00573>
185. Spivak, B., Radwan, M., Elimelech, D., Baruch, Y., Avidan, G., & Tyano, S. (1989). A study of the complement system in psychiatric patients. *Biological Psychiatry*, 26(6), 640–642. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(89\)90091-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90091-7)
186. Santos SL, Moura GC, Cereser KM, Gama CS, Kapczinski F. Increased serum levels of C3 and C4 in patients with schizophrenia compared to euthymic patients with bipolar disorder and healthy. *Rev. Bras. Psiquiatr.* (2012) 34:119– 20. doi: 10.1590/S1516-44462012000100022
187. Akkaya, C., Altin, M., Kora, K., Karamustafalıoğlu, N., Yaşan, A., Tomruk, N., & Kurt, E. (2012). Sociodemographic and clinical features of patients with bipolar I disorder in Turkey-HOME study. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 22(1), 31–42. <https://doi.org/10.5455/bcp.20111222061433>
188. Özerdem A, Tunca Z, Kaya N. The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic. *Journal of Affective Disorders*. 2001; 64: 27–34
189. Ünal A, Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan E. Bipolar bozukluğa eşlik eden eksen I ve eksen II tanıları. *Türkiyede Psikiyatri* 2007; 1: 18–25

- 190.Turhan N, Bipolar bozukluk: Kesitsel değerlendirme (Uzmanlık tezi). Adana: Ç.Ü Tıp Fakültesi. 2007
- 191.Karababa, İ. F., Çiçek, E., Çiçek, İ. E., Kayhan, F., & Aşkın, R. (2012). Bipolar-I Bozukluğu Olan Hastalarda Klinik Özellikler İle Hastalığın Seyri Arasındaki İlişki. Selçuk Tıp Dergisi, 28(1), 9–12.
- 192.Oral T. İki Uçlu Bozukluk. İstanbul: WPA Serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı. 2002: 441-503.
- 193.Oswald P, Souery D, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Wyckaert S ve ark. Current issues in Bipolar Disorder: A Critical Review. European Neuropsychopharmacology. 2007; 17: 687-95
- 194.Morgan, V. A, Mitchell, P.B, Jablensky, A.V. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. Bipolar Disord. 2005; 7: 326-37
- 195.Erten, E., Alpman, N., Ozdemir, A., & Fistikci, N. (2013). the Impact of Course and Episode Features of Bipolar Disorder on Caregiver Burden. Turkish Journal of Psychiatry, 25(2). <https://doi.org/10.5080/u7446>
- 196.Smoller JW, Finn CT (2003) Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. Am J Med Gen, 123: 48-58.
- 197.Erkiran M, Erdem K, Cüneyt E ve ark. (2003) Ergen ve erişkin başlangıçlı manide aile yüküklüğü: Karşılaştırmalı bir çalışma. Klinik Psikiyatri Dergisi, 6: 129-134.
- 198.Güçlü, O., Karaca, O., Yildirim, B., Özköse, M. M., & Erkiran, M. (2011). The relationship between insight and clinical features in bipolar disorder. Turk Psikiyatri Dergisi, 22(4), 230–238. <https://doi.org/10.5080/u6455>
- 199.Bilici M, Bipolar Türkiye Çalışması Araştırma Grubu. Ülkemizde bipolar bozukluğu olan hastalarda tedavi yaklaşımlarının ve hasta özelliklerinin değerlendirilmesi. 14. Bahar Sempozyumu, 2010; SB-16: 111.
- 200.Azorin JM, Akiskal H, Hantouche E. The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania: validation in a French National Study of 1090 patients. J Affect Disord 2006; 96:215-223.
- 201.Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press; 1990.
- 202.Özyıldırım I, Çakır S, Yazıcı O. Impact of psychotic features on morbidity and course of illness in patients with bipolar disorder. Eur Psychiatry 2010; 25:47-51.
- 203.Lohoff FW, Berrettini WH. “Genetics of Bipolar Disorder,” In: Yatham LM, Maj M editor. *Bipolar Disorder Clinical and Neurobiological Foundations*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. (2010). p. 110–24.
- 204.Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C, et al. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. (2015) 40:250–8. doi: 10.1503/jpn. 140183
- 205.Singh V, Bowden CL. (Beşkardeş AF, Özdemir S, Doksat MK, tercüme edenler). Bipolar bozukluk karma dönemlerinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler. Yeni Symposium 2006; 44: 23–34.

206. Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Cremaschi L, Altamura AC. Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: comparison with physiological brain development and aging. *Psychiatr Danub.* (2017) 29:24–27.
207. Mantovani S, Gordon R, Macmaw JK, Pfluger CM, Henderson RD, Noakes PG, et al. Elevation of the terminal complement activation products C5a and C5b-9 in ALS patient blood. *J Neuroimmunol.* (2014) 276:213–8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.09.005
208. Lettierio B, Andersen AJ, Hunter AC, Moghimi SM. Complement system and the brain: selected pathologies and avenues toward engineering of neurological nanomedicines. *J Control Rel.* (2012) 161:283–9. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.10.036.
209. Wu F, Zou Q, Ding X, Shi D, Zhu X, Hu W, et al. Complement component C3a plays a critical role in endothelial activation and leukocyte recruitment into the brain. *J Neuroinflamm.* (2016) 13:23. doi: 10.1186/s12974-016-0485-y
210. Tsai MC, Huang TL. Decreased S100B serum levels after treatment in bipolar patients in a manic phase. *Compr Psychiatry* (2017) 74:27–34. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.
211. Shakibaei F, Alikhani M, Mahaki B, Sichani NK, Tabatabaei HD. The evaluation of mood condition among depressed adolescent students in Isfahan after 6 years. *Adv Biomed Res* 2016; 30;5:94.
212. Morgan, B.P., Gasque, P., 1996. Expression of complement in the brain: role in health and disease. *Immunology Today* 17, 461-466.
213. Morgan, B.P., Gasque, P., 1997. Extrahepatic complement biosynthesis: where, when and why? *Clinical and Experimental Immunology* 107, 1-7.
214. Morgan, B.P., Gasque, P. et al., 1997. The role of complement in disorders of the nervous system. *Immunopharmacology* 38, 43-50.
215. Yasojima, K., Schwab, C. et al., 1999b. Up-regulated production and activation of the complement system in Alzheimer's disease brain. *American Journal of Pathology* 154, 927-936.
216. Yasuhara, O., Aimi, Y. et al., 1994. Expression of the complement membrane attack complex and its inhibitors in Pick disease brain. *Brain Research* 652, 346-349.
217. Singhrao, S.K., Neal, J.W. et al., 1999a. Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington's disease. *Experimental Neurology* 159, 362-376.
218. Giridharan VV, Sayana P, Pinjari OF, et al. Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2020;25(1):94–113.
219. Padmos RC, Hillegers MHJ, Knijff EM, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65(4): 395-407.
220. Schur PH, Austen KF (1968): Complement in human disease. *Annu Rev Med* 19: 1-24.
221. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421.
222. Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., et al. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460, 744.

