



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞU MANİK EPİZOD
HASTALARININ AKUT ALEVLENME VE REMİSYON
DÖNEMLERİNDE SERUM GALEKTİN-1 VE GALEKTİN-3
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meryem YÜKSEL AYTEKİN

ANKARA/2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞU MANİK
EPİZOD HASTALARININ AKUT ALEVLENME VE
REMİSYON DÖNEMLERİNDE SERUM GALEKTİN-1
VE GALEKTİN-3 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meryem YÜKSEL AYTEKİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erol GÖKA

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Aybeniz CİVAN KAHVE

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesiyle pek çok şey öğrendiğim, klinik yaklaşım, insan ilişkileri ve hayata dair pek çok konuda ufkumu açan; özverisine, bilgisine ve iş disiplinine hayran olduğum, meslek hayatımda kendime örnek aldığım, asistan eğitimini her şeyden önde tutarak her daim en büyük destekçimiz olan kıymetli hocam Prof. Dr. Erol GÖKA'ya,

Asistanlık eğitimim süresince özveri ve içtenliği ile her zaman yanımda hissettiğim, vizyonu ve pek çok yönüyle örnek aldığım; sabır, empati, güleryüzlü yaklaşım ve çalışma azmine hayranlık duyduğum; zamanını, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çalışmalarına büyük katkı sağlayan değerli ablam ve kılavuzum Doç. Dr. Rabia Nazik YÜKSEL'e,

Engin bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, detaylı ve çok yönlü yaklaşımıyla farklı bir bakış açısı kazanarak klinik açıdan pek çok şey öğrendiğim; sepatik kişiliği, yapıcı eleştirileriyle keyifli bir çalışma ortamı oluşturan, eğitimimde hakkını asla ödeyemeyeceğimi düşündüğüm abim ve değerli hocam Prof. Dr. İhsan Tuncer OKAY'a,

Kısa süre de olsa beraber asistanlık yapma şansı elde ettiğim, çalışma azmine, hırsına, bitmeyen enerjisine, akademik bakış açısına hayranlık duyduğum, kendimi geliştirmem için ufkumu açan, tez yazım sürecinde büyük bir özveriyle çalışarak tezime büyük katkılar sağlayan sevgili arkadaşım,uzmanım ve pek kıymetli tez danışmanım Uzman Dr. Aybeniz CİVAN KAHVE'ye,

Asistanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini hissettiren, donanımlı bir uzman olma yolunda bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalanabildiğim kıymetli uzman abi ve ablalarım,

Bir Numuneli olarak çıktığım bu yolda her zaman yanımda olan, hem iş hayatında hem sosyal hayatta pek çok şey öğrendiğim, her konuda konuşabildiğim ve çok sevdiğim sevgili kıdemlim, canım arkadaşım Dr. Damla BASKIN'a, birlikte vakit geçirmekten büyük keyif aldığım,asistanlık hayatımın daha neşeli ve güzel geçmesini sağlayan, psikoanalitik sohbetlerimizin baş kahramanları değerleri arkadaşlarım Dr.Atike GÜL ÇAKIL ve Dr. Işık Batuhan ÇAKMAK'a, çalışma fırsatı elde ettiğim kısa zaman aralığında onunla olmaktan büyük keyif aldığım, neşesi ve

sempatik kişiliğiyle herkesin sevgisini kazanan canım arkadaşım Dr. Neriman FİDANLI'ya, iş disiplini deyince akla gelen, çalışkanlığı ve akademik yönüyle hemen hemen herkesin yardımına koşan, tezimde büyük katkısı olan değerli arkadaşım Dr. Nihan BÜYÜKLÜOĞLU'na, güleryüzlülüğü, neşesi ve bitmeyen enerjisi ile her gördüğümde büyük mutluluk duyduğum, birçok alanda yetenekli ve becerikli olmasına şaşırdığım canım arkadaşım Dr. Ayşe Gülden GÜRSES'e, tezime büyük katkıları olan çalışkan ve tatlı çömezlerim Dr. Yağmur DARBEN ve Dr. Nagihan AYAZ'a ve eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım, asistanlık hayatımın daha güzel geçmesini sağlayan tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Başta Şengül TUNA, Emine HAYDAR ve Uğur KARADENİZ olmak üzere, beraber çalıştığım ve birçok şey öğrendiğim, keyifli bir çalışma ortamı sunarak kendimi bir aile ortamında hissetmemi sağlayan tüm hemşire, psikolog ve yardımcı sağlık personeline,

Varlıklarıyla bana sonsuz güç veren, ailem oldukları için her daim mutluluk ve gurur duyduğum, hayatım boyunca verdiğim her kararda her anımda desteklerini ve koşulsuz sevgilerini hissettiğim, bugünlere gelene dek büyük çaba ve emeklerle beni yetiştiren çok sevdiğim annem, babam ve ablalarıma, varlıklarıyla ailemize neşe katan, hayatımızı daha da anlamlı kılan küçük yeğenlerim Nil, İpek ve Ece'ye,

Hayattaki en büyük şansım olarak nitelendirdiğim ve hemen hemen her konuda birbirimizi tamamladığımızı düşündüğüm, üniversitede yollarımız kesiştiğinden beri beraber büyüdüğümüz beraber yol aldığımız, koşulsuz sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim ve çok sevdiğim hayat arkadaşım, sevgili eşim Uzman Dr. Cuma AYTEKİN'e, hayatımıza dahil olduktan sonra tarifi imkansız bir sevgiyi bize yaşatan, yaşadığımız her günü daha da anlamlı kılan ve güzelleştiren, biricik kızım Ada'ya,

Teşekkür ederim...

Dr. Meryem YÜKSEL AYTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK.....	3
2.1.1. Bipolar Bozukluk Tanımı.....	3
2.1.2. Bipolar Bozukluk Tarihçesi	3
2.1.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4. Bipolar Bozukluk Tanısı ve Sınıflandırılması.....	5
2.1.5. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi.....	9
2.1.6. Bipolar Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu.....	13
2.1.7. Bipolar Bozukluk Tedavisi.....	13
2.2. İNFLAMATUAR SİSTEM.....	14
2.2.1. İnflamasyon.....	14
2.2.2. Bipolar Bozukluk ve İnflamasyon.....	15
2.2.3. CRP	17
2.2.4. Galektinler	18
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. ÖRNEKLEM.....	22
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	23
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	24
3.2. YÖNTEM.....	24
3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER.....	25
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	25
3.3.2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme	25

3.3.3. YMDÖ.....	26
3.3.4. HAM-D	26
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ	26
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	64
EKLER.....	66
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	66
EK 2: Tez Onay Formu	70
EK 3. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	72
EK 4. Hasta Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	74
EK 5. Sağlıklı Gönüllüler İçin Sosyodemografik Veri Formu	76
EK 6. Bipolar Bozukluk Hasta Grubu İçin Sosyodemografik Veri Formu	78
EK 7. Hamilton Depresyon Ölçeği	80
EK 8. Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	83

KISALTMALAR

ACTH	: Aderenokortikotropin Hormon
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BB	: Bipolar Bozukluk
CRD	: Karbonhidrat Tanıma Alanı
CRH	: Kortikotropin-Serbestletici Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
DALYs	: Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılı
DSM	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
DSM-5	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Baskısı
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
EKT	: Elektrokonvulsif Tedavi
ELISA	: Enzyme-linked immunsorbent assay
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
Gal-1	: Galektin-1
Gal-3	: Galektin-3
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamus- Hipofiz- Adrenal aksı
ICD	: Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama Sistemi
IFN-γ	: İnterferon gamma
IL	: İnterlökin
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MR	: Manyetik Rezonans
NK	: Natural Killer
SCID-5	: DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TGF	: Transforming Growth Faktör

TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TRH	: Tirotropin-Serbestletici Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme leği



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Galektin-1 için standart çalışma solüsyonunun hazırlanması.....	27
Şekil 2.	Galektin-3 için standart çalışm solüsyonunun hazırlanması	28
Şekil 3.	Hastaların kullandıkları antipsikotik ilaç dağılımının gösterimi	35
Şekil 4.	Hastaların kullandıkları duygudurum düzenleyici ilaç dağılımının gösterimi	35
Şekil 5.	Hasta grubunun atak döneminde ölçülen galektin-1 düzeyi ile sağlıklı kontrol grubunun ölçümlerinin karşılaştırılması	37
Şekil 6.	Hasta grubunun atak döneminde ve sağlıklı kontrol grubunda ölçülen Galektin-3 değerleri	37
Şekil 7.	Grupları ayırt etmede Galektin-1 serum ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi..	39
Şekil 8.	Grupları ayırt etmede Galektin-3 serum ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi..	41
Şekil 9.	Hasta grubunun akut alevlenme, remisyon dönemlerinin ve sağlıklı kontrollerin CRP değerlerinin karşılaştırılması	43
Şekil 10.	Hasta grubunun akut alevlenme, remisyon dönemlerinin ve sağlıklı kontrollerin Gal-1 değerlerinin karşılaştırılması	44
Şekil 11.	Hasta grubunun akut alevlenme, remisyon dönemlerinin ve sağlıklı kontrollerin Gal-3 değerlerinin karşılaştırılması	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Tiplerine göre galektinlerin yapısal özellikleri	18
Tablo 2.	Gruplara göre olguların demografik özellikleri	31
Tablo 3.	Hasta ve kontrol grubunun sigara, alkol ve madde kullanımı özellikleri.....	32
Tablo 4.	Olgularının diğer klinik özellikleri.....	33
Tablo 5.	Hastaların hastalıkla ilişkili klinik özellikleri	34
Tablo 6.	Hasta grubunun YMDÖ, HAM-D skorları	34
Tablo 7.	Hasta ve kontrol grubunun CRP, Galektin-1 ve Galektin-3 düzeyleri....	36
Tablo 8.	Atak ve remisyon döneminde hastaların CRP, Galektin-1 ve Galektin-3 düzeyleri	38
Tablo 9.	Kontrol grubu ile bipolar grubunu ayırt etmede Galektin-1 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan, %95 güven aralığı, en iyi kesim noktası ve bu noktada Galektin-1'in tanısal performans göstergeleri.....	40
Tablo 10.	Katılımcıların Galektin-1 düzeyleri yönünden dağılımı	40
Tablo 11.	Kontrol grubu ile hasta grubunu ayırt etmede Galektin-3 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan, %95 güven aralığı, en iyi kesim noktası ve bu noktada Galektin-3'ün tanısal performans göstergeleri....	42
Tablo 12.	Gruplara göre olguların Galektin-3 düzeyleri yönünden dağılımı	42
Tablo 13.	Hasta grubunun akut alevlenme, remisyon dönemlerinin ve sağlıklı kontrol grubunun CRP, Galektin-1 ve Galektin-3 parametrelerine ilişkin veriler	46

ÖZET

Giriş: Bipolar bozukluk(BB) tekrarlayan mani ve depresyon ataklarıyla karakterize; kronik seyirli, iş gücü kaybına neden olan psikiyatrik bir rahatsızlıktır. Son yıllarda hastalığın etiyolojisini aydınlatmak için yapılan araştırmalar inflamasyon alanına yönelmektedir. Duygudurum bozukluklarının etyopatogenezinde inflamatuvar sistemin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Nöroinflamasyon ise özellikle araştırılmakta ve psikiyatrik bozukluklarda nöroinflamasyonu göstermede aday biyobelirteçler olarak çeşitli proteinler araştırılmaktadır. Galektinler, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda nöroinflamasyonun bir belirteci olarak araştırılmış ancak henüz bipolar bozukluk etyopatogenezindeki rolü ile ilgili bir araştırma yapılmamıştır.

Amaç: Çalışmamızda; bipolar bozukluk tanılı hastalarda; hastalığın etyopatogenezinde nöroinflamatuvar süreçlerin rolünü araştırmak amacıyla bir aday biyobelirteç olan Galektin-1(Gal-1) ve Galektin-3(Gal-3) serum düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu araştırmaya Kasım 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5)'e göre Bipolar Bozukluk, manik epizod tanısı konulan ve psikiyatri servisinde yatırılarak takip edilen 36 hasta ve yaş - cinsiyet açısından hasta grubu ile benzer özellikte 41 sağlıklı gönüllü alındı.

Bipolar bozukluk manik epizod tanısı ile servisimize yatışı yapılan hastalar ile tedavi öncesinde deneyimli bir psikiyatrist tarafından görüşme yapıldı; Sosyodemografik Veri Formu, Young Mani Değerlendirme ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulandı. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID – 5)'e göre yapılan görüşmede bipolar bozukluk manik epizod tanısı konulan, YMDÖ skoru 5 üstü olan hastalar manik epizod da kabul edildi ve kan örnekleri alındı. Klinik olarak semptomları gerileyen, YMDÖ puanı 5'ten düşük olan ve HAM-D puanı 7'den düşük olan hastalar remisyonda kabul edildi ve yatışlarından 3 hafta sonra ikinci defa kan örneği alındı.

Sağlıklı gönüllü kontrol grubuna ise herhangi bir müdahalede bulunmadan sosyodemografik veri formu uygulandı. Çalışmaya alınan her iki gruptan bipolar

bozukluk tanılı hastalarda manik epizod ve remisyon dönemlerinde birer kez ve sağlıklı kontrol grubunda bir kez kan alınarak Gal-1 ve Gal-3 düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 77 katılımcı dahil edilmiştir. 77 katılımcının, 36'sı (%46,7) hasta ve 41'i (%53,3) kontrol grubunu oluşturmaktadır. Katılımcılardan hasta grubunun yaş ortalaması $35,50 \pm 11,54$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $35,85 \pm 11,29$ yıldır. Eğitim sürelerine bakıldığında kontrol grubu eğitim süresi (14,56 yıl) ortalamasının hasta (11,22 yıl) grubu ortalamasından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir ($p < 0,001$). Grupların çalışma durumları karşılaştırıldığında hasta grubunda çalışmayan sayısının (%50) kontrol grubunda ise çalışan sayısının (%80,5) yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,005$). Hasta grubunun ortalama 9,52 yıldır hastalık tanısı olduğu, 3,6 manik epizod, 1,0 depresif epizod geçirdiği, 3,1 kez hastaneye yattığı ve hastaların %22,2'sine Elektrokonvulsif Tedavi (EKT) uygulandığı tespit edildi.

