T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİPOLAR TİP I BOZUKLUĞU OLAN ERGENLERDE SERUM PEROKSİZOM PROLİFERATİF AKTİVATÖR GAMA (PPARγ) RESEPTÖR DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Meryem KAŞAK

Ankara, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİPOLAR TİP I BOZUKLUĞU OLAN ERGENLERDE SERUM PEROKSİZOM PROLİFERATİF AKTİVATÖR GAMA (PPARγ) RESEPTÖR DÜZEYİNİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Meryem KAŞAK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Fatih CEYLAN

Ankara, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde her türlü desteğini esirgemeyen, her zaman yol gösterici olan ve aynı zamanda tez danışmanım olan saygıdeğer hocam Sn. Doç. Dr. Mehmet Fatih CEYLAN'a, asistanlık eğitimim süresince benden bilgi ve birikimlerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Sn. Prof. Dr. Özden Şükran ÜNERİ ve Sn. Doç. Dr. Selma Tural HESAPÇIOĞLU'na teşekkür ederim.

Bu süreçte iyi ve zor günleri hep birlikte atlattığımız, bana hep destek olan asistan arkadaşlarım Dr. Gözde KANDEMİR ve Dr. Cansu Pınar YAVAŞ'a, aramıza geç katılan ama çalışmaktan çok zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, bu süreçte hayatıma teker teker giren, bu yolculuğun daha da keyifli bir hale gelmesini sağlayan kıymetli psikologlarımız, sosyal hizmet uzmanımız, çocuk gelişim uzmanımıza çalışma arkadaşlıkları ve dostlukları için çok teşekkür ederim.

Bu süreçte tanıdığım motivasyon kaynağım, canım dostum Dr. Zuhal KOÇ APAYDIN'a teşekkür ederim.

Bu güne gelmemde en büyük emeğe sahip olan, hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen, her zaman arkamda olduklarını hissettiğim sevgili babam Hurşit CEYLAN'a, canım annem Zeynep CEYLAN'a çok teşekkür ederim.

Bu yolda bana hep destek olan, kahrımı çeken, akıl hocam, canım eşim Enes KAŞAK'a, canım kızım Defne KAŞAK'a teşekkürü borç bilirim.

Dr.Meryem KAŞAK

Ankara,2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i

ÖZET.....vi

ABSTRACT vii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....vi

ŞEKİLLER DİZİNİ x

TABLOLAR DİZİNİ xi

1. GİRİŞ 13

2.GENEL BİLGİLER.....16

2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı.....16

2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihsel Gelişimi 16

2.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi 18

2.4. Bipolar Bozukluk Tanısı ve Sınıflandırması.....20

2.4.1.Bipolar Bozukluk İçin DSM-V Tanı Ölçütleri 21

2.4.2. Tanımlanmış Diğer Bir İki uçlu ve İlişkili Bozukluk için DSM-V Tanı ölçütleri.....24

2.4.3. Tanımlanmamış Diğer Bir İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk için DSM-V Tanı ölçütleri 25

2.5. Bipolar Bozuklukta Klinik Görünüm 25

2.6. Bipolar Bozuklukta Klinik Gidiş ve Sonlanış.....29

2.7. Bipolar Bozuklukta Ayırıcı Tanı ve Birliktelik Durumları.....30

2.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB).....31

2.7.2. Davranım Bozukluğu.....32

2.7.3. Şizofreni.....33

2.7.4. Madde Kötüye Kullanımı.....34

2.7.5. Anksiyete Bozuklukları.....34

2.7.6. Otizm Spektrum Bozuklukları.....35

2.8. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Tedavisi.....36

2.8.1. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Manik Atak Tedavisi 36

2.8.2. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Depresif Atak Tedavisi 37

2.8.3. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Relaps Önleme ve Sürdürüm Tedavisi.....38

2.8.4. Psikososyal Tedaviler.....39

2.9. Bipolar Bozukluk Etyolojisi.....39

2.9.1. Genetik.....40

2.9.2. Nörotransmitterler.....42

2.9.3. Ateşlenme (Kindling) Modeli.....43

2.9.4. Psikososyal Nedenler.....44

2.9.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....44

2.9.6. BB ve İnflamasyon.....47

2.10. Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptörler (PPAR).....51

2.10.1. Psikiyatrik Hastalıklar ile PPARγ İlişkisi.....54

2.11. Bipolar Bozukluk ve Metabolik Sendrom.....57

2.11.1. Metabolik Bozukluk ve İnflamasyon.....59

2.11.2. PPARγ ve Metabolik Sendrom İlişkisi 61

3. MATERYAL ve YÖNTEM 62

3.1. Araştırmanın Örneklemi 62

3.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Seçimi.....62

3.2.1. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri.....62

3.2.2. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....63

3.2.3. Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri.....63

3.2.4. Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....63

3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler.....63

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 63

3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Present and Lifetime Version, K-SADS PL) 64

3.3.3. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ).....64

3.3.4. Young Mani Değerlendirme Ölçeği 64

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme.....65

3.4.1. PPARγ'nın Ölçümü ve Hesaplanması.....65

3.5. Yöntem.....66

3.6. İstatiksel Analiz 66

3.7. ROC Analizi.....67

4.BULGULAR.....69

4.1. BB ve Kontrol Gruplarındaki Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler 69

4.2. BB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ebeveynlerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler.....72

4.3. BB Olgularının Psikiyatrik Özgeçmişleri 75

4.4. BB ve Kontrol Gruplarındaki PPARγ Düzeylerinin Karşılaştırılması 80

4.5. BB ve Kontrol Grubunun MetS Parametrelerinin Karşılaştırılması.....81

4.6. BB ve Kontrol Grubu Olguların Diğer Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....85

4.7. PPAR γ Değerlerinin Diğer Parametrelerle İlişkisi.....88

4.8. PPAR γ Parametresinin BB Tanısı için ROC Analizi Verileri 90

4.9. PPARγ BB Tanısı İçin Geçerli Kesim Değeri 91

5.TARTIŞMA.....92

6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....100

7. KAYNAKLAR.....100

8. EKLER.....139

ÖZET

Amaç: Bipolar bozukluk patofizyolojisinde PPARγ'nın rolü olabileceği düşünülerek bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontroller arasında PPARγ düzeylerini karşılaştırmayı, PPARγ'nın metabolik parametrelerle ilişkisini incelemeyi ve yine iki grup arasında N/L, M/L, P/L, MPV oranlarını kıyaslamayı amaçladık.

Yöntem: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine remisyon döneminde başvuran, DSM-V ölçütlerine göre BB tanısı konmuş 40 hasta ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna sosyodemografik veri formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna boy, kilo, bel çevresi, sistolik-diastolik kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Tam kan ve serum örnekleri alınarak PPARγ düzeyleri, metabolik parametreler, tam kan parametreleri ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmamızda ötimik dönemindeki BB hastalarında, sağlıklı kontrollere göre PPARγ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca BB bozukluk grubunda MetS varlığı kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. BB grubunda monosit sayısı, M/L ve MPV değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Remisyon dönemindeki BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre anti-inflamatuar belirteç olan PPARγ seviyesi düşük, inflamasyonu gösteren belirteçlerden monosit sayısı, M/L ve MPV seviyeleri yüksek bulunmuştur. BB grubunda inflamatuar-anti inflamatuar arasındaki bozulmuş denge, MetS'nin BB'de daha sık görülmesi bu hastalık grubunda immün disfonksiyonun varlığını desteklemektedir. PPARγ'nın transkripsiyon faktörleriyle dolaylı etkileşimi aracılığıyla potent bir anti-inflamatuar ajan gibi davranması, yağ ve glukoz metabolizması üzerine olan etkileri, bu molekülün BB etiyolojisinde, tanı-takip açısından biyobelirteç olabileceğini ve/veya BB'deki metabolik düzensizliklerle ilişkili olabileceğini ve tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, İnflamasyon, Metabolik Sendrom, PPARγ

ABSTRACT

Purpose: In the study, considering that PPARγ may have a role in bipolar disorder pathophysiology, it is aimed to compare PPARγ levels between bipolar disorder patients and healthy controls, to examine the relationship between PPARγ with metabolic parameters and to compare N / L, M / L, P / L, MPV ratios between the two groups.

Method: In the study, 40 patients diagnosed with BD according to DSM-V criteria and 40 age and sex-matched healthy controls who applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University Yenimahalle Training and Research Hospital Child and Adolescent Mental Health and Diseases Clinic during remission period were included. Sociodemographic and clinical data form, Young Mania Rating Scale and Children's Depression Rating Scale were applied to the patient and healthy control groups. Also, height, weight, waist circumference and systolic-diastolic blood pressure measurements were performed to the patient and healthy control groups. Moreover, PPARγ levels, metabolic parameters, and whole blood parameters were measured by taking complete blood and serum samples from control groups.

Results: In this study, statistically PPARγ levels were found to be significantly lower in BD patients in the euthymic period compared to healthy controls. Furthermore, the presence of MetS in the BD group was found to be significantly higher than the healthy control group. In addition, M / L, P / L, MPV values were found significantly higher in the BD group compared with the healthy control group.

Conclusion: Compared to healthy controls, the PPARγ level, which is an anti-inflammatory marker, was found to be low and M / L, P / L, MPV levels, which are inflammatory markers, were found to be high in BD patients during the remission period. The impaired balance between inflammatory and anti-inflammatory in the BD group and the fact that MetS is seen more frequently in BD supports the presence of immune dysfunction in this disease group. The fact that PPARγ acts as a potent anti-inflammatory agent through its indirect interaction with transcription factors and affects the fat and glucose metabolism suggests that this molecule may be a biomarker in BD etiology in terms of diagnosis and follow-up and/or be associated with metabolic disorders in BD and used in its treatment.

Key Words: Bipolar Disorder, inflammation, metabolic syndrome, PPARγ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BB: Bipolar Bozukluk

PPARγ: Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptör Gama

MetS: Metabolik Sendrom

M/L: Monosit/ Lenfosit Oranı

P/L: Trombosit/ Lenfosit Oranı

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

CRP: C- reaktif protein

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DEHB: Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu

KOKB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

DB: Davranım Bozukluğu

MDB: Major Depresif Bozukluk

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

SCH: Şizofreni

NE: Norepinefrin

5HT: Serotonin

D: Dopamin

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

HPA ekseni: Hipotalamo-Pituiter-Adrenal ekseni

AAP: Atipik Antipsikotik

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği

K-SADS-PL: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu

TG: Trigliserid

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

DM: Diabetes Mellitus

MS: Multipl Skleroz

BMI: Beden Kitle Endeksi

SSS: Santral Sinir Sistemi

TZD: Tiazolindionlar

RXR: Retinoid X Reseptor

BDNF: Beyin-türevli Nörotrofik Faktör

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

TNF-α : Tumor Nekroz Faktor Alfa

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

PPRE: Peroksizom Proliferator Cevap Elementi

NF-Kb: Nuclear Factor Kappa B

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Psikiyatrik hastalıklarda PPAR'ların terapötik etkileri

Şekil 2. BB grubunun farmakoterapi dağılımı

Şekil 3. BB ve kontrol grubu katılımcılarının PPARγ değerlerinin sıra ortalamaları

Şekil 4. BB ve kontrol grubu katılımcılarının MetS sıklıkları

Şekil 5. Hasta ve sağlıklı grup metabolik parametreler

Şekil 6. BB ve kontrol grubu katılımcılarının monosit sayısı değerlerinin sıra ortalamaları

Şekil 7. BB ve kontrol grubu katılımcılarının MLR değerlerinin sıra ortalamaları

Şekil 8. BB ve kontrol grubu katılımcılarının MPV değerlerinin sıra ortalamaları

Şekil 9. PPARγ parametresinin BB Tanısı için ROC eğrisi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. IDF MetS tanı kriterleri

Tablo 2. BB ve kontrol grubunun yaş-cinsiyete göre dağılımları

Tablo 3. BB ve kontrol grubunun aile yapısına göre dağılımları

Tablo 4. BB ve kontrol grubunun kardeş sayısına göre dağılımları

Tablo 5. BB ve kontrol gruplarının eğitim düzeylerine göre dağılımları

Tablo 6. BB ve kontrol grubu olguların sınıf düzeyine göre genel okul başarısı bakımından dağılımları ve karşılaştırılması

Tablo 7. BB ve kontrol grubu olguların sigara- alkol- madde kullanımlarının karşılaştırılması

Tablo 8. BB ve kontrol grubu olguların ebeveynlerin çalışma durumlarına göre karşılaştırılması

Tablo 9. BB ve kontrol grubu olguların ebeveynlerin sosyoekonomik düzeylerine göre karşılaştırılması

Tablo 10. BB ve kontrol grubu olguların ebeveynlerin ve kardeşlerinin psikiyatrik hastalık durumları göre karşılaştırılması

Tablo 11. BB ve kontrol grubu olguların ebeveynlerin yaygın hastalık durumları göre karşılaştırılması

Tablo 12. BB grubunun psikiyatrik özgeçmişleri (I)

Tablo 13. BB grubunun psikiyatrik özgeçmişleri (II)

Tablo 14. BB olgularının kullanıkları duygudurum düzenleyicilerin dağılımı

Tablo 15. BB olgularının kullanıkları antipsikotiklerin dağılımı

Tablo 16. BB ve kontrol grubu olguların ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 17. BB ve kontrol grubu olguların PPARγ düzeylerine göre karşılaştırılması

Tablo 18. BB grununda MetS+/MetS- grupların psikostimülan kullanım özellikleri

Tablo 19. BB ve kontrol grubu olguların MetS kriter düzeylerine göre karşılaştırılması

Tablo 20. BB ve kontrol grubu olguların diğer metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 21. BB ve kontrol grubu olguların diğer biyokimyasal parametrelerine göre karşılaştırılması

Tablo 22. BB ve kontrol grubu olguların hematolojik parametrelerine göre karşılaştırılması
Tablo 23. PPARγ değerlerinin hastalık özellikleri ilişkisi
Tablo 24. PPARγ değerlerinin MetS parametreleri ile ilişkisi
Tablo 25. PPARγ değerlerinin diğer metabolik parametreler ile ilişkisi
Tablo 26. PPARγ değerlerinin diğer kan parametreleri ile ilişkisi (I)
Tablo 27. PPARγ değerlerinin diğer kan parametreleri ile ilişkisi (II)
Tablo 28. PPARγ parametresinin BB tanısı için roc analizi bulguları
Tablo 29. PPARγ'nın BB tanısı kesim değeri için duyarlılık ve özgüllüğünün incelenmesi

1.GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB), her yaş grubunu etkileyen kronik ve ciddi ölçüde morbiditeye neden olan bir hastalıktır (1). Pediatrik BB, daha uzun epizodlar, daha yüksek oranda karışık ataklar, hızlı döngü, belirgin irritabilite, psikotik semptomlar ve yüksek oranda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile komorbid olmasıyla erişkin formdan farklıdır (2).

Günümüze kadar bipolar bozukluğun etiyolojisine yönelik pek çok araştırma yapılmış olsa da bu hastalığın ortaya çıkmasına neden olan, katkıda bulunan faktörler hala araştırılmaktadır. Bipolar bozukluğun etiyolojisiyle ilgili en çok ilgi çeken hipotezlerden biri, nöro-immuno-inflamatuar hipotezdir. Hipoteze göre bipolar bozukluğun fizyopatolojisinin önemli bileşenlerinden biri de immüno-inflamatuar disfonksiyondur. Bu sebeple interlökinler, sitokinler gibi çok çeşitli inflamatuar marker, son yıllarda bipolar bozukluk hastalarında araştırma konusu olmuştur (3).

Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptörler (PPAR) de bunlardan biridir. PPAR gen ekspresyonunu regüle eden, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde rol oynayan bir grup nükleer reseptör proteinidir (4). PPAR'lar ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörleridir. 3 tip PPAR bulunmaktadır: PPARα, PPARβ ve PPARγ (5). Genel olarak bu alt tiplerin hepsi inflamasyonda ve gliko-lipid metabolizmasında görev almaktadır. PPAR'lar glukolipid anomalileri ve inflamatuar süreçlerle yakından ilişkili olan kardiyovasküler hastalıkların yatkınlık faktörleri ve tedavi hedeflerini açıklamak amacıyla çokça çalışılmışlardır (6). PPARα agonisti olan fenofibratlar ve PPARγ agonisti olan thiazolidinedionların medikal pratikte metabolik düzenleyici olarak kullanılmaya başlanmasına rağmen PPARβ agonistleri kardivaskuler ve metabolik patolojiler icin hala değerlendirme aşamasındadır. PPAR'ların psikiyatrik hastalıklarda 3 ana terapötik rolü olduğu düşünülmüştür (7):

1. İnflamasyonun azaltılması

2. Nörotransmitter modülasyonu

3. Metabolik regülasyon.

PPAR'lar beyinde fazla miktarda eksprese edilirler (8). İnflamatuar süreçlerin yayılması ve duraksamasında kayda değer bir etkileri olabilir. PPAR'ların sinaptik ileti ve sinir sinyallerinin yayılımında rol alan nöronal proteinlerin doğrudan regülasyonunda etkili oldukları hipotezini destekleyen veriler giderek artmaktadır. Bundan dolayı PPAR'ların modülasyonu beyindeki bazı farklı nörotransmitter sistemleri modüle etmek anlamına gelebilir ve farklı PPAR agonistlerinin spesifik patolojilerde kullanımı, doğrudan semptomatik tedaviyi teşkil edebilir (9).

Bipolar bozukluk hastalarının, metabolik sendromun sebep olduğu genel tıbbi durumlardan genel populasyona göre daha fazla etkilendiği bilinmektedir. Bu durum bipolar bozukluğun metabolik hastalıklarla benzer bir etyopatogeneze sahip olabileceğini düşündürmektedir (10,11).

PPARγ yukarıda belirtildiği üzere metabolizma ve inflamasyon üzerine rolü olabileceği bildirilen bir moleküldür. BB etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat diğer sebeplerle beraber inflamasyonun da bipolar bozukluğun patofizyolojisinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. MetS'nin de BB hastalarında sık görülmesi, PPARγ ile BB arasında bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir (12). İnflamasyon, BB ve MetS arasında patofizyolojik bir bağ ise, inflamasyonu hedef almak potansiyel olarak her iki hastalık süreci için aynı anda hastalığı modifiye edici etkiler sağlayabilir (13). PPARγ agonistleri modifiye edici olarak kullanılabilir.

Şu ana kadar pediatrik bipolar bozukluk grubunda yapılmış PPARγ düzeylerini değerlendiren, PPARγ'nın metabolik parametreler ve diğer inflamasyon markerları ile ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın birincil amacı pediatrik bipolar bozukluk tanısı almış hastaların ötimik dönemlerinde serum PPAR γ düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmasıdır. İkincil amacı ise PPAR γ düzeylerinin inflamasyon markerları ve metabolik parametreler ile ilişkisini saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı

Bipolar bozukluk (BB), düzenli veya düzensiz olarak tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma dönemlerle ve dönem aralarında kişinin bazen eşik altı belirtiler sergilediği bazen de hiçbir belirtinin bulunmadığı "sağlıklı" dönemlerle giden kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur (14).

BB, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından toplumda yeti yitimi oluşturan hastalıklar arasında altıncı sırada yer aldığı bildirilen önemli bir psikiyatrik hastalıktır. BB çocuk ve ergenlerde bozulmuş aile ve akran ilişkileri, zayıf akademik performans, psikoz, yıkıcı davranış bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, tıbbi sorunlar (örn; obezite, tiroid sorunları, diyabet), sık hastaneye yatış ve suisid girişimleri ile ilişkili önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (1).

2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihsel Gelişimi

Mani ve depresyonun varlığı antik çağlara kadar dayanmaktadır. Yunan ve Latin yapıtlarında ağır depresyon ve taşkınlık nöbetleri geçiren kişiler tanımlanmıştır. Homeros, İlyada destanında Yunanca'da öfke ve gazap anlamına gelen ''mani'' sözcüğünü kullanmıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-357) melankoli ve mani terimlerini ilk kez kullanan kişi olmuştur. M.S. 1.yüzyılda eski Yunan medeniyetinde Soranus, yükselmiş duygudurumu ile melankolinin bağlantısını bildirmiş, mani ve melankoliyi ataklar halinde seyreden tek bir hastalık olarak tanımlamıştır. 19. yy'da Fransız hekimi Falret'in ''La Folie Circulaire (döngülü ruh hastalığı)'' ve Balliarger'in ''çifte biçimli ruh hastalığı'' kavramları ile mani ve melankolinin bağlantısı tekrar ilgi çekmiştir. Emil Kraepelin, 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında duygudurum bozukluklarının sınıflandırılmasında birleştirici bir yaklaşım benimseyerek duygudurum bozukluklarının bir spektrum olduğunu ileri sürmüş, 'Psikiyatri Ders Kitabı'nda manik ve depresif durumları tek hastalık altında toplamıştır (15).

Çocukluk çağında BB olguları, 20. yy başlarında, birçok dönemin önemli psikiyatristleri tarafından bildirilmiştir. Esquirol (1845), Kraepelin (1921), Kasenin (1931) ve Bleuler (1934) bunlardan bazılarıdır. Krapelin 1921'de prepubertal çocuklarda mani bulunabileceğini ve puberte başında mani görülme olasılığının daha yüksek olacağını öne sürerek çocuklarda bu hastalığın ortaya çıkabileceğine dikkat çekmiştir. 900 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %0.4'ünde başlangıç yaşının 10 yaşından önce olduğunu bulmuştur. Krapelin ayrıca beş yaşında bir erkek çocuğunda manik tablo bildirmiştir (16). 1976'da aslen çocuk nörologları olan Weinberg ve Brumberck, çocuklarda mani ölçütlerini yeniden düzenlemişlerdir. Bu ölçütler: (A) öforik ya da irritabl duygudurum, (B) altı ölçütten üç ya da daha fazlasının bulunmasıdır; hiperaktif girişken davranış, artmış konuşma, fikir uçuşması, grandiyozite, azalmış uyku ya da anormal uyku paterni, distraktibilitedir. Mani denebilmesi için belirtilerin en az bir ay sürmesi gerekmektedir (17,18). 1983'te Lowe ve Kohen tarafından çocuk ve ergende üç uygun model öne sürülmüştür. Bunlar; genotip ve fenotipi erişkine benzer model, genotipi erişkine benzer ancak fenotipi farklı model, fenotipi erişkine benzer ancak genotipi farklı model olarak bildirilmiştir (19).

DSM-III sınıflandırmasının 1980'de kullanıma girmesiyle birlikte, "affektif bozukluklar" tanımı kabul edilmiş ve affektif bozukluklar içinde temel ayrım, BB ile major depresyon arasında yapılmıştır. DSM-III-R (1987) ile birlikte affektif bozukluklar tanımı yerini "duygudurum bozuklukları"na bırakmıştır, ancak bu ölçütler erişkinlere özgü olduğu için ancak yaşa ve gelişimsel döneme özgü uyarlamalarla çocuklarda kullanılabilmiştir. Bununla birlikte DSM-III-R' de mani için yedi günlük sürenin tanımlanması önemlidir. DSM-IV (1994) sınıflandırmasında ise BB'lar; bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk, siklotimi ve başka türlü adlandırılamayan bipolar bozukluk şeklinde dörde ayrılmıştır. DSM-IV ile yedi gün ölçütü tekrar düzenlenmiş ve şiddetin gerekliliği eklenmiştir. DSM-IV sınıflandırmasında duygudurum bozukluklarının tanı ölçütlerine, gelişimsel farklılıkları nedeniyle çocuk ve ergenler için ek maddeler konulmuştur. Major depresif atak için, depresif duygudurum yerine çocuklar ve ergenlerde irritabl duygudurum olabileceği, diyette değil iken önemli derecede kilo alımı ya da kaybının olmasına ek olarak çocuklarda beklenen kilo alımının olmamasının da tanı

kriteri olarak kabul edileceği belirtilmiştir. Siklotimik bozuklukta belirtilerin devam etmesi gereken süre en az 2 yıl iken, çocuk ve ergenler için bu süre az 1 yıl olarak kabul edilmiştir (20).

DSM-V ile birlikte duygudurum bozuklukları yerine "depresyon ve ilişkili bozukluklar", "bipolar ve ilişkili bozukluklar" bölümleri eklenmiştir. Karma dönem, karma özellikler gösteren belirteci ile yer değiştirmiş, depresif bozukluklar başlığı altına "yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu'' adı altında yeni bir tanı kategorisi eklenmiştir. DSM-V'te "İkiuçlu Bozukluklar İçin" atak tanımlamaları her bir bozukluk için yeniden belirtilmiştir. DSM-IV-TR'de "Duygurudum Bozuklukları" bölümünün başında "Majör Depresif Atak", "Manik Atak", "Mikst Atak" ve "Hipomanik Atak" ayrı ayrı açıklanmış sonra bozukluklar bunlara referans verilerek ele alınmışken DSM-V'te bu anlatım biçiminden vazgeçilmiş, ataklar bozuklukların içerisinde belirtilmiştir. DSM-IV-TR'de manik ve hipomanik atakların A grubu tanı ölçütlerinde yalnızca kabarmış bir duygudurumdan söz edilmekteyken, DSM-V'te bunların A tanı ölçütlerinin karşılanması için kabarmış duygudurumun yanı sıra etkinlik ve enerjide de artışın bulunması gerekliliği belirtilmiştir. DSM-V 'teki bir diğer farklılık mani-hipomani belirtilerinin, antidepresan bir tedavi sırasında ortaya çıkması ve bu belirtilerin söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde sürmesi durumunda mani-hipomani dönemi için yeterli kabul edileceği bildirilmiştir (21).

2.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi

Tarihsel olarak BB'nin çocuk ve ergenlerde nadiren meydana geldiği düşünülmekteyken, zamanla bu tanıyı alan çocuk ve ergenlerde önemli bir artış olduğu görülmüştür (22). Çocuk ve ergenlerde BB'nin düşünülenden daha sık olduğu ancak çocukluk çağında tanı koymanın zor olabileceği belirtilmektedir (23).

Son 10 yılda klinik olarak tanı alan çocukların oranın iki kat arttığı görülmüştür (24). Çocuk ve ergenlerde BB tanısı Amerikan kliniklerinde yatan çocuklarda dört kat ve ergenlerde beş kat artmışken (22) poliklinik koşullarında bu artış 40 kat olarak bildirilmiştir (25). Almanya'da yataklı kliniklerde pediatrik BB tanı oranı yedi yıl içinde çocuklarda aynı iken ergenlerde %68 arttığı belirtilmiştir

(22). Tanı oranında artma, Avrupa'da çocuklara göre ergenlerde fazla iken Amerika'da hem çocuk hem de ergenlerde görülmektedir. Bununla birlikte, çocuk ve ergenlerde BB'deki artışın Amerika dışında oldukça nadir olduğu ve Avrupa ülkelerinin bu artışlara şüphe ile baktığı ifade edilmektedir (26).

Çocuk ve ergenlerde BB yaygınlığı %0.1'den %1.8'e kadar değişmektedir (27,28). BB ile ilgili Türkiye'de yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada; Diler ve ark.'ı, Adana ilinde Anne-Baba Young Mani Derecelendirme Ölçeği'ni (P-YMRS) kullanarak 7 ile 12 yaş arasındaki 2468 çocuğu taramış olası mani oranını %6.3, mani oranını ise %1.3 olarak bulmuştur (29).

Yetişkin örneklerde yapılan longitudinal çalışmalara göre bipolar bozukluğun prevalansı %1.4 ile %2.1 arasında değişmektedir. Bu, çocuklarda ve ergenlerde BB'nin epidemiyolojik çalışmalarının yeni bir meta-analizi ile teyit edilmiş ve ortalama bipolar spektrum bozukluğu için % 1.8'lik (%1.1-%3.0), BB-I için %1.2 (%0.7-%1.9)'lik bir prevalans bildirilmiştir (30). Bu meta-analiz, 1985-2007 yılları arasındaki, yaşları 7 ile 21 arasında olan 16 222 kişiyi kapsamaktadır. 12 epidemiyolojik (6 Amerikan, 6 uluslararası) çalışmayı içeren bu meta-analize göre:

- Çocuk ve ergenlerdeki BB prevalansı, yetişkinlerdekine benzerdir.
- ABD ve diğer ülkelerde (ör. Hollanda, İngiltere, İspanya, Meksika, İrlanda ve Yeni Zelanda) yaygınlık benzerdir.
- Klinik şartlarında BB daha sık teşhis edilmesine rağmen, toplumda çocuk ve ergenlerde BB yaygınlığı artmamaktadır.
- Standart olmayan Pediatrik BB tanı kriterlerinin kullanılması, çalışmaya alınan popülasyonun yaş aralıklarının farklı olması gibi sebeplerin prevelanstaki bu farklılığa neden olduğu söylenmiştir (31).

Yine yetişkinlere benzer şekilde, klinik popülasyonlardaki çalışmalar, pediatrik BB'nin görülme oranlarının erkeklerde ve kadınlarda eşit derecede yaygın olduğunu düşündürmektedir (32). Bununla birlikte, BB-II ve ergenlikte başlayan BB'nin kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (33). ABD'de yapılan büyük bir epidemiyolojik çalışmada, kadınlarda erkek ergenlere oranla biraz daha yüksek BB-I ve BB-II oranları bildirilmiştir (sırasıyla % 3.3'e karşılık % 2.6) (34). Buna karşın İspanya'da bir çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğinde (35) ve

yataklı (36) kliniğinde BB tanılı erkek/kız oranı yaklaşık 4/1 bulunmuştur. BB'nin çocuk ve ergenlerde her iki cinsiyette eşit oranda görülebileceği, ancak erkeklerde daha çok mani, kızlarda daha çok depresyon ile ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (24,37).

BB herhangi bir yaşta başlayabilir. Baldessarini ve ark. nın BB-I tanısı almış 1 665 olgu içeren çok merkezli çalışmasında, hastalık başlangıcının zirve yaptığı dönem 15-25 yaş arası olarak belirlenmiştir. Çocukluk döneminde (12 yaş altı) başlangıç olguların %5' inde, ergenlikte (12-18 yaş) başlangıç %28' inde saptanmıştır (38). Van Meter ve ark. yaptığı meta-analiz çalışması, BB'nin çocuklukta başlayabildiğini ancak ergenlik döneminde prevalansın çok daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır (30). Mani görülme oranının 13-14 yaştan 17-18 yaşa gidildikçe iki kat arttığı, mani/hipomani + çökkünlüğün ve sadece çökkünlüğün kızlarda, sadece maninin ise erkeklerde daha fazla olduğu saptanmıştır (39).

2.4. Bipolar Bozukluk Tanısı ve Sınıflandırması

BB tanısı için herhangi bir laboratuvar testi bulunmadığından tanı, klinik olarak konmaktadır. Çocuk ve ergenlerde BB tanısı koymak için bazı araştırmacılar okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni ölçeği (K-SADS), Washington Üniversitesi çocuk ve gençler için duygulanım bozuklukları ve şizofreni ölçeği (WASH-U-KSADS) gibi yarı yapılandırılmış ölçekleri kullanmaktadır (40,41). Çocuk ve ergenlerde BB tanısı asıl erişkinler için düzenlenen DSM-V ve ICD-10 tanı sistemlerine göre konmaktadır. Yakın zamana kadar DSM-IV-TR tanı ölçütleri kullanılırken 2013 yılında DSM-V tanı kriterlerinin yayınlanmasıyla, DSM-IV-TR tanı koymada yerini bu yeni kriterlere bırakmıştır (21).

DSM-V'e göre, bipolar ve ilişkili bozukluklar (BB-I, BB-II, siklotimi bozukluğu, madde/ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk, başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk, tanımlanmış diğer bir bipolar ve ilişkili bozukluk, tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk) olarak sınıflandırılmaktadır (21).

2.4.1.Bipolar Bozukluk İçin DSM-V Tanı Ölçütleri

BB-I için DSM-V Tanı Ölçütleri

BB-I bozukluğu tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi karşılanmalıdır. Mani dönemi öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da major depresyon dönemleri bulunabilir.

BB-II için DSM-V Tanı Ölçütleri

BB-II bozukluğu tanısı koyabilmek için; o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi ve major depresyon dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir.

Mani Dönemi

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

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu), (çabuk kızan duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri

2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

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

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyaranla kolayca dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinliklerde artma (toplumsal olarak ya da işte, okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinimsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örneğin aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

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

D. Bu dönem bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz

Hipomani Dönemi

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

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha çoğu (çabuk kızan duygudurum var ise dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli değişiklik ve belirgin derecede olmuştur:

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

2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).

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

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

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyaranla kolayca dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinliklerde artma (toplumsal olarak ya da işte, okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinimsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

F. Bu dönem, bir maddenin fizyolojisiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Yeğin (Majör) Depresyon Dönemi

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

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir. (örn. ağlamaklı görünür) (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

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

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır).

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

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırma ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yanlızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısal olabilir)(yanlızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yanlızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

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

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

2.4.2. Tanımlanmış Diğer Bir İki uçlu ve İlişkili Bozukluk için DSM-V Tanı ölçütleri

Klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da diğer önemli işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olan, ikiuçlu ve ilişkili bozukluğun belirti özelliklerinin baskın olduğu, ancak bunların ikiuçlu ve İlişkili bozukluklar tanı kümesindeki herhangi birinin tanısı için tanı ölçütlerini tam karşılamadığı durumlarda bu kategori kullanılır. Tanımlanmış diğer ikiuçlu ve ilişkili bozukluk kategorisi, ikiuçlu ve ilişkili bozukluklardan herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamasının özel nedeni klinisyenlerce belirtilmek istendiğinde kullanılır.

2.4.3. Tanımlanmamış Diğer Bir İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk için DSM-V Tanı ölçütleri

Klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da diğer önemli işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olan, ikiuçlu ve ilişkili bozukluğun belirti özelliklerinin baskın olduğu, ancak bunların ikiuçlu ve İlişkili bozukluklar tanı kümesindeki herhangi birinin tanısı için tanı ölçütlerini tam karşılamadığı durumlarda bu kategori kullanılır. Tanımlanmamış diğer ikiuçlu ve ilişkili bozukluk kategorisi, ikiuçlu ve ilişkili bozukluklardan herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce belirtilmek istenmediğinde ve daha özgül bir tanı koymak için yeterli bilgi olmadığı durumlarda (örn. acil servis koşullarında) kullanılır.

Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM-V'te ayrıca belirteç olarak yer almıştır. Bu belirteçler anksiyöz/sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler, duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, katatoni ile giden, peripartum başlangıçlı, mevsimsel patern gösteren olarak betimlenmiştir (21).