223. Escudero-Esparza, A., Kalchishkova, N., Kurbasic, E., Jiang, W. G., & Blom, A. M. (2013). The novel complement inhibitor human CUB and Sushi multiple domains 1 (CSMD1) protein promotes factor I-mediated degradation of C4b and C3b and inhibits the membrane attack complex assembly. *The FASEB Journal*, 27, 5083.
224. Steen, V. M., Nepal, C., Ersland, K. M., Holdhus, R., Nævdal, M., Ratvik, S. M., et al. (2013). Neuropsychological deficits in mice depleted of the schizophrenia susceptibility gene CSMD1. *PloS One*, 8, e79501.
225. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* (2009) 460(7256):748–52. doi: 10.1038/nature08185.
226. Mayilyan, K. R., Weinberger, D. R., & Sim, R. B. (2008). The complement system in schizophrenia. *Drug News and Perspectives*, 21(4), 200–210. <https://doi.org/10.1358/dnp.2008.21.4.1213349>
227. Corvin A, O'Mahony E, O'Regan M, et al. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179:35–38.
228. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1433–1441
229. Sachs, G. (2006). The Relationship Between Smoking and Suicidal Behavior, Comorbidity, and Course of Illness in Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*.
230. Robbins RA, Nelson KJ, Gossman GL, Koyama S, Rennard SI. Complement activation by cigarette smoke. *Am J Physiol* 1991;260(4 Pt 1):L254–9.
231. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, et al. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1107–1115.
232. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006; 90(2-3): 263-267.
233. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013; 144(1-2): 16-27.
234. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 104(1-3): 91-95.
235. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31.
236. Ashref, L. (2019). The Influence of Complement Cascade on The Ups and Downs of Bipolar Disorder.
237. Heitzeneder, S., Seidel, M., Förster-Waldl, E., Heitger, A., 2012. Mannan-binding lectin deficiency – good news, bad news, doesn't matter. *Clin. Immunol.* 143 (1), 22–38.
238. Krishnadas, R., Cavanagh, J., 2012. Depression: an inflammatory illness? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83 (5), 495–502.

239. Ratajczak, M. Z., Mack, A., Bujko, K., Domingues, A., Pedziwiatr, D., Kucia, M., Ratajczak, J., Ulrich, H., Kucharska-Mazur, J., & Samochowiec, J. (2019). ATP-Nlrp3 Inflammasome-Complement Cascade Axis in Sterile Brain Inflammation in Psychiatric Patients and its Impact on Stem Cell Trafficking. In *Stem Cell Reviews and Reports* (Vol. 15, Issue 4, pp. 497–505). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09888-1>



EKLER

EK 1 - Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu

Sayın Katılımcımız; Bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Çalışmayı reddetme ve çalışmanın herhangi bir yerinde ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu durum herhangi bir cezai duruma veya tedaviniz için herhangi bir olumsuzluğa yol açmayacaktır. Çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastaların klinik özelliklerine bakılması amaçlanmaktadır. Çalışmaya katılmanız halinde hastalar için araştırmacı tarafından Sosyodemografik Veri Toplama Formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ) uygulanacaktır. Çalışmamız etik kuruldan izin alınarak gerçekleştirilmektedir. Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra çalışmaya başlanacaktır.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Yapılan görüşme, anket ve kan sonuçlarınız gizli tutulacak, hiçbir şekilde isminiz belirtilerek açıklanmayacaktır. Araştırma için sizden ücret talep edilmeyecek ve sosyal güvencenizden faydalanılmayacaktır. Araştırmanın herhangi bir sürecinde çalışmadan vazgeçme hakkına sahip olacaksınız. Çalışma Dr. Esmâ UĞURLU ve Doç. Dr. Oya GÜÇLÜ tarafından yürütülecektir.

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılacak çalışma konusunda tarafıma yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacağı ve bu süreçte kişisel bilgilerimin gizli tutulacağı konusunda yeterli bilgi ve güven verildi. Araştırmanın herhangi bir evresinde neden göstermeden araştırmadan ayrılabilirim. Çalışmaya istemezsem katılmayabileceğim ve bu durumda tedavimin aksamayacağı konusunda tarafıma güvence verildi. Çalışma süresince oluşabilecek sorularımın cevaplandırılması ve/veya sorunların çözümü için ulaşabileceğim kişiler hakkında

bilgilendirildim. Çalışmada yapılacak harcamalar konusunda sorumluluk almayacağım ve tarafıma ödeme yapılmayacağı bilgisi verildi.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana sözlü ve yazılı açıklamalar yapıldı. Bu çalışmaya katılımcı olarak katılmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Gönüllünün
bulunanlar için veli veya vasinin**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve imza:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-Soyadı:

Adresi:

Görevi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş
görevlisinin/görüşme tanığının**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

EK 2 - Sosyodemografik Veri Formu:

1.Ad ,Soyadı : Tel:

2.Yaşınız:

3. Boy:

4. Kg :

5.Cinsiyet:

a) Erkek b) Kadın

6.Medeni Durumunuz

a) evli b) bekar. c) boşanmış d) eşinden ayrı yaşıyor

7.Evinizde kimlerle yaşamaktasınız?

a)yalnız b) sadece eşinizle. c) eş ve çocuklar d) anne ve baba
e)diğer.....