Hasta grubunun atak dönemindeki C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri, kontrol grubunun CRP düzeylerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,009$).

Gal-1 ve Gal-3 düzeylerine bakıldığında ise: hasta grubunun atak dönemindeki Gal-1 düzeyleri $6,41 \pm 2,70$, kontrol grubunun Gal-1 düzeyleri $3,20 \pm 1,09$ olarak saptandı ve istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Hastaların atak dönemi Gal-3 düzeyleri ve kontrol grubunun Gal-3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,162$). Hastaların remisyon Gal-3 değerleri $6,88 \pm 2,77$, manik dönemde ölçülen Gal-3 değerleri $4,81 \pm 3,29$ olarak saptandı ve remisyon grubu Gal-3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı, manik epizodda olan hastaların yatışındaki Gal-1 düzeyleri, kontrol grubunun Gal-1 düzeylerine göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalarda Gal-1 ve Gal-3 ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiş olsa da Gal-1 ve Gal-3'ün artmış santral sinir sistemi (SSS) inflamatuvar tepkisine karşı nöroprotektif bir rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle Gal-1'in şizofrenide hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda da Gal-1'in bipolar hastalarda artan

nöroinflamatuvar süreçlere bir yanıt olarak olarak kontrol grubuna kıyasla yüksek çıkması beklenen ve literatür ile uyumlu bir bulgudur.

Gal-3 ün ise inflamasyona karşı protektif bir rol oynadığı ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir. Bu Gal-3'ün artan inflamatuvar yanıtta daha geç bir yanıt oluşturduğu yönünde düşünülebilir. Bu durumda akut dönem etkileri geriledikten sonra Gal-3'ün serum düzeylerinin artması beklenir. Çalışmamızda remisyon döneminde akut hastalık dönemine kıyasla Gal-3'ün yüksek bulunması, Gal-3'ün inflamasyona verilen adaptif geç yanıtlarda rol alabileceğini düşündürmektedir. .

Literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda hastalığın akut ve remisyon döneminde galektin düzeylerini değerlendiren bir çalışma olmadığı için verilerimiz diğer nöropsikiyatrik hastalıklar ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır. Bipolar bozuklukta galektinlerin nöroinflamatuvar süreçlerdeki rolünü araştırmak için, daha büyük örneklem ile tekrarlanacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Gal-1 ve Gal-3 düzeylerini hastalık klinik özelliklerine göre değerlendiren bu çalışmamız literatürdeki ilk araştırma olması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, inflamasyon, nöroinflamasyon, galektin-1, galektin-3

ABSTRACT

Objective: Bipolar disorder (BD) is characterized by recurrent episodes of mania and depression. It is a psychiatric disorder with a chronic course that causes labor loss. Studies conducted in recent years to enlighten the etiology of the disease are directed towards the area of inflammation. It is known that the inflammatory system plays an important role in the etiopathogenesis of mood disorders. Neuroinflammation is especially being investigated and various proteins are being investigated as candidate biomarkers for indicating neuroinflammation in psychiatric disorders. Galectins have been investigated as a marker of neuroinflammation in various neuropsychiatric diseases, however, no research has yet been conducted on its role in the etiopathogenesis of bipolar disorder.

In our study, it was aimed to evaluate the serum levels of Galectin-1 (Gal-1) and Galectin 3 (Gal-3), which are candidate biomarkers, in patients diagnosed with bipolar disorder in order to investigate the role of neuroinflammatory processes in the etiopathogenesis of the disease.

Method: 36 patients who applied to Ankara City Hospital Psychiatry Clinic between November 2020 and April 2021, who were diagnosed with Bipolar Disorder manic episode according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) and were admitted to the psychiatry service, 41 healthy volunteers with similar characteristics to the group, was included in the study. An experienced psychiatrist interviewed the patients who were admitted to our service with a diagnosis of bipolar disorder and manic episode before treatment. Sociodemographic Data Form, Young Mania Rating Scale (YMRS), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) were applied. According to the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders (SCID-5), patients diagnosed with bipolar disorder manic episode, YMRS score above 5 were accepted as manic episode and blood samples were taken. Patients whose symptoms regressed clinically, whose YMRS score was less than 5 and HAM-D score was less than 7 were accepted in remission and blood samples were taken for the second time three weeks after their hospitalization. A sociodemographic data form was also applied to the healthy volunteer control group. In patients with bipolar disorder included in the study, blood was drawn once during

the manic episode and remission periods, and once in the healthy control group, and Gal-1 and Gal-3 levels were evaluated.

Results: 77 participants were included in our study. Of the 77 participants, 36 (46.7%) were patients and 41 (53.3%) were the control group. The average age of the patient group from the participants is 35.50 ± 11.54 years, the average age of the control group is 35.85 ± 11.29 years. Considering the duration of education, it is seen that the average of education time in the control group (14.56 years) is significantly higher than the average of the patient group (11.22 years) ($p < 0.001$). When the working conditions of the groups were compared, it was observed that the number of unemployed in the patient group (50%) and the number of employees in the control group (80.5%) was higher ($p = 0.005$). It was found that the patient group had been diagnosed with the disease for an average of 9.52 years, had 3.6 manic episodes, 1.0 depressive episodes, were hospitalized 3.1 times, and 22.2% of the patients received Electroconvulsive Therapy (ECT). The C-Reactive Protein (CRP) levels of the patient group during the attack period were found to be statistically significantly higher than the CRP levels of the control group ($p = 0.009$). When Gal-1 and Gal-3 levels were examined, Gal-1 levels (6.41 ± 2.70) in the manic episode of the patients were found to be statistically higher than the Gal-1 levels (3.20 ± 1.09) in the control group ($p < 0.001$). There was no significant difference in terms of Gal-3 levels during the attack period of the patients and Gal-3 levels of the control group ($p = 0.162$). Remission Gal-3 values of the patients were found to be 6.88 ± 2.77 , Gal-3 values measured in the manic period were found to be 4.81 ± 3.29 , and the remission group Gal-3 values were found to be statistically significantly higher ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, Gal-1 levels at admission of patients with a diagnosis of bipolar disorder and with a manic episode were found to be statistically higher than the Gal-1 levels of the control group. Although different results have been reported for Gal-1 and Gal-3 in studies conducted with schizophrenia patients in the literature, it is thought that Gal-1 and Gal-3 play a neuroprotective role against the increased central nervous system (CNS) inflammatory response. It is known that especially Gal-1 may be associated with disease severity in schizophrenia. In our study, Gal-1 is expected to be higher in bipolar patients as a response to increased neuroinflammatory processes compared to the control group, and is a finding

consistent with the literature. Studies have reported that Gal-3 plays a protective role against inflammation. This may be thought that Gal-3 produces a later response to increased inflammatory response. In this case, serum levels of Gal-3 are expected to increase after the acute period effects diminish. In our study, the high level of Gal-3 in the post-discharge period compared to the acute disease period suggests that Gal-3 may play a role in adaptive late responses to inflammation. Since there is no study in the literature evaluating galectin levels in patients with bipolar disorder in the acute and remission periods of the disease, our data were interpreted by comparing them with other neuropsychiatric diseases. To investigate the role of galectins in neuroinflammatory processes in bipolar disorder, further studies with a larger sample are needed.

This study, which evaluates Gal-1 and Gal-3 levels according to the clinical characteristics of the disease, is important because it is the first study in the literature.

Keywords: bipolar disorder, inflammation, neuroinflammation, galectin-1, galectin-3

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB), tekrarlayan mani ve depresyon ataklarıyla karakterize ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluklar (BB-tip I; BB-tip II) yaşam boyu % 1.3-5.0 prevalansa sahiptir ve en sık görülen psikiyatrik rahatsızlıklar arasındadır [1, 2]. Başlangıç yaşı 20 yaş civarındadır ve cinsiyetler arası dağılımında farklılık görülmemektedir [3]. Etiyolojisinde başlıca genetik, çevresel faktörler, nörobiyolojik, hormonal ve nörokimyasal faktörler rol oynamaktadır [4]. Bipolar bozukluk yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden, hemen her alanda işlev kaybına ve yeti yitimine neden olan kronik psikiyatrik bir bozukluk olup, patofizyolojisi günümüzde halen net olarak anlaşılamamıştır [5].

Duygudurum bozuklukları alanında, inflamatuvar sürecin özellikle önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bipolar bozukluğun etiyolojik ve patofizyolojik faktörleri ile ilgili çalışmalar içinde, inflamatuvar süreçler nispeten yeni ve önemli bir araştırma alanıdır [6]. Bipolar bozukluk hastalarında periferik inflamatuvar belirteçlerdeki anormallikler, vaka kontrol çalışmalarında yaygın olarak bildirilmiştir [7, 8]. Mevcut kanıtlar, bipolar bozukluk ve inflamasyonun, semptomatik (yani mani ve depresyon) ve asemptomatik aralıklar sırasında değişen sitokin seviyeleri [9] ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. İnflamasyon ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi incelemek için aday biyobelirteçler olarak çeşitli proteinler araştırılmıştır.

B-galaktozid bağlayıcı lektinlerin bir ailesi olan galektinler, hücre yüzeyinde veya hücre dışı matriste bulunan galaktoz-b1-4-N-asetilglukozamin ile zenginleştirilmiş glikokonjugatlara karşı afiniteleri ile tanımlanan çözünür lektinlerdir [10]. Galektinler, hücre adezyonu, göç, proliferasyon, transformasyon, apoptozis, anjiyogenez ve immün yanıtlar dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamışlardır [11].

Şimdiye kadar, omurgalılarda 15 tip galektin tanımlanmış ve moleküler yapılarına göre üç gruba ayrılmıştır: (1) "proto-tip" galektinler (örn., Gal-1), sadece bir karbonhidrat tanıma alanından (CRD) oluşur. (2) "homodimerize tip" kısa bir peptid bağlanmış iki farklı karbonhidrat tanıma alanını ardışık olarak sunan "ardışık tekrar" galektinleri (örn., Gal-8 ve Gal-9); ve (3) oligomerizasyonu destekleyen

lektin olmayan bir N-terminal bölgesine bağı bir karbonhidrat tanıma alanından oluşan "kimeratip" galektin Gal-3 [12, 13]. Galektin-1 ve Galektin-3 (sırasıyla Gal-1 ve Gal-3), galektin ailesinin en yaygın şekilde ifade edilen üyeleridir. Gal-1 iskelet ve kardiyak miyositlerde, hepatositlerde ve prostat stromal hücrelerinde, Gal-3 ise, sindirim ve solunum yollarının epitel hücrelerinde eksprese edilir [14]. Yapılan bazı çalışmalar Gal-1 ve Gal-3'ün çeşitli nöropatolojik durumlarda nöroimmün yanıtlarda anahtar rollerini kanıtlamıştır [15-17]. Özellikle Gal-1, SSS homeostazının önemli bir modülatörüdür; konakçı çevresel faktörlere bağı olarak, nöroinflamasyona katkıda bulunabileceğı veya nöroprotektif bir rol oynayabileceğı düşünülmektedir [18].

Son yıllarda, Gal-3 ile ilgili literatürde hızlı bir büyüme olmuştur. Çalışmalar, Gal-3'ün, hasar görmüş nöronal dokulardaki yeniden şekillenme kapasitesiyle proinflamatuvar bir rolü birleştirerek, santral sinir sisteminin inflamasyonunda çeşitli roller oynadığını bulmuştur [19].

Kajitani ve ark. yaptığı çalışmada şizofreni hastalarının Gal-1 seviyelerinin sağlıklı kontrollerinkine eşit olduğunu, Gal-3 seviyelerinin ise yüksek olduğunu gözlemlemiştir [20].

Kılıç ve ark. yaptığı bir diğerk çalışmada şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere göre Gal-3 seviyelerinin daha düşük olduğunu gözlemlemiştir [21]. Yüksel ve ark. yaptığı çalışmada ise şizofreni hastaları, şizofreni hastalarının sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubunun serum Gal-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark olduğunu gözlemlemiştir [22].

Bildiğimiz kadarıyla literatürde şizofreni hastalarında Gal-1 ve Gal-3 düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin çalışmalar olmasına karşın bipolar bozukluk hastalarında Gal-1 ve Gal-3 düzeylerini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. İnflamatuvar sistemin duygudurum bozukluğu alanında rolü olduğu bilinmektedir [23-25]. Bu nedenle bu konuda bipolar bozukluk hastaları ile yapılacak çalışmalar önem taşımaktadır. Bu çalışmada, Bipolar Bozukluk Manik Epizod hastalarında, akut alevlenme, remisyon dönemlerinde ve sağlıklı kontrollerde kan CRP, Gal-1 ve Gal-3 düzeylerini ölçerek bipolar bozukluk ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirerek, hastalığın patofizyolojisinde olası nöroinflamatuvar süreçlerin rolünü aydınlatmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Bipolar Bozukluk Tanımı

Bipolar bozukluk kronik seyirli, yükselmiş duygudurum, enerji artışı, uyku ihtiyacında azalma gibi manik-hipomanik dönemler ve/veya deprese duygudurum, enerji azalması ve istekte azalma gibi depresif dönemlerle karakterize, döngüsel özelliği olan, atak dönemleri dışında genelde ötimik duygudurum özelliklerinin görüldüğü bir hastalıktır. Hastalık bazı kişilerde rezidü belirtilerle seyredebilir, toplumsal ve mesleki işlevsellikte ciddi bozulmalar görülebilir. Genellikle erken erişkinlikte başlamakta ve cinsiyetler arası dağılımında farklılık görülmemektedir. [3, 26]

Yaşam boyu % 1.3-5.0 prevalansa sahip olan bu hastalık, yineleyici özelliğe sahiptir ve hastalık süresi uzadıkça yeti yitimine sebep olabilmektedir [1, 2]. Dünya Sağlık Örgütü, bipolar bozukluğu işlevsellikte kayba neden olan hastalıklar arasında sekizinci sırada göstermiştir [27].