2.5. Bipolar Bozuklukta Klinik Görünüm

BB tanı ölçütleri, erişkinlerden çocuk ve ergenlere uyarlandığı için bir karmaşa mevcuttur. Bu nedenle çocuk ve ergenlerde BB tanısı sıklıkla atlanmakta ya da gereksiz tanı konmaktadır (42). BB'nin çocuk ve ergenlerdeki belirtilerinin erişkinlerdekinden farklılık gösterdiği birçok klinisyen tarafından savunulmaktadır (32,42). BB'un orta ve geç ergenlikteki klinik görünümünün erişkin formuna benzediği düşünülmekle birlikte, prepubertal dönem ve erken ergenlik dönemdeki klinik görünümün özellikleri ile ilgili tartışmalar sürmektedir (43).

Erken başlangıçlı BB'nin, erişkin dönemiyle karşılaştırıldığında belirti görünümü, gidiş ve eştanılılık açısından atipik bir fenomenolojiye sahip olduğu gösterilmiştir (44). Erken dönem BB eşik altı (subsendromal) durumlar, karışık tablolar, eş tanılar, işlevsellik alanlarında ağır kayıplar ve başka türlü

adlandırılamayan gruptaki BB'nin BB'ye dönüşü ile karakterize farklı klinik özelliklere sahip görünmektedir (45).

Klasik manide, manik dönemler, depresif ve ötimik dönemlerden açıkça ayırt edilebilecek kadar uzun ayrık bölümlerdir. Bazı araştırmacılar, prepubertal çocuklarda ayrı mani epizotları olsa da, bu epizotların yetişkinlerdekine göre daha kısa sürdüğünü, tam remisyonun daha az görüldüğünü, afektif epizotları sınırlayan ötimik dönemlerin daha az olduğunu belirtmişlerdir (16). Yani çocukluk çağı BB'si, yetişkinlerde görülen akut ve epizodik seyreden BB'den ziyade, kronik ve sürekli olma eğilimindedir (46,47). Çocuklarda duygudurumun bir saat içinde bile değişebileceği, saldırganlık, irritabilite, uyku bozukluğu, artmış enerji gibi belirtilerin daha sık olduğu savunulmaktadır (48).

BB'si olan çocuklarda erişkinlere benzer olarak yükselmiş duygudurum, grandiyozite ve uyku ihtiyacında azalma, hiperseksüel davranışlar, düşünce hızlanması görülür, ancak çocuklar bunları erişkinlerden farklı şekilde ifade ederler. Çocukluk çağı gelişimsel dönemlere özgü davranışlarla patolojik bulguları farklıdır. Grandiyozite, psikomotor ajitasyon ve rahat/bulaşkan davranış gibi önemli manik belirtileri diğer yaygın çocukluk çağı özelliklerinden ayırt etmek gerekir. Övünme, hayali oyun, aşırı hareketlilik ve çocuksu patavatsızlık çocuklarda görülebilen mani ile karışabilecek dönem özellikleridir (49). Manik çocukların azalmış uyku miktarı çoğunlukla uyku öncesi aşırı aktiviteye bağlı olabilir. Odalarını tekrar tekrar düzenleme gibi amaca yönelik etkinlikte artış görülebilir. Hızlı konuşma hemen tüm yaş gruplarında benzerdir ve durdurmak güç olabilir. Düşünce akışında hızlanma da çocuk ve ergenlerde tipiktir. Fikir uçuşması da erişkinlere benzerdir, ancak içerik yaşa özgüdür. Çocuklarda hiperseksualite, ''cinsellik içeren küfürlü konuşma'', cinselliğe ilişkin uygunsuz söz ve davranışlar'', ''aşırı masturbasyon'', ergenlerde ise ''sık partner değiştirme'' şeklinde olabilir. Çevrede ufak karışıklık bile manik çocukta belirgin distraktibilite yaratabilir. Yaşa özgü davranışlarda tehlike düzeyi yüksek, zevk veren aktiviteler belirginleşir. Tüm yaş gruplarında aşırı cesaret ve meydan okuma çok yaygındır. Ergenlerde hızlı araba kullanma, çocuklarda ise pencereden atlayabilecekleri, ağaçların ve çatıların üzerinden uçabilecekleri inançları olabilir (50). Küçük çocuklarda klinik görünümler genellikle yıkıcı davranışlar,

huysuzluk, gece geç yatma, impulsivite, hiperaktivite ve odaklanma güçlüğüdür. Ayrıca dikkat süresinde kısalık, düşük engellenme eşiği, patlayıcı öfke nöbetleri, depresyon ve azalmış okul performansı da tanımlanmıştır (51).

Yakın zamanda yapılan bir meta analizde, manide enerji artışının çocukluk döneminde en yaygın belirti olduğu, irritabilitenin ise 2. en yaygın belirti olduğu bulunmuştur (52).

İrritabilite, BB'li çocuk ve gençlerde çok yaygın bir semptomdur (53). BB'li çocuklarda en yaygın duygudurum bozukluğu ağlama ve psikomotor ajitasyonun eşlik ettiği irritabilitedir (54). İrritabilite, DSM'de manik epizot için tek başına ''A'' tanı kriteri olarak kabul edilirken, irritabiliteye ek olarak aynı zamanda ''B'' tanı kriterlerinden dört veya daha fazla mani belirtisinin eşlik etmesi gerekmektedir (21). Bazı çalışmalar tek başına kronik irrritabilitenin varlığını, özellikle de irritabilite şiddetliyse, agresyon eşlik ediyorsa ve değişkenlik gösteriyorsa, bipolar çocuk ve ergenlerde birincil duygudurum belirtisi olduğunu ve bunlarda kabarmış/taşkın duygudurumun nadir olduğunu öne sürmüşlerdir. İrritabilite, manisi olan çocuk ve ergenlerin hemen hepsinde bulunduğundan çocukluk çağı BB'si için duyarlı bir belirtidir. Bununla birlikte irritabilite DSM'de yer alan diğer bazı tanısal durumlar için de (örneğin davranım bozukluğu (DB), karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu (KOKGB), Major Depresif Bozukluk (MDB), yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), travma sonrası stres bozukluğu gibi) geçerlidir. Diğer taraftan irritabilite dikkat eksikliği ve hiperakitivite bozukluğu (DEHB) ve yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda da sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle irritabilite BB için düşük özgüllüğe sahiptir (53).

Bir manik dönem için mevcut DSM kriterlerinin tersine, daha spesifik olmak ve gençlerde BB'yi yanlış teşhis etmekten kaçınmak için, az sayıda araştırmacı pediatrik BB'yi teşhis etmek için mutlu bir ruh hali ve grandiyozitenin var olması gerektiğini öne sürmüştür (55). Pediatrik BB'nin bir meta-analizi, BB tanısı konulan gençlerin sırasıyla % 70 ve % 78'inde yükselme ve grandiyozitenin mevcut olduğunu göstermiştir (53). Biederman ve arkadaşları, öforik duygudurum ve büyüklenme eşlik etsin ya da etmesin ciddi patlayıcı sinirlilik ve maninin diğer belirtilerini içeren çocukları erken başlangıçlı iki uçlu fenotipi olarak tanımlamaktadır (56). Wozniak ve

arkadaşlarının çalışma sonucuna göre pediatrik BB tanısı koyarken irritabilite klinisyenlere öforik mizaçtan daha çok yardımcı olabilir (57).

Çocuk ve ergenlerde görülen BB, erişkin başlangıçlı BB'ye göre daha yüksek psikoz oranları ile ilişkilidir (58). Hastalığın ergenlik döneminde başlaması, sanrı ve varsanı belirtilerinin, duygudurumla uyumlu veya uyumsuz psikotik özelliklerin görülme sıklığını artırmaktadır (59). Pediatrik BB'de psikotik özelliklerin yaygınlığı yaş ve metodolojik farklılıklara göre % 16 ile % 87.5 arasında değişmektedir. İşitsel varsanılar en sık gözlenen varsanı tipiyken, en sık gözlenen sanrılar duygudurumla uyumlu grandiyöz sanrılardır (60). Bazı araştırmacılar, manik ergenlerde, psikotik belirtiler, duygudurumla uyumlu olmayan halüsinasyonlar, düşünce bozukluğu, duygu durum dalgalanmaları, şiddetli davranım bozukluğu gibi belirtilerin, ağırlaşmış belirtiler olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu değişken görünümler, onlu yaşlardaki gençlerde BB atlanmasına yol açabilir ve çoğunlukla şizofreni ile karışabilir (61,62).

Karma bipolar durumlar hem manik hem de depresif belirtilerin eş zamanlı olarak ortaya çıkması ve belirtilerin sayısı ve karışık olarak bir arada bulunması üzerine kurulu farklı bir nozolojik içeriğe sahip bir durumdur (63). BB'li çocuk ve ergenlerde atakların, erişkinlere göre daha sık karma epizotlarla ortaya çıktığı konusunda hemen hemen fikir birliği bulunmaktadır (64). Çocuk ve ergende BB alt tiplerinin değerlendirildiği çalışmalarda karma atak dönemlerinin oranları %20-85 gibi geniş oranlar arasında verilmektedir (65,66). COBY (Course and Outcome of Bipolar Youth) çalışması, BB'li karma dönemli gençlerin çoğunun yaşamlarını eşikaltı belirtilerle geçirdiklerini ve belirtilerin de çok fazla değişiklikler gösterdiğini işaret etmiştir (45).

Erişkinlere benzer şekilde, depresif epizodlar (süre ve sıklık olarak) BB'li çocuk ve ergenlerde en sık görünüm olarak bildirilmektedir (45). Diğer taraftan, BB olan erişkinler sıklıkla çocukluk ve ergenlik çağlarında depresif dönemler yaşadıklarını bildirmektedir (67). BB olan çocuk ve ergenler, BB tanısı öncesinde ve sonrasında sıklıkla belirgin depresif belirtiler ve dönemler yaşamaktadırlar ve MDB tanısı almaktadırlar. Yakın zamanlı bir çalışma BB olan çocuk ve ergenlerin %50'den fazlasının ilk epizod olarak depresif epizod geçirdiklerini bildirmektedir.

Depresif tablo mani veya karma epizod öncesinde ortaya çıkabilir. Dolayısıyla depresyon tanısı konulan çocuk ve ergenler aslında BB olup ilk epizod olarak depresif atak geçiriyor olabilirler. Diğer taraftan hafif ve geçici manik belirtiler de depresyon öncesinde var olabilir. Bu nedenle depresyonu olan her çocuk ve ergen geçmişteki manik belirtiler açısında da sorgulanmalıdır (32). Çocukluk döneminde depresif bozukluk tanısı alan olguların erişkinlik döneminde %40'a yakın oranda tam bir manik atak yaşayabilecekleri ve bu oranın ailede BB öyküsü ile birlikte %50'ye yaklaşacağı bildirilmiştir (68). Depresyon olgularındaki bazı değişkenler artmış BB riski ile ilişkilidir ve gelecekteki manik atak açısından değerlendirilmelidir. Bu değişkenler şunlardır; depresif döngünün hızlı başlaması, psikomotor retardasyon ve psikotik özellikler içermesi, aile öyküsünde duygudurum bozukluğu olması (özellikle BB), antidepresanlarla tedavi sonrası mani ya da hipomani öyküsünün olmasıdır (61). Buna rağmen depresyon genellikle az tanınmaktadır. Bipolar ve unipolar depresyon için farklı tedavi müdahaleleri olmakla birlikte, bipolar depresyon unipolar depresyondan daha fazla psikososyal işlev kaybı ve intihar riski ile ilişkilidir (69).

2.6. Bipolar Bozuklukta Klinik Gidiş ve Sonlanış

BB başlangıç belirtilerinin çocukluk döneminde görülmesi muhtemel olup tanı ergenlik ve erken erişkinlik döneminde daha çok kesinleşmektedir (70). Erişkin hastalarda yapılan retrospektif çalışma sonuçlarına göre, hastaların %60'ından fazlasında BB belirtilerinin 20 yaşından önce başladığı, %10-20'sinde ise 10 yaşından önce başladığı bildirilmiştir (71). Yine başka bir çalışmaya göre; BB'nin %14'ü çocukluk çağında, %36'sı ergenlik, %32'si erken erişkinlik, %19'u ise geç erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır (72).

Çocuk ve ergenlerde BB'de indeks epizodların iyileşme oranları (en az iki ay boyunca belirtisiz olma) yüksek olmasına rağmen (%70-100), iyileşenlerin yaklaşık %80'i, 2-5 yıllık dönemde bir veya daha fazla nüks yaşarlar (73). Takip süresince BB olan gençlerin zamanlarının %20'sini tamamen sendromal semptomlarla, %40'ını subsendromal semptomlarla ve %40'ını ise ötimik olarak geçirdikleri gösterilmiştir. Erişkin BB çalışmalarıyla karşılaştırıldığında, BB olan gençlerin

zamanlarını daha fazla semptomatik ve karma/hızlı sikluslarla, subsendromal semptomlarla ve daha fazla duygudurum değişiklikleriyle geçirdikleri gösterilmiştir (45). Bu bulgular BB olan gençlerde tanı ve tedavinin zorluklarını kısmen açıklamaktadır (74). Eşik altı bulguların ayırt edilmesi önemlidir, çünkü eşik altı bulgulara psikososyal güçlükler ve özkıyım riskinde artış, adli sorunlar ve madde kötüye kullanımının eşlik ettiği gösterilmiştir (45). Subsendromal manisi olan gençlerde (BB-BTA), özellikle ailesinde BB öyküsü olanların %45'inin BB-I ve II'ye dönme riski bulunmaktadır (BB-I: %23 ve BB-II:%22) (68).

Kötü gidiş ve sonlanma ile ilgili birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar erken başlangıç, uzun hastalık süresi, karma veya hızlı sikluslu epizodlar, psikoz, subsendromal duygudurum semptomları, komorbid hastalıklar, olumsuz yaşam olayları, ailede psikopatoloji bulunması, yüksek duygu dışavurumunu içermektedir (73,75,76). Findling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; hastalığın ilk yıllarında ataklar arasındaki iyilik dönemlerinin daha uzun olduğu, yıllar geçtikçe bu sürenin kısaldığı, atakların birbiri için tetikleyici rol oynadığı ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın şiddetinin artarak devam ettiği bulunmuştur (77).

BB tekrarlayıcı doğası ve gençlerin duygudurum ve davranışları üzerine olan etkisinden dolayı, BB önemli olumsuz psikososyal sonuçlar, aile, kişiler arası, akademik ve yasal sorunlar ve artmış intihar ve madde kullanımı ile ilişkilidir (78,79). Bu yüzden, erken ve doğru tanı ve psikososyal ve farmakolojik tedavinin sürekliliği kritiktir (74).

2.7. Bipolar Bozuklukta Ayırıcı Tanı ve Birliktelik Durumları

Komorbid psikiyatrik bozukluklar, BB'si olan çocuk ve ergenler arasında istisnadan ziyade kuraldır. Bu komorbid durumlar hastalığa tanı koymayı ve tedaviye yanıtı zorlaştırırlar. BB'ye %20-80 oranında başka bir psikiyatrik hastalık eşlik etmektedir. Sırasıyla eşlik eden tanıların sıklığı; %49-87 oranlarında DEHB, %75 oranında KOKGB, %12-41 oranında DB, %8 oranında madde kullanım bozukluklarıdır. Komorbid hastalıklardan, DEHB'nin daha çok ergenlik öncesi çocuklarda, DB ve madde kullanım bozukluklarının ise daha çok ergenlerde görüldüğü bildirilmiştir (80).

2.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

Çocukluk ve erken ergenlik döneminde görülen BB'nin ayırıcı tanısında en önemli sorun DEHB tanısı ve belirtileri ile yaşanmaktadır. Bu sorun hem her iki bozukluğun yüksek oranda eş tanı almasından, hem de DSM tanı ölçütlerine göre örtüşen belirtilerden (hiperaktivite, distraktibilite) kaynaklanmaktadır (81). Çocuk ve ergen DEHB grubunda BB bozukluk oranı %8.3-%22 olarak bulunmuştur (82,83). BB'si olan çocukların yaklaşık %90'ında, ergenlerin %30'unda DEHB bulguları saptanmıştır (84).

Çocukluk ve erken ergenlik dönemindeki BB oldukça zor tanınmaktadır. Bu dönemde sık görülen ve BB ile örtüşen belirtiler içeren DEHB ile ayırıcı tanı önemli bir sorundur. Bu sorunun nedeninin, bu yaş grubunda görülen BB'nin döngüsel olmayan veya aşırı hızlı döngülü olarak tanımlanması ve DEHB ile hiperaktivite, distraktibilite, kısa dikkat süresi gibi ortak belirtiler taşımasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (85).

Geller ve ark. BB'si olan çocukların DEHB olanlardan farklı olarak grandiyozite, yükselmiş duygudurum, uyku ihtiyacında azalma, cinsel istekte artış ve hedefe yönelik aktivitenin artması gibi semptomlarla farklılaştığını belirtmişlerdir. Yükselmiş duygudurum ve grandiyozitenin DEHB ve BB arasında en önemli ayırıcı semptomlar olduğunu ortaya koymuşlardır (86). Yatıştırılamayan öfke ve huzursuzluk, hiperaktivite, artmış konuşma ve distraktibilite belirtileri ve artmış enerji maddesi her iki bozuklukta da yüksek orandadır (86,87). Başlangıç yaşı, DEHB belirtilerini ayırt etme açısından önemli bir ölçüt olup DEHB belirtilerinin 12 yaşından önce başlaması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. DEHB belirtilerinin erken yaşta başlaması ve süreğen gidişli olması BB vakalarının ise daha geç dönemde başlayıp dönemsel özellikler göstermesi ayırt edici bir özelliktir (70).

Bazı araştırmacılar DEHB belirtilerinin BB'nin yaşa özgü görünümü olduğunu savunurken, bir kısım araştırmacı ise iki bozukluğun ayrı ya da eşzamanlı tanı olmasını tartışmaktadır. Bunlara ek olarak DEHB'nin BB riskini artıran bir etken olduğu da düşünülmektedir (85). DEHB tanılı yaş ortalaması 11 olan çocuklarda %11 oranında mani saptanmış ve dört yıllık izlem sonunda mani oranı %12 olarak

bulunmuştur. Bu çalışmaya göre DEHB tanısı BB için risk oluşturabilir (88). Spencer ve ark. (2001) yaptıkları çalışmaya göre, DEHB olan çocukların yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollere göre BB gelişmesi olasılığı 10 kat daha fazladır (89).

Çocukluk çağı BB'de ergenlik döneminde başlayan BB'ye göre DEHB ve KOKGB ek hastalığı ve hastalarda erkek cinsiyet oranı daha sıktır (90). DEHB ve BB tanılı hastalar, yalnızca DEHB tanısı almış olanlara göre davranım bozukluğu, KOKGB ve anksiyete bozuklukları ile daha fazla ek komorbidite görülme eğilimindedir (91).

DEHB komorbiditesi, BB'un klinik özellikleri, prognozu ve tedaviye yanıtı üzerinde anlamlı bir etkiye sahiptir (88,92). Yapılan çalışmalarda, komorbid DEHB varlığı, erken başlangıçlı BB (93), kronik gidiş ve irritabl duygudurum (94), tedaviye ciddi direnç (95), daha sık BB-BTA tanısı (93) ve düşük lityum etkinliği (96) ile ilişkili bulunmuştur.

2.7.2. Davranım Bozukluğu

Rende ve arkadaşlarının çalışmasında DB, çocukluk çağı başlangıçlı BB grubuna (%6.8) göre, erken ergenlik (%15.5) ve geç ergenlik başlangıçlı BB grubunda (%19.1) daha sık görülmüştür (44). 2009 yılında yapılan bir çalışmada ise BB olan ergenlerde DB eş tanısı %13 olarak bulunmuştur (97). DB eş tanısının BB'nin gidişinin daha kötü olacağının habercisi olduğu gösterilmiştir (98).

Davranım bozukluğu tanısı alan bu çocukların gerçekte BB tanısı olması olasıdır. Çocuk ve ergenlerde bu iki hastalık birbirlerinin ayırıcı tanısında yer almakta ve ortak belirtiler içermektedir (99,100). İrritabilite, tepkisellik hem DB hem de BB'de vardır. BB'de bu belirtiler ani başlar, ani iniş çıkışlar gösterir, DB'de ise süreklidir ve progresif olarak artar (15). DB'de manide olduğu gibi psikotik belirtiler, fikir uçuşmaları yoktur. DB olan çocuk BB'den farklı olarak başkalarına zarar verme eğilimi göstermekte ve davranışlarından dolayı pişmanlık duymamaktadır (16). Ergen bipolar hastalarda davranım bozukluğuna benzer şekilde patlayıcı ve dezorganize davranışlar, fiziksel saldırganlık, yasalar ile çatışma, çalma

ve okulda disiplin problemleri bildirilmektedir (101,102). Dolayısıyla ergenlik döneminde başlayan bipolar duygudurum bozukluğu davranım bozukluğuna benzer şekilde karşımıza çıkabilir ya da bu dönemde görülen davranım bozukluğu ileride gelişecek olan BB'nin öncülü olabilir. Ayrıca çocukluk ve ergenlikte BB'ye sıklıkla DB'nin eşlik etmesi de bu iki hastalık arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir (103).

2.7.3. Şizofreni

Büyük yaştaki ergenlerde görülen BB'de %50 oranında duygu durumuna uygun olmayan sanrı ve varsanılar görülebilir. Psikotik özellik gösteren, dezorganize konuşma ve davranışların gözlendiği manik tablolar şizofreniyle karışabilir (104). Böyle vakaları erken başlangıçlı şizofreniden ayırt etmek gerekir (105).

Şizofreni sinsi başlangıçlıdır, prodromal dönem içerir ve çoğunlukla ailede şizofreni öyküsü bulunmaktadır (16). Şizofrenik taşkınlık durumunda davranışlar, sanrılar ve varsanılar düzensiz, dağınık ve duygudurumla uyumsuzdur (106). Şizofrenide manik dönem ölçütlerine uyan anlamlı duygudurum bozukluğu yoktur (105). Şizofreni süreğendir, bazen kısmi düzelmeler olsa da düzelme dönemlerinde şizofreninin negatif belirtileri görülebilir. BB'de ise, iyilik dönemlerinde belirgin hastalık belirtileri genellikle yoktur (106).

Bütün belirtilerin tam olarak ortaya çıkmadığı özellikle erişkinlik öncesine rastlayan dönemlerde BB, psikotik bozukluk ve şizoaffektif bozukluk bulguları çakışabilir bu sebeple doğru tanıyı koymak zor olabilir (70). Yapılan çalışmalarda tanıların zaman içinde değişim gösterebildiği ortaya çıkmaktadır. Psikotik bozukluk tanılı olan 59 çocuk ve ergen hastayı içeren grup 1-16 yıl takip edildiğinde şizofreni tanısı konulan 27 hastanın tanısı BB olarak değişmiştir (107). Yaşları 12-20 arasında olan mani ya da karma atak nedeniyle hastaneye yatmış 80 hasta ortalama beş yıl sonra tekrar değerlendirilmiş ve bunlardan 8 kişinin tanısı şizoaffektif bozukluk olarak, 11 kişinin tanısı da şizofreni olarak değişmiştir (108). 19 yaşından önce BB-I tanısı alan ergenler, psikotik ve psikotik olmayan mani geçirenler, şizofreni ve BB öncül belirtileri açısından değerlendirilmişlerdir. Buna göre; mani ve şizofreninin

öncül belirtilerinin büyük ölçüde örtüştüğü görülmüştür. Bu çalışmada da ortak belirtilerin yanlış tanı koymayı artırdığı gösterilmiştir (109).

2.7.4. Madde Kötüye Kullanımı

BB tanılı ergenlerde alkol-madde kullanımı ve bağımlılığı, sigara kullanımı; DEHB, anksiyete bozuklukları ve davranım bozukluğundan bağımsız olarak artmıştır (110). BB olan ergenlerin, BB'si olmayanlara göre madde kullanım bozukluğu geliştirme olasılığı dört ila beş kat daha fazladır (111). Madde kötüye kullanım riski ergenlikte başlayan BB'de çocuklukta başlayana göre 8.8 kat daha fazladır (71). Rende ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında erken ergenlik başlangıçlı olan BB olgularında madde kötüye kullanım oranı %11, geç başlangıçlı ergenlerde ise %22.7 olarak hesaplanmıştır (112).

Madde kullanımı klinik tabloyu, BB seyrini değiştirerek, epizod sıklığını ve yatış sayısını arttırarak daha karmaşık hale getirebilir, ayrıca madde kullanımı tedavide kullanılan ilaçların etkinliklerini azaltıp, daha yüksek dozlarda kullanılmasına gereksinim duyulmasına neden olarak, duygudurum düzenleyicilerin etkinliklerini azaltabilir (113,114). Komorbid madde kullanım bozukluğu, BB'de klinik tablonun daha karmaşık ve çeşitli hale gelmesine, relaps oranlarının artmasına, depresif özelliklerin kötüleşmesine, BB'de kendine zarar verme ve intihar sıklığının artmasına neden olur (114). BB'de tek uçlu bozukluğa göre alkol-madde kullanımı daha sık görülmekte ve atak sayısı ile beraber artış göstermektedir. Dolayısıyla alkol-madde kullanım bozuklukları ve BB tedavisi özellikle uzun dönemdeki etkileri bakımından ele alınabilir ve önleme tedavisi ilerideki alkol/madde kullanım riskini azaltabilir (115).

2.7.5. Anksiyete Bozuklukları

Rende ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında anksiyete bozukluğu oranı çocukluk çağı başlangıçlı BB grubunda %38, erken ergenlikte başlayan BB grubunda % 46.3, geç ergenlik başlangıçlı BB grubunda ise %31.8 olarak saptanmıştır (44).

Anksiyete bozukluklarının yüksek oranlarda görülmesinin bu hasta grubunun stresle başa çıkma zorluklarına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (80).

COBY araştırması kapsamında değerlendirilen 7-17 yaş arasındaki 446 BB tanılı hastada en az bir anksiyete bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı %44 olarak bildirilmiştir. Bu araştırma sonuçlarına göre BB tanılı çocuk ve ergenlerde en sık anksiyete bozuklukları ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB) (%24) ve YAB (%16)'dur. Örneklemin yaklaşık olarak %20'sinin en az 2 anksiyete bozukluğu tanısını karşıladığı ve anksiyete bozukluklarının BB tanısını önceledeği bildirilmiştir (45). Anksiyete bozuklukları ek tanısının belirtilerin daha uzun sürmesi, daha sık mikst nöbetler ve eşik altı depresif yakınmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (116). Anksiyete bozukluklarından özellikle YAB ve Sosyal anksiyete bozukluğunun eşlik etmesi kötü prognozla ilişkilidir (117). Anksiyete bozukluklarının çocuk ve ergenlerde BB gidişini olumsuz etkilediğinin gösterilmesi nedeniyle bu eş tanıların erken tanısı, önlenmesi ve tedavilerinin önemli olduğu söylenebilir (116).

2.7.6. Otizm Spektrum Bozuklukları

Yapılan çalışmalar OSB'lilerde BB sıklığının çok değişken olduğunu göstermektedir. Yazındaki veriler hem OSB olan bireylerde BB oranının genel popülasyondan daha fazla olduğunu hem de BB olan bireylerde OSB belirtilerinin daha yaygın olduğunu göstermektedir (118). Yapılan çalışmalarda pediatrik bipolar örneklerinde yaygın gelişimsel bozukluk komorbiditesi %11-30 arasında bulunmuştur (119). Benzer şekilde, yaygın gelişimsel bozukluk örnekleri arasında komorbid BB oranlarının % 21 ile % 27 arasında değiştiği bulunmuştur (120).

Bu iki bozukluk arasındaki göreceli yüksek komorbidite ve OSB olan bireylerin aile üyelerindeki yüksek BB insidansı muhtemel ortak etiyolojik faktörleri akla getirmektedir. Her iki bozuklukta da oldukça yüksek oranda kalıtımsaldır (121). Ayrıca Delong ve Dwyer otizm tanısı konulan hastaların akrabalarında BB riskini normal popülasyona göre 4-5 kat arttığını ifade etmiştir (122).

OSB grubunda BB tanısı koymak bazen kolay değildir. Özellikle sözel becerileri olmayan grupta sadece davranışları gözlemleyerek ve ebeveyn bildirimi ile

bu tanıyı koymak kısıtlı verilere dayanarak mümkün olmaktadır. Bu alanda zorluklar bazen bu grupta görülen bazı belirtiler ile BB manik dönemde görülen belirtilerin karışması nedeniyledir. Örneğin bu grupta görülen mizacı ayarlama zorluğu, duygudurum oynamaları ile; ilgi alanında aşırı konuşma isteği, manilerdeki basınçlı ve logoreik konuşma ile; OSB'lilerde sık görülen uyku bozuklukları, manide uyku ihtiyacının azalması ile; OSB'lilerde kompulsif etkinliklerin, manide artmış amaca yönelik davranışlar ile ve bu gruptaki egosentrik tutumun manideki grandiyozite ile karışma ihtimali vardır (123). Ayrıca irritabilite, duygudurum labilitesi ve agresyon bazı durumlarda OSB'de görülebilir ve maniyle karışabilir (15).

2.8. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Tedavisi

Bipolar bozukluğun tedavisi üç ana döneme ayrılmaktadır:

a) akut tedavi (mani, depresyon, karma atak)

b) sürdürüm tedavisi

c) idame tedavi

Akut evrenin asıl amacı BB bulgularını kontrol altına almak ve işlevselliği artırmak, sürdürüm tedavisi akut evredeki yanıtı devam ettirmek, idame tedavi ise yinelemeleri önlemektir (124).

2.8.1. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Manik Atak Tedavisi

Çocuk ve ergenlerde BB akut mani tedavisinde ilaç etkinliğinin araştırıldığı çok az sayıda plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. 1200'den fazla gençle yapılan 16 açık uçlu, 9 çift-kör çalışmada lityum, valproik asit (VPA) ya da karbamazepin tedavisinin psikotik özellikli olmayan mani/karma atak bulgularında %23-55 arasında cevap aldığı gösterilmiştir (125). Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir başka çalışmada ise manik ya da karma BB-I olgularında lityumla %35, risperidon %68 ve divalproex sodyum %24 oranında cevap alınmıştır (126). Lityumun akut tedavide tek başına kullanımına dair çelişki sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen kombinasyon tedavilerinin etkin ve güvenilir olduğu görüşü ağırlıklıdır. Lityumla karşılaştırılan çalışmalarda VPA, lityumdan daha yüksek yanıt oranlarına sahipken, atipik antipsikotiklerle (AAP) karşılaştırılan çalışmalarda bu

ilaçlar VPA'dan hem daha hızlı hem de daha etkili bulunmuştur (127). Çocuk ve ergenlerde manik dönemde yapılan 12 haftalık izlem çalışmasında lamotrijine yanıt oranının %54 olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada lamotrijininin aynı zamanda depresif ve psikotik belirtileri azalttığı bildirilmiştir. Ancak olguların %25'inde ilacın kesilmesiyle düzelen cilt döküntüsü gözlenmiş, Steven Johnson sendromu bildirilmemiştir (128). Topiramat ve okskarbamazepinin değerlendirildiği çalışmalarda bu ilaçlar etkin bulunmamıştır (129,130). İlaç seçimi konusunda çocuk ve ergenlerde özellikle ailede bir ilaca olumlu cevap hikâyesi varsa önceliğin bu ajana verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (131). Çocuk ve ergenlerde akut manik atak tedavisinde plasebodan üstün bulunan ilaçlar olanzapin, risperidon, ketiyapin ve aripiprazoldur (132). Tedaviye dirençli vakalarda klozapin de etkin bulunmuştur ancak bu ilacın pediatrik bipolar grubunda etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü çalışmalar mevcut değildir (133,134). Kombine ilaç tedavisi kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada lityum ya da antiepileptik duygudurum düzenleyicisiyle ikinci kuşak antipsikotik birlikte kullanımının yanıt oranlarının %60-%90 arasında değiştiği, monoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir (125). Pavuluri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 aylık risperidon+lityum ve risperidon+valproat kombinasyonun akut manide etkin ve emniyetli olduğu gösterilmiştir (135).

2.8.2. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Depresif Atak Tedavisi

Şimdiye kadar, çocuk ve ergenlerde bipolar depresyonun tedavisi ile ilgili yapılmış iki ileriye dönük çalışma bulunmaktadır (136). Chang ve arkadaşları lamotrijinin tek başına ya da ek tedavi olarak 20 bipolar depresyonu olan ergende 8 hafta süre ile etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirmiş, ergenlerin depresyon skorlarında belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (137). Patel ve arkadaşları 27 bipolar depresyonu olan ergende 6 haftalık lityum monoterapisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, ölçeklerle değerlendirilen hastaların %48'inde belirgin düzelme saptanmıştır (138). Tarihsel olarak antidepresanlar bipolar depresyon tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktayken antidepresan ilaçların manik kaymaya, hızlı döngüye yol açmaları ve atağı uzatmaları nedeniyle bu seçenek sorgulanmaya başlamıştır (139). 42 çocuk ve ergenin değerlendirildiği bir gözden

geçirme çalışmasında BB'si olan çocuk ve ergenlerin tedavisine antidepresan eklenmesi ile depresif belirtilerde 7 kat düzelme olduğu, ancak sonrasında 3 kat daha fazla manik kayma geliştiği vurgulanmıştır (140). Bundan dolayı erişkin bipolar depresyonda antidepresan yerine lityum, lamotrijin, olanzapin-fluoksetin kombinasyonu ve ketiyapin verilmesi önerilmektedir (141,142). Ketiyapin çocuk ve ergenlerde akut depresif dönemde etkinliğini değerlendiren 8 haftalık çift-kör çalışmada ketiapin (300-600 mg/gün) ve plasebo alan gruplar arasında bir fark bulunamamıştır (143). Yakın zamanlı yapılan çift kör kontrollü bir çalışmada da uzun salınımlı ketiyapinin akut depresif dönemde etkinliği gösterilememiştir (144). Bu sonuçlar açıkça göstermektedir ki, BB-I ve II 'li yetişkinler ketiyapine güçlü pozitif cevap verirken, benzer yanıt ergenlerde gösterilememiştir. Detke ve ark yaptığı çift kör plasebo kontrollü sekiz haftalık bir çalışmada, olanzapin-fluoksetin kombinasyonun 10-17 yaş aralığındaki akut depresif dönemdeki hastalarda birinci haftadan itibaren etkin olduğu ve plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (145).