8.Eğitim düzeyiniz?

a) hiç okula gitmemiş b) ilkokul c) ortaokul d) lise
e) yüksekokul veya üniversite f) diğer..

9.Sahip olduğunuz çocuk sayısı;

10. Sigara kullanıyor musunuz?

a) evet- günde kaç adet..... ne kadar süredir?..... b) hayır

11. Alkol kullanıyor musunuz?

a) hiç b) nadiren c) haftada 2-3 kez d) hergün

Günlük miktarı?..... süre.....

12. Madde kullanıyor musunuz?

a) hiç b) nadiren c) haftada 2-3 kez d) hergün

Maddenin türü..... günlük miktarı?..... süre.....

13.Şu an yaşadığınız yer?

a) köy b) ilçe c) şehir d) diğer.....belirtiniz

14.Yapmakta olduğunuz bir işiniz var mı?

a) evet.....b) hayır (yanıtınız hayır ise 16. Soruya geçiniz)

15.Meslekte çalıştığınız süre nedir?

a) 1 yıldan az. b) 1-5 yıl arası. c) 5-10 yıl d) 11 yıl ve üzeri

16. Aylık gelir durumunuz nedir?

a) asgari ücret ve altında b) asgari ücret-2500 tl arasında c) 2500 tl üzerinde

17.Başka bir kronik fiziksel bir hastalığınız var mı?

a) evet ise lütfen belirtiniz.....

b) hayır

.....

18. Hastalığınız kaç yaşında iken başladı?.....

19.Hastalığınız hangi dönemle başladı?

a) manik b) depresif c) mikst

20. Ne kadar süredir bu tanı ile takip ediliyorsunuz

a) 1 yıldan az b) 1-5 yıl arası c) 5-10 yıl d)11 yıl ve üzeri

21. Ruhsal hastalığınız nedeni ile hastane yatışınız oldu mu?

a) evet

b) hayır (yanıt hayır ise 23. Soruya geçiniz)

22. Kaç kez hastane yatışınız yapıldı?

a) 1 kez. b) 1-5 kez c) 5-10 kez d.)11 kez ve üzeri

23.EKT tedavisi aldınız mı?

a) evet.

b) hayır (yanıt hayır ise 26. Soruya geçiniz)

24. Kaç kür EKT tedavisi aldınız?.....

25.Kaç kez depresif dönem geçirdiniz?.....

26.Kaç kez manik dönem geçirdiniz?.....

27.Hastalığın ortalama aktif dönemi (hafta).....

28.Hastalığın ortalama iyilik dönemi (ay).....

29.Hastalığınızın hangi dönemlerinde hastane yatışınız oldu?

a)manik..... b) depresif..... c)mikst.....

30.Ataklarınızda şüphecilik, alınganlık gibi belirtileriniz olur mu?

a) evet. b) hayır

31. Ailenizde bu tanı ile takip edilen başka biri var mı?

a) hayır. b) evet (yakınlığı.....)

EK 3 - Sosyodemografik Veri Formu (Sağlıklı Gönüllüler İçin)

Tarih:

Adı Soyadı:

Telefon No:

Doğum Tarihi:

Cinsiyet:

Kadın :

Erkek:

Eğitim düzeyi :

Okuma-yazma yok:

Okur-yazar:

İlkokul:

Ortaokul:

Lise:

Yüksekokul:

Üniversite:

Medeni durum:

Evli:

Bekar:

Eşi ölmüş:

Boşanmış:

Meslek:

Çalışma durumu:

Öğrenci:

Çalışıyor:

İşsiz:

Emekli:

Malulen

Emekli:

Gelir Düzeyi:

≤ 1000 TL:

1000-2000 TL:

≥ 2000 TL:

Sosyal Güvence:

Yok:

Var:

Kiminle yaşıyor:

Yalnız:

Eşi:

Çocukları:

Eşi ve çocukları:

Anne-babası:

Kardeşleri:

Kurum:

Diğer:

Askerlik Durumu: Askerlik yaptı mı? → Evet: Hayır:

Sigara Kullanımı(adet/gün):

Alkol Kullanımı: Var: (Sıklık: , Miktar: standart içki/gün)

Yok:

PAM kullanımı: Var: (Sıklık: ,Miktar:)

Yok:

Ağır Kafa Travması: Var: Yok:

Suicid Girişimi: Var : (Zamanı: ,Yöntemi:)

Yok:

Boy:

Kilo:

VKİ:

Psikiyatrik Soygeçmiş: Var: (Tanı:)

Yok:

GTD:

Son 1 ayda geçirilmiş inflamatuvar hastalık öyküsü: Var: Yok:

Aktif olarak anti-inflamatuvar grubu ve/veya immun supresan grubu ilaç kullanımı:

Var:

Yok:

EK 4 - Pozitif Ve Negatif Sendrom Ölçeği (Panss):

Pozitif Belirtiler Ölçeği (P):

P1. SANRILAR:

Temeli olmayan, gerçektışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiğı düşüncelerin içeriğı ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Billurlaşmamış, müphem ve kuvvetle bağlanılmamış bir veya iki sanrı vardır. Sanrılar düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı etkilemez.