2.1.2. Bipolar Bozukluk Tarihçesi

Dışardan gözlemlenebildikleri için duygudurum bozuklukları geçmiş zamanlardan bu yana ilgi çekmiştir [3].

“Melankoli” ve “mani” terimleri Eski Yunan kökeninden gelmektedir. Yunanca “melan” (kara) ve “chole” (safra) kelimelerinin bir araya gelmesinden oluşan “Melankoli” söylemini ilk kullanan kişi milattan önce (M.Ö.) 5. yüzyılda Hipokrat’tır. [28, 29]. Hipokrat bugün depresyon olarak bildiğimiz bozukluğu, melankoli “kara safra” olarak adlandırmış ve “iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk öfkelenme ve huzursuzluk” hali olarak ifade etmiştir [30].

Homeros’un İlyada destanında ise Yunanca’da gazap anlamına gelen ‘mani’ kelimesi geçmektedir. Yüksek duygudurumla seyreden bu durumun melankoliyle ilişkisini milattan sonra (M.S.) 1. yüzyılda Soranus ortaya koymuştur ve maniye melankoliyle nöbetleşe seyreden ve azalıp artan bir hastalık olarak tariflemiştir [31, 32].

Milattan sonra 2.yüzyılda melankoli ve maniye aynı hastalıkta görülen iki farklı fenomenolojik durum olarak tanımlayan Areatus ‘öforik maniye’ ilk kez çağdaş psikiyatride bilinen haliyle tanımlamıştır [28]. 11. yüzyılda İbni Sina’nın duygudurum değışiklikleri ile ilgili çeşitli yazıları mevcuttur ve 19. yüzyıla kadar bu konuda farklı bir şey söylenmemiştir [3, 29].

1854 yılında Baillarger ve Falret tarafından bugünkü bipolar bozukluk kavramının temelleri oluşmuş ve aynı klinik tabloyu farklı isimlerle; sırasıyla “bifazik ruhsal hastalık” ve “döngüsel ruhsal hastalık” olarak Fransız Tıp Akademisine sunmuşlardır [3, 33]. Emil Kraepelin 1889 yılında günümüzde bipolar bozukluğun döngüsel seyrini ve farklı klinik özelliklerini “manik-depresif psikoz” adı altında ilk defa tanımlanmış ve “Lehrbuch der Psychiatri”(Psikiyatri ders kitabı) adlı kitabında yer vermiştir. 1930’lu yıllarda ise ilk kez Bleuler, bu tabloları “affektif bozukluklar” olarak tanımlamıştır [34, 35]

1952 yılında ilk defa Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından DSM yayınlanmış olup, duygudurum bozuklukları DSM-I’de ilk defa “manik depresif reaksiyon” olarak tanımlanmıştır [36]. 1968’de DSM –II’de , “manik-depresif hastalık” şeklinde adlandırılmıştır [28]. 1980’de DSM-III’de bipolar bozukluk ve major depresyon affektif bozukluklar içerisinde iki ayrı hastalık olarak ele alınmıştır ve DSM III-R’de affektif bozukluklar tanımı duygudurum bozuklukları olarak değıştirilerek ilk defa bipolar bozukluk başlığına karma, manik, deprese, siklotimi gibi alt başlıklar eklenmiştir. DSM-IV ile duygudurum bozuklukları; bipolar bozukluk tip I, bipolar bozukluk tip II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olarak dört gruba ayrılmış ve DSM-IV-TR ile ise genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı bipolar bozukluk alt tanıları eklenmiştir [37]. 2013 yılında yayımlanan DSM-5’te ise ‘Duygudurum Bozukluğu’ ifadesi kaldırılarak, “Bipolar ve ilişkili bozukluklar” başlığı altında toplanmıştır [38].

2.1.3. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi

Duygudurum bozuklukları sık görülmekle beraber, bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı %1-5 olarak kabul edilmektedir [8]. Bipolar bozukluğu bir spektrum şeklinde ele alan yakın zamanlı çalışmalar ise bu oranı %6.4’e çıkartmaktadır [30,

39]. Yaşam boyu yaygınlık oranları ise bipolar bozukluk tip I için %1, bipolar bozukluk tip II için %1.1 olarak saptanmıştır [40].

Bipolar bozukluk başlangıç yaşı ortalama 15-25 yaş aralığındadır ve %10 gibi daha az bir kısımda 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır [41, 42]. Cinsiyetler arasında başlangıç yaşı olarak herhangi bir fark görülmezken, aile öyküsü olanlarda daha erken yaşlarda başladığı bildirilmiştir. Bipolar bozukluk tip I erkeklerde ve kadınlarda benzer yaygınlığa sahiptir, bipolar bozukluk tip II ise kadınlarda daha yaygındır [43, 44]. Kadın BB hastalarında depresif epizodla başlangıç, hızlı döngülülük, karma dönemler, antidepresanlarla manik kayma, disforik mani dönemleri ve intihar girişiminin daha sık görüldüğü bilinmektedir [45]. Erkek BB hastalarında ise manik epizodlar daha yoğun, intihar girişimleri daha ciddi ve komorbid madde bağımlılığı daha sıktır [43].

Bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarında, BB gelişme riski % 3- 8 oranında iken, anne ve babada BB tanısı olması durumunda çocuklarında herhangi bir duygudurum bozukluğu gelişme riski % 50-75 arasındadır [30, 46].

Duygudurum Bozukluklarının sıklığı ırk ve kültür açısından değişiklik göstermemektedir. Sosyoekonomik düzeyle ilişkisi ise net olmamakla birlikte, sosyoekonomik durumu yüksek grupta bipolar bozukluk yaygınlığının daha fazla olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [30, 47]. Aynı zamanda bekar ve yalnız yaşayan bireylerde BB'nin daha sık görüldüğü; ancak bu durumun hastalık sürecinin neden olduğu işlevsellikte bozulmanın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir [30, 48].

2.1.4. Bipolar Bozukluk Tanısı ve Sınıflandırılması

Bipolar bozukluk tanısı için yıllardır bir çok araştırma yapılmasına rağmen herhangi bir laboratuvar testi geliştirilememiştir. Tanı öykü ve ruhsal durumun muayenesi ile konulmaktadır. Günümüzde tanı için en sık APA tarafından hazırlanan DSM ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama Sistemi (ICD) kullanılmaktadır. 2013 yılında DSM-5 'in yayınlanması ile tanıda bazı değişiklikler olmuştur [49].

DSM-5'te 'Duygudurum Bozukluğu' ifadesi kaldırılarak, bipolar bozukluklar depresif bozukluklardan ayrılmış ve "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında

toplanmıştır. DSM-5'te yapılan değişiklikler ile karma epizod kaldırılmış, “karma özellikli mani/hipomani ya da depresif epizod” şeklinde karma özellik bir belirtiç olarak yerini almıştır. Ayrıca DSM-5'te manik ve hipomanik dönemlerin A ve B tanı ölçütlerine amaca yönelik aktivite ve enerji artışı ibaresi getirilmiştir [30, 38].

DSM-5'e göre “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında yedi farklı bozukluk tanımlanmıştır. Bunlar;

1. BB- I (mani dönemi, hipomani dönemi ve major depresyon dönemi)
2. BB- II (hipomani dönemi ve major depresyon dönemi)
3. Siklotimi bozukluğu
4. Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
5. Başka Bir Sağlık Sorununa Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
6. Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
7. Tanımlanmamış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluklar

DSM-5'e göre BB- I Tanı Kriterleri:

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

B. Mani ve majör depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz [49].

DSM-5' e göre BB- II Tanı Kriterleri:

A. En az bir hipomani dönemi için (hipomani dönemi başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir yeğin (majör) depresyon dönemi için (yeğin depresyon dönemi başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve majör depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir

sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur [49].

Bipolar Bozukluk Remisyon Dönemi: Bipolar bozuklukta remisyon, hastalığın akut dönem sonrası en az 8 hafta süreyle belirtilerin görülmemesi olarak tanımlanmıştır [50].

DSM-5 Mani Dönemi Tanı Ölçütleri

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve

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

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbirini ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

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

Bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir defa manik dönem geçirilmiş olması gerekmektedir [49].

DSM-5 Hipomani Dönemi Tanı Ölçütleri

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

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardısıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarına gözlenebilir.

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

F. Bu dönem bir maddenin fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz [49].

DSM-5 Major Depresif Dönemi Tanı Ölçütleri

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

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

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

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

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

5. Neredeyse her gün, ajitasyon ya da yavaşlama.

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

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

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

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

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

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgilie tkilerine bağlanamaz [49].

2.1.5. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

Günümüzde bipolar bozukluğun nasıl ortaya çıktığı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan araştırmalar sonucunda bipolar bozukluğun etiyolojisinde genetik,

nörobiyolojik, biyokimyasal ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir [51].

2.1.5.1. Genetik Etmenler:

Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların ailelerinde, psikotik bozukluk, unipolar depresyon, şizoaftif bozukluk ve duygudurum bozukluğu öyküsünün sık görüldüğü bilinmektedir [52, 53]. Yapılan aile, ikiz, evlatlık ve kromozomal bölge çalışmaları, bipolar bozukluğun etiyolojisinde genetik faktörlerin yaklaşık %60-80 oranında etkili olduğunu göstermiştir [54]

BB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında, BB gelişme riski % 3- 8 oranında iken, anne ve babada BB tanısı olması durumunda çocuklarında herhangi bir duygudurum bozukluğu gelişme riski % 50-75 arasındadır [30, 46]. BB olan hastaların monozigot ikiz eşlerinde hastalığın görülme oranı %45-75, dizigot ikiz eşlerinde %10-20 olarak saptanmıştır [55]. Tek yumurta ikizlerinde mutlak hastalığın görülmemesi hastalığa çevresel etkenlerin de katkısının olduğunu göstermektedir [56].

Yapılan çok sayıda moleküler genetik çalışma, BB'nin tek bir genetik alanla sınırlı dominant geçiş göstermediğini, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik-poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir genetik geçiş gösterdiğini düşündürmektedir [57, 58].

2.1.5.2. Nöroendokrin Etmenler:

Duygudurum bozukluklarının etiyolojisi ile ilgili yapılan araştırmalarda en çok hipotalamus-hipofiz-adrenal(HPA) eksen ve hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen üzerinde durulmaktadır.

Bipolar Bozuklukta Kortikotropin-Serbestletici Hormon (CRH) yanıtına Adrenokortikotropin Hormon (ACTH) ve kortizol yanıtında düzensizliklerin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle karma ve depresif dönemlerde CRH'ye ACTH yanıtının belirgin olduğu ve manik dönemde ise normal kontrollere göre artış olduğu gösterilmiştir [59]. BB hastalarında yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısı (BOS), CRH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu ve deksametazon supresyon testinde (DST) daha yüksek kortizol

düzeyleri bildirilmiştir [60,61]. Glukokortikoidlerin süregelen yüksekliğinin hipokampusta atrofiye yol açarak bellek ve öğrenme zorluklarına yol açtığı bilinmektedir [62]. Bu bilgiler ışığında; BB’de HPA aksındaki ilerleyici disfonksiyonun bilişsel ve klinik bozulmanın altta yatan sebebi olabileceği düşünülmektedir [63].

Bipolar bozuklukta, tirotropin-serbestleştirici hormona (TRH), tiroid stimulan hormon (TSH) yanıtında da artış olduğu; hipertiroidide genellikle manik, hipotiroidide ise genellikle depresif semptomların görüldüğü bilinmektedir [64].

2.1.5.3. Biyokimyasal Etmenler:

Bipolar bozuklukta kabul edilen biyojenik amin hipotezi uzun süredir geçerliliğini korumaktadır. Bu hipoteze göre; özellikle katekolaminler (norepinefrin ve dopamin) ve serotonin gibi biyojenik aminlerin fizyolojisinde ve metabolizmasındaki anormalliklerin, bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir.

Araştırmalar noradrenerjik ve dopaminerjik aktivitenin manik epizoddaki hastalarda arttığını, Serotonin öncülü olan L-triptofanın yüksek dozlarda mani benzeri semptomlar ortaya çıkarttığını göstermektedir. Depresyonun ise biyojenik aminlerde azalma ile ortaya çıktığı ileri sürülmüştür [30, 65].

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen diğer nörotransmitterler ise asetilkolin, gama amino bütirik asit (GABA) ve glutamattır. Asetilkolinin sinaptik salınımının artmasının depresif semptomlar, azalmasının ise manik semptomlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [66]. GABA işlevinin artışıyla ilişkilendirilen antidepresan etki ve beyinde glutamat reseptörlerinin blokajı, glutamat ve GABA’nın duygudurum üzerindeki etkisini düşündürmektedir [57].

2.1.5.4. Nöroanatomik Etmenler

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan yapısal görüntüleme çalışmaları, beyinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olduğunu, aynı zamanda anatomik ve nöropatolojik anormalliklerin nöroprogresyonla ilişkisi olduğunu göstermiştir [67].