2.8.3. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Relaps Önleme ve Sürdürüm Tedavisi

Hastalık başlangıcındaki kısa dönemde çok sayıda çocuk ve ergende ataklarda düzelme gözlenir, ancak alevlenmeler ve relapslar sık sık ortaya çıkar (146,147). Relaps ve alevlenme, çocukların ve ergenlerin kritik yaşam dönemlerinde gerekli yetenekleri kazanmalarını engelleyebileceği için çocuk ve ergenlerde ataklar arası fonksiyonel durumu iyileştirmek prognostik açıdan çok önemlidir. Ancak mevcut verilerin kısıtlılığı nedeniyle farmakoterapi ve gidiş arasındaki ilişkinin ne olduğu henüz belirlenememiştir (148). On bir hafta süreyle lityuma ek olarak divalproeks sodyum (DVPX) tedavisi ile ötimik BB-I veya II bozukluğu olan 60 ergenin tedavisinde bu ilaçların kombine kullanımlarının düzelmenin sürmesinde etkili olduğu, ancak monoterapi şeklinde kullanıldıklarında %63'ünde çoğunlukla manik/hipomanik belirtilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (22). Erişkin hastalarda olduğu gibi ergenlerde de depresif atakların nasıl önlenebileceği konusunda toplanan veriler henüz çok yetersizdir, dolayısıyla bu konu belirsizliğini halen korumaktadır (148). Erişkinlerde onay alan, akut tedavide etkisiz olup koruyucu tedavide etkili

olduğu bildirilen lamotrijin, çocuk ve ergenlerde umut vadetmektedir (149). Duffy ve ark. yaptıkları 48 haftalık açık uçlu çalışmada karma ve manik dönemdeki hastalar değerlendirilmeye alınmış, stabilize olmuş hastalarda sürdürüm tedavisinde ketiyapin kullanılmış ve etkili bulunmuştur (150).

2.8.4. Psikososyal Tedaviler

Psikososyal tedavilerin birçoğu BB tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir (132). Tıbbi tedaviye ek olarak diyalektik davranış terapisi alan BB'si olan gençlerde intihar teşebbüsünün, kendine zarar verici davranışların, duygudurum düzenlemesindeki bozukluğun ve depresif belirtilerin anlamlı ölçüde daha az görüldüğü bildirilmiştir (151). Aile odaklı tedavi (family focused treatment, FFT) (152), bireysel aile tedavisi (individual family treatment, IFP) ve çoklu aile eğitim grupları (multifamily psychoeducation groups, MFPG) (153) da faydalı bulunmuştur. Kişilerarası ve sosyal ritm terapisi (interpersonal and social rhythm therapy, IPSRT) bireyin kişisel hayatını ve beklentilerini gerçekleştirerek stabil bir sosyal yaşam sürmesine yardımcı olmaktadır(154). IPSRT erişkinlerde faydalı bulunurken çocuk ve ergenlerde çalışılmamıştır, ancak faydalı olabileceği düşünülmektedir (132). Bu terapi yöntemleri çocuk ve ergenlerde tedaviye ve ilaç uyumuna katılımı arttırmaya yardımcı olabilecek, ayrıca tedavi yanıtı tam olmayan hastalarda ek fayda sağlayabilecektir. Bu terapilerde ana temalar psikoeğitim, stresi azaltan ve duygudurum düzenleyici teknikler, başa çıkmayı arttırıcı davranışçı ve bilişsel girişimlerdir (132).

2.9. Bipolar Bozukluk Etyolojisi

BB etiyolojisine bakıldığında sorumlu olabilecek tek bir hipotez henüz bulunmamakla birlikte; genetik, biyokimyasal, anatomik, farmakolojik, immünolojik birçok etken sebep olmakla beraber bunlara ek olarak hücre içi haberciler, iyon kanallarının da görev aldığı gösterilmektedir. Sonuç olarak BB'ye multifaktöriyel sebepler neden olmaktadır (155).

2.9.1. Genetik

2.9.1.1. Aile, İkiz Ve Evlat Edinme Çalışmaları

BB'nin aile çalışmaları, bozukluğun ailesel geçiş gösterdiğini tutarlı bir şekilde göstermiştir. Bir dizi genetik yöntem, BB'nin yüksek oranda kalıtsal olduğunu, kalıtım derecesinin % 60 ila % 85 arasında olduğunu doğrulamıştır (156). Yapılan çok sayıda araştırma BB'de erken başlangıcın ailesel yatkınlığı arttırdığına işaret etmektedir (157). Todd ve ark., BB ve majör depresif bozukluk olan çocukların akrabalarında duygudurum bozukluğu sıklığı ve şiddetinin sağlıklı çocukların akrabalarından daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu araştırmada BB-I ve II tanılı çocukların ebeveynlerinde BB-I görülme sıklığı %15.9 olarak bildirilmiştir (158). Brotman ve ark. dar fenotip BB ve geniş fenotip BB tanısı almış gençlerin ebeveynlerini karşılaştırdıkları araştırmalarında dar fenotip grubundaki ebeveynlerde BB tanısının (%33.3) geniş fenotipe göre (%2.7) daha sık olduğunu bildirmişlerdir (159). Smoller ve Finn tarafından yapılan bir gözden geçirmede BB olgularının birinci derece akrabalarında BB riskinin normal kontrollerden 10 kat daha fazla olduğu vurgulanmıştır (156). BB-I tanısı alan ebeveynlerin çocuklarında duygudurum bozuklukları sık görülmektedir (160). 17 çalışmanın sonuçlarını gözden geçiren bir meta-analiz çalışmasında, BB'si olan ebeveynlerin çocuklarında herhangi bir psikiyatrik hastalık gelişiminin 2.7 kat, duygudurum bozukluğu gelişiminin ise 4 kat arttığı gösterilmiştir. Bu meta-analizde BB olan ebeveynlerin çocuklarında BB tanısı alanların oranı %5.4; kontrol grubunda ise %0 olarak belirlenmiştir (161).

Yapılan ikiz çalışmaları genetik geçişi desteklemektedir. BB-I, monozigot ikizlerde eş hastalanım oranı %33-90 arasında iken dizigotik ikizlerde %5-25'tir. Ayrıca, monozigotik ikizlerdeki konkordansın %100 olmaması, genetik faktörler yanında çevresel faktörlerin de BB gelişmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (162). Gelişimsel döneme göre ailesel BB öyküsü değişkenlik göstermektedir. Ailesel geçiş oranı erken başlangıçlı, yüksek oranda komorbiditenin görüldüğü olgularda daha yüksektir (163).

2.9.1.2. Moleküler Genetik Araştırmalar

BB'da genetik geçişin biçimi henüz aydınlatılamamıştır, ancak bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, yani multigenetik risk ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu bir kompleks geçiş olduğu düşünülmektedir (164). BB'nin etiyolojisini tek bir gen bölgesi ile açıklamak olası değildir. BB ile bağlantılı olduğu düşünülen gen bölgelerine ilişkin çalışmaların tutarlı bir biçimde tekrar edilemiyor olması, BB'nin genetik etiyolojisinin karmaşıklığını ve genetik dışı faktörlerin varlığını düşündürmektedir (165).

Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar BB yatkınlık genleri ile ilişkili bir fenotip yelpazesi sunmaktadır. Tek yumurta ikiz eşlerinde BB, şizoafektif bozukluk ve nadiren şizofreni görülebilmektedir (156). Çeşitli çalışmalarda BB Tip I ile 5, 11, 18 ve X kromozomları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiş olmasına rağmen geniş aile ya da hasta kardeş çiftleri üzerinde yapılan bu çalışmalar genel olarak hastalığın genetiğinde büyük etkisi olan bir kromozom yerleşiminden söz etmenin mümkün olmadığını göstermektedir (164). Duygudurum bozukluklarının etyopatogenezide rol oynayan serotonerjik ve monoaminerjik dizgelerde yer alan birçok genin incelendiği ilişkilendirme çalışmalarından yeterli sonuç sağlanamamıştır. Benzer şekilde monoaminerjik nörotransmitterlerin yıkımında rol oynayan katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni ile yapılan ilişkilendirme çalışmaları da tutarsız sonuçlar vermektedir (166).

Beyin-türevli nörotrofik faktör'ün (BDNF) nörogenez, nöronların idamesi ve nöral gelişim yolaklarının normal matürasyonu için önemli olduğu bilinmektedir. Araştırmalar Serum BDNF düzeylerinin BB'de hem manik hem de depresif epizotta azaldığına, lityum ve valproik asidin ise hayvanlarda BDNF düzeylerini artırdığına dair kanıtlar sunmaktadır (166). Geller ve ark. puberte öncesi ve ergen BB olguları ve ebeveynlerinde BDNF Val66 alelinin tercihli olarak aktarıldığını göstermişlerdir (167).

BB'de yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) voltaja bağlı kalsiyum kanal etkinliği ile ilişkili genler (CACNA1C, CACNA1D, CACNB2) dikkat çekmiştir (164). Ancak, benzer yerleşimler sık görülen beş ruhsal hastalığın (şizofreni (SCH), BB, OSB, MDB ve DEHB) ortak genetik yerleşimine yönelik çok

geniş bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında da bulunmuştur. Bu bulgu voltaja bağlı kalsiyum kanal genlerinin ortaya çıkan farklı ruhsal hastalıklarda rolü olabileceği (pleiotropik etki) şeklinde yorumlanabilir (168). Ayrıca, başka çalışmalarda farklı yolaklara ilişkin çok sayıda, düşük etkili risk allelerinin (örn, CACNA1C, TENM4, ve NCAN) BB'nin poligenik riskine katkıda bulunduğunu düşündürecek bulgular elde edilmiştir, bu genlerin bir bölümünün şizofreni ile de bağlantılı olduğu bilinmektedir (164).

2.9.2. Nörotransmitterler

BB'de, nörotransmitterlerin anormallikleri ile ilişkili olan kuramlar, ağırlıklı olarak kullanılan farmakolojik tedavilerin etkilerinin incelenmesi ile ortaya çıkarılmaktadır. Yapılan çalışmalar biyolojik aminler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Monoaminlerin, [norepinefrin (NE) , serotonin (5HT) ve dopamin (D)] eksikliğinin ya da fazlalığının ve işlevlerinde ortaya çıkan değişimin veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıklarındaki değişiminin hastalığın oluşumunda önemli etkileri olduğu düşünülmektedir.

*Serotonin (5HT):*Serotonin merkezi sinir sisteminde uyku, iştah, dürtü kontrolü gibi fizyolojik ve davranışsal fonksiyonları düzenlemektedir. Bu nedenle intihar düşünceleri ve girişimleri, saldırganlık, uyku bozukluğu gibi BB'de da sıklıkla görülen davranışsal anormalliklerde 5HT salınımının ve aktivitesinin azaldığından söz edilmektedir (169). Deneysel çalışmalarda serotonin öncülü olan L-triptofanın plazma düzeyinin azaltılması ile depresyon belirtilerinin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (162). Yüksek L-triptofan miktarının maniye benzer bir tabloya yol açtığının gösterilmesi, BB'nin etiyolojisinde serotonerjik sistemin oldukça önemli olduğunu göstermektedir (10).

Dopamin (D): Dopamin geri alımını inhibe eden amfetamin, kokain gibi merkezi sinir sistemi uyarıcılarının, D öncül maddesi olan L-DOPA'nın manik belirtileri tetikleyebildiği gösterilmiştir (170). Ajite ve manik hastalarda beyin omurilik sıvısında (BOS) HVA düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (171). Manik belirtilerin tedavisinde ise dopamin reseptör antagonistleri olan antipsikotik ilaçlar etkili olmaktadır (172).

Norepinefrin (NE): NE ile 5HT geri alımını engelleyen trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri manik kaymaya neden olabilmektedir (173). Manide NE aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların BOS MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglikol) ve idrar NE, VMA (vanilmandelik asit) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve Li sağaltımıyla BOS MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (174).

Tüm bu çalışmalar BB'nin etiyolojisinde nörotransmitter sistemlerinin rolü olduğunu düşündürmekle birlikte bu bozuklukta hangi nörotransmitterin, nasıl sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

2.9.3. Ateşlenme (Kindling) Modeli

Ateşlenme (kindling) modeli klinik bağlantıları da bulunan bir laboratuvar bulgusudur. Bu fenomen, nörolojik hastalıkların (epilepsi) yanısıra, psikiyatrik hastalıkların etiyolojisiyle ilgili yeni kuramların doğmasına neden olmuştur. Şizofreni, psikomotor epilepsi, duygudurum bozuklukları, alkolizm ateşlenme fenomeni ile bağlantısı bulunan hastalıklardandır (175). Tutuşma, tek nöron kayıtlarında görülen post-tetanik potansiyasyona benzer bir durumdur ve üç bileşeni vardır: İlk uyarandan sonra belirli bir zaman geçer ve bu uyarana nöronal yanıt yoktur, yineleyen uyaranlardan sonra yanıt verebilirlik artar, sonuçta gözlenebilen ya da gözlenemeyen yanıt meydana gelir (epileptik nöbet, psikiyatrik belirti vb.) (176).

Beynin bütün bölgeleri ateşlenme fenomenine aynı hızla yanıt vermez, kimi daha hızlı kimi daha yavaş yanıt verirken, bazı bölgeler hiç yanıt vermeyebilir. Limbik bölgeler, özellikle de amigdala, piriform korteks ve olfaktör bulbus tutuşmaya iyi yanıt veren alanlardır. Hipokampusun yanıtı daha fazla olabilir. Ateşlenme fenomeninde eşik altı uyaranlar ne kadar fazla tekrarlanırsa, sonraki deşarjların amplitüd ve süresi de o kadar fazla olur. Tutuşma akut bir stres etkenine maruz kalmakla olduğu kadar, kronik etkilenme sonucunda da oluşur (177).

BB'de hastalık belirtilerini ve döngüselliği açıklamaya yönelik ateşlenme modeline göre; ilk manik ya da depresif dönem stresli yaşam olayları ile tetiklemekte ve kişinin beyninde bir takım biyokimyasal değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler hastalardaki duyarlılığı artırarak hastaları diğer stresörlere karşı yatkın

bir hale getirmektedir. Bu duyarlılaşma süreci bir dış stres olmadan da hastalık ataklarının kendiliğinden oluşmasına kadar devam etmektedir ve hastalık ilerledikçe hastalık dönemleri daha sık görülmeye başlamaktadır (178).

2.9.4. Psikososyal Nedenler

Çevresel etmenlerin BB başlangıcı ve gidişi üzerinde etkili olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur (179). Duygudurum bozukluklarında ilk atağı genellikle bir yaşam olayı tetikler. Fakat bu yaşam olayı özgül değildir, yani her kişide böyle bir atak başlatmaz. Ancak BB nörobiyolojik temelli bir bozukluk olduğu için, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda bu etkenler rahatsızlığın başlamasında önemli etken olurlar (106).

Yapılan çalışmalar, psikososyal ya da fiziksel etkenlerin hastalığa neden olmaktan öte dönemlerin zamanlaması üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir. Uzun süreli seyirlerin analizinde hastalık dönemlerinin yaklaşık %13'ünün başlangıcından önceki altı aylık sürede stresli bir yaşam olayı saptanırken, yaşam olayının türü (örn yas, iş değiştirme, taşınma gibi) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (180). Biyolojik yatkınlık ile stres yaratan yaşam olayları, sosyal ritim bozuklukları ve tedavi uyumsuzluğu gibi psikososyal etkenlerin birbirleriyle etkileşerek, BB'de yinelemelere neden olduğu bildirilmektedir (27).

Anne-babanın ilgisizliği, çocukluk döneminde tacize uğrama, ailede ruhsal bozuklukların varlığı, aile içinde duyguların olumsuz yorumlanması ya da baskılanması BB'ye neden olabilecek etkenlerdir (181). Çocukluk çağı travmaları BB ile ilişkilendirilen önemli çevresel etkenlerdendir (182). BB hastalarının yaklaşık %50'sinin çocukluk çağında ihmal ve istismara maruz kaldığı saptanmıştır (183). Çocukluk çağında ihmal ve istismar BB seyrini olumsuz etkilemekte, erken başlangıç yaşı, sık yineleme ve artmış özkıyım riski ile ilişkilendirilmektedir (184).

2.9.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle BB'deki nöroanatomik değişiklikleri inceleme olanağı artmıştır. BB "beyin kökenli" bir bozukluk olduğuna

ilişkin hiç kuşku kalmamış olmasına rağmen, altta yatan nöroanatomik nedenlerle ilişkili çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmektedir (185).

2.9.5.1. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme

Beyin Hacmi Ve Ventrikül Ölçümleri: Şizofreni ve BB tanısı olan 10-18 yaş grubu çocuk ve ergenlerin dâhil edildiği bir araştırmada bu olgularda intrakranial beyin hacimlerinde azalma ve temporal-frontal sulkuslarda genişleme saptamışlardır (186). BB olan sekiz çocuk ve ergen olgunun katıldığı bir başka araştırmada ise olguların dördünde ventriküller asimetri ve genişleme saptanmış; kontrol grubunda ise bu bulgulara sadece bir katılımcıda rastlanmıştır (187). James ve ark. geçmişte psikotik bulguları olan çocuk ve ergen BB olgularında ötimik dönemde sol orbitofrontal korteks, sol pars triangularis, sağ premotor korteks, oksipital korteks, sağ oksipital fusiform girus ve serebellumun sağ yarısında gri cevher hacminde azalma saptamışlardır. Gri cevher hacmindeki bu yaygın azalma işleyen bellek, yürütücü fonksiyonlar, dil becerileri ve sözel bellekteki bilişsel kusurlarla ilişkilendirilmiş; sağ ön bölge ile ilgili değişikliklerin BB genetik riski ile bağlantılı olabileceği söylenmiştir.

Frontal Lob: Duygudurum bozukluklarında ortak bir anatomik yapı oluşturdukları düşünülen dorsolateral, ventromedial ve orbitofrontal devreleri içeren prefrontal korteks (PFK), duygudurum düzenlenmesinde anahtar bölgelerden biridir (188). BB'de özellikle dorsolateral prefrontal korteksteki (DLPFK) bozulmanın belirleyici bir özellik olduğu düşünülmektedir. Bu konuda anlamlı sonuç elde edilmeyen çalışmalar olsa da (189) pek çok araştırmada bipolar hastaların DLPFK'de gri madde hacminde azalma olduğu saptanmıştır (190,191). Najt ve ark. BB olan ergenlerde, ergenlik boyunca anterior korteks gelişimini inceledikleri araştırmalarının sonucunda BB olan ergenlerde insula ve orbitofrontal, rostral ve dorsolateral prefrontal kortekslerde sağlıklı ergenlere kıyasla daha çok hacim küçülmesi ve süreç içerisinde daha fazla gri madde azalması ve daha az ak madde genişlemesi tespit etmişlerdir (192).

Subgenual PFK emosyon regülasyonu ve ödül mekanizmalarıyla yakından ilişkili bir bölgedir. Çocuk ve ergenlerde subgenual PFK ile ilgili nörogörüntüleme araştırmaları çelişkili sonuçlar sunmaktadır (166). Çocuk ve ergenlerde BB'de subgenual PFK hacminde sağlıklı kontrollere göre azalma saptayan çalışmalar (193) ve farklılık bulmayan çalışmalar bildirilmiştir (81,194).

Amigdala: DLPFK gibi amigdala da emosyon regülasyonundan sorumlu bir bölgedir. Amigdala'nın özellikle negatif emosyonların oluşumu ile ilgili olduğu bilinmektedir. Dickstein ve ark. tarafından yapılan araştırmada BB olan çocuk ve ergen olgularda sol DLPFK ve sol amigdala gri cevher hacimlerinde azalma saptanmıştır (195). DelBello ve ark. ise BB olan ergenlerde saptanan amigdala hacmindeki azalmanın hastalık süresiyle pozitif, antidepresan kullanımı ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (196). Yapılan diğer çalışmalarda amigdaladaki hacim azalmasının hastalık başlangıcından sonra gerçekleştiğini (197) ve kalıcılık gösterdiği belirtilmiştir (198). Lityum ya da valproat kullanımı olan olgularda amigdala gri cevher hacminin daha iyi korunduğu belirtilmiş olup, bu durum BB'de erken tanı ve tedavi ile hastalığın prognozunun daha iyi olabileceğini düşündürmektedir (199,200).

Diğer Subkortikal Yapılar: Amigdala anotomik olarak hipokampus ile yakından ilişkilidir. Fraizer ve ark. BB olan çocuk ve ergenlerde total beyin hacmi ve özellikle kızlarda daha belirgin olmak üzere hipokampus hacminde azalma tespit etmiştir (198). BB olan ebeveynlerin BB olan ve olmayan çocuklarının karşılaştırıldığı bir araştırmada, BB olan ergenlerin anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu ve anksiyete skorları arttıkça hipokampus hacimlerinin azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu bulguların artmış kortizol düzeyleri ile ilişkili olabileceğini belirtmiş ve BB olan olgularda bilişsel yıkımı azaltmak için anksiyete bulgularının mutlaka tedavi edilmesi gerektiği vurgulamışlardır (201). Yapılan araştırmalarda erişkin olgularla yapılan araştırmalardan elde edilen bulgularla uyumlu olarak putamen hacminde artış saptanmıştır (196,199). Liu ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada ise çocuk ve ergenlerde BB artmış kaudat, putamen ve globus pallidus hacimleri ile ilişkilendirilmiştir (202).

Talamus: Talamus, kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri arasındaki bağlantıda ve duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol alan anahtar yapılardan biridir

(203). BB'da talamus hacimleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur (204,205). Dasari ve ark. ise BB ve şizofreni tanısı alan ergenlerde bilateral talamus hacimlerinde azalma bildirmişlerdir (206).

Yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde; çelişkili sonuçlar olmasına karşın elde edilen veriler BB'da prefrontal-subkortikal limbik yolakta anormallikler olduğunu düşündürtmektedir (207). Total beyin, amigdala ve prefrontal korteks hacimlerinde azalma, çocuk ve ergenlerde BB ile ilgili yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında en çok öne çıkan bulgulardır (166).

2.9.6. BB ve İnflamasyon

İnflamasyon vücudun kendisini savunma mekanizmasıdır. Akut ve kronik olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. Akut inflamasyon kısa sürelidir. Hızlıca dakikalar içinde sonlanabilir veya birkaç gün sürebilir. Akut inflamasyonda plazma sıvı ve protein eksüdasyonu, nötrofil ve lökosit birikimi görülür. Kronik inflamasyon ise süre olarak daha uzundur. Günler veya yıllarca sürebilir. Spesifik olarak histolojik görünüm, lenfosit ve makrofaj toplanması ve ayrıca doku yıkım ve onarımıdır. Bu kronik duruma vasküler proliferasyon ve fibrozis eşlik eder (208).

Merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamasyonunda da amaç, beyinde tahribata yol açan nedenlerin ortadan kaldırılmasını hedefleyen bir savunma sistemi oluşturmaktır. 1920'li yıllarda MSS (Merkezi sinir sistemi) tümörleri nedeniyle yapılan nakillerde immün yanıt görülmemesi, MSS'de immün sistemin etkin olmadığını düşündürmüştür. Ancak daha sonra yapılan araştırmalar MSS'nin inflamatuar süreçlerle bağlantılı olduğunu kanıtlar görünmektedir. Nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların nedenlerine yönelik çalışmalarda elde edilen veriler bu durumu desteklemektedir (209).

Bu inflamatuar yanıt, konakçı doku hasarına yol açabilecek abartılı bir yanıtı önlemek için anti-inflamatuar mekanizmalar ile dengelenmektedir. Ancak, çeşitli hastalık süreçlerinde, immün disfonksiyon nedeniyle konakçı dokusu uygun olmayan şekilde hasar görmektedir (210).

Güncel çalışmalarda, immün disfonksiyonun BB'nin patofizyolojisinde sorumlu olduğu gösterilmektedir (211). İmmün disfonsiyon ve BB arasındaki

etkileşimi anlamak için birçok olası mekanizma tanımlanmıştır. Temel mekanizmalar sitokin kaynaklı değişiklikleri, oksidatif stres artışını, patolojik mikroglial aşırı aktivasyonunu, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksındaki aşırı aktivasyonu içermektedir (212).

BB ile ilişkili sitokin değişiklikleri bu mekanizmalardan birisidir (12). Periferik sitokinler kan-beyin-bariyerini (KBB) geçerek beyinde etkilere yol açabilir, bu sayede immün sistem SSS ile doğrudan etkileşime girer (212). Sitokinler beyninin duygudurum ve bilişsel fonksiyonları ile ilişkili anahtar bölgelerinde yapısal ve fonsiyonel değişikliklere yol açarlar. Sitokinler monoamin seviyelerini doğrudan değiştirebilir, mikroglial hücrelerin aşırı aktivasyonuna ve oksidatif stresin beyinde artışına sebep olabilir (213). Bu değişikliklerin net etkisi, BB'de gözlenen fenotipik değişikliklere yol açabilecek anahtar beyin bölgelerinde nörodejenerasyon ve azalmış nöroplastisitedir (12).

BB olgularındaki sitokin seviyeleri, BB ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi belirlemek, yanı sıra immün sistemin bozulan temel ögelerini anlayabilmek amacıyla çok sayıda çalışmada ölçülmüştür. Sitokin çalışmalarının çoğunluğunda periferal sitokin seviyeleri ölçülürken, daha az çalışmada santral sitokin seviyeleri araştırılmıştır. Birçok çalışmada periferik ve santral sitokin düzeylerinin korele olduğu gösterilmiştir (214–216). BB depresyon, mani ve ötimi dönemlerinde pro-inflamatuar sitokinlerin anti-inflamatuar sitokinlere baskın gelmesiyle ‘’kronik düşük dereceli inflamasyon’’ meydana gelmektedir. Serum pro-inflamatuar molekülleri; IL-4, TNF-α, çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R), IL-1β, IL-6, çözünür TNF-alfa tip 1 reseptörü (sTNFR1) ve CRP seviyeleri BB hastalarında kontrol grubuna göre artmıştır (216–218). Bu sitokin profili doğal bağışıklık sistemindeki işlev bozukluğunu gösterir (12). Farklı sitokin profilleri farklı duygudurum durumlarıyla ilişkili görünmektedir. (yani depresyon, mani ve ötimi dönemleri). Tekrarlayan kanıtlar BB'de inflamasyonun ötimik dönemde dahi devam ettiğini hipomanik, manik ve depresif dönemlerde daha da arttığını göstermektedir (214,218).

Pro-inflamatuar sitokinler ile ilgili en güçlü kanıt bipolar ve unipolar depresyondadır. Depresif epizod sırasında, serum CRP, TNF-α, IL-6, IL-1β, sTNFR1 ve CXCL10 seviyeleri yükselmektedir (216,219). Manik epizot sırasında, serum IL-6, TNF-α, sTNFR1, IL-RA, CXCL10, CXCL11, ve IL-4 seviyelerinin arttığı

gösterilmiştir (216). sTNFR1 ve sIL-2R seviyesinin depresif ve manik dönemlere benzer şekilde, ötimik dönemde kontrol grubuna kıyasla arttığını bulunmuştur (216,220,221)

Pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-2 ve IL-6) monoamin seviyelerinde doğrudan değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (222). Sitokinlerin triptofanın tükenmesi ve 5-HT seviyelerinde azalmaya yol açtığı, ayrıca BH4(tetrahidrobiopterin) seviyesindeki azalma, triptofan hidroksilaz, trozin hidroksilaz enzim aktivitesindeki azalma ile dopamin, serotonin, norepinefrin üretiminde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum da duygusal ve bilişsel işlevi doğrudan bozabilmektedir (223).

BB'deki inflamasyon SSS'nin makrofajları olan mikrogliaların aşırı aktivasyonu ile de ilişkilendirilmiştir (224). Mikroglia, fizyolojik koşullar altında, nöroplastisitede önemli bir rol oynar. Mikroglia, gereksiz nöronların ve az kullanılan nöral yolakların apoptozusunu indükleyerek, daha önemli yolakların devamlılığını ve gelişmesini sağlar (225). BB'de sık görüldüğü gibi, düşük dereceli kronik inflamasyonda mikroglia aşırı aktif olabilir ve önemli sinir yolaklarını anormal şekilde yok edebilir. Mikroglia, prefrontal korteks, amigdala, hippokampus, insula ve anterior singulat korteks gibi duygudurum ve bilişsel fonsiyonlarda kilit rol oynayan bölgelerde aşırı aktif olabilir (226,227). Aktif mikroglialardan salgılanan sitokinler inflamasyonu daha da arttırak mikroglia sayısını ve aktivasyonunu pozitif feedback ile daha da arttırır. Son olarak mikrogliaların aşırı aktivasyonu, lokal oksidatif strese neden olan reaktif oksijen radikallerinde artışa yol açarak nöronal devrelere zarar verir (224).

Oksidatif stres de duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyon oksidatif stresi arttırdığı ve oksidatif stres de inflamasyonu arttırdığı için, oksidatif stres immun disregülasyonla yakından ilişkilidir (228–230). Oksidatif stres meydana geldiğinde ROS'un (reaktif oksijen radikalleri) [8-hidroksi-20-deoksiguanozin (8-OHdG), F2-isoprostanes, malondialdehit (MDA)] üretimi ile ROS'u nötralize etmekten sorumlu olan antioksidan glutatyon (gamma-glutamil-cysteinil-glisin; GSH), superoksid dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidazın (GPx) üretimi arasında dengesizlik oluşmaktadır (231). Artan kanıtlar, BB'de artmış ROS ve azalmış antioksidanlar olduğunu, bu durumun da duygudurum ve bilişe hizmet

eden anahtar beyin bölgelerinde patolojik nörodejenerasyona yol açtığını göstermiştir (230,232–234).

İnflamasyonun BB'de duygudurum işlev bozukluğunu sürdürdüğü diğer bir anahtar mekanizma ise HPA aksındaki disregülasyondur. IFN, TNF-α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerinlerin seviyesindeki artış HPA aktivitesini önemli ölçüde arttırarak, sistemik kortizol seviyesini arttırır. Artmış kortizol seviyeleri duygudurum değişikliklerini tetikleyerek depresyon ve maniye neden olabilir (235).

BB ve immün disfonksiyon arasında etkileşim olduğunu gösteren potansiyel diğer bir gösterge, BB'deki inflamatuar tıbbi komorbidite tanı oranlarının yüksekliğidir (236). Epidemiyolojik çalışmalar, sağlıklı kontrollere kıyasla BB'de çeşitli tıbbi ve psikiyatrik komorbidite oranlarında sürekli olarak artış olduğunu göstermiştir (237). Tıbbi komorbidite prevelansının artması, özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik disfonksiyon, toplumun geri kalanına göre BB'deki yaşam beklentisinin 10-20 yıl kadar azalmasından primer olarak sorumludur (238).

BB ile ilişkili inflamatuar tıbbi komorbiditeler arasında inflamatuar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, otoimmün tiroidit, psöriazis, Guillain-Barre sendromu, otoimmün hepatit, multipl skleroz (MS), migren, romataoid artrit, obezite, ateroskleroz ve tip-II DM (Diabetes Mellitus) olduğu epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (239). Özellikle BB artmış kardiyovasküler hastalık, diabet ve obezite oranları ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (240,241).

İnflamatuar tıbbi bir komorbidite olduğunda, periferik olarak salınan pro-inflamatuar sitokinler, beyin de dâhil olmak üzere vücut boyunca sistemik sitokin seviyelerini (örn. IL-2, IL-6, TNF-α) arttırabilir (242). Bu şekilde kronik düşük dereceli inflamasyonun hedef dışı alanlarda da etki oluşturmuş olur (215,216). Kardiyovasküler hastalıkta, inflamasyon aterosklerotik plakların oluşumda anahtar bir rol oynamaktadır (243). Tip-II DM'un ilerlemesinde kronik düşük dereceli inflamasyonun rolü olduğu kabul edilmiştir (244). Aşırı yağ dokusu adipokin ve sitokin üretimini arttırarak sistemik inflamasyon yanıtını kronik olarak arttırdığından, santral obezitede de inflamasyon rol oynamaktadır (245). BB ile ilişkili tıbbi bozuklukların çoğu doğal bağışıklık sistemi ile ilişkili olduğu için, immün disfonksiyon BB ile tıbbi komorbidite arasındaki bu karmaşık etkileşime aracılık

edebilecek bir anahtar faktör olarak tanımlanmış ve BB etyolojisinde inflamasyonun rol oynadığı hipotezini desteklemiştir (13).

BB'li ergenlerde inflamasyonu araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır (246). Duygudurum bozukluğu olan ergenlerde proinflamatuar sitokin düzeylerinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (246,247). Aksine IL-6 seviyesinin BB'li ergenlerde sağlıklı gruba göre arttığını gösteren çalışmalar vardır (248). Pediatrik BB'de yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP)'nin arttığı ve erken başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile korele olduğu bulunmuştur (249,250). İnflamatuar parametrelerdeki bu değişiklikler pediatrik BB'nin patofizyolojisininde immün disregülasyonun rol oynadığını düşündürmektedir.

2.10. Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptörler (PPAR)

Son birkaç yılda, bir inflamatuar veya immün uyarıcı ile meydana gelen yanıta karşı, endojen dengeleme mekanizmalarının varlığını doğrulayan zengin bir veritabanı geliştirilmiştir (251). Bu mekanizmalardan biri de peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptörlerdir (PPAR) (252).

PPAR'lar içerisinde retinoik X reseptör (RXR), tiroid hormon reseptörü ve vitamin D reseptörünün de bulunduğu nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir (253). PPAR'lar ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörleridir. 3 tip PPAR bulunmaktadır: PPARα, PPARβ ve PPARγ . PPARα, β, ve γ farklı genler tarafından kodlanmaktadır, ancak özellikle DNA ve ligand bağlanma alanlarında önemli ölçüde amino asit benzerliği bulunmaktadır (yaklaşık %60-80) (5).

PPAR'lar spesifik ligandlar ile aktive edilmektedir ve bu aktivasyon PPAR'ların fosforilasyon durumu ile yakından ilişkilidir. PPAR'ların fosforilasyonu protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz C (PKC), mitojen aktive protein kinaz (MAPK) ve 5'adenozin monofosfat –aktive protein kinaz (AMPK) ile olmaktadır (254). Büyüme faktörlerinin (PDGF gibi) MAP kinaz aracılığı ile fosforile PPAR'ların trankripsiyonel etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (255). PPAR'lar aktive olduğunda, diğer nükleer transkripsiyon faktörü Retinoid X Reseptor (RXR) ile heterodimer oluşturur ve hedef genlerin üzerindeki promoter bölgede bulunan kendisine özel PPAR cevap elementine (PPRE) bağlanır (256). Bu bağlanma gen

ekspresyonunu aktive eden ya da baskılayan gen fonksiyonunu düzenler. Ligand bağlanmadığı durumda PPAR / RXR hetorodimeri histon deaktilaz aktivitesi içeren bir multiprotein korepresör kompleksi ile ilişkilidir. PPAR ligandı reseptöre bağlandığında, korepresör kompleks çözünür ve koaktivatör kompleks (histon asetilaz aktivitesi içeren) PPAR / RXR heterodimeri için görevlendirilir.