4 ORTA: Zayıf yapılanmış, sabit olmayan, çok sayıda ve biçim değiştiren sanrılar vardır **veya** birkaç tane tam oluşmuş ve düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı arasına etkileyen sanrılar vardır.

5 ORTA/AĞIR: Kuvvetle bağlanılmış, çok sayıda sanrı vardır ve arasına düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranışı etkilemektedir.

6 AĞIR: Billurlaşmış, muhtemelen iyi düzenlenmiş, kuvvetle inanılmış ve düşünmeyi, sosyal ilişkileri ve davranışı açıkça etkileyen sanrılar kümesi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Çok iyi düzenlenmiş **veya** çok sayıda olan ve hastanın yaşamını önemli derecede etkileyen sanrılar kümesi vardır. Bu durum, hasta veya yakınlarının güvenliğini de etkileyebilecek düzeyde, sorumsuz ve uygunsuz davranışlara sıklıkla neden olabilmektedir.

P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör:çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce çevresel, teğetsel veya mantık dışıdır. Düşünceleri hedefe yönlendirmede bir miktar güçlük vardır ve baskı altında çağrışımlarda kopukluk gözlenebilir.

4 ORTA: Konuşmalar kısa ve iyi yapılanmış olduğunda düşünceler toparlanabilmektedir, ancak daha karmaşık konuşmalar olduğunda veya hafif baskı altında çağrışımlarda gevşeme, konudan uzaklaşma olabilmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Baskı altında olunmadığında bile sıklıkla konu dışı konuşma, konular arasındaki ilişkileri kuramama veya çağrışımlarda kopukluk ile kendini gösteren biçimde düşünce toparlamada güçlük vardır.

6 AĞIR: Düşünmede, sürekli olarak belirgin derecede konu dışına çıkma ve düşünce sürecinde bozulmaya yol açacak şekilde, ciddi ölçüde sapma ve tutarsızlık vardır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünceler hastanın anlaşılabilir olmasına yol açacak düzeyde bozulmuştur. Çağrışımlardaki belirgin kopukluk hiçbir şekilde iletişim kurulamamasına neden olmaktadır (ör: kelime salatası veya mutizm).

P3. VARSANILAR:

Dış uyaranlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanısıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir veya iki tane açık ancak sık olmayan varsanı vardır **veya** düşünce veya davranışta bozulmaya neden olmayan birkaç tane müphem, anormal algı sözkonusudur.

4 ORTA: Varsanılar sürekli olmamakla beraber sıklıkla vardır, ancak hastanın düşünme ve davranışları çok hafif düzeyde etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Varsanılar sıktır ve değişik varsanılar (işitme, görme, koku vb.) birarada olabilir. Bu varsanılar düşünceyi bozmakta ve/veya davranışı etkilemektedir. Hasta bu yaşantıları sanrılarla yorumlayabilir, bunlara duygusal ve bazen de sözel olarak yanıt verebilir.

6 AĞIR: Varsanılar hemen hemen sürekli, düşünce ve davranışta belirgin bozulma yapacak düzeydedir. Hasta bunları gerçek algılar olarak değerlendirmektedir ve bu algılara verdiği duygusal ve sözel yanıtların sık olması hastanın işlevselliğini bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın zihni tamamen düşünce ve davranışlara hakim olan varsanılarla meşguldür. Varsanılara değiştirilemeyen sanrılı yorumlar eşlik etmekte ve varsanılara boyun eğerek uyma şeklinde sözel ve davranışsal tepkiler görülebilmektedir.

P4. TAŞKINLIK:

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişimler (oynaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Görüşme boyunca hafif ajitasyon, artmış uyanıklılık veya hafif düzeyde çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artış göstermeye meyillidir, ancak belirgin taşkınlık nöbetleri veya duygudurum oynaklığı yoktur. Konuşma hafif basınçlı olabilir.

4 ORTA: Görüşme boyunca ajitasyon veya aşırı uyarılmışlık belirgindir ve konuşmayı, genel hareket halini etkilemektedir **veya** seyrek olarak ani taşkınlık patlamaları oluşmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Hastada heran birkaç dakikadan fazla yerinde oturmasına engel olacak düzeyde belirgin aşırı hareketlilik **veya** sıkça olan hareketlilik patlamaları vardır.

6 AĞIR: Görüşmede dikkati bozan ve yeme, uyuma gibi kişisel işlevleri belli bir derecede etkileyen belirgin düzeyde taşkınlık gözlenmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin düzeyde taşkınlık, yeme ve uyumayı ciddi ölçüde etkilemekte ve kişiler arası ilişki kurmayı imkansız hale getirmektedir. Konuşmada ve beden hareketlerindeki hızlanma hastanın anlaşılabilir olmasına ve bitkin hale düşmesine neden olmaktadır.

P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI:

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçekdışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Belirgin büyüklük sanrıları olmamakla birlikte hafif kabarma veya kendini övme vardır.

4 ORTA: Gerçek dışı ve kesin bir biçimde kendini diğer insanlardan üstün hissetmektedir. Özel bir konuma veya özel yeteneklere sahip olma biçiminde tam oluşmamış sanrılar olsa da bunlar doğrultusunda davranılmamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Özel yeteneklere, konuma veya güce sahip olmayla ilgili belirgin sanrılar belirtilmekte ve tutumu etkilemektedir, ancak davranışı etkilememektedir.

6 AĞIR: Bir özellikten daha fazlasını kapsayan (servet, bilgi, ün vb.) alanlarla ilgili belirgin üstünlük sanrıları belirtilmekte ve ilişkileri etkilemekte, bunlar doğrultusunda davranılabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Acayip özellikler gösterebilen, üstün yetenek, bilgi, ün, güç ve/veya ahlaki değerlerle ilgili çok sayıda sanrılar düşünmeye, ilişkilere ve davranışa hakim durumdadır.