Yapılan manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde, bipolar bozukluk tanılı hastalarda özellikle sol taraftaki ön singulat korteks, lateral prefrontal korteks, bazal

ganglionlar medial – temporal lobda hacim azalması, lateral ventriküllerde genişleme, amigdala hacminde artma ya da azalma, hipokampus hacminde azalmaya rastlanmıştır [68].

Ayrıca yapılan Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) araştırmaları, BB’de ventromedial ve ventrolateral prefrontal korteksten kaynaklanan ve duygusal davranışları yöneten beyin ağlarında fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündürmüştür [69].

Bipolar bozukluklu tanısı olan hastaların postmortem çalışmalarında ise sol prefrontal kortekte glial hücre sayı ve yoğunluğunda azalma bildirilmiştir [70].

2.1.5.5. Psikososyal Etmenler:

Kalıtımsal faktörlerin hastalığın etyolojisinde önemli bir rolü olmasına rağmen hastalığın ortaya çıkışı ve gidişini etkileyen çevresel faktörlerin %25-30 oranında katkı sağladığı bilinmektedir [71].

Hamilelikte annenin sigara içmesi, maternal viral enfeksiyonlar (influenza gibi), sezaryenle doğum, ileri baba yaşı gibi perinatal risk faktörlerinin bipolar bozukluk riskini arttırdığı ileri sürülmüştür [72].

Çocukluk dönemindeki olumsuz ve travmatik olaylar risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca ergenlik döneminde alkol-madde kullanımının genetik faktörlerden bağımsız olarak bipolar bozukluğunun erken başlamasına ve daha şiddetli seyretmesine yol açtığı bildirilmiştir [73].

Mevsim değişiklikleri ve güneş ışığına maruziyetin artması da manik ya da eşik altı belirtilerin tetikleyicisi olarak tanımlanmıştır [74].

Bunların yanı sıra, stresli yaşam olaylarının depresyon ve mani ataklarının ortaya çıkmasında rol oynadığı bilinmektedir. İlk manik ya da depresif atak stresli yaşam olayları ile tetiklenir ve kişinin beyinde elektrofizyolojik eşik düşmesi gibi bir takım biyokimyasal değişikliklere yol açar ve hastalar stresörlere karşı daha duyarlı hale gelir. Sonraki ataklar daha düşük şiddetli stresörlerle ya da stresör olmaksızın ortaya çıkabilir. Bu hipotez son zamanlarda BB’nin, nöroprogresif bir şekilde seyrettiğine yönelik ortaya atılan ateşleme (Kindling) hipotezidir [75, 76].

2.1.6. Bipolar Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu

Bipolar bozuklukta, manik dönemlerde; yükselmiş, öforik ya da taşkın duygudurum, uyku ihtiyacında azalma, cinsel istek artışı, psikomotor aktivite artışı, düşünce hızlanması ve grandiyözite gibi belirtiler görülebilmektedir. Depresif dönemlerde ise; çökkün duygudurum, zevk alamama ve ilgi-istek kaybı, psikomotor aktivitede yavaşlama ve ajitasyon, uyku-iştah düzensizlikleri gibi vejetatif belirtiler görülebilmektedir [77].

Bipolar bozukluk tanısı alan hastaların uzun süren takiplerinde, hastaların %15'inin tamamen iyileştiği, geri kalan kısmının ise rezidü ya da eşik altı belirtilerle işlevselliklerinde ciddi bozulmalar olduğu bildirilmiştir [30].

Depresif ataklar ve psikotik özelliklerle seyreden manik epizodların, eksitasyonla seyreden psikotik özelliğin olmadığı manik ataklara göre daha uzun sürdüğü ve tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir. [78].

Bipolar bozuklukta kötü prognoz göstergeleri; erkek cinsiyet, erken başlangıç yaşı, rezidü belirtiler, psikotik belirtilerin görülmesi, alkol ya da madde kullanım bozukluğu, hızlı döngülülük (bir yıl içinde en az dört duygudurum atağı olan hastalar için kullanılır), uzun depresif epizodlar, ailede bipolar bozukluk öyküsü ve hastalık öncesi işlevselliğin bozuk olmasıdır[79].

Bipolar bozukluk hastalarında yaşam süreleri her iki cinsiyette de beklenenden daha kısadır. Erken ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelirken bunu diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), pnömoni ve özkıym takip etmektedir [80].

2.1.7. Bipolar Bozukluk Tedavisi

Bipolar bozukluk kronik bir psikiyatrik hastalık olup, tedavideki amaç; epizodların sıklığını, şiddetini, psikososyal alandaki olumsuz sonuçlarını azaltmak ve epizodlar arası işlevselliği arttırmaktır [56, 81]. Tedavi, akut dönem tedavisi ve koruyucu tedaviler olarak ikiye ayrılmaktadır. Tedavi için lityum, valproik asit ve karbamezapin gibi duygudurum düzenleyiciler ana ilaçlardır. Lamotrijin, gabapentin ve topiramat gibi yeni antiepileptikler de son dönemde duygudurum düzenleyicileri arasında yer almaktadır.

Akut mani atağında tedavide ilk seçenek lityum ya da valproik asit olmasına rağmen, eksitasyon durumlarını yatıştırmak amacıyla benzodiazepin ve antipsikotik tedaviler belli süre kullanılabilir. Ajitasyon, suisidal ve homisidal düşünceler, oral alımı bozukluğu, tedavi reddi, tedavi direnci ve gebelik gibi durumlarda elektrokonvulzif tedavi (EKT) uygulanabilir [82, 83].

Depresif atak döneminde tedavide ilk seçenek ilaç lityumdur. Kişi halihazırda lityum tedavisi kullanıyorsa kan düzeyinin etkin aralıkta olup olmadığı kontrol edilir. Lityum tedavisi etkin doz ve sürede kullanıldığı halde depresif şikayetler devam ediyorsa antidepresan eklenmesi düşünülür. Depresif dönemlerde intihar riskini göz önünde bulundurarak, hastanın semptomlarını hızlı bir şekilde düzeltmek amaçlanmaktadır. Tedavi sırasında manik kayma ve hızlı döngülülüğe karşı duygudurum düzenleyicilerin kullanılması önem kazanmaktadır. Katatoni, artmış intihar riski, psikotik özelliklerin eşlik ettiği durumlarda ve gebelerde EKT bir tedavi seçeneği olarak bulunmaktadır. [83].

Hastalıkta koruyucu dönemin amacı; hastaların tekrar atak dönemine girmelerini önlemektir. Bu amaçla ilk seçenek olarak; lityum, valproik asit ve karbamezapin kullanılabilir. Epizodların özelliklerine, kişilerin diğer tıbbi durumlarına, daha önce tedavi yanıt öyküsüne göre tedaviye antipsikotik ya da antidepresan eklenebilir. Genellikle hastanın akut dönemde fayda gördüğü duygudurum düzenleyici ilaç koruyucu tedavi olarak devam edilir [56].

Koruyucu tedavi genellikle ikinci duygudurum epizodundan sonra planlanır. Ancak ailede bipolar hastalık öyküsü varsa ya da ilk duygudurum epizodu kişinin işlevselliğini ağır düzeyde bozacak şekilde geçtiyse koruyucu tedaviye ilk atakta da başlanabilir.

2.2. İNFLAMATUAR SİSTEM

2.2.1. İnflamasyon

İnflamasyon; çeşitli etkenler nedeniyle (mikroorganizmalar, toksik maddeler, travma gibi) oluşan doku hasarına yanıt olarak gelişen, kan akışında ve vasküler geçirgenlikte artışlarla bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve görevlendirilmesini içeren bir dizi karmaşık değişikliği ifade etmektedir [84].

İnflamasyonun esas görevi homeostazı korumak amacıyla, enfeksiyonu iyileştirmek veya doku hasarının onarılmasını sağlamaktır.

Organizmanın inflamasyona ya da hasara verdiği tepkiyi düzenleyen, bağışıklık sisteminin sinyal molekülleri olarak hareket eden küçük salgı proteinleri, ‘sitokinler’ olarak bilinmektedir [85]. İnterlökinler (IL), tümör nekrotizan faktörler (TNF), transforming growth faktörler (TGF) ve kemokinler sitokin olarak bilinen moleküllerdir. Merkezi sinir sisteminde sitokinler, bazı yollara etki ederek duygudurumun kontrolünde, enerji ve aktivite düzenlenmesinde görev alırlar [86] . Otonom sinir sistemi; hipotalamus-hipofiz-adrenal sistem ve dopamin, serotonin, glutamat gibi nörotransmitterler ile de ilişkilidir.

2.2.2. Bipolar Bozukluk ve İnflamasyon

Bipolar bozukluk, toplumda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. Yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (DALYs) kaybından, tüm kanser türleri ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıklara göre daha fazla sorumlu tutulmaktadır [87]. Epidemiyoloji, klinik seyir, prognoz, tedavi ve komplikasyonlar düzeyinde iyi bir bilgi birikimi bulunmaktayken, hastalığın etiyoloji ve patofizyolojisine ilişkin bilgiler yetersiz görünmektedir [88].

Son dönemde yapılan araştırmalarla, duygudurum bozuklukları alanında, inflamatuvar sistemin önemli bir rol oynadığı görülmüştür [24]. Bipolar bozuklukta görülen inflamatuvar ve immün değişiklikleri açıklamaya yönelik çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür [89]. Bu mekanizmalar:

1. Bipolar bozukluk hastalarında hasarla ilişkili moleküler yapılar aracılı inflamasyon hipotezi: Bipolar bozukluk hastalarında azalmış hücresel direnç ve artmış apoptozis ile ilgili belirteçler saptanmıştır. Apoptoza uğrayan hücrelerin ise immün yanıtı tetiklediği görülmüştür.

2. Mikroglial aktivasyon hipotezi: Mikroglialar beyin gelişimi, nöroplastisite ve inflamasyonda önemli rolü bulunan merkezi sinir sisteminin makrofajlarıdır. Bipolar bozukluk hastalarının beyinlerinde, mikroglial aktivasyonun fazla olduğu ve sitokinler aracılığıyla inflamasyonun arttığı gösterilmiştir.

3. HPA aksında işlev bozukluğu: Bipolar bozuklukta CRH'ye ACTH ve kortizol yanıtında düzensizliklerin proinflatuvar sitokinlerin üretiminde bir dengesizliğe neden olabileceği öne sürülmüştür [89].

4.Mikrobiyom ve barsak-beyin aksı: Yapılan son çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarının bağırsak mikrobiyotası içeriğinde değişiklikler olabileceği ve bağırsaktan dolaşıma sızan bakteriyal translokasyona bağlı inflamatuvar yanıt gelişebileceği öne sürülmüştür [89]. Barsaklar aracılığıyla tetiklenen bu inflamatuvar süreç nöroinflamasyonun da bir tetikleyicisi olabilmektedir.

Bunların dışında yapılan bazı çalışmalar, BB'de görülen inflamatuvar yanıt düzensizliklerine çeşitli genetik ve epigenetik faktörlerin katkısı olduğunu göstermiştir [90].

Bipolar bozukluk hastalarında periferik inflamatuvar belirteçlerdeki anormallikler, vaka kontrol çalışmalarında yaygın olarak bildirilmiştir [7, 8].

Sayana ve ark. birçok çalışmayı içeren bir araştırmasında BB hastalarında, akut duygudurum dönemleri sırasında proinflatuvar sitokin düzeylerinin artmış olduğunu, ötimik dönemde ise bazı proinflatuvar sitokinlerin normal düzeylere geldiği gösterilmiştir [91].

Bipolar bozukluk tanılı hastaların serum sitokin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, manik atak döneminde olan hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek IL-2, IL-4 ve IL-6 düzeyleri bulunmuştur. Depresif atak döneminde olan BB tanılı hastalarda ise yalnızca proinflatuvar sitokin olan IL-6'nın arttığı bulunmuştur[86] .

Yapılan bir başka çalışmada, bipolar bozukluğun manik ataklarında TNF- α , IFN- γ , IL-6 düzeylerinin arttığı bulunmuştur [92].

Yakın dönemde, 14 manik, 41 depresif, 75 ötimik hasta ve 130 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada ise; bipolar bozukluk hastalarının tamamında serum IL-2, IL-6, CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve bipolar bozukluğun tüm dönemlerinde inflamasyonun arttığı bildirilmiştir [93].

Mevcut kanıtlar, bipolar bozuklukta atak dönemleri ve remisyon dönemleri arasında inflamatuvar yanıtlarda farklılık olduğunu ve değişen sitokin seviyeleri ile bu dönemler arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir [9].

İnflamasyon ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek için aday biyobelirteçler olarak çeşitli proteinler araştırılmıştır. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

2.2.3. CRP

CRP, karaciğer hepatositleri tarafından sentezlenen pentamerik yapıda bir proteindir. İnflamasyonun nonspesifik akut faz reaktanlarından biridir ve hem pro-inflamatur hem de anti-inflamatur özellikleri bulunmaktadır. Patojenlerin etkisiz hale getirilmesi için klasik kompleman yolu aktivasyonu ile fagositik hücreleri uyarak doğal bağışıklık sürecinde rol almaktadır [94, 95].

CRP akut faz yanıtını takiben hızlıca 10000 kata kadar yükselmekte, hızlıca eski düzeylerine geri dönebilmektedir [96]. Bu nedenle, serum CRP düzeyleri klinik uygulamada inflamasyonu göstermede kullanışlı bir belirteçtir [97]. CRP seviyeleri, enfeksiyonlar, periodontal hastalık, kronik akciğer hastalığı, obezite ve metabolik sendrom dahil olmak üzere birçok akut ve kronik inflamatur durumu teşhis ve takip etmek için kullanılan önemli bir belirteçtir [98].

CRP akut faz reaktanları içinde bipolar bozuklukta salınan ilk klasik proteindir ve bipolar bozukluğun inflamatur süreçlerle ilişkisini araştıran pek çok çalışmada yer almıştır.