PPAR'ların bir dizi transkripsiyonel aktivite yoluyla gen ekspresyonunu regüle ettiği gösterilmiştir. İlk olarak ligandlar ve ko-aktivatör proteinler varlığında PPRE'lere bağlanırlar ve transkripsiyonu başlatırlar. İkinci olarak diğer sinyal bağımlı transkripsiyon faktörleri nuklear transkripsiyon faktör kappa B (NF-kB)'nin antagonizması ile gen ekspresyonunu negatif yönde regüle ederler. Bu mekanizma DNA'ya bağlanmayı içermez ve transrepresyon olarak adlandırılır. Bu durum da nükleer transkripsiyon faktörlerinin anti-inflamatuar aktivitesinde kritik bir öneme sahiptir (257).

PPAR'ların farklı genler üzerinde kodlanmış 3 alt tipi (α,β,γ) bulunmaktadır (5).

PPAR α daha çok kahverengi yağ dokusu, karaciğer, böbrek, duodenum, kalp, iskelet kası ve endotel hücrelerinde bulunur. PPARα lipoprotein metobolizmasında merkezi rol oynar. Yağ asitlerinin oksidasyonu ve hücre içine alınmasında görevlidir. Periferal dokulara enerji sağlar ve ayrıca oksidan/antioksidan yolakta da potansiyel bir role sahiptir (258). PPAR α doğal (çoklu doymamış yağ asitler) ve sentetik (fenofibrat, fibrozil) ligantlar tarafından aktive edilir (259).

PPAR β iskelet kası ve kahverengi yağ dokusu da dâhil olmak üzere çok sayıda dokuda eksprese edilmektedir. Yakın zamana kadar PPAR β'nın fizyolojik fonksiyonları bilinmezken, yapılan araştırmalar sonucunda, PPAR β'nın iskelet kasındaki ve yağ dokusundaki yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (260).

PPARγ geni üç değişik mRNA kodlamaktadır. PPARγ-1 karaciğer, kalp, böbrek, endotelyum, vasküler düz kas hücreleri, makrofaj ve T-lenfositleri başta olmak üzere pek çok dokuda sentezlenir. PPARγ-2 ise daha çok yağ dokusunda eksprese edilir. PPARγ-3 ise makrofajlarda, barsaklarda ve beyaz yağ dokusunda bol miktarda bulunmaktadır. PPARγ, adipogenezin baş transkripsiyonel

regülatörlerinden birisidir (261). Adipoz dokuda eksprese olan PPARγ'nın görevi adiposit diferansiyonu gerçekleştirmek (pre-adiposit→ adiposit), lipidlerin hücre içine alımı ve bunların depolanmasını sağlayan genleri düzenlemektir (256). Ayrıca glukoz metabolizmasında homeastazı ve insülin sensivitesini sağlamaktır (262). PPARγ aktivasyonu; SSS'de proliferasyonun, metabolizmanın, differansiyasyonun, gelişimin ve inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde rol oynar (263).

PPARγ'nın sentetik aktivasyonunu Tiazolindionlar (TZD) (Pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon, siglitazon ve englitazon) sağlar. Bunlar PPARγ'yı aktive ederek glikoz regülasyonunu, insülin duyarlılığını sağlarlar. Ayrıca PPARγ'nın aktivasyonu ile sitokin üretimi de dâhil olmak üzere inflamatuar süreçleri baskılarlar (257). PPARγ' nın spesifik ligandlarının (rosigilitazon vb) NO üretimini arttırarak endotele bağımlı vazodilatasyonu artırdığı ve böylece dokuları vasküler hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (264). PPARγ'nın doğal aktivatörleri ise çoklu doymamış yağ asitleri (linoleik asit, araşidonik asit ve eikosapentaenoik asit), prostaglandin (PG) ilişkili yapılar; 15d-PGJ2 (15-deoksi-$\Delta^{12,14}$-prostaglandin J2) ve okside yağ asitleridir (9-HODE, 13-HODE, 15-HETE gibi) (265). 15d-PGJ2 gibi COX türevi ürünler PPARγ'yı hedefleyerek endojen anti-inflamatuar ajan olarak işlev görmektedir (266).

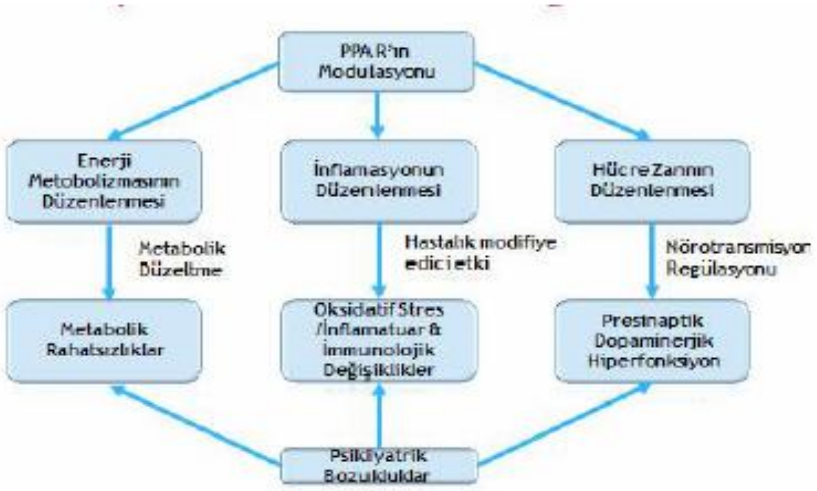
PPARγ, SSS'de anti-inflamatuar ilişkili gen ekspresyonunu arttırır (267). Ayrıca, belli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda inflamatuar hasara katkıda bulunan aktive mikroglialardan proinflamatuar mediatörlerin ekspresyonunu azaltır (242,268). Çeşitli PPARγ agonistlerinin, farklı hayvan modellerinde oksidatif hasara, mitokonriyal disfonksiyona ve apoptoza karşı nöron ve glial hücrelerde koruyucu aktivite uyguladıkları gösterilmiştir. PPARγ'nın aktivasyonu, oksidatif stresi azaltan katalaz ve bakır/çinko süperoksit dismutaz (SOD) ekspresyonunu indükler (269). Ayrıca PPARγ, nuklear faktor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) ve glutatyon gibi anti-oksidan yolakları da aktive eder (270). Aktivatör protein -1 (AP-1), STAT-1, NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerininin (271), cyclooxygenase-2 (COX-2), metalloproteinase-9 (MMP-9), scavenger receptor A (SR-A), inducible nitric oxide synthase (iNOS) gibi pro-inflamatuar genlerin down-regülasyonunun yanı sıra pro-inflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve interlökinlerin oluşumunu regüle ederek etki eder (252,272,273).

PPARγ'nın etkilediği önemli inflamatuar marker NF-κB'dir (274). NF-κB, MDB ve BB'nin relaps/remisyon seyrinde önemli rol oynar (275,276). NF-κB, mikrogial aktif durum, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyondan sorumlu olup, hippokampal BDNF sinyal kaskadını inhibe etmektedir (277,278). PPARγ SSS'de NF-κB inhibisyonu aracılığıyla IL-6, IL-1β, TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinleri inhibe ederek anti-inflamatuar etkide bulunur. Ayrıca yine bu inhbisyon yoluyla BDNF sinyal yolağının baskılanmasını azaltarak nöroprotektif etkide bulunur (279).

PPARγ'nın rolü birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta araştırılmıştır. Migrende serum PPARγ düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (280). Yapılan bir çalışmada PPARγ agonisti olan troglitazonun, glutamat toksikitesine bağlı nöral hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir (281). Kemirgenlerle yapılan bazı çalışmalarda PPARγ agonistlerinin spinal kord travması, inme, beyin travması da dâhil olmak üzere birçok MSS hasarında yararı gösterilmiştir (282–284). Yine farelerle yapılan başka bir çalışmada Parkinson hastalığına karşı PPARγ agonisti pioglitazonun koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (285). PPARγ'nın anti-inflamatuar etkisi Alzheimer hastalığı ve MS gibi birçok hastalık için oluşturulmuş hayvan modellerinde gösterilmiştir (252,286,287).

2.10.1. Psikiyatrik Hastalıklar ile PPARγ İlişkisi

Son yıllarda inflamatuar süreçlerin bazı psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. PPARγ'ların inflamasyondaki işlevi nedeniyle psikiyatrik hastalıkların gidişatını düzeltici etkileri olabileceği tartışılmakta ve hem nöronlarda hem de periferik immun sistem hücrelerinde, akut ve kronik inflamatuar süreçlerde rol alması nedeni ile PPARγ'nın psikiyatrik hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca son çalışmalar PPAR'ların bazı nörotransmitterlerin ekspresyonunu düzenlediğini düşündürmektedir. Son olarak PPAR'ların metabolik regülasyondaki etkisinin antipsikotik ilaçların metabolik yan etkilerini azaltıcı ya da koruyucu bir rol oynayabileceği fikrini gündeme getirmiştir (7).



Şekil 1. Psikiyatrik hastalıklarda PPAR'ların terapötik etkileri

Klinik düzeydeki çalışmalarda PPARγ gen polimorfizmi (Pro12Ala) depresyon (288), şizofreni (289) ve BB (290) ile ilişkili bulunmuştur.

PFK ve bazal nukleuslar şizofrenideki semptomatolojide önemli rol almaktadır (291). Bu iki alan özellikle PPARα ve PPARγ seviyelerinin yüksek olduğu yerlerdir (292). PPAR ve şizofreni alanında yapılan çalışmalara bakıldığında da PPARγ aktivasyonunun sıçan beyninde inflamatuar reaksiyonları ve oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (257). Yapılan başka bir araştırmada ise PPARα 'nın sıçan beyninde dopamin hücre aktivitesini modüle ettiği gözlenmiştir (293). Şizofreni hastalarında anti-inflamatuar prostaglandin 15d-PGJ2'nin ve onun nükleer reseptörü olan PPARγ'nın azalmış olduğu görülmüştür (294).

Duygudurum bozuklukları ile PPAR arasında bir ilişki olabileceğine dair son zamanlarda yapılan araştırmalarda bazı veriler elde edilmiştir. Bugüne kadar, sadece bir aile genetik çalışması, PPARβ geninin BB ile ilişkili olduğunu bulmuştur (290). Nörodejenaratif hastalıkların aksine, genom ilişkili çalışmalar, PGC-1 alfa (PPARGC1A- PPARγ koaktivatör 1-alfa) veya PPAR yolağı genleri ile BB arasında bir ilişki göstermemiştir (295). Bununla birlikte orta büyüklükteki bir çalışmada,

BB'de PPARGC1A'nın sirkadiyen genlerle ilişkisi yoluyla, lityumun yanıtıyla ilişkili olduğunu belirtmişitr (296). Bir antiepileptik ve aynı zamanda duygudurum stabilizatörü olarak da bilinen valproatın PPARγ yolaklarını modüle ettiğinin gösterilmesiyle de bu düşünce güçlenmiştir (7). Bu çalışmalar, PGC-1 alfa, PPARγ ve BB arasında henüz kanıtlanmamış dolaylı bir ilişki olabileceğini göstermektedir (297).

Depresif durumların tedavisinde PPAR agonistlerinin kullanılmasının potansiyel faydaları ilk kez dirençli depresyonu olan kadın bir hastada pioglitazonun etkisinin olması ile gösterilmiştir (298). Bundan sonra bazı klinik çalışmalar PPAR agonistlerinin unipolar ve bipolar depresyonda depresif semptomların tedavisinde etkili olduğunu ileri sürmüştür. Bu klinik çalışmalarda, insülin direncine sahip olanların PPAR agonistlerinden insülin direnci ve inflamasyonu azaltarak yararlanma olasılığının daha yüksek olması hipotezinden yola çıkarak, hastalar daha çok insülin direnci olan gruptan seçilmiştir. 12 haftalık, açık uçlu bipolar ve unipolar depresyon hastalarında, rosiglitazonun asıl tedaviye ek olarak kullanıldığında depresif semptomları azalttığı gösterilmiştir (299). Diğer bir açık uçlu çalışmada, MetS'nin eşlik ettiği major depresyon hastalarında pioglitazon ile tedavinin duygudurum açısından iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir (300). Bu çalışmada pioglitazona cevap veren kişilerde, insülin rezistansındaki azalma, depresif bulguların ve IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin azalması ile ilişkili bulunmuştur.

Bazı çalışmalar ise, pioglitozandan fayda görenlerin, pioglitazonun insülin direnci üzerindeki etkisinden bağımsız bu durumun gerçekleştiğini göstermiştir. MetS'nin ve diyabetin dışlandığı çift-kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada sitalopram-pioglitazon kombinasyonun, yalnız sitalopram alan hastalara göre depresif semptomlara daha hızlı etki ettiği gösterilmiştir (301). 2015 yılında yapılan bir çalışmada PPARγ agonisti olan pioglitazonun MetS eşlik etmese bile BB depresif dönemde lityuma ek olarak verildiğinde anlamlı bir antidepresan etkinliği olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya MetS ve Tip-II DM'nin eşlik etmediği BB'nin depresif dönemindeki hastalar dâhil edilmiş ve depresif semptomların iyileşmesinde etkili bir ekleme tedavisi olabileceği düşünülmüştür (302).

2.11. Bipolar Bozukluk ve Metabolik Sendrom

MetS genetik yatkınlık etkisi altında ortaya çıkan; temelinde insülin direncinin rol oynadığı; santral obezite, esansiyal hipertansiyon, glikoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus, dislipidemi, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte giden bir bozukluktur (303).

MetS, başlangıçta yetişkin başlangıçlı bir hastalık olarak tanımlansa da, kısa zamanda çocuk ve ergenlerde yaygınlığı ciddi şekilde artarak dünya genelinde öncelikli bir soruna dönüşmüştür (304). Çocuk ve ergen MetS kriterleri için çok çeşitli tanımlamalar yapılmış, ancak tanı ölçütlerinde tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Farklı yaşlarda gözlenen farklı lipit profili, insülin direnci ve santral yağlanmayı tanımlamak için bel çevresi ölçümü kesim değerinde ortak görüşün sağlanamaması bu durumun temel nedenlerindendir. International Diabetes Foundation (IDF) 2005 yılında bir takım kriterler önermiştir. Bu kriterler bugün çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kriterlerdeki ana özellik santral obezitenin temel alınmasıdır (Tablo 1).

Tablo 1. IDF MetS tanı kriterleri

Yaş Grubu	**Obezite/Bel Çevresi**	**Trigliserid (mg/dl)**	**HDL (mg/dl)**	**Kan Basıncı**	**Glukoz (mg/dl)**
6-10 yaş	≥90 p				
10-16 yaş	≥90p veya erişkin cut-off	≥150	<40	>130/85	AKŞ≥100 veya T2D
>16 Yaş Erişkin	E≥94 cm K≥80 cm	≥150	E<40 K<50	>130/85	AKŞ≥100 veya T2D

*http:/www.idf.org

Ölçütlerinden en az biri santral obezite olmak şartıyla üç veya daha fazlasına sahip olunması MetS olarak belirlenmiştir (305).

MetS pevelansı özellikle obez çocuk ve adolesanlarda hızla artmaktadır (306). ABD'de yapılan bir çalışmada 12-19 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerde MetS

yaygınlığı %4 olarak bildirilmiş olup son yıllarda yapılan bir çalışmada obez adolesanlarda MetS oranı %44 gibi ciddi bir orana ulaşmıştır (307).

Beslenme biçimi, sedanter yaşam, yaş, abdominal obezite ve insulin direnci MetS açısından en önemli risk faktörleri olarak gösterilebilir (308). MetS için risk etkenlerinin değerlendirildiği araştırmalarda psikiyatrik hastalıklarda gözlenen metabolik bozukluklar dikkat çekmiş ve özellikle şiddetli ruhsal bozukluklarda MetS 'nin giderek toplumsal bir sağlık sorunu olarak önem kazanmaya başladığı görülmüştür (309). Psikiyatri hastalarında MetS'nin yaygınlığının %48-55 arasında olduğunu bildiren çalışmalar vardır (310,311). MetS bugüne kadar yetişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda depresyon, anksiyete, bipolar bozukluklar ve şizofreni gibi psikopatolojiler ile hem artan belirti şiddeti düzeyleriyle, hem de antidepresan kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (312,313).

Birmaher ve ark'nın BB'li çocuk ve ergenlerde yaptığı güncel çalışmada IDF tanı kriterlerine göre MetS oranını %19.8 olarak bulunmuştur (314). BB tanılı bireylerde bu artmış MetS sıklığının nedenleri arasında hastalık gidiş özelliklerinin (hastaneye yatış sayısının ve intihar girişiminin fazla olması) (315–317) hastaların yaşam davranışlarının (318) ve tedavide kullanılan psikotrop ilaçların yan etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (319).

BB'de MetS görülme sebepleri iyatrojenik ve iyatrojenik olmayan faktörler olmak üzere iki ana gruba ayırabilmektedir. Psikotrop ilaçların oluşturduğu metabolik yan etkiler iyatrojenik faktörler olarak düşünebilirken, iyatrojenik olmayan faktörler olarak ise bazı moleküler yolaklarda olan sorunlardan dolayı gelişen BB'deki davranış şekilleri, metabolik ve nöronal fonksiyonlardaki bozukluklar sayılabilmektedir. İyatrojenik olmayan faktörler, organik ve davranışsal faktörler olarak da alt gruplara bölünmektedir. Davranışsal faktörler olarak aşırı beslenme, hareketsiz yaşam, sigara kullanımı; inflamatuar etkiler, HPA eksenindeki fonksiyon bozuklukları ve nörometabolik etkiler ise organik faktörler olarak gösterilebilmektedir (320).

Çocuk ve ergenlerde AAP kullanımının en sık yan etkilerinden biri kilo alımıdır (321). Diğer yan etkiler glikoz metabolizmasında düzensizlik, Tip-II DM riskinde artış, lipit profilindeki değişiklikler ve hipertansiyondur (322). Kilo artışı ile en fazla ilişkisi bulunan antipsikotiklerin klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapin

olduğu gösterilmiştir. Daha önce hiç antipsikotik kullanmamış olgularda kilo alımına yatkınlık daha fazladır. Tüm bu nedenlerden dolayı, tedavi kılavuzlarında AAP kullanan olguların kilo alımı ve MetS açısından izlenmesinin önemli olduğu belirtilmiştir (323).

Çocuk ve ergenlerde bir duygudurum düzenleyici olan valproat kullanımı ile birlikte en sık görülen yan etki kilo artışıdır (324). Valproat kullanımının aynı zamanda HDL düzeyinde azalma, trigliserit düzeyinde artış, HDL/total kolestrol oranında azalma yaptığı bildirilmiştir (325). Bir başka duygudurum düzenleyici ilaç olan lityum kullanımının artmış trigriserit ve kolestrol düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (320). Bunun yanında genç yaşlarda antidepresan kullanımının kilo alımı ve metabolik disregülasyon dolayısıyla MetS açısından risk oluşturduğu da bildirilmiştir (326).

Genç yaşlarda özellikle şiddetli ruhsal bozukluklarda artan MetS yaygınlığı literatürde sık bildirilirken, üzerine ek olarak antipsikotik kullanımı MetS'ye neden olabilecek kilo alımı ve metabolik disregülasyon riskini arttırmaktadır. Dahası bireyde kilo artışı kendine olan güveni azaltarak toplumsal çevrede aşağılanma endişesi ile ilaç kullanımına son vermesini tetikleyebildiği, bu durumun ise relapslara ve uzun döneme yayılan tedavi veya olumsuz tedavi sonuçlarına yol açabildiği bildirilmiştir (327).

2.11.1. Metabolik Bozukluk ve İnflamasyon

Kardiyovasküler sistem hastalıklarına benzer şekilde, immün disfonksiyon metabolik bozuklukların oluşumunda önemli bir rol oynar (328–330). Diyabet ve santral obezite, kronik düşük seviyeli inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyonun derecesi hastalığın ilerlemesi ile doğrudan ilişkilidir (331). BB, artmış obezite, diyabet, dislipidemi ve MetS oranları ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Muhtemelen immün disfonksiyon bu ilişkide anahtar bir aracı faktördür (240,241,332).

Metabolik bozukluklarla ilişkili kronik inflamasyonu kolaylaştıran anahtar faktör santral obeziteye bağlı artmış visseral yağ dokusudur. Visseral adipoz doku, IL-6, TNF-α ve CRP dâhil olmak üzere pro-inflamatuar sitokinlerin ve adipokinlerin

üretimini arttırarak kronik düşük dereceli inflamasyona neden olur (333,334). Normal şartlarda subkutanöz yağ dokusu visseral yağ dokusunun birikimini önlemek için ‘’metabolik havuz’’ görevi görür. Buna rağmen belirli genetik (örn, santral obezite için poligenik risk faktörleri) ve çevresel (örn, sedanter yaşam tarzı ve kötü beslenme) koşulları altında, yüksek hacimlerde işlevsiz visseral yağ dokusu birikebilir (333,334). Kronik pozitif enerji dengesi bağlamında (örn; harcanandan daha fazla kalori alımı), adipositler hipertrofiye uğrar ve trigliserit depolarını arttırır (335). Artan lipolitik oran, leptin (pro-inflamatuar) üretiminde artmaya ve adiponektin (anti-inflamatuar) üretiminde azalmaya yol açar. Bu durum da artan pro-inflamatuar sitokinlerin salınmasına işaret eder (336). Ayrıca, adiposit hipertrofisi, adipoz dokunun makrofaj infiltrasyonunu destekler. Makrofaj ve adipositler arasındaki çapraz etkileşim, pro-inflamatuar sitokin ve adipokinlerin daha fazla salınmasına neden olur (333,334,336).

Normalde kortizol sitokin üzerinde inhibitör bir etkide bulunur. Kronik streste ise inhibitör etki gözlenmez. Pro-inflamatuar sitokinlerin (özellikle IL-1β) üretiminde artış saptanmıştır. Bu sitokinler glukokortikoid reseptörlerince kortizole verilen yanıtı inhibe ederler. HPA aksının bu şekilde olan anormal aktivasyonu BB hastalarında gözlemlenmektedir (337). HPA aksındaki fonksiyon bozukluğunun BB kronik inflamasyonun oluşmasında önemli bir etkisi vardır. Kronik olarak kortizol miktarındaki yüksekliğin birçok metabolik yan etkisi olur. Bunlar arasında santral obezite, insulin direnci, hiperglisemi, androjen miktarında artış ve hipertansiyon sayılabilir. Ayrıca bilişsel fonksiyonlarda azalma, huzursuzluk, psikoz ve depresif/öforik duygudurum değişikliklerine de neden olduğu bilinmektedir (338,339).

Ayrıca insülinin büyüme faktörü gibi davrandığı da bilinmektedir. Beynin daha çok duygudurum ve bilişsel süreçlerle bağlantılı birimlerinde bu etkisini gösterir (339). Bu yüzden insülin direnci olduğu durumlarda nöroplastisitede bozulma ve atrofi görülebilmektedir. Bu açıdan da MetS ve bipolar bozukluk arasında bağlantı kurulabilir (211).

2.11.2. PPARγ ve Metabolik Sendrom İlişkisi

SSS'ye ek olarak, periferde de PPARγ aktivasyonu meydana gelir. PPARγ ağırlıklı olarak adipoz doku, karaciğer ve bağırsakta bulunur. PPARγ; bu organlarda adiposit farklılaşmasını düzenler, lipit depolanmasını teşvik eder ve yine bu organlarda insülin sensivitesini arttırırken, insülin rezistansını da azaltır (340).

PPARγ pro-inflamatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin baskılanmasıyla periferal inflamatuar süreçleri downregüle ederek MetS oluşumunu engeller (341). Literatürde PPAR'lar ile MetS arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda PPAR genindeki polimorfizmlerin MetS ve Tip-II DM gelişmesindeki önemi vurgulanmıştır. Özellikle PPARγ geni üzerindeki Pro12Ala polimorfizmlerin MetS neden olabileceği hususunda oldukça çok sayıda çalışma mevcuttur (342,343). Ayrıca PPAR'ların metabolik etkileri aracılığıyla antipsikotik ilaçların yan etkilerini önlemede de yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada PPARγ agonisti olan rosiglitazonun, klozapinin neden olduğu metabolik yan etkileri azaltmada rolü olabileceği belirtilmiştir (344).

PPARγ yukarıda belirtildiği üzere metabolizma ve inflamasyon üzerine rolü olabileceği bildirilen bir moleküldür. BB etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat diğer sebeplerle beraber inflamasyonun da bipolar bozukluğun patofizyolojisinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. MetS'nin de BB hastalarında sık görülmesi, PPARγ ile BB arasında bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir (12). İnflamasyon, BB ve MetS arasında patofizyolojik bir bağ ise, inflamasyonu hedef almak potansiyel olarak her iki hastalık süreci için aynı anda hastalığı modifiye edici etkiler sağlayabilir (13). PPARγ agonistleri modifiye edici olarak kullanılabilir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Etik kurul onayının alınmasının ardından 15 Mayıs 2018- 15 Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servisinde yatırılarak veya poliklinikte ayaktan tedavi gören BB tanısı alan, remisyon döneminde olan, çalışma grubu için belirlenen dâhil edilme ölçütlerini karşılayan 40 çocuk ve ergen 'bipolar bozukluk grubu' olarak çalışmaya alınmıştır. Kliniğimiz polikliniğinde danışmanlık için değerlendirilen çalışmamıza katılmayı kabul eden ve kontrol grubu için belirlenen dâhil edilme ölçütlerini karşılayan 40 sağlıklı çocuk ve ergen, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildikten sonra 'kontrol grubu' olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden ve sekiz yaşından büyük sağlıklı çocuklardan yazılı onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formları **Ek-1**'de sunulmuştur. Çalışmanın finansal kaynağı araştırmacılar tarafından sağlanmıştır. Çalışma "Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu" tarafından 15 Mayıs 2018 tarihinde onaylanmıştır (**Ek-2**).

3.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Seçimi

3.2.1. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 10-18 yaş aralığında olmak
- DSM-V kriterlerine göre BB-I tanısı almış olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- YMDÖ skorunun 7'nin altında olması
- ÇDDÖ skorunun 19'un altında olması

3.2.2. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Akut veya kronik sistemik, nörolojik, hematolojik, genetik, onkolojik ve enfektif hastalığı olmak
- Alkol, madde bağımlılığı, OSB veya mental retardasyon ek tanılarının olması
- Herhangi bir nedenle çalışmaya katılmakta gönüllü olmamak

3.2.3. Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 10-18 yaş aralığında olmak
- Bilinen psikiyatrik hastalığın olmaması
- Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak

3.2.4. Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Psikiyatrik tanısının olması
- Akut veya kronik sistemik, nörolojik, hematolojik, genetik, onkolojik ve enfektif hastalığı olmak
- Herhangi bir nedenle çalışmaya katılmakta gönüllü olmamak

3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmada, hastaların, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, BB ile ilgili tedavi süreleri, almakta olduğu tedaviler, hastanede yatış öyküsü, intihar girişimi öyküsü, bilinen tıbbi hastalıklar, ailede tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı, sigara, alkol ve madde kullanımının olup olmadığı, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı gibi klinik veriler sorgulandığı, boy, kilo değerleri ve vücut kitle indeksinin kaydedildiği klinisyen tarafından doldurulan bir veri formu kullanıldı.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Present and Lifetime Version, K-SADS PL)

Çocuk ve ergenlerin DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Formun ilk kısmında çocuğun demografik bilgileri, gelişim öyküsü, sağlık durumu, okul durumu ve arkadaş ilişkileri gibi bilgiler yapılandırılmamış bir görüşme ile alınır. İkinci kısım, 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Üçüncü kısım, genel değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgilerin doğrultusunda puanlama yapılır. ÇDŞG-ŞY için Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışması Gökler ve ark tarafından yapılmıştır (345).

3.3.3. Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ)

ÇDDÖ, 6-18 yaş arası çocuklar tarafından uygulanabilen kendini değerlendirme ölçeğidir. 27 maddelik ölçekte her madde için üç değişik seçenek bulunmaktadır. Çocuktan son iki hafta içine göre kendisine en uygun seçeneği seçmesi istenir. Her madde belirti şiddetine göre hesaplanır ve 0.1 ve 2 puan alır. Alınan puan ne kadar yüksekse depresyonun şiddeti o kadar fazladır. En yüksek puan 54 ve kesim noktası 19'dur. Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışması Öy ve ark. tarafından yapılmıştır (346).

3.3.4. Young Mani Değerlendirme Ölçeği

Young RC (1978) tarafından geliştirilmiştir. Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yöneliktir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipindedir. Bu dört madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilmesi için ağırlığı artırılarak hazırlanmıştır. Manik durumun değerlendirilmesi görüşmecinin kendi yargısı ile

hastanın bildirdikleri ve görüşmecinin görüşme sırasında hastanın davranışı ile ilgili gözlemlerine dayanır. Ayrıca hasta yakını, tedavi ekibi kaynaklarına da başvurulabilir. Yönergede her ne kadar son 48 saat sorgulanır diye belirtse de birçok çalışmada son bir hafta dikkate alınmaktadır. Ölçeğin geçerlilik ve güvenirliliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (347).

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

3.4.1. PPARγ'nın Ölçümü ve Hesaplanması

Çalışmaya katılmasına uygun görülen her iki grubun katılımcılarından 12 saatlik açlık dönemini takiben biyokimya tüpüne 10 cc miktarında venöz kan örnekleri alınmıştır. Toplanan kan örnekleri 3000 devirde /15 dakika kadar santrifüj edilmiş ve elde edilen serumlar daha sonra biyokimyasal analize kadar -20°C buzdolabında eppendorflar içerisinde muhafaza edilmiştir.

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bilim Dalı Laboratuvarlarında PPARγ'ya ait serum değerleri çift antikor sandviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile Human PPARγ ELISA Kit (Elabscience marka, E-EL-H1361-Detection Range 0.16-10 ng/mL; Sensitivity: 0.10 ng/mL) aracılığıyla belirlenmiştir.

Bu deney, sandviç ELISA prensibine dayanmaktadır. Tedarik edilen mikrotitre plakasının her kuyusu, hedefe özel yakalama antikoru ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler kuyulara eklenir ve hedef antijen, yakalama antikoruna bağlanır. Bağlanmamış standart ve numune yıkanır. Daha sonra, yakalanan antijene bağlanan biyotin ile konjuge edilmiş tespit antikoru ilave edilir. Bağlanmamış biyotinlenmiş tespit antikoru yıkanır. Daha sonra biyotine bağlanan bir Avidin Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı eklenir. Ardından renk değişimine yol açan HRP enzimi ile reaksiyona giren bir TMB substratı eklenir. Renk değiştirme reaksiyonunu sona erdirmek için kuyucuklara sülfürik asit durdurma çözeltisi eklenir ve kuyunun optik yoğunluğu (OD) 450 nm ± 2 nm dalga boyunda ölçülür. Bir OD standart eğrisi, bilinen antijen konsantrasyonları kullanılarak oluşturulur. Daha sonra

bilinmeyen bir numunenin OD'si antijen konsantrasyonunu belirlemek için standart eğri ile karşılaştırılabilir.

3.5. Yöntem

Bu araştırma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine başvuran, DSM-V'e göre BB-I tanısı almış hastaların, gönüllülüğü esasıyla yapıldı. Bütün katılımcılara önceden, deneyimli bir klinisyen tarafından klinik görüşme yapıldı. Katılımcılara ve birinci derece yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formunu doldurmaları istendi. Sosyodemografik bilgileri içeren soruların olduğu form klinisyen tarafından dolduruldu. Araştırmaya katılan BB remisyon dönemindeki hastalardan 10 cc venöz kan alındı. Kanların serumları ayırılarak -20ºC'de derin dondurucuda saklandı. Hekim tarafından hastaların hastalık belirtilerinin hastalığın şiddetlenme ve iyileşme dönemlerinden hangisinde olduğunun anlaşılması için Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği dolduruldu. Yatan hastalarda rutinde kontrol edilen tam kan sayımı, kan lipid değerleri, açlık kan şekeri ve CRP değerleri ve diğer biyokimya parametreleri de çalışma kapsamında kaydedildi. Psikiyatri kliniğine ayaktan başvuran her BB remisyon dönemi hastasından belli aralıklarla rutin istenen biyokimya, lipitler, CRP, tam kan sayımı değerlerinin ve diğer biyokimya parametrelerinin sonuçları kaydedildi. Hastaların boy, kilo, bel çevreleri, tansiyon arteriyel değerleri servis hemşiresi tarafından ölçüldü. Kontrol vakaları için sağlıklı gönüllülerin onamı alındıktan sonra 10 cc periferik venöz kan alındı, kanların serumları ayırılarak -20ºC'de derin dondurucuda saklandı. Gönüllülerin boy, kilo, bel çevreleri, tansiyon arteriyel değerleri ölçüldü. Gönüllülerin sosyodemografik verileri ve ölçekleri doldurtuldu. Daha sonra bu kanların biyokimyasal PPARγ düzeyleri için analizi yapıldı.

3.6. İstatiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler için Ortalama ± Standart Sapma aksi durumda ise Ortanca (Minimum-

Maksimum) olarak sunulurken, kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun test edilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılırken, hasta ve kontrol gruplarında sayısal değişkenlere ilişkin karşılaştırmalar iki grup arasında parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda Student t-testi, aksi durumda Mann Whitney U ile değerlendirilmiştir. Student t-testi verileri ilgili 'p değeri ve t değeri' ile açıklanıyorken, Mann Whitney U Testi verileri ilgili 'p değeri ve Z değeri' ile açıklanmıştır. Kategorik değişkenlere ilişkin karşılaştırmalar ise Ki-kare ve Fisher'ın Exact Testi'nden uygun olanı ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman (ρ) korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Versiyon 15.0, Chicago, SPSS Inc. programında gerçekleştirilmiş olup anlamlılık düzeyi ($p \leq 0.05$) olarak kabul edilmiştir.

3.7. ROC Analizi

ROC Analizi; tanı sürecinin uzun zaman alacağı, maliyetin yüksek, özel yöntem, ekipman ve nitelikli insan gücüne gereksinim duyulacak durumlarda; kısa zamanda, düşük maliyetle, kolay elde edilebilen belirteçler için uygun kesim noktalarını belirleyerek klinik karar verme sürecine önemli katkı sağlayacak bir analiz yöntemidir. ROC eğrileri sonuç değişkeninin özellikle iki olasılıklı (depresyon var-yok, otizm var-yok, remisyon var-yok, nüks var-yok gibi) olduğu, buna karşılık karar vermede kullanılacak değişkenin sürekli olduğu durumlarda (kortizol, glisemi düzeyi gibi) bir testin tanı koymadaki başarısının değerlendirilmesi ve farklı tanı testlerinin doğru tanı koymadaki başarısının karşılaştırılmasında kullanılabilir (348).

Doğru sınıflamanın niceliksel ifadesini gösteren ROC eğrisi ve ROC eğrisi altında kalan alanın (AUC) büyüklüğü, tanı için önerilen testin tanıyı doğrulama performansının değerlendirilmesi için yaygın biçimde kullanılmaktadır. Eğri altında kalan alan (AUC), seçilen kesim noktasının gerçeği yansıtma yüzdesi olarak ifade edilmektedir. AUC ne kadar büyük olursa, önerilen testin tanıyı sağlıklılardan ayırmada performansının o kadar iyi olduğu düşünülür.