P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME:

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçekdışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Savunucu veya açıkça güvensiz bir tutum içindedir, ancak düşünceleri, ilişkileri ve davranışları çok az etkilenmektedir.

4 ORTA: Güvensizlik belirgindir ve görüşmeyi ve/veya davranışı etkilemektedir, ancak kötülük görme sanrıları yoktur **veya** tam oluşmamış kötülük görme sanrıları bulunabilir, ancak bunlar hastanın tavrını veya kişilerarası ilişkilerini etkilememektedir.

5 ORTA /AĞIR: Hasta kişilerarası ilişkilerini ciddi ölçüde bozacak düzeyde belirgin güvensizlik göstermektedir **veya** kişilerarası ilişkiler ve davranışı sınırlı ölçüde etkileyen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

6 AĞIR: İyi düzenlenmiş sayılabilen ve kişilerarası ilişkileri ciddi düzeyde etkileyebilen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bir seri iyi düzenlenmiş kötülük görme sanrıları örgüsü hastanın düşünmesine, sosyal ilişkilerine ve davranışına hakimdir.

P7. DÜŞMANCA TUTUM:

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadeleridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: İğneleyici konuşma, saygısızlık gösterme, düşmanca ifadeler ve arasıra olan sinirlilik gibi öfke ifadeleri doğrudan değildir **veya** sınırlıdır.

4 ORTA: Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir düşmanca tutum içindedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta oldukça kolay kızar ve zaman zaman tehdit edici veya küfürlü konuşmaları olmaktadır.

6 AĞIR: İşbirliği kuramaması ve küfürlü konuşması **veya** sözel tehditleri görüşmeyi ve toplum ilişkilerini ciddi ölçüde etkilemektedir. Hasta hırçın veya tahrip edici olabilir ancak diğer insanlara karşı fiziksel güç kullanmaz.

7 ÇOK AĞIR: Şiddetli öfke nedeniyle işbirliği kuramamakta ve dolayısıyla ilişkileri engellenmekte **veya** diğer insanlara fiziksel güç kullanarak saldırması söz konusu olmaktadır.

PANSS-P SKORU:

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:

Duygusal yanıtta azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Yüz ifadesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerindeki değişiklikler tutuktur, zorlamalıdır, yapmadır veya iyi ayarlanamaz.

4 ORTA: Yüz ifadesindeki ve az sayıdaki el kol hareketindeki azalma donuk bir görünüme neden olmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Nadiren yüz ifadesinin değişmesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinin azalması ile duygulanım genelde “künttür”.

6 AĞIR: Çoğu zaman belirgin küntlük ve duygularda azalma görülmektedir. Taşkınlık, öfke ve uygunsuz, kontrol edilemeyen gülme şeklinde ayarsız, aşırı duygulanım ifadeleri olabilir.

7 ÇOK AĞIR: Yüz ifadesinde değişim ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketleri hiç yoktur. Hasta sürekli boş veya “heykel gibi” bir ifade içindedir.

N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME:

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genelde bir işe kalkışmaya hevesi yoktur ve arasıra çevredeki olaylara karşı ilgi azlığı gösterebilir.

4 ORTA: Hasta genelde çevresinden ve bu çevrenin getirdiği güçlüklerden duygusal olarak uzaklaşmıştır, ancak yüreklendirilirse ilişki kurar.

5 ORTA/AĞIR: Hasta katılımını sağlamak için harcanan tüm çabalara rağmen çevresindeki kişiler ve olaylardan duygusal olarak uzaklaşmıştır. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız gözükmemektedir, ancak kısa süre için de olsa iletişim kurabilmekte ve bazen yardım gerekse de kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.

6 AĞIR: Belirgin ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama hastanın diğer insanlarla konuşmasını sınırlamaktadır ve aynı zamanda ancak gözetim altında yapabildiği kişisel işlevlerini sıkça ihmal etmesine neden olmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Ağır ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama nedeniyle hasta hemen hemen tamamıyla içe kapanmıştır, ilişki kuramamaktadır ve kişisel ihtiyaçlarını ihmal etmektedir.

N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyile yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma tutuk, zorlamalı ve yapay bir tondadır. Duygusal derinliği olmayabilir **veya** kişisel olmayan, entellektüel bir tarzda sürmeye meyilli olabilir.

4 ORTA: Hasta tipik olarak kişiler arası ilişkilerde belirgin mesafelidir. Sorulara mekanik olarak cevap verip sıkılmış gibi veya ilgisiz davranabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın ilgisizliği belirgindir ve bu durum görüşmenin verimliliğini açıkça bozmaktadır. Hasta göz göze gelmekten kaçınabilir.

6 AĞIR: Hastanın kayıtsız, mesafeli tavrı oldukça belirgindir. Yanıtları baştan savmadır ve ilgisine dair sözel olmayan göstergeler çok azdır. Göz göze gelmekten sıklıkla kaçınır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta görüşmeciye karşı tamamen ilgisizdir. Tamamen kayıtsızdır ve görüşme boyunca sözel ve sözel olmayan etkileşimlerden sürekli kaçınır.

N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sosyal aktivitelere arasıra ilgi göstermekle beraber girişimi azdır. Genellikle ilk adımı başkaları attığında ilişki kurmaktadır.

4 ORTA: Çoğu sosyal aktiviteye pasif olarak katılmaktadır, ancak ilgisiz ve mekanik bir tavır sözkonusudur. Arka planda kalmaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Hiçbir ilgi ve girişim göstermeden aktivitelerin çok azına pasif olarak katılmaktadır.