Bir çalışmada, BB hastalarının manik epizod, ötimik ve depresif epizodlarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede CRP düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [99].

De Berardis ve ark. manik ve depresif atak dönemlerinde olan bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış CRP düzeylerine sahip olduğunu tespit etmiştir [100].

Literatürde bipolar bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda CRP düzeylerinin bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur [101].

Yakın dönemde yapılan bir diğer çalışmada, 33 manik epizodda olan bipolar hastası ve 33 sağlıklı kontrol alınarak serum IL-1, CRP düzeyleri bakılmış ve manik epizodda olan hastalarda IL-1 ve CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur [8].

2.2.4. Galektinler

Karbonhidratlar, hücre yüzeyinde ve hücre dışı matrikste bulunurlar. Glikoproteinlerdeki spesifik oligosakkarid yapılar önemli hücre fonksiyonlarda rol almaktadır. Memeli lektinleri spesifik oligosakkaridlere afinite gösteren karbonhidrat bağlayan proteinlerdir ve dört grupta sınıflanmaktadır. Bu gruplar; C-tip lektinler, P-tip lektinler, Pentraxinler ve daha önceleri soluble tip (S-tip) lektinler olarak da adlandırılan galektinlerdir [102, 103].

B-galaktozid bağlayıcı lektinlerin bir ailesi olan galektinler, hücre yüzeyinde veya hücre dışı matriste bulunan galaktoz-b1-4-N-asetilglukozamin ile zenginleştirilmiş glikokonjugatlara karşı afiniteleri ile tanımlanan çözünür lektinlerdir [10]. Galektinler ilk kez amfibiler, kuşlar, balıklar ve memelilerden elde edilen vertebra dokularında tanımlanmıştır. Şimdiye kadar, omurgalılarda 15 tip galektin tanımlanmış ve moleküler yapılarına göre üç gruba ayrılmıştır:

- 1) "Proto-tip" galektinler (örn., Gal-1, Gal-2), sadece bir CRD bulundurur.
- 2) "Homodimerize tip" kısa bir peptit bağlanmış iki farklı CRD'yi ardışık olarak sunan "ardışık tekrar" galektinleri (örn., Gal-4, Gal-8 ve Gal-9).
- 3) "Kimeratip" oligomerizasyonu destekleyen lektin olmayan bir N-terminal bölgesine bağlı bir CRD'den oluşan galektin Gal-3 [12, 13].

Tablo 1. Tiplerine göre galektinlerin yapısal özellikleri

Tip	Yapısal Özellik	Galektin
Prototip	1 CRD	1,2,5,7,10,11,13,14,15
Homodimerize tip	2 CRD	4,6,8,9,12
Kimeratip	1 CRD+N terminal	3

Galektinler, hücrelerin hem içinde hem de dışında bulunur: hücre dışı galektinler, hücre yüzeyi ve hücre dışı matriks glikoproteinlerle etkileşime girerken, hücre içi galektinler, karbonhidrattan bağımsız bir şekilde sitoplazmik ve nükleer proteinlerle etkileşime girer [104-106]. Hücre adezyonu, göç, proliferasyon, transformasyon, apoptoz, anjiyogenez ve immün yanıtlar dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadırlar [11].

Günümüze kadar süregelen çalışmalarda galektinlerin immün ve inflamatuvar yanıt, tümör gelişimi ve progresyonu, nöronal dejenerasyon, kas hücre

rejenerasyonu, ateroskleroz, diyabet ve yara iyileşmesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir [107, 108].

2.2.4.1. Galektin-1:

Galektin ailesinde keşfedilen ilk protein Gal-1'dir. Gal-1 bir CRD alanı içerir ve LGALS1 geninden monomerik ve dimerik olmak üzere iki formda üretilebilir. Homodimer yapıda biyolojik olarak aktiftir. İnsan Gal-1 yapısı, bir anti-paralel düzen içinde altı şeritli ve beş kollu β -tabakayı kapsamaktadır [109].

Gal-1 özellikle iskelet kası, karaciğer, dalak, akciğer dokusu ve beyin dahil birçok dokuda olmak üzere çeşitli dokulardan eksprese edilir, sitozol ve ekstrasellüler alanda bulunur [110, 111]. Gal-1'in hücre dışı aktivitesi esas olarak lektin aktivitesine bağlı iken, hücre içi aktivitesi lektin aktivitesinden bağımsızdır [112].

Genel olarak galektinlerin ve özellikle Gal-1'in, inflamatuvar yanıtların başlatılmasında ve devamında etkin bir rol oynadıkları bilinmektedir. Gal-1, hücre göçü ile adezyon, motilite ve invazyon süreçlerinin her biri üzerine etki eder.

Son dönemde artan kanıtlar, Gal-1'in, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını düzenlediğini göstermektedir [112].

Gal-1 proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-2' nin sekresyonunu inhibe etmekte ve anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un salgılanmasını aktive etmektedir. Gal-1'in ekzojen olarak uygulandığında, kronik inflamasyonun gelişmesini engellediği ve otoimmün ensefalomyelit, artrit, hepatit ve kronik pankreatitin deneysel modellerinde devam eden inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir [112].

Ayrıca Gal-1, santral sinir sistemi homeostazının önemli bir modülatörüdür; konakçı çevresel faktörlere de bağlı olarak, nöroinflamasyona katkıda bulunabileceği veya nöroprotektif bir rol oynayabileceği düşünülmektedir [18].

Çeşitli çalışmalar, nörolojik hastalıklarda Gal-1 ekspresyonunun değiştiğini ve bunun nörorejenerasyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir [113, 114].

Son dönemde yapılan çalışmalar Gal-1'in çeşitli SSS nörodejeneratif hastalıklarında proinflamatuvar yanıtları inhibe ederek, mikrogial fonksiyonu düzenleyebileceğini göstermektedir [16]. Birçok nörolojik hastalığın patogenezi

katkıda bulunan nöroinflamatuvar koşullar altında Gal-1 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ve kan beyin bariyerinin(KBB) tehlikeye girdiği koşullarda inflamatuvar yanıtları düzenleyerek, KBB'nin yeniden şekillenmesine katkı sağladığı görülmüştür [17]. Bütün bu bilgiler, Gal-1'in bağışıklık dengesini nörodejenerasyondan nöroproteksiyona çeviren mikroglia aktivasyonunun merkezi bir düzenleyicisi olduğunu kanıtlar niteliktedir [115].

2.2.4.2. Galektin-3:

Gal-3, kimera tip galektin grubunun tek üyesidir. Gal-3'ün yapısında CRD, laktozla veya N-asetil laktozamin ile kompleks oluşturarak beş sarmallı bir görünüm oluşturmaktadır [116]. Gal-3, sindirim ve solunum yollarının epitel hücrelerinde eksprese edilir [14].

Gal-3'ün yapısında bulunan N-terminal bölgesi sayesinde, hücre yüzeyindeki glikanlara çapraz bağlanarak transmembran sinyal olaylarını kendi kendine başlatır ve çeşitli hücre fonksiyonları etkiler [104, 117, 118].

Gal-3, çeşitli immün hücrelerin farklılaşmasını ve büyümesini etkiler. T hücrelerinde ve nötrofillerde apoptozisi indükler; T hücreleri, monosit, mast hücresi ve nötrofil gibi mediatör salınımına ve sitokin üretimine neden olabilecek çeşitli myeloid ve lenfoid hücreleri aktive eder [119, 120]. Ayrıca Gal-3 astrositler, mikroglia, makrofajlar, dendritik hücreler, eozinofiller, mast hücreleri, natural killer (NK) hücreleri, aktive T ve B hücreleri dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerde eksprese edilir [121].

Gal-3 eksikliği olan fareler üzerinde yapılan çalışmalar, Gal-3'ün inflamatuvar tepkileri artırmada rol oynadığına dair kanıtlar sağlamıştır [122-124].

Son yıllarda, Gal-3 ile ilgili literatürde hızlı bir büyüme olmuştur. Çalışmalar, Gal-3'ün, hasar görmüş nöronal dokulardaki yeniden şekillenme kapasitesiyle proinflamatuvar bir rolü birleştirerek, SSS'nin inflamasyonunda çeşitli roller oynadığını bulmuştur [19].

Astrositlerde ve mikroglia Gal-3 sekresyonunun İnterferon- γ (IFN- γ)'ya yanıt olarak arttığı gösterilmiştir, bu da Gal-3'ün merkezi sinir sistemi inflamasyon yanıtını düzenlediğini düşündürmektedir [15, 125]. Artan sayıda çalışma, proinflamatuvar uyaranlara yanıt olarak aktive mikroglia ve astrositler tarafından

salınan Gal-3'ün beyin immün yanıtlarına katıldığını kanıtlar niteliktedir [19, 126, 127].

2.2.4.3. Psikiyatrik Hastalıklarda Galektin-1 ve Galektin-3:

Günümüze kadar süregelen çalışmalarda galektinlerin immün ve inflamatuvar yanıtta önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalar ise Gal-1 ve Gal-3'ün çeşitli nöropatolojik durumlara verilen nöroimmün yanıtlardaki, anahtar rollerini kanıtlamıştır [15-17]. Bu nedenle, tanısal biyobelirteçlerin geliştirilmesi amacıyla psikiyatrik araştırmalarda popüler bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Kajitani ve ark. yaptığı çalışmada şizofreni hastalarının Gal-1 seviyelerinin sağlıklı kontrollerinkine eşit olduğunu, Gal-3 seviyelerinin ise yüksek olduğunu gözlemlemiştir [20].

Kılıç ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere göre Gal-3 seviyelerinin daha düşük olduğunu gözlemlemiştir [21].

Yüksel ve ark. yaptığı çalışmada ise şizofreni hastaları, şizofreni hastalarının sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubunun serum Gal-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark olduğunu gözlemlemiştir [22].

Bildiğimiz kadarıyla literatürde şizofreni hastalarında Gal-1 ve Gal-3 düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin çalışmalar olmasına karşın, bipolar bozukluk hastalarında Gal-1 ve Gal-3 düzeylerini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. İnflamatuvar sistemin duygudurum bozukluğu alanında rolü olduğu bilinmektedir [23-25] ve bu nedenle bu konuda bipolar bozukluk hastaları ile yapılacak çalışmalar önem taşımaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 02.12.2020 tarih ve 20-04 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine 3 Aralık 2020- 3 Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran, DSM-5'e göre bipolar bozukluk tanısı konulan ve manik epizod tanı kriterlerini karşılayan, psikiyatri servisinde yatırılarak takip edilen, dahil edilme kriterlerini taşıyan, çalışmaya katılmaya istekli ardışık hastalar ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen sağlıklı gönüllü bireyler dahil edilmiştir. Sağlıklı gönüllüler hastanede çalışan sağlık personelleri arasından bir psikiyatrik hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü kişilerdir. Bu kişiler ile deneyimli bir psikiyatrist tarafından SCID-5'e göre görüşme yapılmış ve eksen 1'de herhangi bir psikiyatrik hastalıkları olmayanlar, ayrıca diğer dahil edilme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı onay alınmıştır.

Hasta sayısı G Power programında yapılan Wilcoxon-Mann-Whitney istatistik testinin kullanılması durumunda 0.8 etki boyutu ve % 90 güçlülük ile yapılan power analizi sonucunda belirlenmiştir. Araştırmaya 'Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod' tanısı almış 22 hasta ve sağlıklı kontrol grubu amacıyla 22 sağlıklı gönüllü alınması yeterli bulunmuştur. Fakat çalışma veri güvenilirliğinin mümkün olduğu kadar arttırılması amacı ile 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü alınması hedeflenmiştir.

Belirtilen dört aylık dönemde; DSM-5'e göre manik epizod tanı kriterlerini karşılayan 36 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar akut manik epizod tedavi süresince takip edilmiş ve yatışlarının 3. haftasında tekrar değerlendirilmişlerdir. YMDÖ'de 5'ten düşük, HAM-D'de 7'den düşük puan alan toplam 30 hasta remisyon döneminde kabul edilmiş ve remisyon grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanede çalışan sağlık çalışanları ve yakınlarına araştırma ile ilgili bilgilendirme yapılmış ve çalışmaya katılmaya istekli olan, dahil

edilme kriterlerini karşılayan toplam 41 sağlıklı gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Manik epizod dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar için:

18-65 yaş arasında olmak

Okur-yazar olmak

Çalışmaya katılmayı kabul etmek(Vasisi veya yasal temsilcisi olan hastalar için vasinin veya yasal temsilcinin de çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

DSM-5'e göre bipolar bozukluk manik epizod tanı kriterlerini karşılıyor olmak

Zihinsel yetersizliğin olmaması

Nörolojik komorbidite olmaması

Remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar için (*Young Mani Derecelendirme ölçeğinde 5'ten düşük, Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğinde 7'den düşük puan alan hastalar remisyon döneminde kabul edilecektir:*

18-65 yaş arasında olmak

Okur-yazar olmak

Çalışmaya katılmayı kabul etmek (Vasisi veya yasal temsilcisi olan hastalar için vasinin veya yasal temsilcinin de çalışmaya katılmayı kabul etmesi.)

DSM-5 tanı ölçütlerinde “Bipolar Bozukluk” özelliklerini karşılamak.

Zihinsel yetersizliğin olmaması

Nörolojik komorbidite olmaması

Psikiyatrik bir bozukluğu olmayan sağlıklı gönüllüler için:

18-65 yaş arası olmak

Okur-yazar olmak

Çalışmaya katılmayı kabul etmek

SCID-5 görüşmesi ile eksen 1 tanısının dışlanmış olması.