AUC'nin performans değerlendirmesinde genel olarak Hosmer, Lemeshow ve Sturdivant (2013) tarafından önerilen aşağıdaki ayrım kullanılmaktadır (349).

- AUC = 0.5 Testin tanı doğrulama performansı istatistiksel olarak anlamsızdır
- $0.5 < AUC \leq 0.7$ "Zayıf ayrım" performansı
- $0.7 \leq AUC \leq 0.8$ "Kabul edilebilir ayrım" performansı
- $0.8 \leq AUC \leq 0.9$ "Mükemmel ayrım" performansı
- $AUC \geq 0.9$ "Olağanüstü ayrım" performansı

ROC Analizinde parametreler için kesim/sınır değeri hesaplanırken ROC eğrisindeki Maksimum Dikey Uzaklığın bir göstergesi olan "Youden İndeksi" kullanılmıştır. Youden İndeksi ROC eğrisini değerlendirmede en yaygın ve geçerli yöntemdir (350). Youden İndeksine göre bulunmuş kesim değerine göre her bir parametrenin BB tanısını doğrulamada duyarlılığı ve özgüllüğü hesaplanmıştır.

4.BULGULAR

4.1. BB ve Kontrol Gruplarındaki Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

Çalışmamıza dâhil edilen BB tanılı çocuk ve ergenlerin (n=40) yaş ortalaması 17 yaş (16.7 ± 1.28 SD; aralık, 14-18) olup, cinsiyet dağılımları 13 (%32.5) erkek ve 27 (%67.5) kız olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun (n=40) ise yaş ortalaması 17 yaş (17.02 ± 0.73 SD; aralık, 15-18) olup, cinsiyet dağılımları 10 (%25.0) erkek ve 30 (%75.0) kız olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ortalamaları (p=0.501; Z= -0.672) ve cinsiyet oranları (p:0.459) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. BB ve kontrol grubunun yaş-cinsiyete göre dağılımları

		BB grubu (n=40)	**Kontrol grubu (n=40)**	**p**
Yaş (yıl)	Ortalama±SS	16.7±1.28	17.02±0.73	p=0.501*
	Ortanca[min-max]	17(14-18)	17(15-18)	Z= -0.672
Cinsiyet n (%)	Kız	27 (67.5%)	30 (75.0%)	p:0.459**
	Erkek	13 (32.5%)	10 (25.0%)	

*Mann-Whitney U Testi, ** Pearson Ki-Kare Testi

BB grubu olguların 27'sinin (%67.5) aile yapısı çekirdek aile, 3'ünün (%7.5) geniş aile, 8'inin (%20) parçalanmış aile olup, 2'si (%5) kurum bakımında yaşamaktadır. Kontrol grubu olguların ise 39'unun (%97.5) aile yapısı çekirdek aile, 1'inin (%2.5) geniş aile olduğu bulunmuştur. BB ve kontrol grupları arasında aile yapısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p:0.001). Grupların aile yapısına göre dağılımları tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. BB ve kontrol grubunun aile yapısına göre dağılımları

Aile Yapısı	BB grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Total n (%)	p
Çekirdek	27 (%67.5)	39 (%97.5)	66 (%82.5)	0.001*
Geniş	3 (%7.5)	1 (%2.5)	4 (%5)	
Parçalanmış	8 (%20)	0 (%0.0)	8 (%10)	
Kurum Bakımı	2 (%5)	0 (%0.0)	2 (%2.5)	

*Fisher'in Kesin Testi

BB olgularında kardeşi olmayan veya tek kardeşi olanların sayısı 21 (%52.5), iki veya üç kardeşi olanların sayısı 16 (%40), dört veya daha fazla kardeşi olanların sayısı 3 (%7.5)'tür. Kontrol grubu olgularında kardeşi olmayan veya tek kardeşi olanların sayısı 17 (%42.5), iki veya üç kardeşi olanların sayısı 20 (%50.0), dört veya daha fazla kardeşi olanarın sayısı 3 (%7.5) olarak bulunmuştur. BB ve kontrol grubu olgular, kardeş sayısı bakımından incelendiklerinde; gruplar arasında bakımından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. BB ve kontrol grubunun kardeş sayısına göre dağılımları

Kardeş Sayısı	BB grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Total n (%)	p
0-1 Kardeş	21 (%52.5)	17 (%42.5)	38 (%47.5)	0.663*
2-3 Kardeş	16 (%40)	20 (%50.0)	36 (%45)	
≥4 Kardeş	3 (%7.5)	3 (%7.5)	6 (%7.5)	

*Fisher'in Kesin Testi

BB ve kontrol gruplarının eğitim düzeylerine bakıldığında BB grubunun %25 (n=10) ortaokul mezunuyken, %75'inin (n=30) lisede okumakta ya da liseden mezun olduğu bulunmuştur. Kontrol grubunda ise tamamı lisede okumakta ya da lise

mezunu olup eğitim düzeyi açısından arada anlamlı fark bulunmaktadır (p:0.001) (Tablo 5).

Tablo 5. BB ve kontrol gruplarının eğitim düzeylerine göre dağılımları

Eğitim Düzeyi	BB grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Total n (%)	p
İlköğretim Mezunu	10 (%25)	0 (%0)	10 (%12.5)	
Lisede okuyan ya da lise mezunu	30 (%75)	40 (%100)	70 (%87.5)	0.001*

*Pearson Ki-kare Testi

Katılımcılar genel okul başarısı (sınıf düzeyine göre yüksek, ortalama veya düşük) bakımından karşılaştırıldığında; BB grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001). Genel okul başarısının, kontrol grubunun BB grubuna dâhil olanlara kıyasla kendi sınıf düzeylerine göre belirgin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. BB ve kontrol grubu olguların sınıf düzeyine göre genel okul başarısı bakımından dağılımları ve karşılaştırılması

Genel Okul Başarısı	BB grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Total n (%)	p
Yüksek	3 (%7.5)	25 (%62.5)	28 (%35)	
Ortalama	16 (%40)	13 (32.5)	29 (36.3)	*<0.001
Düşük	21 (%52.5)	2 (%5)	23 (28.7)	

*Pearson Ki-kare Testi

BB ve kontrol grubu sigara, alkol ve madde kullanımları açısından karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.617). BB grubunun 15'i (%37.5) sigara kullanırken, 2'si (%5) alkol ve madde kullanmakta, 23'ü (%57.5) herhangi bir şey kullanmamaktadır.

Kontrol grubunun 15'i (%37.5) sigara kullanırken, 25'i (%62.5) herhangi bir şey kullanmamaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. BB ve kontrol grubu olguların sigara- alkol- madde kullanımlarının karşılaştırılması

Alışkanlıklar	**BB grubu n (%)**	**Kontrol grubu n (%)**	**Total n (%)**	**p**
Sigara	15 (%37.5)	15 (%37.5)	30 (%37.5)	0.617*
Alkol+Madde	2 (%5)	0 (%0)	2 (%2.5)	
Yok	23 (%57.5)	25 (%62.5)	48 (%60)	

* Fisher'in Kesin Testi

4.2. BB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ebeveynlerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

BB grubu olguların annelerinin güncel yaş ortancası 43 (32-60) yıl, babalarının güncel yaş ortancası 47.5 (38-65) yıl, kontrol grubu olguların ise annelerinin güncel yaş ortancası 43 (35-64) yıl, babalarının güncel yaş ortancası 46 (38-64) yıldır. Gruplar arasında annelerin ve babaların güncel yaşları bakımından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (anne; p=0.809; Z= -0.241), (baba; p=0.311; Z= -1.013).

BB ve kontrol grupları ebeveynlerin çalışma durumları bakımından karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (anne; p=0.152 / baba; p=1.000). BB grubu çocukların annelerinin 16'sı (%40), babalarının 37'si (%92.5) çalışıyorken, kontrol grubu çocukların annelerinin 10'u (%25.0), babalarının 36'i (%90.0) çalışmaktadır (Tablo 8).

Tablo 8. BB ve kontrol grubu olguların ebeveynlerin çalışma durumlarına göre karşılaştırılması

Çalışma Durumu		BB grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Total n (%)	p
Anne	Çalışıyor	16 (%40)	10 (%25)	26 (%32.5)	0.152*
	Çalışmıyor	24 (%60)	30 (%75)	54 (%67.5)	
Baba	Çalışıyor	37 (92.5)	36 (%90)	73 (%91.2)	1.000**
	Çalışmıyor	2 (%5)	2 (%5)	4 (%5)	
	Emekli	1 (%2.5)	2 (%5)	3 (%3.8)	

*Pearson Ki-kare Testi, **Fisher'in Kesin Testi

Olgu grubunu oluşturanların 3 (%7.5) tanesi düşük, 22 (%55) tanesi orta, 15 (%37.5) tanesi yüksek sosyoekonomik düzey bildirmişlerdir. Kontrol grubunu oluşturanların 2 (%5.0) tanesi düşük, 20 (%50.0) tanesi orta, 18 (%45.0) tanesi yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir. Olgu ve kontrol grubunda sosyoekonomik durum ailelerin algısına göre belirlenmiştir. İki grup arasında sosyoekonomik durum bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır (Fisher'in Kesin Testi = 0.772) (Tablo 9).

Tablo 9. BB ve kontrol grubu olguların ebeveynlerin sosyoekonomik düzeylerine göre karşılaştırılması

Sosyoekonomik Düzey	BB grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Total n (%)	p
Düşük	3 (%7.5)	2 (%5.0)	5 (%6.3)	0.772*
Orta	22 (%55.0)	20 (%50.0)	42 (%52.5)	
Yüksek	15 (%37.5)	18 (%45.0)	33 (%41.3)	

*Fisher'in Kesin Testi

BB grubunda annelerin 5'inde (%12.5), babaların 6'sında (%15), kardeşlerin 5'inde (%12.5) BB bulunmaktadır. İki grup arasında ailede psikiyatrik hastalık

açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (anne=p:0.06, baba=p:0.0, kardeş=p:0.0) (Tablo 10).

Tablo 10. BB ve kontrol grubu olguların ebeveynlerin ve kardeşlerinin psikiyatrik hastalık durumları göre karşılaştırılması

Ailede psikiyatrik hastalık		**BB grubu n (%)**	**Kontrol grubu n (%)**	**Total n (%)**	**p**
Anne	**BB**	5 (%12.5)	0 (%0)	5 (%6.2)	
	Diğer[1]	9 (%22.5)	3 (%7.5)	12 (%15.0)	0.006*
	Yok	26 (%65.0)	37 (%92.5)	63 (%78.8)	
Baba	**BB**	6 (%15)	0 (0.0%)	6 (7.5%)	
	Diğer[2]	11 (27.5%)	3 (7.5%)	14 (17.5%)	0.000*
	Yok	23 (57.5%)	37 (92.5%)	60 (75.0%)	
Kardeş	**BB**	5 (%12.5)	0 (%0)	5 (%6.2)	
	Diğer[3]	7 (%17.5)	0 (%0)	7 (%8.8)	0.000*
	Yok	28 (%70.0)	40 (%100)	68 (%85.0)	

*Fisher'in Kesin Testi

Diğer[1] BB grubu: 1'inde şizofreni, 3'ünde majör depresyon, 1'inde intihar girişimi, 3'ünde anksiyete bozukluğu, 1'inde uyku bozukluğu

Diğer[1] kontrol grubu: 1'inde majör depresyon, 2'sinde alkol kullanım bozukluğu

Diğer[2] BB grubu: 2'sinde SCH, 2'sinde majör depresyon, 2'sinde alkol kullanım bozukluğu, 2'sinde OKB varken, 1'inde intihar girişimi, 2'sinde anksiyete bozukluğu

Diğer[2] kontrol grubu: 1'inde majör depresyon, 2'sinde anksiyete bozukluğu

Diğer[3] BB grubu: 1'inde SCH, 3'ünde anksiyete bozukluğu, 1'inde okb, 1'inde DEHB, 1'inde alkol kullanım bozukluğu

BB grubunda annelerin %37.5'unda (n=15) yaygın tıbbi hastalık bulunurken, %62.5'unda (n=25) bulunmamakta, kontrol grubunda annelerin %30'unda (n=12) yaygın tıbbi hastalık bulunurken, %70'inde (n=28) bulunmamaktadır (pearson ki-kare:0.478). BB grubunda babaların %25'inde (n=10) yaygın tıbbi hastalık bulunurken, %75'inde (n=30) bulunmamakta, kontrol grubunda babaların %25'inde

(n=10) yaygın tıbbi hastalık bulunurken, %75'inde (n=30) bulunmamaktadır (pearson ki-kare:1.000) BB grubunda kardeşlerin hiçbirinde yaygın tıbbi hastalık bulunmazken (n=0), kontrol grubunda %12.5'unda (n=5) yaygın tıbbi hastalık bulunurken, %87.5'unda (n=35) bulunmamaktadır (Fisherin kesin testi =0.55) (Tablo 11).

Tablo 11. BB ve kontrol grubu olguların ebeveynlerin yaygın hastalık durumları göre karşılaştırılması

Ailede yaygın hastalık		**BB grubu n (%)**	**Kontrol grubu n (%)**	**Total n (%)**	**p**
Anne	**var**	15 (%37.5)	12 (%30)	25 (%31.25)	0.478*
	yok	25 (%62.5)	28 (%70)	55 (%68.75)	
Baba	**var**	10 (%25)	10 (%25)	20 (%25)	1.000*
	yok	30 (%75)	30 (%75)	60 (%75)	
Kardeş	**var**	0 (%0)	5 (%12.5)	5 (%6.25)	0.55**
	yok	40 (%100)	35 (%87.5)	75 (%93.75)	

*Pearson Ki-kare Testi ** Fisher'in Kesin Testi

Yaygın tıbbi hastalıkların içerisinde hipertansiyon, diabetus mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, tiroid işlev bozukluğu bulunmaktadır.

4.3. BB Olgularının Psikiyatrik Özgeçmişleri

Hasta grubunun psikiyatrik hastalık süresi 3 yıl (2.88 ± 1.34 SD, aralık; 6 ay-6 yıl), başlangıç yaşı 14 yaş (13.81 ± 1.93 SD, aralık; 8-16.5 yaş), ilk tedavi yaşı 14.5 yaş (14.37 ± 1.9 SD, aralık; 8-17.5), depresif epizod sayısı 1 (0.72 ± 0.7 SD; aralık, 0-3), manik epizod sayısı 2 (0.74 ± 1.8 SD, aralık, 1-4), hastaneye yatış sayısı 1 kez (1.32 ± 0.72 SD, aralık, 0-3), intihar sayısı ortanca 0 (1.1 ± 1.87 SD, aralık, 0-7), olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. BB grubunun psikiyatrik özgeçmişleri (I)

	Ortalama±SS	**Ortanca (Min-Max)**

n=40		
Psikiyatrik Hastalık Süresi	2.88±1.34	3 yıl (6 ay- 6yıl)
Başlangıç Yaşı	13.81±1.93	14 (8-16.5)
İlk Tedavi Yaşı	14.37±1.93	14.5 (8-17.5)
Toplam hastane yatışı	1.32±0.72	1 (0-3)
Depresif Epizod Sayısı	0.7±0.72	1 (0-3)
Manik Epizod Sayısı	1.82±0.74	2 (1-4)
Karma Epizod Sayısı	0.17±0.38	0 (0-1)
İntihar Girişimi Sayısı	1.1±1.87	0 (0-7)

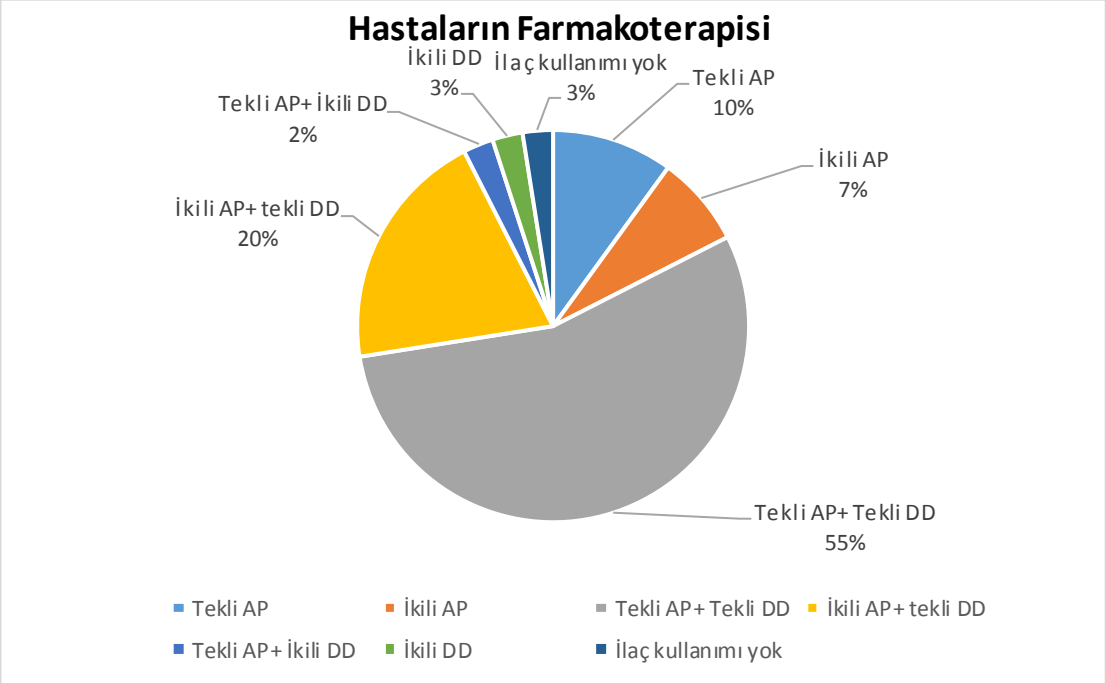
SS: Standart Sapma

BB grubundakilerin %62.5 (n=25) intihar girişiminde bulunmazken, %37.5 (n=15) en az bir kez intihar girişimi olmuştur. 7 kişi ilaç içerek, 2 kişi kesici aletle,1 kişi yüksekten atlayarak, 4 kişi ilaç içerek + kesici aletle, 1 kişi kesici aletle + yüksekten atlayarak intihar girişiminde bulunmuştur. Hasta grubunun %70 (n=28) cinsel istismar öyküsü bulunmazken, %30 (n=12) cinsel istismar öyküsü vardır. Hastaların %77.5 (n=31)'i tedaviye uyumluyken, %22.5 (n=9)'u tedaviye uyumsuzdur. 6'sı iç görü eksikliği ve 2 si iyileştiği düşüncesi ve 1'i ilaç yan etkileri nedeniyle tedaviye uyumsuz olduğunu bildirilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. BB grubunun psikiyatrik özgeçmişleri (II)

		Sayı (n=40)	Yüzde (%)
İntihar Girişimi	**Yok**	25	62.5
	Var	15	37.5
İntihar Şekli	**İlaç**	7	%17.5
	Kesici Alet	2	%5.0
	Yüksekten Atlama	1	%2.5
	İlaç+ Kesici Alet	4	%10
	Kesici Alet+ Yüksekten Atlama	1	%2.5
İstismar Öyküsü	**Yok**	28	%70.0
	Var	12	%30.0
Tedaviye Uyum	**Yok**	9	%22.5
	İyi	31	%77.5
Tedaviye Uyumsuzluk Nedenleri	**İç Görü Azlığı**	6	%15
	Yan Etki	1	%2.5
	İyileşme Düşüncesi	2	%5.0
EPS Yan Etki Öyküsü	**Yok**	28	%70.0
	Var	12	%30.0

Hastaların 4 tanesi (%10) tekli AP, 3 tanesi (%7) ikili AP, 22 tanesi (%55) 1AP+1DD, 8 tanesi (%20) 2 AP+DD ve 1 tanesi (%2) 1AP+2DD kullanırken, 1 tanesi (%3) 2'li DD, 1 tanesi (%3) tedavisini tamamen bırakmış olup hiç ilaç kullanmamaktadır.



Şekil 2. BB grubunun farmakoterapi dağılımı

Otuz iki hasta (%80) duygudurum düzenleyici [18'i (%56) valproik asit, 12'si (%37.5) lityum, 1'i (%3.1) lityum+lamotrijin, 1'i (%3.1) valproik asit+lityum] kullanmaktadır. Kullandıkları toplam valproik asit dozu (493.7 ± 85.6), toplam lityum dozu (307.5 ± 69.1)'dir (Tablo 14).

Tablo 14. BB olgularının kullanıkları duygudurum düzenleyicilerin dağılımı

Duygudurum Düzenleyici Kullanımı	**Sayı (n=32)**	**Yüzde (%)**
Valproik Asit	18	%56,0
Lityum	12	%37.5
Valproik Asit+Lityum	1	%3.1
Lityum+Lamotrijin	1	%3.1
Toplam VPA dozu	493.7±85.6	
Toplam Lityum dozu	307.5±69.1	

Otuz yedi hasta (%92.5) AAP; 10'u (%27) risperidon, 8'i (%21.6) olanzapin, 5'i (%13.5) zuklopentiksol dekonat, 3'ü (%8.1) aripiprazol, 3'ü (%8.1) ketiyapin, 2'si (%5.4) uzun etkili risperidon+olanzapin, 2'si (%5.4) zuklupentiksol dekonat+ketiyapin, 1'i (%2.7) risperdion+uzun etkili risperidon, 1'i (%2.7) zuklupentiksol dekonat+olanzapin, 1'i (%2.7) risperidon+ketiapin, 1'i (%2.7) ketiyapin+ aripiprazol kullanmaktadır. Kullandıkları toplam klorpromazin eş değer dozu (228.8 ± 29.1) dir (Tablo 15).

Tablo 15. BB olgularının kullanıkları antipsikotiklerin dağılımı

Antipsikotik Kullanımı	**Sayı (n=37)**	**Yüzde (%)**
Risperidon	10	%27
Olanzapin	8	%21.6
Aripiprazol	3	%8.1
Ketiyapin	3	%8.1
Uzun etkili risperidon+olanzapin	2	%5.4
Zuklopentiksol dekonat	5	%1.5
Zuklopentiksol dekonat+ketiyapin	2	%5.4
Zuklopentiksol dekonat+olanzapin	1	%2.7

Uzun etkili risperidon+risperidon	1	%2.7
Risperidon+Ketiyapin	1	%2.7
Ketiyapin+Aripiprazol	1	%2.7
Toplam klorpromazin eş değer dozu	228.8±29.1	

Tablo 16. BB ve kontrol grubu olguların ölçek puanlarının karşılaştırılması

ÖLÇEKLER		**BB grubu**	**Kontrol grubu**	**p**
Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği	Ortalama±SS	7.42±3.6	5.37±1.54	p:0.004* Z:-2.844
	Ortanca[min-max]	7 (0-14)	5 (3-8)	
Young Mani Değerlendirme Ölçeği	Ortalama±SS	2.75±1.27	1.55±0.55	p:0.000* Z:-4.552
	Ortanca[min-max]	3 (1-6)	2 (1-3)	

*Mann-Whitney U Testi

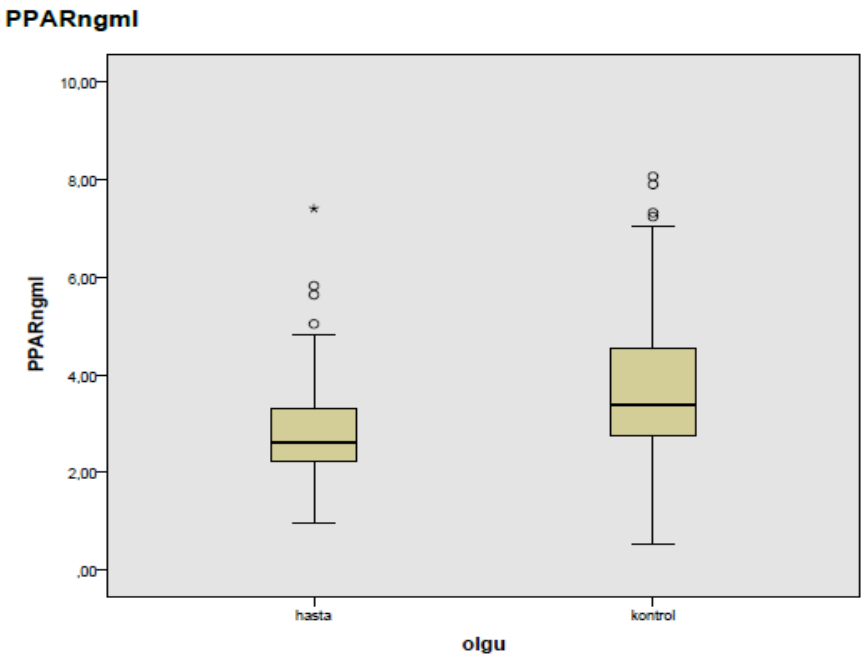
4.4. BB ve Kontrol Gruplarındaki PPARγ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların PPARγ değeri 2.60 (0.96-7.40)/ 3.02 ± 1.36 ng/mL olarak ve kontrol grubunun PPARγ değeri 3.39 (0.53-8.06)/ 3.75 ± 1.89 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Gruplar kıyaslandığında grupların PPARγ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p:0.012, Z: -2.502) (Tablo 17).

Tablo 17. BB ve kontrol grubu olguların PPARγ düzeylerine göre karşılaştırılması

		BB grubu	Kontrol grubu	p
PPAR- γ	**Ortalama±SS**	3.02±1.36 ng/mL	3.75±1.89 ng/mL	p:0.012* Z: -2.502
	Ortanca[min-max]	2.60 (0.96-7.40)	3.39 (0.53-8.06)	

*Mann-Whitney U Testi



Şekil 3. BB ve kontrol grubu katılımcılarının PPARγ değerlerinin sıra ortalamaları

4.5. BB ve Kontrol Grubunun MetS Parametrelerinin Karşılaştırılması

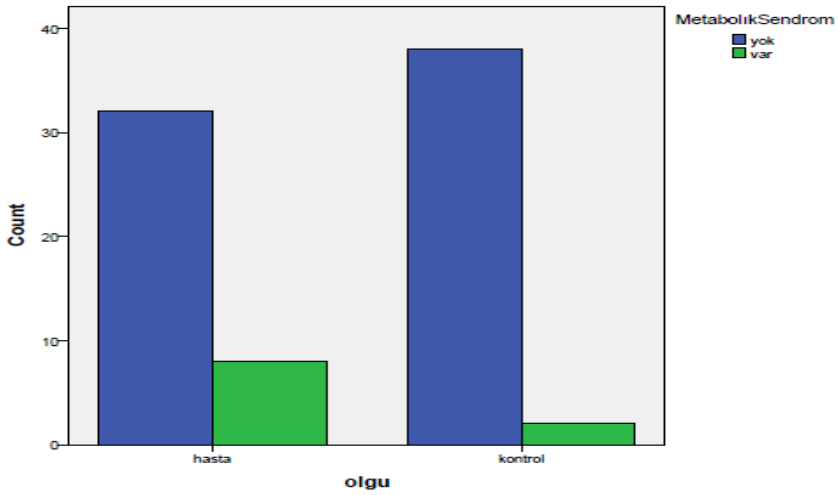
BB grubunun 8'inde (%20.0) MetS varken, 32'sinde (%80.0) MetS bulunmamaktadır. Kontrol grubunun 2'sinde (%5.0) MetS varken, 38'inde (%95.0) MetS bulunmamaktadır. İki grup arasında MetS sıklığı bakımından anlamlı farklılık vardır (p: 0.043).

BB grubunda MetS ile yaş (Z:-1.740, p:0.95), cinsiyet (p:>0.5), hastalığın başlangıç yaşı (Z:-1.892, p=0.60), hastalığın süresi (Z:-0.980, p:0.342), young mani (Z:-0.713, p:0.496) ve depresyon ölçek skorları (Z:-0.340, p:0.753) arasında ilişki saptanmamıştır. Ailede psikiyatrik hastalık (p:>0.05) ve yaygın hastalık varlığı (p:0.05) ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. İlk tedavi yaşı (Z:-2.023, p:0.043), toplam hastane yatışı (Z:-2.725; p=0.012) ile anlamlı ilişki bulunmuştur.

Tablo 18. BB grununda MetS+/MetS- grupların psikostimülan kullanım özellikleri

	MetS(+) (n=8)	**MetS(-) (n=32)**	**p**
AA	1 (%14.3)	6 (%85.7)	p:>0.05*
AA+DD	7 (%22.6)	24 (%77.4)	p:0.65*
DD	0 (%0)	1 (%100)	p:>0.05*
Klorpromazin eş değer dozu (mg/d)	352.0±308.8 (median=200.0)	198.06±127.8 (median=241.5)	*p:0.033*** *t:-2.215*
Valproik asit dozu (mg/d)	343.7 ±480.6	531.2 ±556.3	p:0.336*** Z:-0.963
Lityum dozu (mg/d)	525±572.58	253.1±389.36	p:0.139*** Z:-1.481

*Fisher'in Kesin Testi **Bağımsız Örneklemler t-Testi ***Mann-Whitney U Testi



Şekil 4. BB ve kontrol grubu katılımcılarının MetS sıklıkları

Aşağıdaki tabloda BB ve kontrol grubunun MetS kriterlerinin ortanca (min-max), ortalama değerleri standart sapmaları ile beraber gösterilmiştir. Gruplar arasında; sistolik TA (p=0.077), diyastolik TA (p=0.833), AKŞ (p=0.733) ve HDL (p=0.051) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yalnızca bel çevresi (p=0.000) ve TG (p=0.003) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. BB ve kontrol grubu olguların MetS kriter düzeylerine göre karşılaştırılması

	BB Grubu	**Kontrol Grubu**	**p**
Sistolik TA	112.3±9.47	108.2±9.57	p:0.077*
(mmHg)	110.0 (95-130)	110 (90-120)	Z:-1.769
Diyastolik TA	66.7±7.64	66.25±7.04	p:0.833*
(mmHg)	65 (60-80)	65 (60-80)	Z:-0.211
AKŞ (mg/dl)	85.06±9.6	85.7±9.79	p:0.733*
	85.1 (63-114.9)	83.4 (72.5-126.2)	Z:-0.342
Bel Çevresi (cm)	89.7±13.4	77.9±10.4	*p:0.000***
	88 (68-124)	77 (60-112)	*t:4.358*
HDL (mg/dl)	42.9±9.52	46.8±8.34	p:0.055**

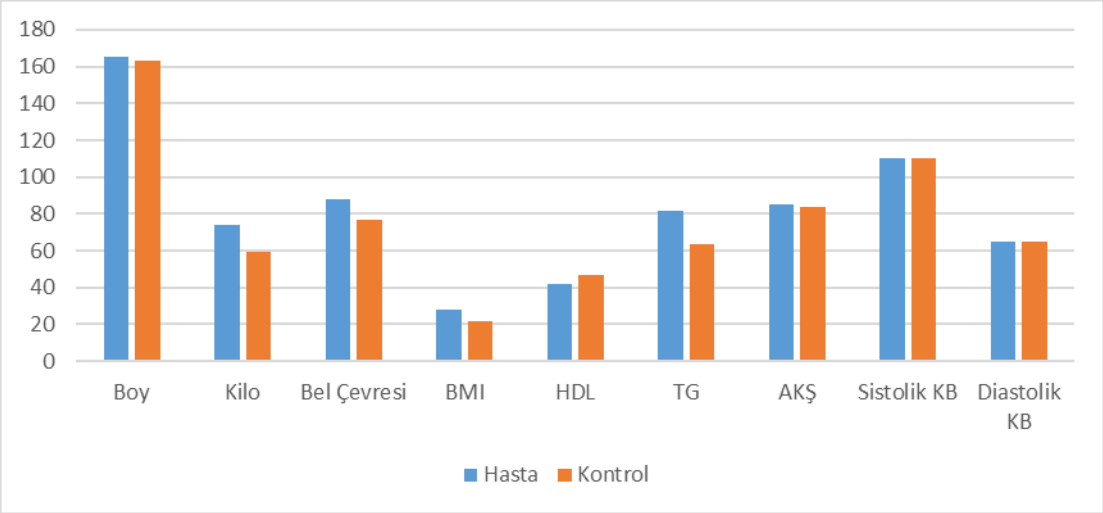
	41.9 (27.3-61.5)	46.5 (31.3-63.0)	t:-1.947
TG (mg/dl)	112.2±75.5	76.85±38.0	*p:0.003**
	81.7 (38.5-456.6)	63.3 (36.6-209.7)	*Z:-2.978*

*Mann-Whitney U Testi ** Bağımsız Örneklemler t-Testi

Tablo 20. BB ve kontrol grubu olguların diğer metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	BB Grubu	**Kontrol Grubu**	**p**
Boy (cm)	164.86±8.26	165.65±7.61	p:0.935*
	165.0 (150.0-183.0)	163.0 (152.0-188.0)	Z:-0.082
Kilo (kg)	76,01±17.3	61.8±13.2	*p:0.000**
	74.2 (44.5-134.0)	59.5 (44.0-97.0)	*Z:-3.869*
BMI (kg/m^2)	28.4±7.15	22.42±4.21	*p:0.000**
	27.8 (19.0-59.8)	22.0 (15.9-37.8)	*Z:-4.913*
Kolesterol (mg/dl)	168.46±33.9	153.73±26.4	*p:0.034***
	168.75 (104.1-246.8)	151.9 (99.8-215.1)	*Z:2,164*
LDL (mg/dl)	104.4±29.61	91.5±21.6	*p:0.030***
	106.0 (56.6-190.3)	89.76 (48.3-143.5)	*t:2.215*
VLDL (mg/dl)	22.34±15.08	15.33±7.6	*p:0.003**
	16.6 (7.7-91.0)	12.6 (7.32-41.94)	*Z:-2.93*
Açlık İnsülin	11.9±6.11	9.2±5.25	*p:0.007**
(mIU/mL)	10.1 (4.4-39.3)	7.6 (3-25.1)	*Z:-2.705*

*Mann-Whitney U Testi **Bağımsız gruplar T-Ttesti



Şekil 5. Hasta ve sağlıklı grup metabolik parametreler

4.6. BB ve Kontrol Grubu Olguların Diğer Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 21. BB ve kontrol grubu olguların diğer biyokimyasal parametrelerine göre karşılaştırılması