6 AĞIR: Sosyal aktivitelere nadiren katılır, arasıra kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder, kayıtsız olmaya ve kendibaşına kalmaya meyillidir. Kendiliğinden gelişen sosyal ilişkileri çok azdır.

7 ÇOK AĞIR: Tamamen kayıtsızdır, yalnızdır ve kendini ihmal etmektedir

N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve ve problem çözmeye yönelik işlerde benmerkezcil ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçlüttür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Daha zor atasözlerine harfiharfine veya kişisel açıklamalar getirmeye meyillidir ve açıkça soyut veya birbirleriyle uzaktan ilişkili kavramları anlamakta güçlük çekmektedir.

4 ORTA: Genellikle somut düşünce tarzını kullanmaktadır. Çoğu atasözleri ve bazı kategorileri anlamada güçlüğü vardır. Düşünce bahsi geçen nesnelerin işlevsel yönlerine ve en göze çarpan özelliklerine kaymaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Çoğu atasözlerinde ve kategorilerde zorlanmasına yol açacak şekilde somut tarzda düşünmektedir.

6 AĞIR: Hiçbir atasözünün veya mecazi ifadenin soyut anlamını kavrayamamaktadır ve bahsi geçen nesneleri en basit benzerliklere göre sınıflandırmaktadır. Düşünce ya anlamsızdır ya da bahsi geçen nesnelerin işlevsel yönlerine, en göze çarpan özelliklerine ve bunlarla ilgili alışılmamış yorumlamalara takılıp kalmıştır.

7 ÇOK AĞIR: Sadece somut tarzda düşünebilmektedir. Hiçbir atasözünü, mecaz veya teşbihi ve basit kategorileri kavrayamamaktadır. En göze çarpan ve işlevsel özellikleri bile sınıflandıramamaktadır. Bu derecelendirme belirgin bilişsel bozukluk nedeniyle muayene yapan kişiyle hiçbir ilişkiye giremeyen hastalar için de yapılabilir.

N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyrederek. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşmaya çok az isteği vardır. Hastanın yanıtları doğrudan ve soruya yanıt tarzında, kısa ve sade olmaya meyillidir.

4 ORTA: Konuşmada serbest akış yoktur ve konuşma düzgün değildir veya duraksamalıdır. Yeterli yanıtların alınabilmesi ve konuşmanın devam edebilmesi için sıkça yönlendirici sorular gerekmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin sorularına bir veya iki kısa cümle ile yanıt verir. Kendiliğinden ve açık bir biçimde konuşmada belirgin eksiklik vardır.

6 AĞIR: Konuşmayı kısaltmak veya konuşmaktan kaçınmak isteğiyle hastanın yanıtları birkaç kelime veya cümle ile sınırlanmaktadır (ör: “bilmiyorum”, “söylemeye izinli değilim”). Bu nedenle karşılıklı konuşma ciddi biçimde bozulmaktadır ve görüşme ilerlemez.

7 ÇOK AĞIR: Sözel iletişim tektük kelimelerle sınırlıdır ve karşılıklı konuşma imkansızlaşmaktadır.

N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME:

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sıkı düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Tavırlar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları gözönüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.

4 ORTA: Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.

6 AĞIR: Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları konuşmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

PANSS-N SKORU:

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):

G1. BEDENSEL KAYGI:

Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrılara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta olmadığına ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.

4 ORTA: Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır **veya** hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.

6 AĞIR: Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanımı tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hakim olan çok sayıda ve sık somatik sanrılar **veya** birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

G2. ANKSİYETE:

Şimdiki durum veya gelecekle ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.

4 ORTA: Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.

6 AĞIR: Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregelen ve öznel bir korku hissi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan **veya** gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

G3. SUÇLULUK DUYGULARI:

Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.

4 ORTA: Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı hak etme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çökkün duygudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılamaz.

6 AĞIR: Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın yaşamı değişmesi mümkün olmayan suçluluk sanrılarının etkisi altındadır ve bu nedenle hasta hapse atılma, işkence veya ölüm gibi ağır cezalar hakettiğini düşünmektedir. Ek olarak intihar düşünceleri veya başkalarının sorunlarını kendisinin geçmiş hatalarına bağladığı görülebilir.

G4. GERGINLİK:

Vücutun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kaygıyla bekleyişin göstergeleri olarak hafif rijidite, arasıra olan yerinde duramama hali, pozisyon değiştirme veya ellerde ince tremor gibi vücut duruşu ve hareketleri görülmektedir.

4 ORTA: Kıpır kıpır olma, ellerde belirgin titreme, aşırı terleme veya heyecanlı tavırlar gibi çeşitli belirtilerle sinirli bir görünüm ortaya çıkmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Heyecan nedeniyle titreme, belirgin terleme ve huzursuzluk gibi çok sayıda belirtiler belirgin gerginliğe işaret etmektedir, ancak görüşmedeki davranışlar önemli ölçüde etkilenmemiştir.

6 AĞIR: Kişiler arası ilişkileri bozacak düzeyde belirgin gerginlik vardır. Hasta uzun süre bir yerde oturamayacak derecede huzursuz olabilir veya hızla soluk alıp verebilir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin gerginliğin göstergesi olarak hızla ve huzursuzca ileri geri yürüme ve bir dakikadan fazla yerinde oturamama gibi panik belirtileri veya hareketlerde hızlanma gözlenir ve bu nedenle konuşma sürdürülemez.

G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:

Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görünümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hareketlerde hafif derecede bir gariplik **veya** vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.

4 ORTA: Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir **veya** kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.

5 ORTA/AĞIR: Arasına acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir **veya** uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.

6 AĞIR: Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı **veya** uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.

7 ÇOK AĞIR: Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler **veya** doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

G6. DEPRESYON:

Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çökkün duygudurumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavır ve davranışlardaki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.