Zihinsel yetersizliğin olmaması

Nörolojik komorbidite olmaması

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Manik epizod dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar için:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- DSM-5'e göre manik epizod tanı kriterlerini karşılamıyor olmak
- Zihinsel yetersizliğin olması
- Gebelik durumunun olması
- Nörolojik komorbidite olması

Remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar için:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- Young Mani Derecelendirme ölçeğinde 5'ten yüksek puan almak
- Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğinde 7'den yüksek puan almak
- Zihinsel yetersizliğin olması
- Gebelik durumunun olması
- Nörolojik komorbidite olması

Psikiyatrik bir bozukluğu olmayan sağlıklı gönüllüler için:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- Çalışmaya katılmayı reddetmek
- SCID-5 görüşmesi ile eksen 1 tanısının olması
- Zihinsel yetersizliğin olması
- Gebelik durumunun olması
- Nörolojik komorbidite olması

3.2. YÖNTEM

Bu araştırma, Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, DSM-5'e göre manik epizod tanı kriterlerini karşılayan, psikiyatri servisinde yatırılarak takip edilen, çalışmaya katılmaya istekli hastaların ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen sağlıklı gönüllü bireylerin sözlü ve yazılı onayları alınarak yapıldı. Bütün katılımcılara çalışmaya alınmadan önce, deneyimli iki

klinisyen tarafından SCID-5'e göre klinik görüşme yapıldı. Sosyodemografik bilgileri içeren form klinisyen tarafından dolduruldu. Hastaların hastalık belirtilerinin hastalığın şiddetlenme ve iyileşme dönemlerinden hangisinde olduğunun anlaşılması için Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği hekim tarafından uygulandı. Araştırmaya katılan hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00'de 5 cc periferik venöz kan alındı. Örnekler santrifüj sonrası -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Hastalarda rutinde kontrol edilen tam kan sayımı, açlık kan şekeri, sedimentasyon ve CRP değerlerine bakıldı. Hastaların boy, kilo, bel çevreleri, arteriyel kan basıncı değerleri ölçüldü. Hastalar manik epizod tedavi süresince takip edildi ve yatıştan 3 hafta sonra YMDÖ, HAM-D psikiyatrist tarafından uygulandı. Young Mani Derecelendirme ölçeğinde 5'ten düşük, Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğinde 7'den düşük puan alan hastalar remisyon döneminde kabul edildi ve 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00'de 5 cc periferik venöz kan alınarak, remisyon grubu olarak kaydedildi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol vakaları için sağlıklı gönüllülerin onamı alındıktan sonra 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00'de 5 cc periferik venöz kan alındı, santrifüj ile kanların serumları ayrılarak -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Daha sonra bu üç grubun kanlarının biyokimyasal (Galektin-1 ve Galektin-3) olarak analizi yapıldı.

3.3 ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.3.1 Sosyodemografik Veri Formu

Yaş, medeni durum, eğitim durumu, psikiyatrik hastalık öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, ailede tıbbi hastalık öyküsü, hastalık tanısını kaç yıl önce aldığı, kullandığı ilaçlar, kullandığı psikiyatri dışı ilaçlar, depresif dönem sayısı, manik dönem sayısı, hastaneye yatış sayısı gibi demografik ve klinik değişkenleri değerlendirmek amacıyla tarafımızca hazırlanan ayrıntılı görüşme formudur.

3.3.2 DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme

DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) First ve arkadaşları tarafından düzenlenmiştir. Ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliği Elbir

ve arkadaşları (2019) tarafından yapılmıştır [128]. Elbir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SCID-5'in Türkçe versiyonun hem klinik pratikte hem de klinik çalışmalarda güvenilir bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. SCID-5 çalışmaya dahil edilen psikiyatrik açıdan sağlıklı gönüllülerin majör psikiyatrik bir bozukluğu olmadığına doğrulanması amacıyla kullanılacaktır.

3.3.3 YMDÖ

Manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik ölçekler 1970'li yıllarda geliştirilmeye başlanmış ve Young ve arkadaşları 1978 yılında mani derecelendirme ölçeğini (Young Mani Derecelendirme Ölçeği, YMDÖ) geliştirmişlerdir. Günümüzdeki klinik araştırmalarda manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik en yaygın olarak kullanılan ölçek Young Mani Derecelendirme Ölçeği'dir. Young Mani Derecelendirme Ölçeği 11 maddeden oluşur, ölçeğin yedi maddesi beşli likert tipinde, diğer dört maddesi ise dokuzlu likert tipindedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 44'tür. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [129].

3.3.4 HAM-D

Depresyonun değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçek Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)'dir. Depresyon şiddetini ölçmek amacıyla kullanılır. Tanı koydurucu değildir, depresyonun seyrini izlemek amacıyla kullanılır. Hamilton (1960) tarafından hazırlanan orijinal ölçek 17 maddelidir. Ölçek, 17 depresyon belirtisini, üç veya beş dereceli bir boyut üzerinde değerlendirmektedir. Puanlama sonucunda 16-25 arası hafif, 26-40 arası orta, 40 ve üstü ağır depresif sendrom olarak değerlendirilmektedir [130]. Ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [131].

3.4 BİYOKİMYASAL ANALİZ

Örnek Toplama

Çalışmaya katılan gönüllülerden 12 saat açlık sonrası sabah saat 08:00'de venipunktür yöntemiyle BD Vacutainer SSTII Advance serum ayırıcı jel içeren tüpe

alınan kan örnekleri 1500g’de 10dk Santrifüj edildikten sonra serum kısmı ependorf tüplerine aktararak -80°C’de çalışmanın yapılacağı güne kadar muhafaza edildi. ELISA çalışmasından 12 saat önce örnekler oda sıcaklığında bekletilip çözünmeleri beklendi.

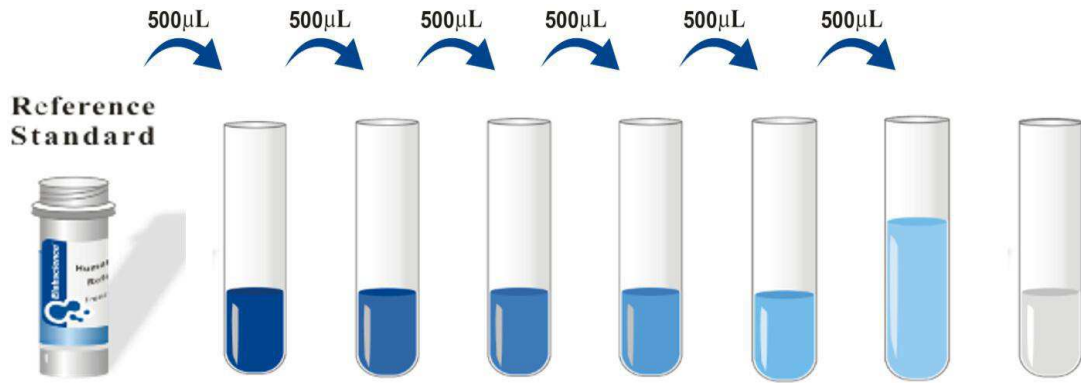
Human Galektin-1 ELISA (Enzyme-linked immunsorbent assay)

Çalışması

Reaktiflerin Hazırlanması

Yıkama solüsyonunun hazırlanması: 30 mL konsantre yıkama solüsyonu 720 mL distile su ile seyreltilerek 750 mL yıkama solüsyonu hazırlandı.

Standart çalışma solüsyonunun hazırlanması: Standart solüsyon 1 dk boyunca 10000g’de santrifüj edildi. Daha sonra 1 mL distile su eklenerek çözünmesi için 10 dk boyunca belli aralıklarla ters düz edilerek yavaşça karıştırıldı, böylece 50 ng/mL konsantrasyona sahip referans standart solüsyonu elde edildi. Kit prospektüsünde önerilen seyreltme gradyanı olan 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.57, 0.78, 0 ng/mL konsantrasyonlar, referans standart solüsyonundan seri dilüsyonlar yapılarak elde edildi.



Şekil 1. Galektin-1 için standart çalışma solüsyonunun hazırlanması

Biotinlenmiş Ab tespit çalışma solüsyonunun hazırlanması: Konsantre solüsyon dilüentle 1:99 oranında seyreltilerek hazırlandı.

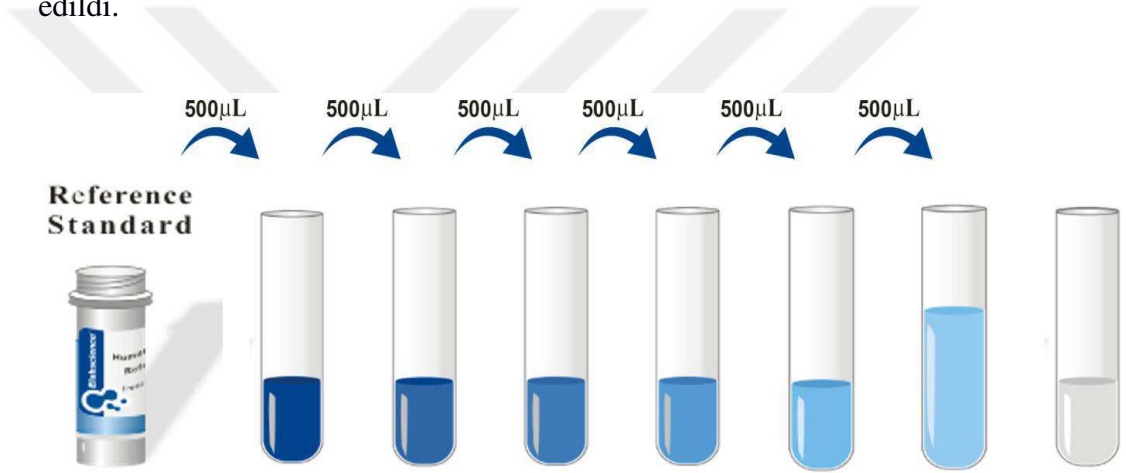
HRP ile konjuge çalışma solüsyonunun hazırlanması: Konsantre solüsyon dilüentle 1:99 oranında seyreltilerek hazırlandı.

Human Galektin-3 ELISA Çalışması

Reaktiflerin Hazırlanması

Yıkama solüsyonunun hazırlanması: 30 mL konsantre yıkama solüsyonu 720 mL distile su ile dilüe edilerek 750 mL yıkama solüsyonu hazırlandı.

Standart çalışma solüsyonunun hazırlanması: Standart solüsyon 1 dk boyunca 10000g'de santrifüj edildi. Daha sonra 1 mL distile su eklenerek çözünmesi için 10 dk boyunca belli aralıklarla ters düz edilerek yavaşça karıştırıldı, böylece 10 ng/mL konsantrasyona sahip referans standart solüsyonu elde edildi. Kit prospektüsünde önerilen seyreltme gradyanı olan 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16, 0 ng/mL konsantrasyonlar, referans standart solüsyonundan seri dilüsyonlar yapılarak elde edildi.



Şekil 2. Galektin-3 için standart çalışm solüsyonunun hazırlanması

Biotinlenmiş Ab tespit çalışma solüsyonunun hazırlanması: Konsantre solüsyon dilüentle 1:99 oranında seyreltilerek hazırlandı.

HRP ile konjuge çalışma solüsyonunun hazırlanması: Konsantre solüsyon dilüentle 1:99 oranında seyreltilerek hazırlandı.

ELISA TEST Çalışma Prosedürü

Aşağıda anlatılan prosedür, kit prospektüslerinde yazıldığı gibi galektin-1 ve galektin-3 kitlerinden çıkan ayrı plate'lerinde hazırlanalarak çalışılmıştır.

Her bir plate'in ilk 8 kuyucuğuna 100'er µL artan konsantrasyonlarda hazırlanmış olan standart çalışma solüsyonları eklendi. (galektin 1 için sırasıyla 0,

0.78, 1.57, 3.13, 6.25, 12.5, 25 ve 50 ng/mL. Galektin-3 için sırasıyla 0, 0.16, 0.32, 0.63, 1.25, 2.5, 5 ve 10 ng/mL)

100'er µL örnek numunesi (gönüllü serumları) plate kuyucuklarına eklenip 37° C'de 90 dk boyunca inkübe edildi.

İnkübasyonun ardından kuyucuklardaki serum numuneleri döküldükten sonra kuyucukların her birine biyotinlenmiş Ab tespit çalışma solüsyonundan 100 µL eklenerek 37° C'de 60 dk boyunca inkübe edildi.

İnkübasyonun ardından kuyucukların içindeki sıvı aspire edilerek 3 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı.

Plate'lerdeki her bir kuyucuğa HRP ile konjuge çalışma solüsyonundan 100 µL eklenerek 37° C'de 30 dk boyunca inkübasyona kaldırıldı. Daha sonra yine içindeki sıvı aspire edildikten sonra plate'ler 5 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı.

90 µL Substrat reaktifi eklenerek 37° C'de 15 dk boyunca inkübe edildi.

İnkübasyonun ardından 50'şer µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyonun durması sağlandı

Plate'ler hızlıca 450 nm dalga boyunda okunarak, standart çalışma solüsyonları çalışılarak çizilen absorbans/konsantrasyon grafikleri çizildi. Daha sonra örnek absorbansları standart grafiklere koyularak konsantrasyonlar hesaplandı.

Kitler:

1- Human Galectin 1 ELISA kit Catalog No: E-EL-H1051

2- Human Galectin 3 ELISA kit Catolog No: E-EL-H1470

Cihazlar:

1248R- Gyrozen High Speed centrifuge

KHB ST-360 Microplate Reader

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum – maksimum) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği İki

Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testiyle (Student's t Test) ile değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile incelendi. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi ya da Fisher's Exact test kullanıldı. İki'den fazla grubun sürekli değişkenlerini karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Sağlıklı kontrol ve hasta grubu arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,775$). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı da istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,843$).