	BB Grubu	**Kontrol Grubu**	**p**
Demir (µg/dL)	77.7±35.8	85.75±38.26	p:0.339**
	72.05 (16-176)	86.6 (26.9-191.3)	t:-0.962
Demir Bağlama	308.9±80.78	306.55±85.3	p:0.898**
(µg/dL)	309.61 (66-474.2)	291.1 (153.9-485.89)	t:0.128
Vit D (µg/L)	15.7±11.04	14.64±8.64	p:0.931*
	11.25 (5.3-56.0)	12.4 (4.2-40.6)	Z:-0.087
sT3 (ng/dl)	3.51±0.59	3.38±0.37	p:0.238**
	3.5 (2.39-4.89)	3.33(2.57-4.24)	t:1.189
sT4 (ng/dl)	1.51±1.41	1.27±0.16	p:0.630*
	1.3 (0.95-10.17)	1.24 (0.92-1.66)	Z:-0.481
TSH (mIU/L)	3.32±2.13	2.05±0.85	*p:0.000**
	2.85 (0.02-11.32)	2.04 (0.84-4.14)	*Z:-3.623*
Ferritin (ug/L)	61.5±51.6	38.5±30.2	*p:0.030**

	55.1 (5.11-273.9)	32.5 (4.6-145.1)	*Z:-2.165*
Folat (ug/L)	6.49±3.14	6.82±3.11	p:0.510*
	6.02 (2.55-16.7)	6.14 (2.48-20.0)	Z:-0.659
B12 (ug/L)	325.9±97.9	391.1±327.2	p:0.736*
	294.5 (128.7-540.3)	308.45 (112.7-2000)	Z:-0.337
Ca (mg/dl)	9.45±0.394	4.24±0.29	p:0.893*
	9.46 (8.53-10.55)	4.2 (3.7-4.8)	Z:-0.135
Albumin (g/dl)	4.24±0.29	4.3±0.19	p:0.276*
	4.2 (3.7-4.8)	4.28 (3.9-4.7)	Z:-1.088
CRP (mg/L)	0.32±0.81	0.12±0.11	p:0.451*
	0.1 (0.01-5.18)	0.1 (0.01-0.55)	Z:-0.753
Sedim (mm/saat)	11.03±13.1	8.13±6.26	p:0.351*
	7 (1-76)	6 (1-31)	Z:-0.932

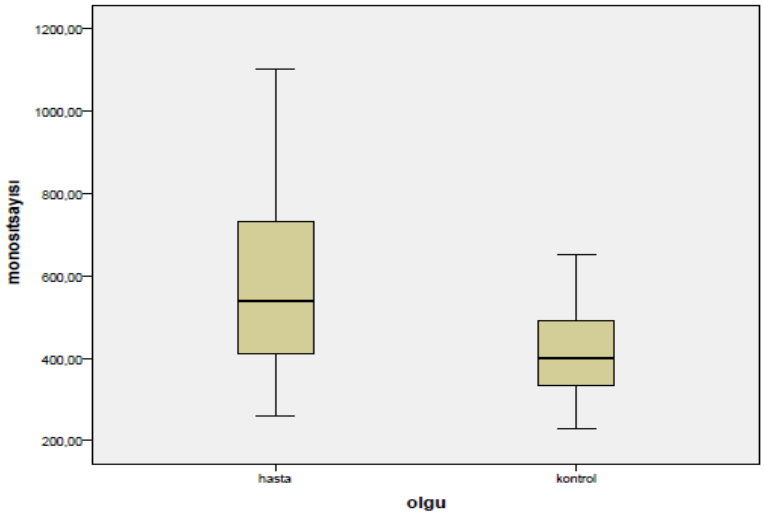
*Mann-Whitney U Testi **Bağımsız gruplar T-Ttesti

Tablo 22. BB ve kontrol grubu olguların hematolojik parametrelerine göre karşılaştırılması

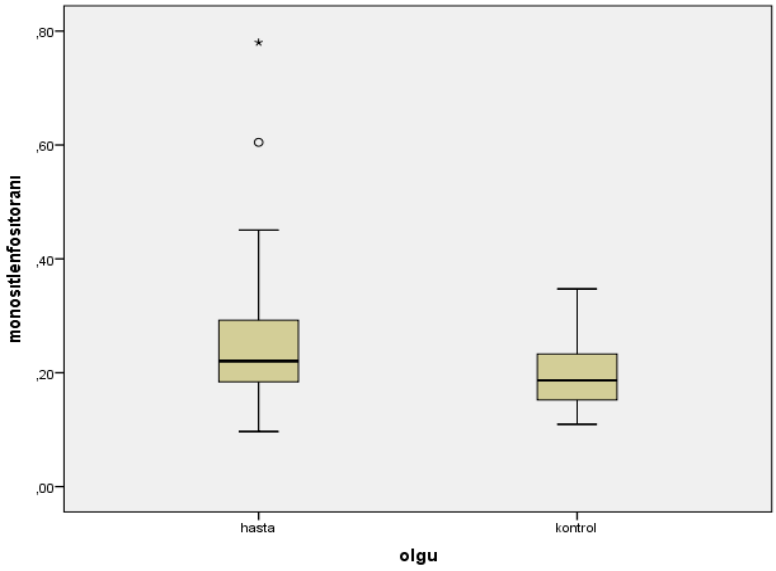
	BB Grubu	**Kontrol Grubu**	**p**
Nötrofil Sayısı (10^3 / uL)	4226.0±1566.3	3759.2±1215.2	p:0.152*
	3905.0 (1600-8830)	3365 (1980-6810)	Z:-1.434
Lenfosit Sayısı (10^3 / uL)	2439±792.6	2195±728.7	p:0.111*
	2395 (1180-4610)	2000 (1380-4290)	Z:-1.59
Monosit Sayısı (10^3/mm3)	580.5±213.6	410.5±112.9	*p:0.000**
	540 (260-1100)	400 (230-650)	*Z:-3.673*
Platelet Sayısı (10^3 / uL)	271.32±68.02	270.1±59.62	p:0932** t:0.086
	1.91±0.96	1.8±0.64	p:0.810*
N/L	1.77 (0.72-4.87)	1.62 (0.98-3.69)	Z:-0.241
M/L	0.25±0.1328	0.19±0.05	*p:0.016**
	0.22 (0.1-0.78)	0.18 (0.11-0.35)	*Z: -2.415*
P/L	120.165±41.4	131.97±40.9	p:0.141*

	113.57(48.7-272.03)	125.95 (49.75-236.6)	Z:-1.472
MPV	9.74±1.04	8.98±1.26	*p:0.004***
	9.8(7.8-11.6)	9.2(6.9-12.6)	*t:-2.937*

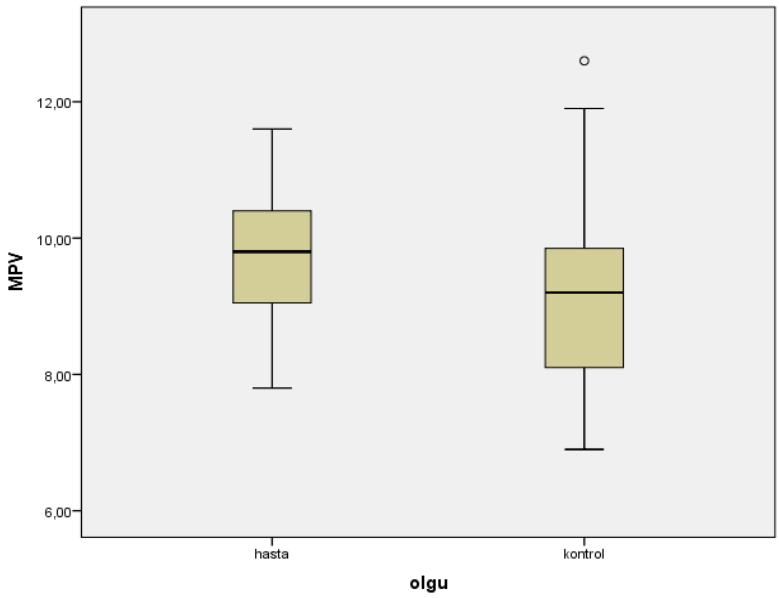
*Mann-Whitney U Testi **Bağımsız gruplar T-Ttesti



Şekil 6. BB ve kontrol grubu katılımcılarının monosit sayısı değerlerinin sıra ortalamaları



Şekil 7. BB ve kontrol grubu katılımcılarının MLR değerlerinin sıra ortalamaları



Şekil 8. BB ve kontrol grubu katılımcılarının MPV değerlerinin sıra ortalamaları

4.7. PPAR γ Değerlerinin Diğer Parametrelerle İlişkisi

PPAR γ değerleri ile yaş (r=0.150; p=0.356), hastalığın başlangıç yaşı (r=−0.40; p=0.807), hastalığın süresi (r=0.80; p=0.623), toplam hastane yatışı (r=0.147; p=0.365), young mani (r=0.179; p=0.270) ve depresyon ölçek skorları (r=−0.142; p=0.381) arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 23. PPARγ değerlerinin hastalık özellikleri ilişkisi

	Yaş	**Hastalığın Başlangıç Yaşı**	**Hastalığın Süresi**	**Toplam Hastane Yatışı**	**Young Mani**	**Depresyon Ölçeği**
PPARγ	r_0=0.15	r_0=-0.40	r_0=0.80	r_0=147	r_0=0.179	r_0=-0.142
	p=0.356	p=0.807	p=0.623	p=0.365	p=0.270	p=0.381

Spearman Korelasyon Analizi

PPAR γ değerlerinin MetS parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde bel çevresi (r_0=-0.34; p=0.834), HDL (r_0=0.219; p=0.174), TG (r_0=-0.089; p=0.586), sistolik (r_0=-0.126; p=0.439) ve diastolik TA (r_0=-0.05; p=0.977) ile PPAR γ düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamış, AKŞ (*r_0=-0.322 p=0.43)* ile anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 24).

Tablo 24. PPARγ değerlerinin MetS parametreleri ile ilişkisi

	AKŞ	**Bel Çevresi**	**HDL**	**TG**	**Sistolik TA**	**Diastolik TA**
PPAR γ	*r_0=-0.322 p=0.43*	r_0=-0.34 p=0.834	r_0=0.219 p=0.174	r_0=-0.089 p=0.586	r_0=-0.126 p=0.439	r_0=-0.05 p=0.977

Spearman Korelasyon Analizi

Tablo 25. PPARγ değerlerinin diğer metabolik parametreler ile ilişkisi

	BMI	**Total Kolesterol**	**VLDL**	**LDL**	**Açlık İnsülin**
PPARγ	r_0=-0.03 p=0.983	r_0=0.278 p=0.082	r_0=-0.095 p=0.559	r_0=0.294 p=0.270	r_0=0.167 p=0.304

Spearman Korelasyon Analizi

Tablo 26. PPAR γ değerlerinin diğer kan parametreleri ile ilişkisi (I)

	Demir	**Demir Bağlama**	**sT3**	**sT4**	**TSH**	**Vit D**	**Ferritin**	**Folat**	**B12**
PPARγ	r_0=-0.052 p=0.752	r_0=0.037 p=0.820	r_0=-0.115 p=0.481	r_0=0.170 p=0.293	r_0=-0.209 p=0.194	r_0=-0.03 p=0.983	r_0=-0.132 p=0.419	r_0=0.021 p=0.900	r_0=0.114 p=0.482

Spearman Korelasyon Analizi

Tablo 27. PPAR γ değerlerinin diğer kan parametreleri ile ilişkisi (II)

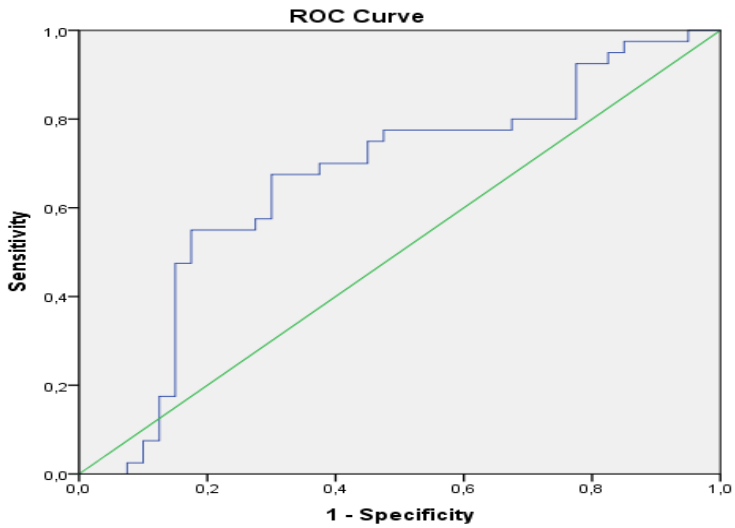
	Ca	Albumin	CRP	Sedim	Nötrofil Sayısı	Lenfosit Sayısı	Monosit Sayısı	N/L	L/M
PPAR γ	r_0=-0.040 p=0.807	r_0=-0.118 p=0.469	r_0=0.098 p=0.549	***r_0=0.375*** ***p=0.017***	r_0=0.079 p=0.628	r_0=0.037 p=0.822	r_0=0.101 p=0.535	r_0=0.005 p=0.976	r_0=-0.097 p=0.550

Spearman Korelasyon Analizi

Katılımcılar arasından MetS özellikleri taşıyanlar dışlandıktan sonra serum PPARγ düzeyleri karşılaştırıldığında; BB grubunda (n=32) 3.06±1.37, kontrol grubunda (n=38) 3.77±1.94 PPARγ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. (p=0.020, Z=-2.323)

4.8. PPARγ Parametresinin BB Tanısı için ROC Analizi Verileri

PPARγ değeri düştükçe BB grubunu sağlıklı kontrollerden ayıran ‘’zayıf ayrım performansına sahip bir biyobelirteç’’ olabilir. Bu parametrenin ROC eğrisi ‘Şekil 9’ üzerinde gösterilmiştir ve belirteç olarak kullanımı bakımından analiz sonuçları ‘Tablo 9’ üzerinde özetlenmiştir.



Şekil 9. PPARγ parametresinin BB tanısı için ROC eğrisi

Tablo 28. PPARγ parametresinin BB tanısı için ROC analizi bulguları

EĞRİ ALTINDA KALAN ALAN (AUC)					
Test Sonuç Değişkeni	**Eğri Altı Alan**	**Standart Hata**	**p**	**%95 Güven Aralığı**	
				En Düşük Sınır	**En Yüksek Sınır**
PPARγ	0.663	0.063	0.012	0.539	0.786

4.9. PPARγ BB Tanısı İçin Geçerli Kesim Değeri

PPARγ BB tanısı için, Youden İndeksi'ne göre kesim değeri 2.93 ng/ml bulunmuştur. Bu kesim değerine göre (PPAR $\gamma \leq 2.93$ ng/ml) PPARγ bipolar tanısında bir belirteç olarak duyarlılığı %67.5, özgüllüğü % 70 saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 29. PPARγ'nın BB tanısı kesim değeri için duyarlılık ve özgüllüğünün incelenmesi

PPAR γ	**Çalışma Grubu (n)**		
	BB Grubu	**Kontrol Grubu**	**Total**
PPAR γ≤ *2.93 ng/ml*	27	12	39
	Duyarlılık: %67.5		
PPAR γ>2.93 *ng/ml*	13	28	41
		Özgüllük: %70	
Total	40	40	80

5.TARTIŞMA

BB mortalite ve morbiditesi yüksek olan, yaşam kalitesini ve işlevselliği önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Nörotransmisyon, nöroinflamasyon, immün disfonksiyon, kronobiyoloji, mitokondriyal disfonksiyon, HPA'nın aşırı aktivasyonu, oksidatif stres ve psikososyal stres faktörlerinin duygudurum bozukluklarında rol oynadığı görülmektedir (351). Yetişkin etiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, BB'de proinflamatuar-antiinflamatuar mekanizmalardan kaynaklı immün disregülasyonun etyolojideki rolünü göstermektedir. Bundan dolayı, son zamanlarda immün disfonksiyon ve BB arasındaki ilişkiyi anlamak için araştırmalar bu konuya yoğunlaşmıştır. Ancak çalışmaların çoğunluğu BB manik ve depresif dönem üzerine yoğunlaşmış olup, ötimik döneme ait immün belirteçleri değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır (352). Bu araştırmada, BB remisyon döneminde olan ergenlerde PPARγ'nın serum düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır.

PPAR'ların hipertansiyon, metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar üzerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (353). Yapılan çalışmalar, hem sentetik hem de doğal PPARγ ligandlarının, strese maruz kalma sonucunda beyinde oluşan inflamatuar ve oksidatif-nitrosatif sonuçları önlediğini göstermiştir (257). Ek olarak, stresli beyinde PPARγ agonistleri için bir anti-eksitotoksik ve pro-enerjik mekanizmanın varlığı ileri sürülmüştür (274). Dolayısıyla, PPARγ yolu nöroinflamatuar koşullarda koruma sağlayan ''santral nöroprotektif mediyatör''ün bir aracısı olarak işlev görebilir (251). Bunların ışığında, PPARγ'nın inflamatuar süreci düzenleyen endojen telafi edici mekanizmaya dâhil olduğu ve farmakolojik olarak uyarılabildikleri göz önüne alındığında, bu reseptörler nöroinflamatuar hastalıkların tanısında ve tedavisinde yeni bir aday olabilir (294). BB'de duygudurum düzenleyici olarak kullanılan valproatın PPARγ yolaklarını modüle ettiği gösterilmiştir (7). PGC-1 alfa 'nın PPARγ üzerinden inflamasyon ve metabolizmayı düzenleyerek BB'de yeni bir tedavi hedefi olabileceği gösterilmiştir (354). Tedaviye dirençli bipolar depresyon hasta grubunda yapılan bir çalışmada ise PPARγ agonisti pioglitazonun klinik olarak anlamlı şekilde depresyonun şiddetini

azalttığı gösterilmiştir (355). Erzin ve ark. mani ve remisyon döneminde olan erişkin BB grubunun serum PPARγ düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmasında PPARγ düzeyini mani grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük düzeyde bulmuştur (356). Bizim çalışmamızda, remisyon dönemindeki BB grubundaki vakaların PPARγ düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu durum BB remisyon döneminde dahi inflamasyonun devam ettiği ve bu dönemde anti-inflamatuar markerlerın azalmış olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Hücre içi önemli anti-inflamatuar regülatörlerden biri olan PPARγ seviyelerindeki düşüklük, BB'deki kronik inflamasyon hipotezini desteklemektedir (12).

Şizofreni hastalarında anti-inflamatuar prostaglandin 15d-PGJ2'nin ve onun nükleer reseptörü olan PPARγ'nın azalmış olduğu görülmüştür (294). Yine Rabia ve ark. şizofreni grubunu sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmasında serum PPARγ düzeyini sağlıklı kontrole göre anlamlı düşük bulmuşlardır (357). Şizofreni ve BB'nin hücresel ve moleküler nöropatolojide benzer özellikleri paylaştığı gösterilmiştir. Bu, her iki hastalıkta da immün sistemdeki ve stres yanıt sistemindeki anormalliklerin patogeneze neden olan mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir (358,359). Bu nedenle çalışmamızın sonucunun şizofreni grubunda yapılan çalışma ile benzer sonuçlar vermesi önemlidir. García-Álvarez ve ark. şizofreni, BB ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmasında, şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum PPARγ düzeyi arasında anlamlı fark bulmazken, BB grubunda serum PPARγ düzeyinin şizofreni ve sağlıklı kontrolden anlamlı düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum PPARγ'nın BB patogenezinde inflamatuar yolağının düzenlenmesinde daha spesifik olabileceğini düşündürmüştür (360).

Çalışmamızda, PPARγ düzeyleri ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalığın şiddeti, hastaneye yatış sayısı, intihar sayısı, YMDÖ ve ÇDÖ puanları, komorbid hastalıklar, ilaç kullanımı, aile öyküsü gibi parametreler arasında korelasyon bulunmamıştır. Erişkin BB grubunda manik dönemde PPARγ düzeyleri ile YMDÖ puanları arasında anlamlı ve negatif bir ilişki gösterilmiştir. YMDÖ mani döneminde hastalığın şiddetini ölçen bir ölçek olup, hastalığı şiddetli olanlarda bu marker daha düşük bulunmuştur (356). Bizim çalışmamızda bu ilişkinin bulunmamış olmasının

sebebi hasta grubunun remisyon döneminde yani hastalığın daha az şiddetli bir döneminde olmasından kaynaklanabilir.

Yine erişkin BB remisyon grubunda vakaların yaşı ve kilosu ile PPARγ anlamlı ve negatif bir ilişki bulunmuştur (356). Erişkin şizofreni hastalarında ise hastalık süresi uzadıkça PPARγ düzeyinin düştüğü görülmüştür (357). Hastalık süresi ve yaş ile birlikte PPARγ düzeyinin ters ilişkili olmasının sebebi BB ve şizofreninin kronik ve yıkıcı doğasına bağlı anti-inflamatuar mekanizmaların azalmasından kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamızda bu ilişkinin bulunmamasının nedeni hastaların yaşı ve hastalık sürelerinin erişkin gruba göre daha kısa olmasından kaynaklı olabilir. Ancak yaş ile birlikte kronik gidiş sırasında mı PPARγ düşmektedir yoksa sistemik bir inflamasyon sebebiyle mi hastalık kronik bir gidişat kazanmaktadır; bunu açıklamak çalışmamız kesitsel olduğundan mümkün görünmemektedir.

Çalışmamızda PPARγ düzeyi ile açlık glukozu arasında anlamlı ve negatif korelasyon bulunmuştur. PPARγ agonisti thiazolidinedionlar, diabetes mellitus hastalığının tedavisinde kullanıldığından bu sonuç olağan gözükmektedir.

Son çalışmalar, tam kan hücre parametrelerinin inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Kırmızı kan hücreleri, monositler, nötrofiller, lenfositler, trombositler, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) gibi. Bunlar, sistemik inflamatuar yanıt için belirteç olarak kullanılabilmektedir (361). Bu oranlar egzersiz, katekolamin salınımı ve diğer karıştırıcı koşullardan tek lökosit parameterelerine ya da diğer yaygın olarak kullanılan inflamatuar belirteçlerine göre daha az etkilenmektedir (362).

BB, MDB ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda immün sistem ile ilgili gen ekspresyonunun artması ve monosit/makrofaj ile ilişkili sitokinlerin aşırı üretiminden dolayı dolaşımdaki monosit seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (363). Monositlerdeki artış, kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak BB'nin etyolojisinde rol oynayabilir. BB'de hastalarının kanları incelendiğinde monositer fagositer sistemin sistemik olarak daha fazla çalıştığını gösteren monosit oranında (CD14+) artma gösterilmiştir (364). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak BB grubunda monosit sayısı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar BB'nin immünolojik boyutuna işaret etmesi, BB'nin

patofizyolojisinde immün disfonksiyonun rol oynadığını desteklemesi bakımından önemlidir (212). İki uçlu bozuklukta periferik kandaki immün sistem hücrelerinin sayısal ve yapısal değişiklik göstermesi; hastalığın etyolojisinde sadece SSS'yle sınırlı olmayan, aynı zamanda sistemik inflamatuar bir değişikliğin de rolü olduğunu düşündürmektedir (365).

NLR, PLR ve MLR değerleri, inflamasyonun tekrarlanabilir biyobelirteçleridir ve rutin olarak kullanılırlar. Bir meta-analiz çalışması, NLR, PLR ve MLR'nin duygudurum bozukluklarında bir inflamatuar aktivasyon olduğunu göstermede yararlı olduğu bildirilmiştir (366).

Otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi inflamasyon ilişkili durumlarda NLR'de bir artış olduğu bilinmektedir. NLR'deki değişiklikler CRP ve proinflamatuar sitokinler gibi inflamasyon göstergeleri olarak kabul edilir (367). BB manik dönemde yüksek olan NLR, doğal bağışıklık lehine bir dengesizlik olduğunu düşündürmektedir. Çünkü nötrofiller, doğal bağışıklık savunmasının ilk hattının bir parçası iken lenfositler, öncelikle adaptif bağışıklık yanıtında yer alan hücrelerdir.

MLR, CBC ile ölçülebilen nisbeten yeni ve basit bir başka belirteçtir. MLR, monosit ve lenfositler arasındaki orandır ve mikroglia aktivasyonunun periferik bir göstergesini temsil edebilir (363). MLR, belli hasta popülasyonlarında inflamasyon için temsili belirteç olarak önerilmiştir ve ayrıca hematolojik, koroner hastalık ve maligneteyi içeren bozukluklarda prognostik ve prediktif değere sahiptir. Yüksek monosit sayısı ve düşük lenfosit sayısının bu hastalıklarda prognoza olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (368). BB'de yüksek MLR, beyindeki inflamasyonun periferik bir belirteci olabilir, çünkü mikroglia aktivasyonu, mononükleer fagosit sistemin sistemik aktivasyonunun bir parçası olabilir (363).

PLR, trombositleri ve lenfositleri birlikte değerlendirir ve inflamatuar yanıtın göstergesi olabilir (369). Trombositler spesifik olmayan bir ilk basamak inflamatuar belirteçtir. Endotel geçirgenliğini ve nötrofil ve makrofaj alımını düzenlerler. Plateletlerin aktivasyonu sitokinler, serotonin, glutamat dopamin ve P-selektin aracılığıyla psikiyatrik hastalıklarda önemli rol oynar (370).

MLR, BB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MLR bipolar duygudurum epizodları için yeni bir inflamatuar biyobelirteç olarak düşünülebilir (371). Çatak ve ark. yaptıkları çalışmada NLR,

MLR ve PLR ‘yi BB ve kontrol grubu arasında farklı bulmamıştır (372). Artmış NLR ve PLR, BB’nin manik döneminde bu belirteçleri değerlendirien sınırlı çalışmaların tutarlı bulguları olmuştur ve bu sonuçlar manideki artmış inflamatuar yanıt ile ilişkilidir. Bazı çalışmalar, BB manik dönem hastalarını kontrol grubuyla karşılaştırdığında daha yüksek NLR, PLR ve MLR düzeyleri bulmuşlardır (373–375). Ötimik dönem ile ilgili sonuçlar ise tutarsızdır (374,376,377). Binici ve ark. çalışmasında BB ötimik dönemde çocuk ve ergenlerde NLR ve PLR düzeyini sağlıklı kontrollere benzer bulmuşlardır. Ayrıca NLR/PLR ile hastalığın başlangıç yaşı ve süresi ile ilişki bulamamışlardır (352).

Bizim çalışmamızda da NLR ve PLR, BB grubunda kontrole göre anlamlı bulunmazken, MLR BB grubunda kontrole göre istatiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, ötimik dönemde inflamatuar yanıtın azalmakla birlikte kronik düşük dereceli devam ettiğini doğrular niteliktedir.

CRP, akut faz reaktanlarından iki uçlu bozuklukta en çok çalışılmış moleküldür. Ancak mani sırasında depresyon ve ötimiden daha yüksek gibi görünmektedir, bu da manide artmış inflamatuar yük olduğunu göstermektedir (378). Cunha ve ark. çalışmalarında ötimik dönem ve sağlıklı kontrollere kıyasla manik dönemde serum duyarlı CRP’nin artmış olduğundan bahsetmiştir (379). Bazı çalışmalar ise depresif ve ötimik dönemde arttığına dair çelişkili sonuçlar vermektedir (380). Çalışmamızda BB grubunda CRP düzeyi kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır.

İnflamatuar süreçlerde diğer CBC parametrelerini araştıran çalışmaların yanısıra ortalama trombosit hacminin (MPV) araştıran çalışmalar da yapılmaktadır. MPV’nin trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olduğu bulunmuştur (381). İnflamatuar hastalıklarda MPV oranının arttığının gösterilmesi MPV ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Erişkin BB grubunda manik atak döneminde MPV sağlıklı kontrolden yüksek bulunmuştur (382,383). Çalışmamızda MPV BB grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur.

Genel popülasyonunda ergenler arasında IDF tanımlı MetS prevalansı %5.5’tir (384). Literatürde genel popülasyona göre BB hastalarında MetS iki kat fazla olduğu gözlemlenmiştir (385–387). İtalya’da 22 genç yetişkin BB’li grupta yapılan çalışmada MetS oranı %9.1 bulunurken (386), Birmaher ve ark’nın BB’li çocuk ve

ergenlerde yaptığı çalışmada MetS oranını %19.8 olarak bulunmuştur (314). Buna karşılık, yapılan çalışmalarda MetS prevelansı erişkin BB grubunda %60'ı bulmaktadır (328). Bizim çalışmamızda BB'li grupta MetS oranı %20 olarak Birmaher ve ark. yaptığı güncel çalışmayla benzer oranda bulunmuştur. Ayrıca BB'li grupta MetS sıklığı sağlıklı kontrollerden istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Prevelansın erişkin BB grubundaki MetS sıklığından düşük bulunmasının nedeni, MetS'nin genellikle gençlerde daha az yaygın olması ve sıklığın yaşla birlikte artmasından kaynaklı olabilir (386).

Kanada'da 10-18 yaşları arasındaki 1 228 çocuk ve ergen ile yapılan başka bir çalışmada, araştırmacılar MetS açısından en önemli risk etkeni olarak santral yağlanmayı belirlemiş ve bunu artmış TG ve düşük HDL değerleri izlemiştir (388). Kavurma ve ark. duygudurum bozukluğu ve psikotik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yaptığı çalışmada, psikiyatrik hastalığı olan grupta ortalama BMI değeri, ortalama ağırlık, bel çevresi uzunluğu, TG ve AKŞ değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulmuştur (389). Bizim çalışmamızda da, benzer biçimde BB grubunda saptanan ortalama BMI değeri, ortalama ağırlık, bel çevresi uzunluğu, TG değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

BB tanılı bireylerde bu artmış MetS sıklığının nedenleri arasında, ileri yaşın (390), hastalık gidiş özelliklerinin (hastaneye yatış sayısının ve intihar girişiminin fazla olması) (315–317) hastaların yaşam davranışlarının (318) ve tedavide kullanılan psikotrop ilaçların yan etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (319). Bizim çalışmamızda BB grubunda MetS ile yaş, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi arasında ilişki saptanmamıştır. MetS ile ilk tedavi yaşı (p:0.043), toplam hastane yatışı (p=0.012) ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda, BB grubunda MetS (+) grupta kullanılan toplam klorpromazin değeri anlamlı yüksek bulurken, kullanılan toplam depakin ve lityum düzeyi ile istatiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

MetS tanısına neden olan risk etkenlerinin özellikle çocuk ve ergenlerde belirlenmesi ileri yaşlarda ölümü ve hastalığı önlemek/geciktirmek açısından önemlidir. Çalışmamızda çocuk ve ergenlerde BB varlığının metabolik regülasyonu bozduğu ve MetS için risk oluşturduğunu belirlenmiştir. Psikotrop ilaçların; özellikle antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaçların MetS riskini arttırdığı çalışmalarda

gösterilmiştir (320,323,325). Çalışmamızda kullanılan toplam klorpromazin değeri ve MetS arasında anlamlı ilişki bulunmuş, ancak kullanılan depakin ve lityum düzeyi ile anlamlı farklılık bulunmamıştır. PPAR'ların metabolik etkileri aracılığıyla antipsikotik ilaçların yan etkilerini önlemede de yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada PPARγ agonisti olan rosiglitazonun, klozapinin neden olduğu metabolik yan etkileri azaltmada rolü olabileceği belirtilmiştir (344).

PPARγ'nın da MetS ilişkili bir molekül olarak bilinmesine rağmen bizim çalışmamızda PPARγ ile MetS arasında bağlantı saptanmamıştır. MetS pozitif olan grupta PPARγ düzeyi daha düşük bulunmuşken bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum örneklem boyutunun küçük olmasından kaynaklı olabilir.

PPARγ'nın transkripsiyon faktörleriyle dolaylı etkileşimi aracılığıyla potent bir anti-inflamatuar ajan gibi davranması yağ ve glukoz metabolizması üzerine olan etkileri (391,392), bu molekülün BB etiyolojisinde, tanı-takip açısından biyobelirteç olabileceği ve/veya BB'deki metabolik düzensizliklerle ilişkili olabileceğini ve tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve avantajları bulunmaktadır.

1-Çalışmaya dâhil edilen katılımcı sayısının azlığı ve çalışmamızın kesitsel olması kısıtlılıklar arasında bulunmaktadır. Çalışmamız, aynı hastaların hem nüks hem remisyon döneminde değerlendiren uzunlamasına bir çalışma değildir. Bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığı BB'nin ötimik dönem dışında diğer dönemleri (manik, depresif durum) ile serum PPARγ aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmemesidir. Lai et al. (2018) biyokimyasal metabolit oranlarında ve yürütücü işlevde akut BB ve ötimik BB grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını ileri sürmüştür. Bu sonuç BB'nin DSM sınıflandırması ile tutarlıdır. Çalışmamızda remisyon döneminde olan hastalar aynı durum nedeniyle tercih edilmiştir. Bununla birlikte, PPARγ aktivitesi, M/L, P/L, MPV ve MetS oranlarının biyokimyasal farkını anlamak için BB'nin tüm dönemlerini (manik, depresif, ötimik) sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır (393).

2-Araştırmaya katılan olguların çoğunluğunun duygudurum düzenleyici ve antipsikotik ilaç tedavisi alıyor olması diğer bir kısıtlılığımızdır. Çalışmamızda BB'li yetişkinlerde olduğu gibi (246,394) duygudurum düzenleyici, antipsikotik,

psikostimülan kullanımı ile pediatrik başlangıçlı BB'de PPARγ düzeyleri, M/L oranı, metabolik sendrom parametreleri arasında bir ilişki bulamadık. Buna rağmen tedavisiz BB hastalarında, üç aylık lityum tedavisi sonrası, inflamatuar belirteçlerin normalleştiği bulunmuştur (395) . Farmakolojik ajanlar eklenmeden veya kesilmeden önce ve sonra pediyatrik BB hastaları arasında inflamatuar sitokinlerin incelenmesi, ilaçların inflamatuar durumlardaki varyasyonları ne ölçüde açıkladığını netleştirir. Elde edilen sonuçları bu ilaçların etkisinden bağımsız değerlendirmek mümkün değildir. Pek çok farklı ilacı aynı anda kullanan bir hasta grubuna sahip olmak bu ilaçların ayrı ayrı PPARγ düzeyleri üzerine etkisini sağlıklı değerlendirmeyi engellemiştir.

3-Hasta ve kontrol grubunun diyet alışkanlıkları ve yaşam tarzları hakkında bilgi toplanmamış olmasıdır.