4 ORTA: Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak çökkün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.

5 ORTA/AĞIR: Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çökkün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.

6. AĞIR: Sürekli ağır elem, arasıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çökkün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamayla ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.

7. ÇOK AĞIR: Çökkün duygudurum birçok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanrılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

G7. MOTOR YAVAŞLAMA:

Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyaranlara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılabileceği üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.

4 ORTA: Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi, konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.

5 ORTA/AĞIR: Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır veya toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.

6 AĞIR: Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyaranlara yanıt vermemektedir.

G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA:

Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dahil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimliliği, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.

4 ORTA: Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere arasıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alınabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından “toplum dışı” veya “ciddi bir davranış sorunu olan kimse” şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi işbirliği kurulamadığının göstergeleridir.

6 AĞIR: Hasta işbirliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir

7 ÇOK AĞIR: Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı, kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:

Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıkdışı ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır **veya** herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.

4 ORTA: Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayıptır.

5 ORTA /AĞIR: Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) **veya** tamamen anlamsız bazı (ör: yüzlerce çocuğa sahip olduğu, dış dolgusu aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.

6 AĞIR: Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler **veya** belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

G 10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:

Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır.

Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olduğunu bilse de günü bir sonraki günle karıştırmaktadır veya tarihi iki günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. İlgi alanında, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.

4 ORTA: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada önemli ölçüde bozukluk vardır. Hasta nerede olduğuna dair müphem bir fikre sahiptir veya çevresindeki çoğu insanı tanıyamamaktadır. Yılı doğru veya doğruya yakın olarak bilse de içinde bulunulan ayı, haftanın gününü veya mevsimi bilmemektedir.

6 AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada belirgin bozukluk vardır. Örneğin hastanın nerede olduğuna dair hiçbir fikri yoktur; tarihi bir yıldan fazla olmak üzere karıştırmaktadır; şu andaki yaşamında sadece bir veya iki kişinin ismini bilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın kişilere, yere ve zamana ait yönelimi tamamen bozulmuştur. Bulunduğu yer, içinde bulunduğu yıl ve hatta ebeveynleri, eşi, arkadaşları ve kendi terapisti gibi en çok tanıdığı insanları bile bariz olarak karıştırmakta veya bilememektedir.

G 11. DİKKAT AZALMASI:

Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum

üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyarın üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Arasına dikkatte dağılmaya meyil veya görüşmenin sonuna doğru dikkatin dağılması şeklinde görülebilen dikkati toplama sorunu vardır.

4 ORTA: Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk nedeniyle konuşma etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Dikkati toplayamama, dikkatte kolayca dağılma ve dikkati yeni konulara odaklama zorluğu nedeniyle konuşma ciddi olarak engellenmektedir.

6 AĞIR: İç ve dış uyarınların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Dikkat o kadar bozulmuştur ki hastanın kısa bir süre konuşması bile mümkün değildir.

G 12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:

Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksikliklerdir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma şeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Psikiyatrik bir bozukluğu olduğunu kabul eder, ancak ciddiyetini, tedavinin gerekçelerini **veya** hastalığın tekrarlamaması için önlem alması gerektiğini hafife almaktadır. Geleceğe yönelik tasarlamada bozukluk vardır.

4 ORTA: Hasta hastalığını tamamen değil, yüzeysel olarak kabul etmektedir. Hastalığın farkında olma durumu değişebilmektedir **veya** varolan sanrılar, düşünce

dağınıklığı, şüphecilik ve kendini toplumdan çekme gibi belirtilerin çok az farkında olmaktadır. Hasta tedaviye olan ihtiyacının anksiyete, gerginlik, uyku bozukluğu gibi daha geri plandaki belirtiler için olduğunu düşünmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Psikiyatrik rahatsızlığının geçmişte olduğunu, ancak şu anda hasta olmadığını düşünmektedir. Üstüne gidilirse, yanlış yorumlamalar veya sanrısız düşünce ile açıklamaya meyilli olduğu ilgisiz veya önemsiz bazı belirtilerin varlığını kabul edebilir. Psikiyatrik tedaviye ihtiyacı olduğunu farkında değildir.

6 AĞIR: Hasta geçmişte bir psikiyatrik rahatsızlığı olduğunu kabul etmez. Geçmişte veya şu anda herhangi bir psikiyatrik belirtinin var olduğunu kabul etmez; uyum göstermesine rağmen tedavi ve hastaneye yatma ihtiyacını olduğunu da yadsır.

7 ÇOK AĞIR: Geçmişte veya şu andaki psikiyatrik hastalık varlığını yadsır. Hastaneye yatışını ve tedavisini sanrılı biçimde yorumlar (ör: geçmişteki kötülüklerin cezası, işkencecilerin zulmü gibi) ve bu nedenle terapistlere, ilaç tedavisine ve tedavinin diğer yönlerine uymayı reddeder.

G 13. İRADE BOZUKLUĞU:

Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşünce içeriği ve davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma ve düşünmedeki hafif derecedeki kararsızlık sözel ve bilişsel süreçleri biraz engelleyebilir.

4 ORTA: Hasta genellikle ikilemedir ve karar vermede belirgin güçlük çekmektedir. Düşüncedeki gelgitler nedeniyle konuşma etkilenmektedir ve sonuç olarak sözel ve bilişsel işlevsellik açıkça bozulmuştur.

5 ORTA/AĞIR: İrade güçlüğü hem düşünce hem davranışı etkilemektedir. Hasta toplumsal ve hareketle ilgili aktivitelerin başlatılması ve sürdürülmesini bozacak ve konuşmada duraklamaya da neden olabilecek düzeyde belirgin kararsızlık gösterir.