Gruplar arasında eğitim süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup kontrol grubuna göre hasta grubunun eğitim süresi istatistiksel anlamlı olarak daha az bulundu ($p<0,001$).

Gruplar arasında çalışma durumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup kontrol grubuna göre hasta grubunda çalışmayanların oranı çalışanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,005$).

Gruplar arasında olguların medeni durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,560$). Benzer biçimde gruplar arasında olguların yaşam şekli açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,477$).

Tablo 2. Gruplara göre olguların demografik özellikleri

Özellikler		Hasta Grubu (N=36)	Kontrol Grubu (N=41)	Test İstatistiği	p Değeri
Cinsiyet	Kadın	21 (%58,3)	23 (%56,1)	$\chi^2=0,039^a$	$p=0,843$
	Erkek	15 (%41,7)	18 (%43,9)		
Yaş (yıl)					
Ortalama $\pm$ SS		35,50 $\pm$ 11,54	35,85 $\pm$ 11,29	U=710,00 ^b	$p=0,775$
Ortanca (min – maks)		33 (18 – 65)	31 (20 – 61)		
Eğitim Süresi (yıl)					
Ortalama $\pm$ SS		11,22 $\pm$ 4,40	14,56 $\pm$ 4,16	U=398,50 ^b	$p<0,001^*$
Ortanca (min – maks)		12 (5 – 17)	16 (5 – 18)		
Çalışma Durumu	Çalışıyor	18 (%50,0)	33 (%80,5)	$\chi^2=7,967^a$	$p=0,005^*$
	Çalışmıyor	18 (%50,0)	8 (%19,5)		
Medeni Durum	Evli	14 (%38,9)	21 (%51,2)	$\chi^2=1,303^c$	$p=0,560$
	Bekar	18 (%50,0)	17 (%41,5)		
	Boşanmış	4 (%11,1)	3 (%7,3)		
Yaşam Şekli	Yalnız	8 (%22,2)	11 (%26,8)	$\chi^2=^c1,796$	$p=0,477$
	Ailesi ile	28 (%50,0)	28 (%50,0)		
	Arkadaşı ile	0 (%0)	2 (%4,9)		

^aPearson Ki-kare testi, ^bMann-Whitney U testi

^cFisher's Exact test, ^{*}0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında fark vardır.

Gruplar arasında sigara öyküsü yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup hasta grubunda sigara içenlerin oranı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak fazlayken kontrol grubunda da içmeyenlerin oranı hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,018$).

Gruplar arasında madde kullanım öyküsü yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup hasta grubunda madde kullanım öyküsü oranı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak fazlayken kontrol grubunda da kullanmayanların oranı hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,044$).

Gruplar arasında alkol öyküsü, alkol kullanım sıklığı ve madde kullanım sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,072$, $p=0,512$ ve $p=0,308$).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun sigara, alkol ve madde kullanımı özellikleri

Özellikler		Hasta Grubu (N=36)	Kontrol Grubu (N=41)	Test İstatistiği	p Değeri
Sigara Kullanım	Evet	22 (%61,1)	14 (%34,1)	$\chi^2=5,599^a$	$p=0,018^*$
	Hayır	14 (%38,9)	27 (%65,9)		
Alkol Kullanım	Evet	8 (%22,2)	17 (%41,5)	$\chi^2=3,237^a$	$p=0,072$
	Hayır	28 (%77,8)	24 (%58,5)		
Alkol Sıklık	Hiç	28 (%77,8)	24 (%58,5)	$\chi^2=3,332^b$	$p=0,557$
	Haftada birden fazla	1 (%1,3)	2 (%4,9)		
	Haftada bir kez	1 (%2,8)	2 (%4,9)		
	Ayda bir kez	2 (%5,6)	5 (%12,2)		
	Daha nadir	4 (%11,1)	8 (%19,5)		
Madde Kullanım	Evet	4 (%11,1)	0 (%0,0)	$\chi^2=4,805^a$	$p=0,044^*$
	Hayır	32 (%88,9)	41 (%100,0)		

^aPearson Ki-kare test değeri, ^bFisher's Exact test

*0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında fark vardır.

Sağlıklı kontrol ve hasta grubu arasında ailede psikolojik hastalık varlığı ve bireylerde ek hastalık varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,099$ ve $p=0,456$).

Gruplar arasında daha önce intihar girişimi bulunması yönünden karşılaştırıldığında hasta grubundaki intihar girişimi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla bulundu ($p=0,028$). Buna karşın gruplar arasında aile bireylerinde intihar girişimi öyküsü dağılımı istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,894$).

Tablo 4. Olgularının diğerklinik özellikleri

Özellikler		Hasta Grubu (N=36)	Kontrol Grubu (N=41)	Test İstatistiğı	p Değeri
Aile öyküsü	Var	12 (%33,3)	7 (%17,1)	$\chi^2=2,727^a$	$p=0,099$
	Yok	24 (%66,7)	34 (%82,9)		
Ek Hastalık	Var	4 (%11,1)	7 (%17,1)	$\chi^2=0,556^a$	$p=0,45$
	Yok	32 (%88,9)	34 (%82,9)		
İntihar girişimi	Var	4 (%11,9)	0 (%0,0)	$\chi^2=4,805^a$	$p=0,044^*$
	Yok	32 (%88,9)	41 (%100)		
Ailede İntihar Girişimi	Var	2 (%5,6)	2 (%4,9)	$\chi^2=0,018^a$	$P=1,00$
	Yok	34 (%94,4)	39 (%95,1)		

^aPearson Ki-kare test değeri

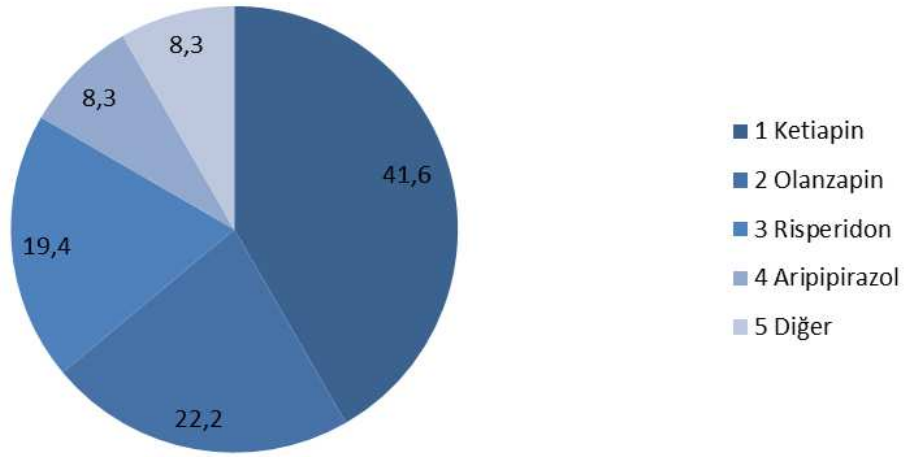
*0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında fark vardır.

Tablo 5. Hastaların hastalıkla ilişkili klinik özellikleri

Özellikler		Hasta Grubu (N=36)
Hastalık Süresi (Yıl) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)		9,52 $\pm$ 10,99 4,50 (0,10 – 48,00)
Manik Epizod Sayısı Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)		3,66 $\pm$ 3,32 2 (1 – 15)
Manik Epizot Türü	Öforik	7 (%19,4)
	İrritabl	29 (%80,6)
Manik Epizot Özellik	Psikotik	25 (%69,4)
	Non-Psikotik	11 (%30,6)
Depresif Epizod Sayısı Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)		1,00 $\pm$ 1,89 0 (0 – 10)
Yatışa Kadar Geçen Süre (gün) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)		33,86 $\pm$ 38,93 21 (1 – 180)
Hastane Yatış Sayısı Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)		3,11 $\pm$ 2,95 2 (0 – 15)
EKT	Var	8 (%22,2)
	Yok	28 (%77,8)

Tablo 6. Hasta grubunun YMDÖ, HAM-D skorları

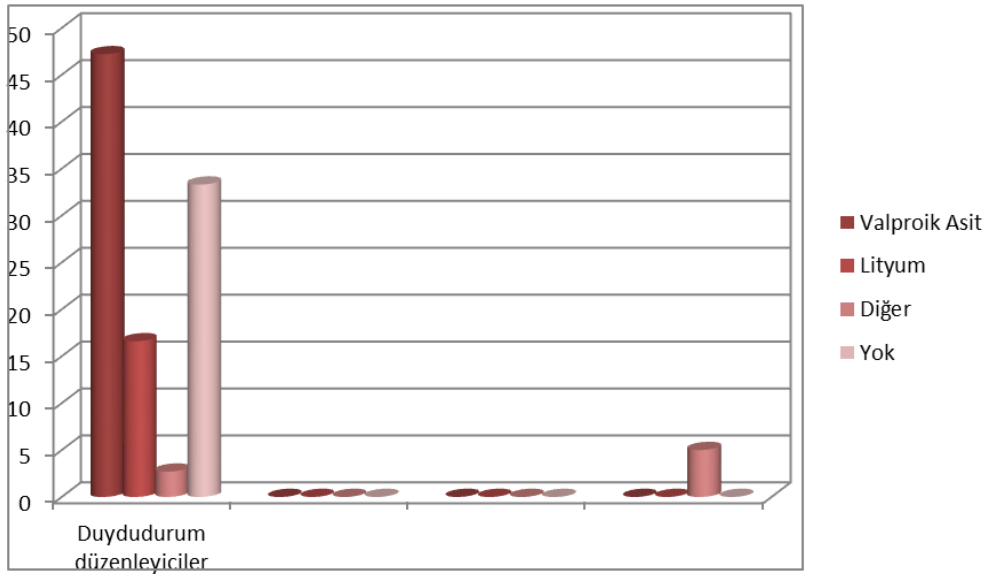
YMDÖ Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)	34,50 $\pm$ 7,81 35,5 (16 – 55)
HAM-D Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)	4,76 $\pm$ 1,30 5 (3 – 7)



Şekil 3. Hastaların kullandıkları antipsikotik ilaç dağılımının gösterimi

Hasta grubunun kullandıkları antipsikotiklere bakıldığında, en çok kullanılan antipsikotiğin Ketiapin olduğu görüldü. Hastaların %41,6'sının Ketiapin, ikinci olarak %22,2'sinin Olanzapin ve üçüncü olarak da %19,4'ünün Risperidon kullandığı görüldü.

Hasta grubunun kullandıkları duygudurum düzenleyici ilaçlara bakıldığında ise, en çok kullanılan ilacın Valproik Asit olduğu görüldü. Hastaların %47,2' sinin Valproik Asit, ikinci olarak %16,6'sının Lityum kullandığı ve %33,3'ünün herhangi bir duygudurum düzenleyici ilaç kullanmadığı saptandı.



Şekil 4. Hastaların kullandıkları duygudurum düzenleyici ilaç dağılımının gösterimi

Hasta grubunun akut alevlenme dönemindeki CRP düzeyleri ile kontrol grubunun CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup hasta grubunun yatışındaki CRP düzeyi ($5,62 \pm 5,57$) kontrol grubuna göre ($3,98 \pm 4,23$) istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p=0,009$).

Hasta grubunun akut alevlenme dönemindeki Galektin-1 düzeyleri ($6,41 \pm 2,70$) ile kontrol grubunun Galektin-1 düzeyleri ($3,20 \pm 1,09$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup hasta grubunun yatışındaki Galektin-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Hasta grubunun akut alevlenme dönemindeki Galektin-3 düzeyleri ile kontrol grubunun Galektin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,162$).

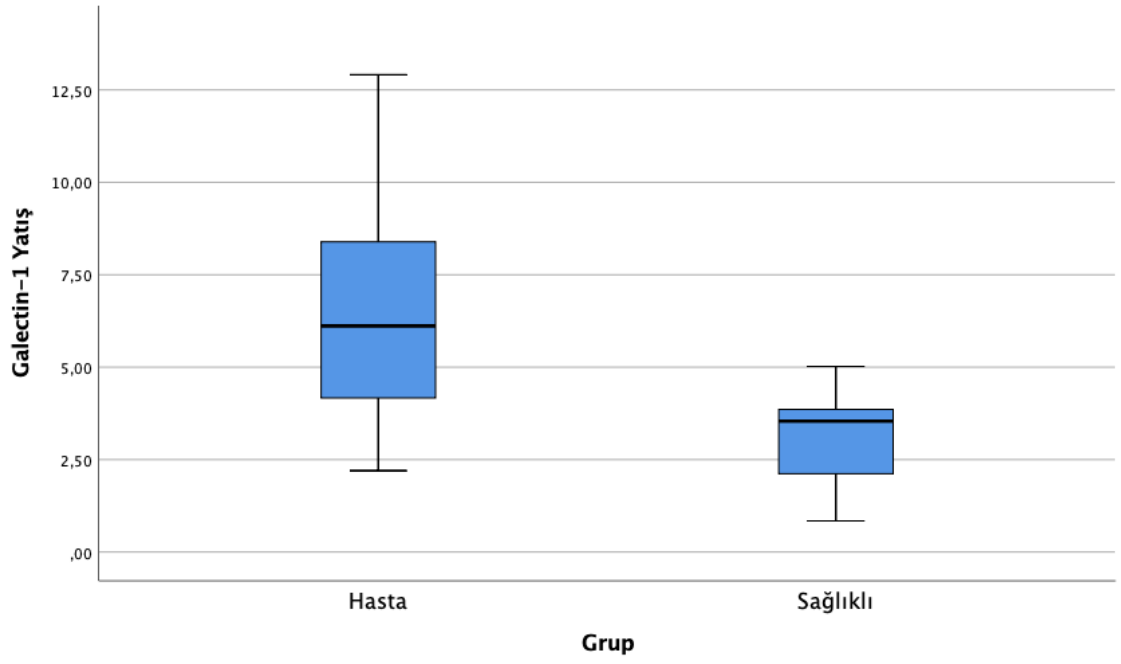
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun CRP, Galektin-1 ve Galektin-3 düzeyleri