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma pediatrik BB'li hastalarda serum PPARγ düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda hasta grupları ve sağlıklı kontrolleri, yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanımları, sosyoekonomik düzeyleri açısından eşleştirerek yaşa, cinsiyete, sosyoekonomik düzeye bağlı değişikliklerin ve sigaranın inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkilerini önlemeye çalıştık. Pediatrik BB hastalarında MetS sıklığı yaklaşık %20 olması (314) bizim çalışmamızda ki BB ve kontrol grubunda içerisinde benzer oranda MetS katılımcı ile çalışmamız BB'nin gerçek evrenini yansıttığını düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda hasta grubu ötimik olgulardan ve yalnızca BB-I tanı ölçütlerini karşılayan olgulardan oluşmaktaydı. Bu özelliği ile çalışmamızın daha önceki çalışmalara göre daha iyi tanımlanmış bir grupta yapıldığı kanısındayız. Olgularımızın tanıları deneyimli klinisyenlerce ve yarı-yapılandırılmış ölçeklerle konulmuş, hastaların çoğu uzun süre izlenerek tanısı kesinleştirilmiştir. Hasta grubunun 14-18 yaş aralığında ergenlik ve erken erişkinlik dönemini içeriyor olması, beyin gelişimi açısından daha eşit dağılımlı bir grup oluşturmayı sağlamıştır. Bu yönleri çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

İmmün sistemin BB üzerindeki etkisi ve BB-MetS üzerine çalışmalar esas olarak yetişkin BB örnekleri üzerinde yürütülmektedir. Bu, pediatrik BB'de immün sistemin, PPARγ aktivitesinin ve MetS etkisini inceleyen bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çocukluk çağında başlayan psikiyatrik bozuklukların özelliklerinden biri klinik tablonun değişkenliğidir, bu nedenle tanı süreci zorlaşır. Teşhis için daha hızlı ve güvenli araçlara ihtiyaç vardır.
- BB'nin etyoloisinde, proinflamatuar-antiinflamatuar mekanizmalardan kaynaklı immün disregülasyon rol oynamaktadır.
- PPARγ, serebral fizyolojinin temel düzenleyicisidir ve nöropatolojik durumlar için potansiyel terapötik hedeflerdir.
- PPARγ, inflamatuar süreçlerde önemli bir işlevi olan ve de diyabet, MetS gibi bozukluklarla oldukça ilişkisi bulunan bir moleküldür.
- BB hasta grubu ve sağlıklı grup arasında serum PPARγ aktivitesi arasında fark vardır.
- BB ve sağlıklı grup arasında MetS sıklığı açısından fark vardır.
- BB hasta grubu ve sağlıklı grup arasında monosit sayısı, M/L ve MPV arasında fark vardır.

Yüksek doğruluk standartları ile objektif olarak ölçülebilen biyolojik belirteçler için yapılan araştırmalar özellikle psikiyatrik hastalıkların zor teşhisleri için yararlıdır. BB hastaların ötimik döneminde anti-inflamatuar sinyal yolu PPARγ'nın azalmış olması önemlidir. Nükleer PPARγ reseptörlerinin BB için potansiyel birer biyomarker olduğu ve gelecek farmakolojik modülasyonlar açısından bu markerların umut vaat eden terapötik hedefler olduğu söylenebilir.

Bununla birlikte, anti-inflamatuar sinyal yolunun hastalığın trait ya da state belirteci olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hastaların etkilenmemiş aile bireylerinde PPARγ'nın analizi bulgularımızın hastalık evresinin bir sonucumu yoksa hastalığa aracılık eden etyolojik bir faktör mü olduğunu belirleyebilir. Ayrıca, BB hastalarının MetS'ye yatkınlığının genetik nedenli mi yoksa çevresel nedenlere mi bağlı olduğunun daha açık bir şekilde ortaya konulabilmesi ve bu durumun PPARγ ile bağlantısının saptanabilmesi için BB hastalarının birinci derece yakınlarını da içine alan kapsamlı çalışmalar yapılması faydalı olacaktır

7. KAYNAKLAR

1. Diler RS. *Pediatric bipolar disorder: A global perspective*, Nova Publishers; 2007:1-32.
2. DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. The neurophysiology of childhood and adolescent bipolar disorder. *CNS Spectr.*, 2006, 11(4):298–311.
3. Hamdani N, Doukhan R, Kurtlucan O, Tamouza R, Leboyer M. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: Diagnostic and therapeutic implications. *Curr Psychiatry Rep*., 2013;15(9):387.
4. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism.,* 2007,*3*(2): 145-156.
5. Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther.*, 2006,110(3):371–385.
6. Bensinger SJ, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature.*, 2008, 454(7203): 470-477.
7. Lan MJ, Yuan P, Chen G, Manji HK. Neuronal peroxisome proliferator-activated receptor γ signaling: regulation by mood-stabilizer valproate. *J Mol Neurosci.,* 2008,35(2):225–234.
8. Yüksel N, Soygür H, Tural Ü, Demet MM (2010). Temel psikofarmakoloji. *Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği*.1. baskı.
9. Cimini A, Benedetti E, Cristiano L, Sebastiani P, D'amico MA, D'angelo B, Di Loreto S. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and retinoic acid receptors (RXRs) in rat cortical neurons. *Neuroscience.*, 2005,*130*(2): 325-337.
10. Işık E. Duygu durumu bozuklukları: Depresyon ve bipolar bozukluklar. İntihar. *Görsel Sanatlar Matbaacılık*; 2003. 467–627.
11. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders.*, 2008,*111*(2-3): 135-144.
12. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatr*

Clin., 2016,39(1):125–137.

13. 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(8):1078.
14. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, Nierenberg AA. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry.,* 2003, 53(11):1028-1042.
15. Soykan Aysev A, Işık Taner Y. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. *İkiuçlu Bozukluk*., 2007, 373–381.
16. Weller EB, Weller RA, Fristad MA. Bipolar disorder in children misdiagnosis, underdiagnosis, and future directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1995, 34(6):709–714.
17. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*., 1972, 26(1):57–63.
18. Weinberg WA, Brumback RA. Mania in childhood: case studies and literature review. *Am J Dis Child.*, 1976, 130(4):380–385.
19. Lowe TL, Cohen DJ. Biological research on depression in childhood. In: Cantwell DP, Carlson G (eds). *Affective Disorders in Childhood And Adolescence*. Newyork, Spectrum Publications; 1983:229-248.
20. Köroğlu E, (Çev. Ed). Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). 4. Baskı, Hekimler yayın Birliği, Ankara., 2007:176–177.
21. Köroğlu E, (Çev. Ed). Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal elkitabı (DSM-5). 5. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara,2013.
22. Blader JC, Carlson GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among US child, adolescent, and adult inpatients, 1996-2004. *Biol Psychiatry*., 2007, 107-114.
23. Emiroglu FNI, Diler RS. Pediatric bipolar disorders: From the perspective of Turkey. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2009, 18(3):206–214.

24. Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: Validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disorders*., 2008, 10(1):194-214.
25. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*., 2007, 64(9):1032-1039.
26. Holtmann M, Duketis E, Poustka L, Zepf FD, Poustka F, Bölte S. Bipolar disorder in children and adolescents in Germany: National trends in the rates of inpatients, 2000-2007. *Bipolar Disord*., 2010, 12(2):155-163.
27. Kay J, Goodwin FK, Kay R. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. New York, Oxford University Press, 2007:3-24.
28. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*., 2007, 64(5):543-552.
29. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Avci A. Mania profile in a community sample of prepubertal children in Turkey. *Bipolar Disord*., 2008, 10(4):546-553.
30. Van Meter AR, Moreira ALR, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*., 2011, 72(9):1250-1256.
31. Van Meter A, Moreira ALR, Youngstrom E. Updated meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*., 2019, doi: 10.4088/jcp.18r12180.
32. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Bridge J. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*., 2006, 63(10):1139–1148.
33. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Goldstein B, Hickey MB, Kupfer D. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry*., 2009, 66(3):287–96.
34. Merikangas KR, He J, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L,

Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2010, 49(10):980–989.

35. Soutullo CA. Pediatric bipolarity: international perspective on epidemiology and phenomenology. *AACAP Symposium.* 2003, 63:99–100.
36. Escamilla I, Wozniak J, Soutullo CA, Gamazo-Garrán P, Figueroa-Quintana A, Biederman J. Pediatric bipolar disorder in a Spanish sample: Results after 2.6 years of follow-up. *J Affect Disord*., 2011, 132(1-2): 270-274.
37. Wozniak J, Biederman J, Martelon MK, Hernandez M, Yvonne Woodworth K, Faraone S V. Does sex moderate the clinical correlates of pediatric bipolar-I disorder? Results from a large controlled family-genetic study. *J Affect Disord*., 2013, 149(1-3):269-276.
38. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, Undurraga J, Bolzani L, Yildiz A, Maffei PM. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry*., 2012; 11(1), 40-46.
39. Merikangas KR, Cui L, Kattan G, Carlson GA, Youngstrom EA, Angst J. Mania with and without depression in a community sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry*., 2012, 69(9):943-951.
40. Kaufman J, Birmaher B, Brent, D, Rao UMA, Flynn C, Moreci P, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1997, 36(7):980-988.
41. Geller B, Zimerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, DelBello MP, Soutullo C. Reliability of the washington university in st. louis kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia (wash-u-ksads) mania and rapid cycling sections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2001, 40(4):450-455.
42. Saxena K, Nakonezny PA, Simmons A, Mayes T, Walley A, Emslie G. Outpatient diagnosis and clinical presentation of bipolar youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2009, 18(3):215.

43. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*., 2003, 160(3):430–437.
44. Rende R, Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Iyengar S. Childhood-onset bipolar disorder: Evidence for increased familial loading of psychiatric illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2007, 46(2):197–204.
45. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, Yen S. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: The course and outcome of bipolar youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*., 2009, 166(7):795–804.
46. Carlson GA. Bipolar affective disorders in childhood and adolescence. Springer Netherlands. 1983, 85-96.
47. Carlson GA. Classification issues of bipolar disorders in childhood. *Psychiatr Dev*., 1984, 2(4):273–85.
48. Zepf FD, Holtmann M. Disruptive mood dysregulation disorder. *IACAPAP E-textb Child Adolesc Ment Heal Geneva, Switz Int Assoc Child Adolesc Psychiatry Allied Prof.*, 2012;1(11).
49. McClellan J, Werry J. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1997, 36(1):138–157.
50. Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1997, 36(9):1168–76.
51. Carlson GA. Child and adolescent mania—diagnostic considerations. *J Child Psychol Psychiatry*., 1990, 31(3):331–341.
52. Van Meter AR, Burke C, Kowatch RA, Findling RL, Youngstrom EA. Ten- year updated meta- analysis of the clinical characteristics of pediatric mania and hypomania. *Bipolar Disord*., 2016, 18(1):19–32.
53. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*., 2005, 7(6):483–96.
54. Davis RE. Manic-depressive variant syndrome of childhood: a preliminary

report. *Am J Psychiatry*., 1979, 136(5):702-706.

55. Geller B, Zimerman B, Williams M, DelBello MP, Bolhofner K, Craney JL, Nickelsburg MJ. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *Focus (Madison)*., 2004, 12(4):11–595.
56. Biederman J, Mick E, Faraone S V, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry*., 2000, 48(6):458–466.
57. Wozniak J, Biederman J, Kwon A, Mick E, Faraone S, Orlovsky K, Van Grondelle A. How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates. *Biol Psychiatry*., 2005, 58(7):583–588.
58. Carlson GA, Bromet EJ, Sievers S. Phenomenology and outcome of subjects with early-and adult-onset psychotic mania. *Am J Psychiatry*., 2000, 157(2):213–219.
59. Erkıran M, Kahraman E, Evren C, Tomruk N, Karamustafalıoğlu N, Alpay N. Ergen ve Erişkin Başlangıçlı Manide Aile Yüklülüğü: Karşılaştırmalı Bir Çalışma. *Klin Psikiyatr Derg*., 2003, 6(3):129–34.
60. Pavuluri MN, Herbener ES, Sweeney JA. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord*., 2004, 80(1):19–28.
61. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness.* Oxford University Press. New York., 1990;567.
62. Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt DB. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry*., 1985, 42(10):996–1003.
63. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Siamouli M, Yatham LN. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol*., 2012, 15(7):1015–1026.
64. McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Keck Jr PE, McConville BJ. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*., 1997, 154(1):44–49.
65. Dilsaver SC, Benazzi F, Akiskal HS. Mixed states: the most common

outpatient presentation of bipolar depressed adolescents? *Psychopathology*., 2005, 38(5):268–272.

66. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6- month prospective trial. *Bipolar Disord*., 2005, 7(3):266–273.
67. Chengappa KNR, Kupfer DJ, Frank E, Houck PR, Grochocinski VJ, Cluss PA, Stapf DA. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry*., 2003, 160(9):1636–1642.
68. Axelson DA, Birmaher B, Strober MA, Goldstein BI, Ha W, Gill MK, Liao F. Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2011, 50(10):1001–1016.
69. Wozniak J, Spencer T, Biederman J, Kwon A, Monuteaux M, Rettew J, Lail K. The clinical characteristics of unipolar vs. bipolar major depression in ADHD youth. *J Affect Disord*., 2004, 82: 59–69.
70. Orhan A, Abalı O. Çocukluktan ergenliğe iki uçlu bozukluk: Tanı zorlukları ve ekhastalıklar üzerine bir gözden geçirme. *J Mood Disord*., 2011,1 (3):126–135.
71. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2005, 44(9):846–871.
72. Leverich GS, Post RM, Keck Jr PE, Altshuler LL, Frye MA, Kupka RW, Denicoff K. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *J Pediatr*., 2007, 150(5):485–490.
73. Carlson GA, Kotov R, Chang S, Ruggero C, Bromet EJ. Early determinants of four- year clinical outcomes in bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disord*., 2012, 14(1):19–30.
74. Birmaher B. Bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*., 2013, 18(3):140–148.
75. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, Keller M.. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord*., 2009, 114(1–3):174–183.

76. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*., 2007, 164(4):582–590.
77. Freeman AJ, Youngstrom EA, Youngstrom JK, Findling RL. Disruptive mood dysregulation disorder in a community mental health clinic: prevalence, comorbidity and correlates. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2016, 26(2):123–30.
78. Bella T, Goldstein T, Axelson D, Obreja M, Monk K, Hickey MB, Sakolsky D. Psychosocial functioning in offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord*., 2011, 133(1–2):204–211.
79. Goldstein TR, Ha W, Axelson DA, Goldstein BI, Liao F, Gill MK, Keller M. Predictors of prospectively examined suicide attempts among youth with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*., 2012, 69(11):1113–1322.
80. Kowatch RA, DelBello MP. Pediatric bipolar disorder: Emerging diagnostic and treatment approaches. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*., 2006, 15(1):73–108.
81. Sanches M, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Hatch JP, Soares JC. Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging*., 2005, 138(1):43–49.
82. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med*., 2002, 53(1):113–131.
83. Lus G, Mukaddes NM. Co-morbidity of bipolar disorder in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in an outpatient Turkish sample. *World J Biol Psychiatry*., 2009, 10(4–2):488–494.
84. Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6-to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1994, 33(4):461–468.
85. State RC, Altshuler LL, Frye MA. Mania and attention deficit hyperactivity disorder in a prepubertal child: Diagnostic and treatment challenges. *Am J Psychiatry*., 2002, 159(6):918–925.

86. Geller B, Williams M, Zimerman B, Frazier J, Beringer L, Warner KL. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord*., 1998, 51(2):81–91.
87. Geller B, Warner K, Williams M, Zimerman B. Prepubertal and young adolescent bipolarity versus ADHD: assessment and validity using the WASH-U-KSADS, CBCL and TRF. *J Affect Disord*., 1998, 51(2):93–100.
88. Biederman J, Faraone S, Mick E, Wozniak J, Chen L, Ouellette C, Lelon E. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1996, 35(8):997–1008.
89. Spencer TJ, Biederman J, Wozniak J, Faraone S V, Wilens TE, Mick E. Parsing pediatric bipolar disorder from its associated comorbidity with the disruptive behavior disorders. *Biol Psychiatry*., 2001, 49(12):1062–1070.
90. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Toni C, Bertini N, Pari C. Developmental differences according to age at onset in juvenile bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2006, 16(6):679–685.
91. Spencer T, Biederman J, Wozniak J, Wilens T. Attention deficit hyperactivity disorder and affective disorders in childhood: continuum, comorbidity or confusion. *Curr Opin Psychiatry*., 2000, 13(1):73–79.
92. Faraone S V, Biederman J. Is attention deficit hyperactivity disorder familial? *Harv Rev Psychiatry*., 1994, 1(5):271–287.
93. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Pari C, Pfanner C, Toni C. Clinical implications of DSM-IV subtyping of bipolar disorders in referred children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2007, 46(10):1299–1306.
94. Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C. Attention- deficit hyperactivity disorder–bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disord*., 2006, 8(4):373–381.
95. Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C. Predictors of treatment nonresponse in bipolar children and adolescents with manic or mixed episodes. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2004, 14(3):395–404.

96. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Pfanner C, Berloffa S, Akiskal HS. Pharmacological response in juvenile bipolar disorder subtypes: a naturalistic retrospective examination. *Psychiatry Res*., 2010, 177(1–2):192–198.
97. Bakare MO, Agomoh AO, Ebigbo PO, Onyeama GM, Eaton J, Onwukwe JU, Okonkwo KO. Co-morbid disorders and sexual risk behavior in nigerian adolescents with bipolar disorder. *Int Arch Med*., 2009, 2(1):16.
98. Kovacs M, Pollock M. Bipolar Disorder and Comorbid Conduct Disorder in Childhood and Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1995, 34(6):715-723.
99. Bowring MA, Kovacs M. Difficulties in diagnosing manic disorders among children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1992, 31(4):611–614.
100. Isaac G. Misdiagnosed bipolar disorder in adolescents in a special educational school and treatment program. *J Clin Psychiatry*., 1992, 53(4):133–136.
101. McGlashan TH. Adolescent versus adult onset of mania. *Am J Psychiatry*., 1988, 145(2):221–223.
102. Angst J, Wicki W. The Zurich study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*., 1991, 240(6):349–354.
103. Masi G, Toni C, Perugi G, Travierso MC, Millepiedi S, Mucci M, Akiskal HS. Externalizing disorders in consecutively referred children and adolescents with bipolar disorder. Comprehensive Psychiatry., 2003, 44(3):184-189.
104. Kyte ZA, Carlson GA, Goodyer IM. Clinical and neuropsychological characteristics of child and adolescent bipolar disorder. *Psychol Med*., 2006, 36(9):1197–1211.
105. Yazıcı O. Psikiyatri Temel Kitabı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1997,429–38.
106. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2015, 261–335.
107. Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1991, 30(3):457–465.
108. Cohen D, Guilé JM, Brunelle J, Bodeau N, Louet E, Lucanto R, Consoli A.

Bipolar episodes in adolescents: diagnostic issues and follow-up in adulthood. *Encephale*., 2009, 35:224-230.

109. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, Cornblatt BA. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull*., 2007, 33(3):703–714.
110. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, Henin A, Sgambati S, Gignac M, Monuteaux MC. Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: a controlled study. *Drug Alcohol Depend*., 2008, 95(3):188–198.
111. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Ditterline J, Forkner P, Moore H, Faraone SV. Risk of substance use disorders in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2004, 43(11):1380–1386.
112. Rende R, Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Iyengar S. Childhood-onset bipolar disorder: Evidence for increased familial loading of psychiatric illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2007, 46(2):197–204.
113. Levin FR, Hennessy G. Bipolar disorder and substance abuse. *Biol Psychiatry*., 2004, 56(10):738–748.
114. Rakofsky JJ, Dunlop BW. Do alcohol use disorders destabilize the course of bipolar disorder? *J Affect Disord*., 2013, 145(1):1–10.
115. Sherwood EB, Suppes T, Adinoff B, Rajan NT. Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *J Affect Disord*., 2001, 65(2):105–115.
116. Sala R, Strober MA, Axelson DA, Gill MK, Castro-Fornieles J, Goldstein TR, Yen S. Effects of comorbid anxiety disorders on the longitudinal course of pediatric bipolar disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2014, 53(1):72–81.
117. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*., 2004, *65*(8), 1106–1113.
118. Pine DS, Guyer AE, Goldwin M, Towbin KA, Leibenluft E. Autism spectrum disorder scale scores in pediatric mood and anxiety disorders. *J Am Acad*

Child Adolesc Psychiatry., 2008, 47(6):652–661.

119. Joshi G, Biederman J, Petty C, Goldin RL, Furtak SL, Wozniak J. Examining the comorbidity of bipolar disorder and autism spectrum disorders: a large controlled analysis of phenotypic and familial correlates in a referred population of youth with bipolar I disorder with and without autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*., 2013, 74(6):578–586.
120. Munesue T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M. High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. *J Affect Disord*., 2008, 111(2–3):170–175.
121. De Long R, Nohna C. Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*., 1994, 36(5):441–448.
122. DeLong GR, Dwyer JT. Correlation of family history with specific autistic subgroups: Asperger's syndrome and bipolar affective disease. *J Autism Dev Disord*., 1988, 18(4):593–600.
123. Emiroğlu Nİ. Çocuk Ve Ergende Duygu Durum Bozukluklarının Tedavisi. 2014. 194.
124. Birmaher B, Axelson D PMBD. Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook. Martin, A., Volkmar, F. R., & Lewis M, editor. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 53–529.
125. Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, Yorks DM, Petty CR, Wozniak JR, et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2011, 50(8):749–762.
126. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, Riddle MA. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*., 2012, 69(5):515–528.
127. Binici NC, Emiroğlu Nİ. Çocuk ve ergen başlangıçlı bipolar bozukluğun farmakolojik tedavisi. *Turkiye Klin Child Psychiatry-Special Top*., 2016, 2(1):25–36.
128. Biederman J, Joshi G, Mick E, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, Wozniak J. A prospective open- label trial of lamotrigine monotherapy in

children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther*., 2010, 16(2):91–102.

129. Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, Rosenthal NR. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2005, 44(6):539–547.
130. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, Linden D. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*., 2006, 163(7):1179–1186.
131. Goldstein BI, Sassi R, Diler RS. Pharmacologic treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin*., 2012, 21(4):911–939.
132. Erdoğan A, Kurban S, Yalçın Ö. Pediatrik bipolar bozukluk tedavisi. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar*., 2013, 6(2):92–106.
133. Kowatch RA, Suppes T, Gilfillan SK, Fuentes RM, Grannemann BD, EMSLIE GJ. Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: a clinical case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 1995, 5(4):241–253.
134. Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2002, 12(2):93–99.
135. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord*., 2004, 82:103–111.
136. Chang K. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric bipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci*., 2009, 11(1):73.
137. Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2006, 45(3):298–304.
138. Patel NC, Delbello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, Strakowski SM. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2006, 45(3):289–

297.

139. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord*., 2003, 5(6):421–433.
140. Biederman J, Mick E, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV. Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2000, 10(3):185–192.
141. Calabrese JR, Kasper S, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN, Young AH. International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry*., 2004, 65(4):571–579.
142. Keck PE, McIntyre RS, Shelton RC. Case Studies in Bipolar Depression: Best Practices for the Outpatient. *CNS Spectr*., 2007, 12(20):4–13.
143. DelBello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Sorter M. A double- blind, placebo- controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*., 2009, 11(5):483–493.
144. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2014, 24(6):325–335.
145. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/Fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2015, 54(3):217–224.
146. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JMJ. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2004, 43(8):984–993.
147. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Keller M. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*., 2006, 63(2):175–183.
148. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2001, 40(12):1448–1456.
149. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M,

DeVeaugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*., 2003, 60(4):392–400.

150. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry*., 2009, 9(1):4.
151. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK, Bridge JA. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord*., 2005, 7(6):525–35.
152. Miklowitz DJ, George EL, Axelson DA, Kim EY, Birmaher B, Schneck C, Brent DA. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*., 2004, 82: 113–128.
153. Fristad MA. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder. *Dev Psychopathol*., 2006, 18(4):1289–1306.
154. Hlastala SA, Frank E. Adapting interpersonal and social rhythm therapy to the developmental needs of adolescents with bipolar disorder. *Dev Psychopathol*., 2006, 18(4):1267–1288.
155. Hilty DM, Leamon MH, Lim RF, Kelly RH, Hales RE. A review of bipolar disorder in adults. *Psychiatry (Edgmont).*, 2006, 3(9):43.
156. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *In: American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2003, 123(1):48–58.
157. Strober M. Relevance of early age-of-onset in genetic studies of bipolar affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1992, 31(4):606–610.
158. Todd RD, Neuman R, Geller B, Fox LW, Hickok J. Genetic studies of affective disorders: should we be starting with childhood onset probands? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 1993, 32(6):1164–1171.
159. Brotman MA, Kassem L, Reising MM, Guyer AE, Dickstein DP, Rich BA, Leibenluft E. Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry*., 2007, 164(8):1238–1241.

160. Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*., 2007, 9(8):828–838.
161. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry*., 1997, 42(6):623–631.
162. Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry edt Aydın H, Bozkurt A, 8. Baskı, Güneş Kitabevi. 2009. 3274–3279.
163. Inal-Eiroglu FN, Ozerdem A, Mıklowıtz D, Baykara A, Akay A. Mood and disruptive behavior disorders and symptoms in the offspring of patients with bipolar I disorder. *World Psychiatry*., 2008, 7(2):110.
164. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*., 2013, 381(9878):1654–1662.
165. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*., 1965, 122(5):509–522.
166. Güneş H, Yalçın Ö. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk Etiyolojisi ve Etiyopatogenezi: Genetik ve Yapısal Nörogörüntüleme Çalışmaları. *Turkiye Klin Child Psychiatry-Special Top*., 2016, 2(1):8–18.
167. Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook Jr EH. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*., 2004, 161(9):1698–1700.
168. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*., 2013, 381(9875):1371–1379.
169. Maes M, Jacobs M, Suy E, Minner B, Leclercq C, Christiaens F, Raus J. Suppressant effects of dexamethasone on the availability of plasma L- tryptophan and tyrosine in healthy controls and in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*., 1990, 81(1):19–23.
170. Murphy DL, Brodie HKH, Goodwin FK, Bunney WE. Regular induction of hypomania by L-dopa in "bipolar" manic-depressive patients. *Nature*., 1971, 229(5280):135–136

171. Willner P. Dopamine and depression: a review of recent evidence. III. The effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev*., 1983, 6(3):237–246.
172. Dubovsky SL, Davies R, Dubovsky AN. Mood disorders. (Ed RE Hales ve SC Yudofsky) , 4. Baskı, Am Psychiatr Publ Washingt DC. 2003;439–452.
173. Bottlender R, Rudolf D, Strauß A, Möller H-J. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord*., 2001, 63(1–3):79–83.
174. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları. 1. Baskı. 4:1–71.
175. Fink M. Convulsive therapy and kindling. In: The clinical relevance of kindling. John Wiley & Sons Ltd Chichester; 1989. 195–207.
176. Mesulam MM, Gürvit İH. Davranışsal ve kognitif nörolojinin ilkeleri. Yelkovan Yayıncılık; 2004.
177. Dumlu K, Cimilli C. Erken yaşam stresörlerinin nörobiyolojik sonuçları. *Türk Psikiyatri Dergisi*., 2003, 14(4):301-310.
178. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol*., 1996, 16(2):4-14.
179. Alloy LB, Abramson LY, Walshaw PD, Gerstein RK, Keyser JD, Whitehouse WG, Harmon-Jones E. Behavioral approach system (BAS)–relevant cognitive styles and bipolar spectrum disorders: Concurrent and prospective associations. *J Abnorm Psychol*., 2009, 118(3):459.
180. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology*., 1986, 19(2):47–52.
181. Hawke LD, Provencher MD, Parikh S V. Schema therapy for bipolar disorder: A conceptual model and future directions. *J Affect Disord*., 2013, 148(1):118–122.
182. Janiri D, Sani G, Danese E, Simonetti A, Ambrosi E, Angeletti G, Spalleta G. Childhood traumatic experiences of patients with bipolar disorder type I and type II. *J Affect Disord*., 2015, 175:92–97.
183. Spinhoven P, Penninx BW, Hickendorff M, van Hemert AM, Bernstein DP, Elzinga BM. Childhood Trauma Questionnaire: Factor structure, measurement invariance, and validity across emotional disorders. *Psychol Assess*., 2014,

26(3):717.

184. Etain B, Aas M, Andreassen OA, Lorentzen S, Dieset I, Gard S, Henry C. Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*., 2013, 74(10):991–998.
185. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klin Psikofarmakol Bul*., 2007, 17(2):100-110.
186. Friedman L, Findling RL, Kenny JT, Swales TP, Stuve TA, Jesberger JA, Schulz SC. An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry*., 1999, 46(1):78–88.
188. Monkul ES, Özerdem A. Bipolar bozuklukta yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları. *Turk Psikiyatr Derg*., 2003, 14:225–232.
189. Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A, Adams J, Strakowski SM. Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*., 2007, 61(6):776–781.
190. Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Serap Monkul E, Nicoletti MA, Chen H, Soares JC. Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication- free individuals with bipolar disorder: an in vivo1H MRS study. *Bipolar Disord*., 2007, 9:119–127.
191. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*., 2001, 49(9):741–752.
192. Najt P, Wang F, Spencer L, Johnston JAY, Lippard ETC, Pittman BP, Blumberg HP. Anterior cortical development during adolescence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*., 2016, 79(4):303–310.
193. Wilke M, Kowatch RA, DelBello MP, Mills NP, Holland SK. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res Neuroimaging*., 2004, 131(1):57–69.
194. Mitsunaga MM, Garrett A, Howe M, Karchemskiy A, Reiss A, Chang K. Increased subgenual cingulate cortex volume in pediatric bipolar disorder associated with mood stabilizer exposure. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2011, 21(2):149–155.

195. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry*., 2005, 62(7):734–741.
196. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*., 2004, 6(1):43–52.
197. Kelley R, Chang KD, Garrett A, Alegría D, Thompson P, Howe M, L Reiss A. Deformations of amygdala morphology in familial pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*., 2013, 15(7):795–802.
198. Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, Hodge SM. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry*., 2005, 162(7):1256–1265.
199. Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, Garrett A, Simeonova DI, Reiss A. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2005, 44(6):565–573.
200. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X, Krystal JH. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*., 2005, 7(6):570–576.
201. Simeonova DI, Jackson V, Attalla A, Karchemskiy A, Howe M, Adleman N, Chang K. Subcortical volumetric correlates of anxiety in familial pediatric bipolar disorder: A preliminary investigation. *Psychiatry Res Neuroimaging*., 2009, 173(2):113–120.
202. Liu IY, Howe M, Garrett A, Karchemskiy A, Kelley R, Alegria D, Chang K. Striatal volumes in pediatric bipolar patients with and without comorbid ADHD. *Psychiatry Res Neuroimaging*., 2011, 194(1):14–20.
203. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*., 1993, 50(8):873–880.
204. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord*.,

2002, 4(2):80–8.

205. Makris N, Seidman LJ, Brown A, Valera EM, Kaiser JR, Petty CR, Giddens M. Further understanding of the comorbidity between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and bipolar disorder in adults: an MRI study of cortical thickness. *Psychiatry Res Neuroimaging*., 2012, 202(1):1–11.
206. Dasari M, Friedman L, Jesberger J, Stuve TA, Findling RL, Swales TP, Schulz SC. A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. *Psychiatry Res Neuroimaging*., 1999, 91(3):155–162.
207. Cevher N. Bipolar tip I bozukluğu olan ergenlerde serumda beyinden köken alan nörotrofik faktör düzeylerinin değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
208. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji, Çevikbaş U. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. 2003;635–655.
209. Nisticò R, Salter E, Nicolas C, Feligioni M, Mango D, Bortolotto ZA, Peineau S. Synaptoimmunology-roles in health and disease. *Mol Brain*., 2017, 10(1):26.
210. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011.
211. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing L V, Vinberg M, Baune BT, McIntyre RS. Anti- inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta- analysis. *Bipolar Disord*., 2016, 18(2):89–101.
212. Rosenblat J, McIntyre R. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sci*., 2017, 7(11):144.
213. McNamara RK, Lotrich FE. Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: a new therapeutic target? *Expert Rev Neurother*., 2012, 12(9):1143–1161.
214. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*., 2013, 47(9):1119–1133.

215. Barbosa IG, Rocha NP, Bauer ME, de Miranda AS, Huguet RB, Reis HJ, Teixeira AL. Chemokines in bipolar disorder: trait or state? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*., 2013, 263(2):159–165.
216. Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural Plast*., 2014, 2014.
217. Brietzke E, Kauer-Sant'Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Brain Behav Immun*., 2009, 23(8):1079–1082.
218. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*., 2013, 74(1):15–25.
219. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*., 2014, (53):23–34.
220. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, Denicoff KD, Leverich GS, Drexhage HA. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*., 2003, 53(2):157–165.
221. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, Kapczinski F. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*., 2009, 116(3):214–217.
222. Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, Miller AH. Interferon-alpha–induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*., 2003, 54(9):906–914.
223. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. In: Progress in brain research. Elsevier; 2002. 443–53.
224. Stertz L, Magalhães PVS, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Curr Opin Psychiatry*., 2013, 26(1):19–26.

225. Harry GJ, Kraft AD. Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. *Neurotoxicology*., 2012, 33(2):191–206.
226. Frick LR, Williams K, Pittenger C. Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clin Dev Immunol*., 2013, 2013.
227. Haarman BCMB, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, Ruhé HGE, Klein HC, Zandstra TE, Nolen WA. Neuroinflammation in bipolar disorder–A [11C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav Immun*., 2014, 40:219–225.
228. Gill R, Tsung A, Billiar T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors. *Free Radic Biol Med*., 2010, 48(9):1121–1132.
229. Lee S-Y, Lee S-J, Han C, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*., 2013, 46:224–235.
230. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, Maes M. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev*., 2014, 45:46–62.
231. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Díaz-Atienza F, Pérez-Costillas L, Gerstenberg M, Correll CU. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015, 76(12):1658-1667.
232. Palta P, Samuel LJ, Miller III ER, Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med*., 2014, 76(1):12.
233. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BWJH. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*., 2015, 51:164–175.
234. Maurya PK, Noto C, Rizzo LB, Rios AC, Nunes SO V, Barbosa DS, Brietzke E. The role of oxidative and nitrosative stress in accelerated aging and major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*., 2016, 65:134–144.

235. Murphy BEP. Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol*., 1991, 38(5):537–559.
236. Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatr Scand*., 2015, 132(3):180–191.
237. David J, Kupfer MD. The increasing medical burden in Bipolar disorders. *J Am Med Assoc*., 2005, 293:2528.
238. Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *J Affect Disord*., 2015, 180:142–147.
239. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non- affective psychosis. *Bipolar Disord*., 2010, 12(6):638–646.
240. Calkin C, Van De Velde C, Růžičková M, Slaney C, Garnham J, Hajek T, et al. Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disord*., 2009, 11(6):650–656.
241. Perugi G, Quaranta G, Belletti S, Casalini F, Mosti N, Toni C, Dell L. General medical conditions in 347 bipolar disorder patients: clinical correlates of metabolic and autoimmune-allergic diseases. *J Affect Disord*., 2015, 170:95–103.
242. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*., 2008, 9(1):46.
243. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*., 2002, 105(9):1135–1143.
244. Boutzios G, Kaltsas G. Immune system effects on the endocrine system. In: Endotext [Internet]. MDText. com, Inc.; 2015.
245. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett*., 2006, 580(12):2917–2921.
246. Miklowitz DJ, Portnoff LC, Armstrong CC, Keenan-Miller D, Breen EC, Muscatell KA, Irwin MR. Inflammatory cytokines and nuclear factor-kappa B activation in adolescents with bipolar and major depressive disorders.