6 AĞIR: Irade güçlüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.

7 ÇOK AĞIR: Iradedeki tama yakın yetersizlik nedeniyle hareketler ve konuşma belirgin olarak engellenir ve bu durum tam hareketsizlik ve/veya mutizme yol açar.

G 14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:

Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanmamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta zorlanmayla yüzyüze kaldığında veya doyumunu engellendiğinde kolay öfkelenmeye ve hayal kırıklığına uğramaya meyillidir, ancak dürtü doğrultusunda hareket etmez.

4 ORTA: Çok hafif kışkırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredebilmektedir. Arasına tehditkâr, tahripkâr olabilir **veya** dövüşle karşıkarşıya kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta tekrarlayıcı biçimde dürtüsel olarak küfürlü konuşabilir, eşyalara zarar verebilir veya fiziksel tehdit savurabilir. Hastanın tecrid edilmesini, bağlanmasını veya gerektiğinde ilaçla sakinleştirilmesini gerektiren, saldırganlaştığı bir veya iki olay olmuş olabilir.

6 AĞIR: Hasta sonuçlarını hiç düşünmeden sıkça dürtüsel bir biçimde saldırgan, tehditkâr, talepkar ve tahripkârdır. Saldırgan davranış sergiler ve cinsel saldırganlık da gösterebilir. Muhtemelen var olan niteliğindeki işittiği seslere uymaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta cinayet girişimleri, cinsel saldırılar, tekrarlayan kabakuvvet kullanma veya kendine zarar verme davranışları göstermektedir. Tehlikeli dürtülerini kontrol edememesi nedeniyle sürekli gözetim altında tutulması veya tesbit edilmesi gerekir.

G 15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI:

Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşüncelere kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kişisel ihtiyaçlar veya sorunlarla aşırı uğraşma nedeniyle konuşmanın benmerkezcil konulara yönlendiği ve diğer insanlara gösterilen ilginin azaldığı gözlenir.

4 ORTA: Hastada gündüz hayal kurma veya iç yaşantılarla uğraşma tarzında bir kendisiyle meşgul olma hali vardır ve bu nedenle iletişim az da olsa etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta otistik yaşantılarla içiçedir. Boş bakışlar, kendikendine mırıldanma veya konuşma veya stereotipik hareketler şeklinde gözlenen bu tür davranışlar toplumsal işlevleri ve iletişimi olumsuz etkilemektedir.

6 AĞIR: Otistik yaşantılarla olan aşırı zihinsel uğraşı dikkati toplamayı, konuşmayı ve çevreye yönelimi ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Hasta sıklıkla kendikendine gülerken, mırıldanırken, konuşurken veya bağırırken gözlenebilir.

7 ÇOK AĞIR: Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla içiçedir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla varılanlara yanıt vermesi söz konusu olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

G 16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:

Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gerektiğinde sosyal aktivitelere katılmakla birlikte hasta diğer insanların yanında kendisini rahatsız hissetmekte ve zamanını kendibaşına geçirmeyi tercih etmektedir.

4 ORTA: Hasta isteksizce toplumsal aktivitelerin tamamına veya çoğuna katılmaktadır, ancak ikna edilmesi gerekebilir **veya** anksiyete, şüphecilik veya düşmanca duygular nedeniyle bu aktivitelerden erken ayrılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Başkalarının çabalarına rağmen hasta korkuyla veya öfkeyle birçok sosyal aktiviteden uzak durmaktadır. Serbest saatlerini kendikendine geçirmeye meyillidir.

6 AĞIR: Hasta korku, düşmanca duygular veya güvensizlik nedeniyle çok az sosyal aktiviteye katılmaktadır. Yaklaşıldığı zaman hasta ilişkileri koparmaya kuvvetli bir şekilde meyil gösterir ve genelde kendisini diğer insanlardan soyutlar.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin korkular, düşmanlık duyguları veya kötülük görme sanrıları nedeniyle hastanın hiçbir sosyal aktiviteye katılımı sağlanamaz. Tüm etkileşimlerden mümkün olabildiğince uzak durur ve kendisini diğer insanlardan soyutlar.

PANSS-G SKORU:

PANSS-TOTAL SKORU:

EK 5 - Klinik Global İzlem Ölçeği

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

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

EK 6 - Young Mani Derecelendirme Ölçeği

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

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

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

4) Uyku

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

5) İritabilite

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması

3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj

4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor

3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor.

EK 7 - Hamilton Depresyon Ölçeği

İsim: _____

Tarih: _____

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

Yok

Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.

Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.

Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

Yok

Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.

Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.

Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

Yok

Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4. Uykuya dalamamak

Bu konuda zorluk çekmiyor.

Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5.Geceyarısı uyanmak

Herhangi bir sorunu yok.

Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.

Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 punla değerlendirilir.)

6.Sabah erken uyanmak

Herhangi bir sorunu yok.

Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.

Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7.Çalışma ve aktiviteler

Herhangi bir sorunu yok.

Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

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.)

Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)

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)

Düşünceleri ve konuşması normal.

Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.

Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.

Görüşmeyi yapabilmek çok zor.

Tam stuporda.

9.Ajitasyon

Yok

Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

Psşik anksiyete

Herhangi bir sorunu yok.

Subjektif gerilim ve irritabilite.

Küçük şeylerden kaygı duyuyor.

Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

10.Somatik anksiyete

Yok

Hafif

İlımlı

Şiddetli

Çok şiddetli

11.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.

Somatik semptomlar- Gastrointestinal

Yok

İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

Somatik semptomlar- Genel

Yok

Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

Herhangi bir kesin şikayet 2 punla değerlendirilir.

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

Yok

Hafif

Şiddetli

Hipokondriaklık

Yok

Kuruntulu.

Aklını sağlık konularına takmış durumda.

Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

Hipokondriak delüzyonlar.

13.Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

Kilo kaybı yok.

Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

1. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
2. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

14.Durumu hakkında görüşü

Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahatete ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