Psychiatry Res., 2016;241:315–322.

247. Scola G, McNamara RK, Croarkin PE, Leffler JM, Cullen KR, Geske JR, Andreazza AC. Lipid peroxidation biomarkers in adolescents with or at high-risk for bipolar disorder. *J Affect Disord*., 2016, 192:176–183.
248. Hatch JK, Scola G, Olowoyeye O, Collins JE, Andreazza AC, Moody A, Goldstein BI. Inflammatory Markers and Brain-Derived Neurotrophic Factor as Potential Bridges Linking Bipolar Disorder and Cardiovascular Risk Among Adolescents. *J Clin Psychiatry*., 2017, 78(3):286–293.
249. Goldstein BI, Collinger KA, Lotrich F, Marsland AL, Gill M-K, Axelson DA, Birmaher B. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2011, 21(5):479–484.
250. Goldstein BI, Lotrich F, Axelson DA, Gill MK, Hower H, Goldstein TR, Strober M. Inflammatory markers among adolescents and young adults with bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*., 2015, 76(11):1556.
251. Galea E, Heneka MT, Russo C Dello, Feinstein DL. Intrinsic regulation of brain inflammatory responses. *Cell Mol Neurobiol*., 2003, 23(4–5):625–635.
252. Kapadia R, Yi J-H, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci a J virtual Libr*., 2008, 13:1813.
253. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*., 1990, 347(6294):645.
254. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vascul Pharmacol*., 2006, 45(1):19–28.
255. Paoletti R, Gotto Jr AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*., 2004, 109(23):3–20.
256. Li AC, Glass CK. PPAR-and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *J Lipid Res*., 2004, ;45(12):2161–2173.
257. García-Bueno B, Madrigal JLM, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases

neuroinflammation in brain after stress in rats. *Biol Psychiatry*., 2005, 57(8):885–894.

258. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARγ. *Annu Rev Biochem*., 2008, 77:289–312.
259. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*., 1999, 20(5):649–688.
260. Luquet S, Gaudel C, Holst D, Lopez-Soriano J, Jehl-Pietri C, Fredenrich A, Grimaldi PA. Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis*., 2005, 1740(2):313–317.
261. Xu B, Gerin I, Miao H, Vu-Phan D, Johnson CN, Xu R, Koenig RJ. Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity. *PLoS One*., 2010, 5(12):14199.
262. Kersten S, Seydoux J, Peters JM, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator–activated receptor α mediates the adaptive response to fasting. *J Clin Invest*., 1999, 103(11):1489–1498.
263. Gurley C, Nichols J, Liu S, Phulwani NK, Esen N, Kielian T. Microglia and astrocyte activation by toll-like receptor ligands: modulation by PPAR-agonists. *PPAR Res*., 2008, 2008.
264. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, Jackson S, Wakino S, Noh G, Law RE. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor–deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*., 2001, 21(3):365–371.
265. Itoh T, Fairall L, Amin K, Inaba Y, Szanto A, Balint BL, Schwabe JW. Structural basis for the activation of PPARγ by oxidized fatty acids. *Nat Struct Mol Biol*., 2008, 15(9):924.
266. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ. *Proc Natl Acad Sci*., 1997, 94(9):4312–4317.
267. Bouhlel MA, Derudas B, Rigamonti E, Dièvart R, Brozek J, Haulon S, Staels B. PPARγ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab*., 2007, 6(2):137–

143.

268. Gonzalez-Scarano F, Baltuch G. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annu Rev Neurosci*., 1999, 22(1):219–240.

269. Dunning S, ur Rehman A, Tiebosch MH, Hannivoort RA, Haijer FW, Woudenberg J, Moshage H. Glutathione and antioxidant enzymes serve complementary roles in protecting activated hepatic stellate cells against hydrogen peroxide-induced cell death. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis*., 2013, 1832(12):2027–2034.

270. Park EY, Cho IJ, Kim SG. Transactivation of the PPAR-responsive enhancer module in chemopreventive glutathione S-transferase gene by the peroxisome proliferator-activated receptor-γ and retinoid X receptor heterodimer. *Cancer Res*., 2004, 64(10):3701–3713.

271. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*., 1998, 391(6662):79.

272. Heneka MT, Klockgether T, Feinstein DL. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ Ligands Reduce Neuronal Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Cell DeathIn Vivo. *J Neurosci*., 2000, 20(18):6862–6867.

273. Lenglet S, Montecucco F, Mach F. Role of matrix metalloproteinases in animal models of ischemic stroke. *Curr Vasc Pharmacol*., 2015, 13(2):161–166.

274. García-Bueno B, Caso JR, Pérez-Nievas BG, Lorenzo P, Leza JC. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on brain glucose and glutamate transporters after stress in rats. *Neuropsychopharmacology*., 2007, 32(6):1251.

275. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*., 2014, 140(3):774.

276. Johnson SL, Cuellar AK, Ruggero C, Winett-Perlman C, Goodnick P, White R, Miller I. Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. 2008, 117(2):268.

277. Liao L, Zhang XD, Li J, Zhang ZW, Yang CC, Rao CL, Yang DY.

Pioglitazone attenuates lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors, modulates NF-κB/IL-6/STAT3, CREB/BDNF pathways and central serotonergic neurotransmission in mice. *International immunopharmacology.*, 2017,*49*:178-186.

278. Xu D, Lian D, Wu J, Liu Y, Zhu M, Sun J, Li L. Brain-derived neurotrophic factor reduces inflammation and hippocampal apoptosis in experimental Streptococcus pneumoniae meningitis. *J Neuroinflammation.*, 2017,14(1):156.
279. Tufano M, Pinna G. molecules Is There a Future for PPARs in the Treatment of Neuropsychiatric Disorders? *Molecules*., 2020,*25*(5):1062.
280. He-min Z, Guo-rong B, Qiu H, Xiang L, Suli L. Changes in plasma PPARs levels in migraine patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*., 2015, 21:735.
281. Uryu S, Harada J, Hisamoto M, Oda T. Troglitazone inhibits both post-glutamate neurotoxicity and low-potassium-induced apoptosis in cerebellar granule neurons. *Brain Res*., 2002, 924(2):229–236.
282. Yi J-H, Park S-W, Brooks N, Lang BT, Vemuganti R. PPARγ agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms. *Brain Res*., 2008, 1244, 164–172.
283. Park SW, Yi JH, Miranpuri G, Satriotomo I, Bowen K, Resnick DK, Vemuganti R. Thiazolidinedione class of peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists prevents neuronal damage, motor dysfunction, myelin loss, neuropathic pain, and inflammation after spinal cord injury in adult rats. *J Pharmacol Exp Ther*., 2007, 320(3):1002–1012.
284. Collino M, Aragno M, Mastrocola R, Gallicchio M, Rosa AC, Dianzani C, Fantozzi R. Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR-γ agonists in the hippocampus of rats exposed to cerebral ischemia/reperfusion. *Eur J Pharmacol*., 2006, 530(1–2):70–80.
285. Breidert T, Callebert J, Heneka MT, Landreth G, Launay JM, Hirsch EC. Protective action of the peroxisome proliferator- activated receptor- γ agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem*., 2002, 82(3):615–624.

286. Feinstein DL. Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptor agonists for neurological disease. *Diabetes Technol Ther*., 2003, 5(1):67–73.
287. Heneka MT, Landreth GE. PPARs in the brain. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Cell Biol Lipids*., 2007, 1771(8):1031–1045.
288. Ji-Rong Y, Bi-Rong D, Chang-Quan H, Zhen-Chan L, Hong-Mei W, Yan-Ling Z, Mattis TA. Pro12Ala polymorphism in PPARγ2 associated with depression in Chinese nonagenarians/centenarians. *Arch Med Res*., 2009, 40(5):411–415.
289. Sun SL, Liu Y, Wei J, Liu SZ, Ju GZ. The PPARD gene may be associated with schizophrenia in a Chinese population. *Psychiatr Genet*., 2008, 18(5):253–254.
290. Zandi PP, Belmonte PL, Willour VL, Goes FS, Badner JA, Simpson SG, Potash JB. Association study of Wnt signaling pathway genes in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*., 2008, 65(7):785–793.
291. Sorg C, Manoliu A, Neufang S, Myers N, Peters H, Schwerthöffer D, Förstl H. Increased intrinsic brain activity in the striatum reflects symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophr Bull*., 2013, 39(2):387–395.
292. Moreno S, Farioli-Vecchioli S, Ceru MP. Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. *Neuroscience*., 2004, 123(1):131–145.
293. Melis M, Carta S, Fattore L, Tolu S, Yasar S, Goldberg SR, Pistis M. Peroxisome proliferator-activated receptors-alpha modulate dopamine cell activity through nicotinic receptors. *Biol Psychiatry*., 2010, 68(3):256–264.
294. Martínez-Gras I, Pérez-Nievas BG, García-Bueno B, Madrigal JLM, Andrés-Esteban E, Rodríguez-Jiménez R, et al. The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophr Res*., 2011, 128(1–3):15–22.
295. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, Benabarre A. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet*., 2016, 387(10023):1085–1093.

296. Geoffroy PA, Etain B, Lajnef M, Zerdazi E, Brichant- Petitjean C, Heilbronner U, Schulze TG. Circadian genes and lithium response in bipolar disorders: associations with PPARGC1A (PGC- 1 α) and RORA. *Genes, Brain Behav*., 2016, 15(7):660–668.
297. Nierenberg AA, Ghaznavi SA, Sande Mathias I, Ellard KK, Janos JA, Sylvia LG. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1 Alpha as a Novel Target for Bipolar Disorder and Other Neuropsychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*., 2018, 83(9):761–769.
298. Kemp DE, Ismail-Beigi F, Calabrese JR. Antidepressant response associated with pioglitazone: support for an overlapping pathophysiology between major depression and metabolic syndrome. *Am J Psychiatry*., 2009, 166(5):619.
299. Rasgon NL, Kenna HA, Williams KE, Powers B, Wroolie T, Schatzberg AF. Rosiglitazone add-on in treatment of depressed patients with insulin resistance: a pilot study. *Sci World J*., 2010, 10:321–328.
300. Kemp DE, Ismail-Beigi F, Ganocy SJ, Conroy C, Gao K, Obral S, Calabrese JR. Use of insulin sensitizers for the treatment of major depressive disorder: a pilot study of pioglitazone for major depression accompanied by abdominal obesity. *J Affect Disord*., 2012, 136(3):1164–1173.
301. Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, Modabbernia M-J, Akhondzadeh S. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*., 2012, 37(9):2093.
302. Zeinoddini A, Sorayani M, Hassanzadeh E, Arbabi M, Farokhnia M, Salimi S, Akhondzadeh S. Pioglitazone adjunctive therapy for depressive episode of bipolar disorder: a randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *Depress Anxiety*., 2015, 32(3):167–173.
303. Gogia A, Agarwal PK. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci*., 2006, 60(2).
304. Higgins V, Adeli K. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *Ejifcc*., 2017, 28(1):25.
305. Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*., 2016, 37(5):193.
306. Halpern A, Mancini MC, Magalhães MEC, Fisberg M, Radominski R,

Bertolami MC, Nery M. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr*., 2010, 2(1):55.

307. Lustig R, Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? 2013, 1281(1):123.
308. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*., 2004, 89(9):4211–4218.
309. Dixon LB, Wohlheiter K. Diabetes and mental illness: factors to keep in mind. *Consultant*., 2003, 43(3):337–343.
310. Munshi T, Patel A, Mazhar MN, Siddiqui E. Frequency of metabolic syndrome in psychiatric patients, is this the time to develop a standardized protocol to reduce the morbidity from an acute care psychiatry unit. *J Pakistan Med Assoc*., 2015, 65(1):54.
311. Gubbins A, Lally J, McDonald C. Metabolic syndrome in patients attending psychiatric day centres: prevalence and associations. *Psychiatrist*., 2012, 36(9):326–331.
312. Hiles SA, Révész D, Lamers F, Giltay E, Penninx BWJH. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. *Depress Anxiety*., 2016, 33(8):754–764.
313. Kumar H, Gupta R, Dogra S, Joshi RK. Metabolic syndrome in schizophrenia: how much is attributable to drug treatment? *Int J Res Med Sci*., 2014, 2(2):569.
314. Li C, Birmaher B, Rooks B, Gill MK, Hower H, Axelson DA, Hunt J. High prevalence of metabolic syndrome among adolescents and young adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*., 2019, 80(4).
315. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*., 2003, 54(3):216–226.
316. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakowski SM, Bourne ML, West SA. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull*., 1997, 33(1):87.
317. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HTT, Kahn LS,

Kim B. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*., 2010, 126(3):366–387.

318. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder 1. *Bipolar Disord*., 2007, 9(5):443–452.
319. De Almeida KM, Moreira CLRL, Lafer B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther*., 2012, 18(2):160–166.
320. Jerrell JM, McIntyre RS. Metabolic, digestive, and reproductive adverse events associated with antimanic treatment in children and adolescents: a retrospective cohort study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*., 2010, 12(4).
321. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*., 2006, 45(7):771–791.
322. Correll CU. Multiple antipsychotic use associated with metabolic and cardiovascular adverse events in children and adolescents. *Evid Based Ment Health*., 2009, 12(3):93.
323. Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B, Grisaru S, Pringsheim T. Canadian alliance for monitoring effectiveness and safety of antipsychotics in children (CAMESA) guideline group. Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Heal*., 2011, 16(9):575–580.
324. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res*., 2010, 89(1):89–95.
325. Bezchlibnyk-Butler KZ. Çocuk ve Ergenlerde Psikotropik İlaç Kullanımı Klinik El Kitabı. Antipsikotikler A Avcı, AY Tahiroğlu Adana Nöbet Kitapevi. 2010,109–157.
326. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*., 2011, 68(6):609–616.
327. Eapen V, Shiers D, Curtis J. Bridging the gap from evidence to policy and

practice: reducing the progression to metabolic syndrome for children and adolescents on antipsychotic medication. *Aust New Zeal J Psychiatry*., 2013, 47(5):435–442.

328. McElroy SL, Keck JPE. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. *J Clin Psychiatry*., 2014, 75(1):46–61.
329. Purkayastha S, Cai D. Neuroinflammatory basis of metabolic syndrome. *Mol Metab*., 2013, 2(4):356–363.
330. Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, McIntyre RS. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Med*., 2011, 13(2):93–116.
331. Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*., 2015, 52:89–104.
332. Mcintyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*., 2005, 17(2):83–93.
333. Mathieu P, Lemieux I, Després J. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*., 2010, 87(4):407–416.
334. Mathieu P, Pibarot P, Larose É, Poirier P, Marette A, Després J-P. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol*., 2008, 40(5):821–836.
335. Unger RH. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie*., 2005, 87(1):57–64.
336. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Concha H. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*., 2008, 453(7196):783.
337. Wieck A, Grassi-Oliveira R, do Prado CH, Rizzo LB, de Oliveira AS, Kommers-Molina J, Bauer ME. Differential neuroendocrine and immune responses to acute psychosocial stress in women with type 1 bipolar disorder. *Brain Behav Immun*., 2013, 34:47–55.
338. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck Jr PE, Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health

professional. *J Clin Psychiatry*., 2004, *65*(5), 634–651.

339. McNay EC, Recknagel AK. Reprint of:'Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes.' *Neurobiol Learn Mem*., 2011, 96(4):517–528.
340. Lee K-C, Hsieh Y-C, Yang Y-Y, Chan C-C, Huang Y-H, Lin H-C. Aliskiren reduces hepatic steatosis and epididymal fat mass and increases skeletal muscle insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice. *Sci Rep*., 2016, 6:18899.
341. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Eurosterone Meeting–Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol*., 2001, 169:453–459.
342. Robitaille J, Després J, Perusse L, Vohl M. The PPAR- gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Québec Family Study. *Clin Genet*., 2003, 63(2):109–116.
343. Tellechea ML, Aranguren F, Pérez MS, Cerrone GE, Frechtel GD, Taverna MJ. Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome ProliferatorActivated Receptor-γ Gene is Associated With Metabolic Syndrome and Surrogate Measures of Insulin Resistance in Healthy Men. *Circ J*., 2009, 73(11):2118–2124.
344. Henderson DC, Fan X, Sharma B, Copeland PM, Borba CP, Boxill R, Goff DC. A double- blind, placebo- controlled trial of rosiglitazone for clozapine- induced glucose metabolism impairment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*., 2009, 119(6):457–465.
345. Gökler B, Ünal F, Pehlivantürk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocuklari İçin Duygulanim Bozukluklari ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasinin Geçerlik ve Güvenirliği. *Çocuk ve gençlik Ruh sağliği Derg*., 2004, 11(3):109-116.
346. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatr Derg*., 1991, 2(2):132–136.
347. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*., 2001, 13(2):107–114.

348. Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics, Blackwell Publishing Ltd. London; 2003.
349. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. Vol. 398. John Wiley & Sons; 2013.
350. Krzanowski WJ, Hand DJ. ROC Curves for Continuous Data (Chapman & Hall/CRC Monographs on Statistics & Applied Probability). *Monographs on Statistics and Applied Probability*. 2009, 550: 71136.
351. Drexhage RC, Weigelt K, van Beveren N, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, Drexhage HA. Immune and neuroimmune alterations in mood disorders and schizophrenia. In: International review of neurobiology., 2011, 101: 169–201.
352. Binici NC, Güney SA, Emiroğlu FNİ. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios among adolescents with bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatry Res.*, 2018, 269:178–182.
353. Kota BP, Huang TH-W, Roufogalis BD. An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol Res.*, 2005, 51(2):85–94.
354. Nierenberg AA, Ghaznavi SA, Mathias IS, Ellard KK, Janos JA, Sylvia LG. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha as a novel target for bipolar disorder and other neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry.*, 2018, 83(9):761–769.
355. Kemp DE, Schinagle M, Gao K, Conroy C, Ganocy SJ, Ismail-Beigi F, Calabrese JR. PPAR-γ agonism as a modulator of mood: proof-of-concept for pioglitazone in bipolar depression. *CNS Drugs.*, 2014, 28(6):571–581.
356. Erzin G, Aydemir MÇ, Yüksel RN, Tatlıdil Yaylacı E, Çakır B, Sezer S, Göka E. Serum 15-d-PGJ2 and PPARγ levels are reduced in manic episode of bipolar disorder while IL-4 levels are not affected. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.*, 2019, 29(3):298–306.
357. Yüksel RN, Titiz AP, Yaylacı ET, Ünal K, Turhan T, Erzin G, Göka E. Serum PGE2, 15d-PGJ, PPARγ and CRP levels in patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr.*, 2019, 46:24–28.
358. Ray MT, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *J psychiatry Neurosci JPN.*, 2011,

36(3):195.

359. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen L van der, Beumer W, Versnel MA, Drexhage HA. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*., 2010, 10(1):59–76.
360. García-Álvarez L, Caso JR, García-Portilla MP, de la Fuente-Tomás L, González-Blanco L, Martínez PS, Bobes J. Regulation of inflammatory pathways in schizophrenia: A comparative study with bipolar disorder and healthy controls. *Eur Psychiatry*., 2018, 47:50–59.
361. Balta S, Demırer Z, Aparci M, Yildirim AO, Ozturk C. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *J Clin Pathol*., 2016, 69(1):88–89.
362. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, Hillis GS. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*., 2007, 154(5):995–1002.
363. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont- Lezica L, Doorduin J, Klein HC, Drexhage HA. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *J Leukoc Biol*., 2012, 92(5):959–975.
364. Barbosa IG, Rocha NP, Assis F, Vieira ÉLM, Soares JC, Bauer ME, Teixeira AL. Monocyte and lymphocyte activation in bipolar disorder: a new piece in the puzzle of immune dysfunction in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*., 2014, 18(1): 1-7.
365. Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafalıoğlu N. İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon. *J Mood Disord*., 2017, 7(1):54-64.
366. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*., 2018, 84:229–236.
367. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH, Işık T, Günaydın ZY, Kaya Y, Sevimli S. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb*., 2014, 20(5):473–477.
368. Chen L, Zhang F, Sheng X, Zhang S. Decreased pretreatment

lymphocyte/monocyte ratio is associated with poor prognosis in stage Ib1–IIa cervical cancer patients who undergo radical surgery. *Onco Targets Ther*., 2015, 8:1355.

369. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *In: Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013, 17(4): 670.
371. Kirlioglu SS, Balcioglu YH, Kalelioglu T, Erten E, Karamustafalioglu N. Comparison of the complete blood count-derived inflammatory markers in bipolar patients with manic and mixed episodes. *Clin STUDY*., 2019, 195:199.
372. Catak Z, Uzmez E, Ozturk N, Ugur K. Research Article Comparison of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, and monocyte-to-lymphocyte ratios in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Int J Med Biochem*., 2018, 1(3):106–110.
373. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients–a retrospective file review. *Nord J Psychiatry*., 2017, 71(7):509–512.
374. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A, Emul M. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res*., 2015, 228(3):925–927.
375. Mayda H, Ahsen A, Bağcıoğlu E, Öztürk A, Bahçeci B, Soyucok E, Ulu MS. Effect of increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and decreased mean platelet volume (MPV) values on inflammation in acute mania. *Nöro Psikiyatr Arşivi*., 2016, 53(4):317.
376. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, Jurišić V, Lačković M, Totić-Poznanović S, Damjanović A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry*., 2016, 66:87–95.
377. Sağlam Aykut D, Civil Arslan F, Özkorumak Karagüzel E, Aral G, Karakullukçu S. The relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet–lymphocyte ratio and cognitive functions in bipolar disorder. *Nord J*

Psychiatry., 2018, 72(2):119–123.

378. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves C-A, Berk M. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*., 2016, 3(12):1147–1156.
379. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, Da Silveira LE, Gonçalves CA, Kapczinski F. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*., 2008, 258(5):300–304.
380. Bai Y-M, Su T-P, Tsai S-J, Wen-Fei C, Li C-T, Pei-Chi T, Mu-Hong C. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord*., 2014, 166:187–192.
381. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*., 2002, 13(5–6):301–306.
382. Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: the search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat*., 2016, 12:2057.
383. Jatoliya MK, Kherada S, Gocher S, Kumari M. Assessment of platelet lymphocyte ratıo, neutrophıl lymphocyte ratıo and mean platelet volume ın bıpolar affectıve dısorder: a cross-sectıonal study. *Int J Sci Res*., 2019, 8(10).
384. Park J, Hilmers DC, Mendoza JA, Stuff JE, Liu Y, Nicklas TA. Prevalence of metabolic syndrome and obesity in adolescents aged 12 to 19 years: comparison between the United States and Korea. *J Korean Med Sci*., 2010, 25(1):75–82.
385. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, Kemp DE. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry*., 2012, 24(1):69–81.
386. Salvi V, D'Ambrosio V, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *J Affect Disord*., 2012, 136(3):599–603.

387. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*., 2008, 31(3):587–589.
388. MacPherson M, de Groh M, Loukine L, Prud'homme D, Dubois L. Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in Canadian children and adolescents: Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007-2009) and Cycle 2 (2009-2011). *Heal Promot chronic Dis Prev Canada Res policy Pract*., 2016, 36(2):32.
389. Kavurma C, Kara H, Sapmaz ŞY, Kara DÖ, Önder A. Duygudurum bozukluğu ve psikotik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom ve özellikleri. *Anadolu Psikiyatr Derg*., 2019, 20(1):76–83.
390. Sicras A, Rejas J, Navarro R, Serrat J, Blanca M. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross- sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord*., 2008, 10(5):607–616.
391. Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. *Cell*., 1995, 83(5):813–819.
392. Schopfer FJ, Lin Y, Baker PRS, Cui T, Garcia-Barrio M, Zhang J, Freeman BA. Nitrolinoleic acid: an endogenous peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand. *Proc Natl Acad Sci*., 2005, 102(7):2340–2345.
393. Lai S, Zhong S, Liao X, Wang Y, Huang J, Zhang S, Jia Y. Biochemical abnormalities in basal ganglia and executive dysfunction in acute-and euthymic-episode patients with bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord*., 2018, 225:108–116.
394. Do Prado CH, Rizzo LB, Wieck A, Lopes RP, Teixeira AL, Grassi-Oliveira R, Bauer ME. Reduced regulatory T cells are associated with higher levels of Th1/TH17 cytokines and activated MAPK in type 1 bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*., 2013, 38(5):667–676.
395. Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord*., 2004, 82(2):309–313.

8. EKLER

EK.1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘’Bipolar Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Peroksizom Proliferatif Aktivatör Gama (PPARγ) Reseptör Düzeyininin Değerlendirilmesi ’’dir.

Bipolar bozukluk manik ve depresif dönemlerle seyreden yaşam boyu süren psikiyatrik hastalıktır. Hastalığın sebebine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Hastalığın sebepleri anlaşıldığında tanı ve tedavisine yönelik ilerlemeler kaydedilebilecektir. PPARγ reseptörü beyinde salgılanan, kanda da ölçülebilen bir maddedir. PPAR’ların hipertansiyon, diyabet gibi metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar üzerinde önemli rol oynadığı görüşü giderek artmaktadır. PPARγ’nın bipolar bozukluk ile olan ilişkisi gösterilirse, bipolar bozukluğun tanı ve tedavisinde kullanılabilme ihtimali vardır.

Bu amaçla yaklaşık 40 kadar bipolar bozukluk tanısı alan hasta, 40 kadar herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı kişi çalışmaya alınacaktır. Çalışmayı katılmayı kabul eden gönüllülerden polikinlikte hemşireler tarafından kan alınacaktır. Ayrıca gönüllülerin boy, kilo, bel çevresi ve tansiyonları yine hemşireler tarafından ölçülecektir. Çalışmaya katılanlara eşlik eden ek psikiyatrik hastalıkları ve semptomları belirlemek için okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (K-SADS), Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulanacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırıcının önerilerine uyum gösterilmesi sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada çocuğunuz için herhangi bir risk öngörülmemektedir. Ancak çocuğunuz için beklenen yararlar, elde edilen sonuçlar ile çocuğunuzun rahatsızlığıyla ilgili daha ayrıntılı bilgi sahibi olunmasıdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi

ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum çocuğunuzun ebeveyni olarak size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için (312) 587 20 00/2093 no.lu telefondan Dr. Mehmet Fatih Ceylan'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile çocuğunuzu araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, çocuğunuzla ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Çocuğunuza ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde çocuğunuzun tıbbi bilgilerine ulaşabilir. Siz de istediğinizde çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Ancak çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri çocuğumun adına okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya çocuğumun katılmasını isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin

çocuğuma yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

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

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK.2

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. **Adı-Soyadı:**
2. **Formun doldurulduğu tarih:**
3. **Cinsiyet:** 1) Erkek 2) Kız
4. **Yaş:**
5. **Telefon:**
6. **Eğitim Düzeyi:** 1)İlkokul 2)Ortaokul 3)Lise
7. **Birlikte Yaşadığı Kişiler:** 1)Çekirdek aile 2)Geniş aile 3) Boşanmış ebeveyn 4) Kurum bakımında
8. **Kaçıncı Çocuk:**
9. **Kardeş Sayısı:**Öz, kız (yaş,….,……) erkek(yaş,….,…..)
   Üvey, kız (yaş,….,……) erkek(yaş,….,…..)
10. **Anne-Baba: 1**) Birlikte 2) Boşanmış 3) Üvey anne 4)Üvey baba 5) Anne ya da baba ölü
11. **Anne Yaşı:**
12. **Baba Yaşı:**
13. **Anne Mesleği:**
14. **Baba Mesleği:**
15. **Tüm hanenin ortalama aylık geliri**: 1) 800 TL'den az 2)800-2500 TL arası 3) 2500-5000 TL arası 4) 5000 TL-üzeri
16. **Aşağıda kodlanmış hastalıkların akrabalarda varlık durumu:**

BABA:

1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4) Distimi 5) Siklotimi 6) Alkol Kullanımı 7) Madde Kullanımı 8) İntihar girişimi 9) Anksiyete bozukluğu
10) Yeme bozukluğu 11) Diğer

ANNE:

1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4) Distimi 5) Siklotimi 6) Alkol Kullanımı 7) Madde Kullanımı 8) İntihar girişimi 9) Anksiyete bozukluğu 10) Yeme bozukluğu 11) Diğer

KARDEŞLER:

1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4) Distimi 5) Siklotimi 6) Alkol Kullanımı 7) Madde Kullanımı 8) İntihar girişimi 9) Anksiyete bozukluğu 10) Yeme bozukluğu 11) Diğer

17. Aşağıda kodlanmış hastalıkların akrabalarda varlık durumu:

ANNE

1) Diabetes mellitus 2) Tiroid bezi işlev bozukluğu 3) Hiperlipidemi 4) Koroner arter hastalığı

BABA

1) Diabetes mellitus 2) Tiroid bezi işlev bozukluğu 3) Hiperlipidemi 4) Koroner arter hastalığı

KARDEŞ

1) Diabetes mellitus 2) Tiroid bezi işlev bozukluğu 3) Hiperlipidemi 4) Koroner arter hastalığı

18. Alışkanlıklar:

1) Sigara 2) Alkol 3) Madde 4) Yok

19. Psikiyatrik hastalık süresi:

20. Başlangıç yaşı: ……..

21. İlk tedavi yaşı: ……..

22. Epizot sayısı: Depresif Epizot:

Manik Epizot:

Karma Epizot:

23. EPS Öyküsü:

1)Yok 2) Var 3) Bilinmiyor

24. Toplam hastaneye yatış sayısı: …….

25.İntihar girişimi varsa sayısı:

26. İntihar girişimi varsa şekli:

1) Ası 2) İlaç 3) Kesici alet 4) Ateşli silah
5) Araç önüne atlama 6) Yüksekten atlama 7) Diğer

27. İstismar Öyküsü:

28.Geçmişteki tedavi uygulamaları:

29.Şu an kullandığı ilaçlar:

30. Sağaltıma uyumu:

31. Tedaviye Uyumsuzluk Nedeni:

1) İç görü eksikliği 2) İlaç yan etkisi 3) İyileştiği düşüncesi
4) Sosyoekonomik değerler 5) Diğer

32. Boy: Kilo: BMI: Bel çevresi:

33. Sistolik kan basıncı: Diastolik kan basıncı:

34. YMDÖ Skoru:
35.ÇDDÖ Skoru:

EK.3

3. Ek 3: Çocuklar için Depresyon Ölçeği (Children's Depression Scale-CDI)

ÇOCUKLAR İÇİN DEPRESYON ÖLÇEĞİ
(CHILDREN'S DEPRESSION INVENTORY - CDI)

Adı Soyadı :	Tarih:
Cinsiyeti :	Okul :
Doğum Tarihi :	Sınıf :

Sevgili Öğrenciler,

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için, bugün dahil son iki hafta içinde size en uygun olan cümlenin yanındaki sayıyı yuvarlak içine alınız.

A) 1- Kendimi arada sırada üzgün hissederim.
2- Kendimi sık sık üzgün hissederim.
3- Kendimi her zaman üzgün hissederim.

B) 1- İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek.
2- İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.
3- İşlerim yolunda gidecek.

C) 1- İşlerimin çoğunu doğru yaparım.
2- İşlerimin bir çoğunu yanlış yaparım.
3- Herşeyi yanlış yaparım.

D) 1- Birçok şeyden hoşlanırım.
2- Bazı şeylerden hoşlanırım.
3- Hiçbir şeyden hoşlanmam.

E) 1- Her zaman kötü bir çocuğum.
2- Çoğu zaman kötü bir çocuğum.
3- Arada sırada kötü bir çocuğum.

F) 1- Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünürüm.
2- Sık sık başıma kötü bir şeylerin geleceğinden endişelenirim.
3- Başıma çok kötü şeylerin geleceğinden eminim.

G) 1- Kendimden nefret ederim.
2- Kendimi beğenmem.

3- Kendimi beğenirim.

H) 1- Bütün kötü şeyler benim hatam.
2- Kötü şeylerin bazıları benim hatam.
3- Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.

I) 1- Kendimi öldürmeyi düşünmem.
2- Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam.
3- Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.

İ) 1- Her gün içimden ağlamak gelir.
2- Birçok günler içimden ağlamak gelir.
3- Arada sırada içimden ağlamak gelir.

J) 1- Herşey her zaman beni sıkar.
2- Herşey sık sık beni sıkar.
3- Herşey arada sırada beni sıkar.

K) 1- İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
2- Çoğu zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.
3- Hiçbir zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.

L) 1- Herhangi birşey hakkında karar veremem.
2- Herhangi birşey hakkında karar vermek zor gelir.
3- Herhangi birşey hakkında kolayca karar veririm.

M) 1- Güzel / Yakışıklı sayılırım.
2- Güzel / Yakışıklı olmayan yanlarım var.
3- Çirkinim.

N) 1- Okul ödevlerimi yapmak için herzaman kendimi zorlarım.
2- Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
3- Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.

O) 1- Her gece uyumakta zorluk çekerim.
2- Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
3- Oldukça iyi uyurum.

Ö) 1- Arada sırada kendimi yorgun hissederim.
2- Birçok gün kendimi yorgun hissederim.
3- Her zaman kendimi yorgun hissederim.

P) 1- Hemen hergün canım yemek yemek istemez.
2- Çoğu gün canım yemek yemek istemez.
3- Oldukça iyi yemek yerim.

R) 1- Ağrı ve sızılardan endişe etmem.
2- Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
3- Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.

S) 1- Kendimi yalnız hissetmem.
2- Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.
3- Her zaman kendimi yalnız hissederim.

Ş) 1- Okuldan hiç hoşlanmam.
2- Arada sırada okuldan hoşlanırım.
3- Çoğu zaman okuldan hoşlanırım.

T) 1- Birçok arkadaşım var.
2- Birçok arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterim.
3- Hiç arkadaşım yok.

U) 1- Okul başarım iyi.
2- Okul başarım eskisi kadar iyi değil.
3- Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.

Ü) 1- Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.
2- Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum.
3- Diğer çocuklar kadar iyiyim.

V) 1- Kimse beni sevmez.
2- Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim.
3- Beni seven insanların olduğundan eminim.

Y) 1- Bana söyleneni genellikle yaparım.
2- Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
3- Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.

Z) 1- İnsanlarla iyi geçinirim.
2- İnsanlarla sık sık kavga ederim.
3- İnsanlarla her zaman kavga ederim.

EK.4

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada 0-4 puanlı maddelerde (1, 2, 3, 4, 7, 10, 11) klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde (5, 6, 8, 9) ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. 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 inkâr 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 lâf 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, plânlar
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 talepkâr
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 inkâr ediyo