Özellikler	Hasta Grubu (N=36)	Kontrol Grubu (N=41)	Test İstatistiği	p Değeri
CRP (mg/L) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)	$5,62 \pm 5,57$ 3,12 (0,40 – 24,40)	$3,98 \pm 4,23$ 3,00 (0,50 – 21,60)	$U=483,00^a$	$p=0,009^*$
Gal-1 (ng/mL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)	$6,41 \pm 2,70$ 6,11 (2,20-12,91)	$3,20 \pm 1,09$ 3,54 (0,84 – 5,02)	$t= 6,976^b$	$p<0,001^*$
Gal-3 (ng/mL) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min – maks)	$4,90 \pm 3,01$ 5,50 (0,23 – 13,10)	$4,31 \pm 1,87$ 4,55 (0,35 – 7,61)	$\chi^2=601,00^a$	$p=0,162$

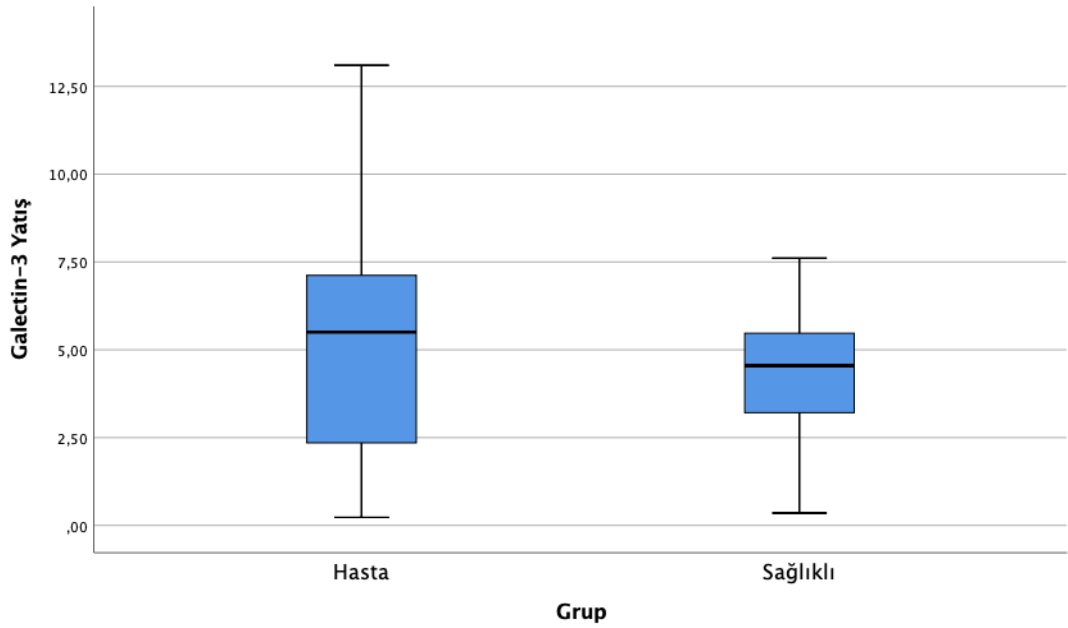
^aMann-Whitney U test değeri

^bBağımsız gruplar t testi değeri

*0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında fark vardır.



Şekil 5. Hasta grubunun atak döneminde ölçülen galektin-1 düzeyi ile sağlıklı kontrol grubunun ölçümlerinin karşılaştırılması



Şekil 6. Hasta grubunun atak döneminde ve sağlıklı kontrol grubunda ölçülen Galektin-3 değerleri

Hastaların atak dönemi CRP değerleri ile (3,12 (0,40 – 24,40)) remisyon dönemi CRP değerleri (3,00 (0,50 – 14,10)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,416).

Benzer biçimde hastaların atak dönemi Galektin-1 değerleri (6,41 ± 2,91) ile remisyon dönemi Galektin-1 değerleri (6,04 ± 2,67) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,588).

Hastaların atak dönemi ölçülen Galektin-3 değerleri (5,56 (0,23 – 13,10)) ile remisyon döneminde ölçülen Galektin-3 değerleri (7,35 (0,77 – 12,74)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup remisyonda ölçülen Galektin-3 değerleri atak döneminde ölçülene göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu (p<0,001).

Tablo 8. Atak ve remisyon döneminde hastaların CRP, Galektin-1 ve Galektin-3 düzeyleri

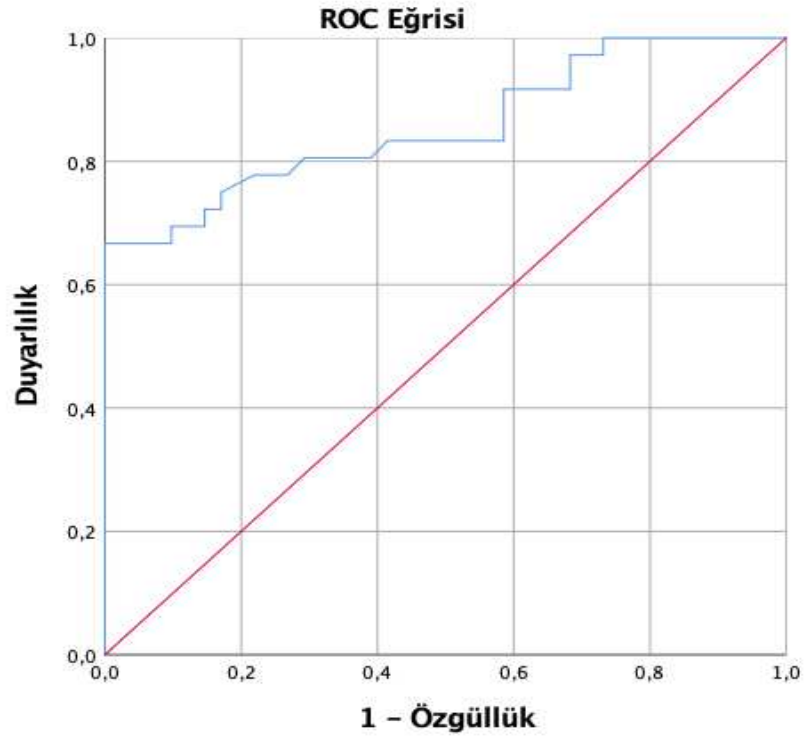
Özellikler	Manik Epizod (N=30)	Remisyon (N=30)	Test İstatistiği	p Değeri
CRP (mg/L) Ortalama ± SS Ortanca(min– maks)	5,72 ± 5,86 3,12(0,40– 24,40)	4,64 ± 2,91 3,00 (0,50-14,10)	Z=-0,814 ^a	p=0,416
Galektin-1(ng/mL) Ortalama ± SS Ortanca(min– maks)	6,41 ± 2,91 6,11 (2,20-12,91)	6,04 ± 2,67 6,24 (1,93–13,10)	t=0,548 ^b	p=0,588
Galektin-3 (ng/mL) Ortalama ± SS Ortanca(min– maks)	4,81 ± 3,29 5,56(0,23– 13,10)	6,88 ± 2,77 7,35(0,77 – 12,74)	z=-3,754 ^a	p<0,001*

^aWilcoxon testi

^bBağımlı gruplar t testi değeri

*0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında fark vardır.

Kontrol grubu ile bipolar grubunu ayırt etmede Galektin-1 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu [Eğri altında kalan alan = 0,857 (%95 Güven Aralığı:0,770-0,994) ve p<0,001].



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 7. Grupları ayırt etmede Galektin-1 serum ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Kontrol grubu ile bipolar grubunu ayırt etmede Galektin-1 ölçümlerine ait en iyi kesim noktası 3,74 olup Galektin-1'in bu noktadaki duyarlılığı; %80,6, seçiciliği; %70,7, pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla; %70,7 ve %92,8 olup tanısal doğruluk oranı ise %75,3 olarak saptandı.

Tablo 9. Kontrol grubu ile bipolar grubunu ayırt etmede Galektin-1 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan, %95 güven aralığı, en iyi kesim noktası ve bu noktada Galektin-1'in tanısal performans göstergeleri

ROC analizi		Galectin-1
Eğri altında kalan alan		0,857
%95 Güven Aralığı		0,770 - 0,994
p-değeri		<0,001
En iyi kesim noktası		<3,74
Tanısal performans göstergeleri	Hesaplama	Galectin-1
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	29/41 (%80,6)
Özgüllük	GN/(GN+YP)	29/36 (%70,7)
Pozitif tahmini değer	GP/(GP+YP)	29/36 (%70,7)
Negatif tahmini değer	GN/(YN+GN)	29/41 (%92,8)
Tanısal doğruluk	(GP+GN)/(N)	58/77 (%75,3)

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yanlış Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yanlış Pozitif, N: Toplam olgusayısı

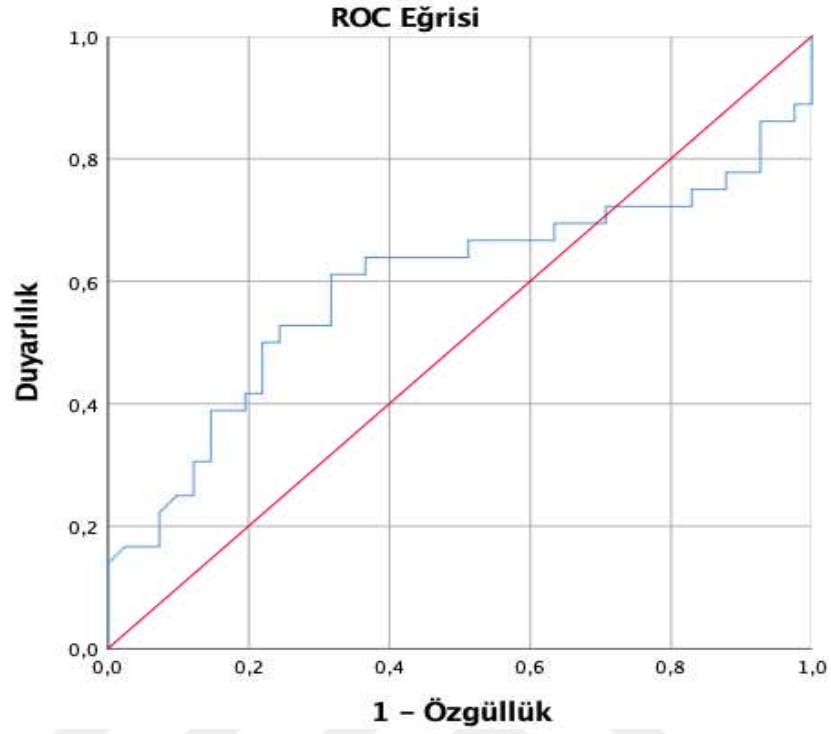
Sağlıklı kontrol ve bipolar grubu arasında ROC analizinden elde edilen en iyi kesim noktasına göre Galektin-1 düzeylerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), kontrol grubuna göre hasta grubunda Galektin-1 düzeyi 3,74'ün altında olanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük, 3,74'ün üzerinde olanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 10. Katılımcıların Galektin-1 düzeyleri yönünden dağılımı

Galektin-1 (ng/mL)	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=41)	p-değeri
<3,74	7 (%19,4)	29 (%70,7)	p<0,001
>3,74	29 (%80,6)	12 (%29,3)	

*Pearson'un Ki-Kare testine göre 0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında fark vardır.

Kontrol grubu ile bipolar grubunu ayırt etmede Galektin-3 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulunmadı [Eğri altında kalan alan = 0,593 (%95 Güven Aralığı: 0,457-0,728) ve $p=0,162$].



Şekil 8. Grupları ayırt etmede Galektin-3 serum ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Kontrol grubu ile bipolar grubunu ayırt etmede Galektin-3 ölçümlerine ait en iyi kesim noktası 4,96 olup Galektin-3'ün bu noktadaki duyarlılığı; %61,1, seçiciliği; %68,3, pozitif ve negatif tahmini değerleri sırasıyla; %62,9 ve %66,7 olup tanısal doğruluk oranı ise %64,9 olarak saptandı.

Tablo 11. Kontrol grubu ile hasta grubunu ayırt etmede Galektin-3 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan, %95 güven aralığı, en iyi kesim noktası ve bu noktada Galektin-3'ün tanısal performans göstergeleri

ROC analizi		Galektin-3
Eğri altında kalan alan		0,593
%95 Güven Aralığı		0,457-0,728
p-değeri		p=0,162
En iyi kesim noktası		<4,96
Tanısal performans göstergeleri	Hesaplama	Galektin-3
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	22/35 (%61,1)
Özgüllük	GN/(GN+YP)	28/42 (%68,3)
Pozitif tahmini değer	GP/(GP+YP)	22/36 (%62,9)
Negatif tahmini değer	GN/(YN+GN)	28/41 (%66,7)
Tanısal doğruluk	(GP+GN)/(N)	50/77 (%64,9)

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yanlış Negatif, GN: Gerçek Negatif,
YP: Yanlış Pozitif, N: Toplam olgu sayısı

Sağlıklı kontrol ve bipolar grubu arasında ROC analizinden elde edilen en iyi kesim noktasına göre Galektin-3 düzeylerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), kontrol grubuna göre hasta grubunda Galektin-3 düzeyi 4,96'nın altında olanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük, 4,96'nın üzerinde olanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,010$).

Tablo 12. Gruplara göre olguların Galektin-3 düzeyleri yönünden dağılımı

Galektin-3 (ng/mL)	Bipolar Bozukluk (n=36)	Kontrol (n=41)	p-değeri
<4,96	14 (%38,9)	28 (%68,3)	p<0,010*
>4,96	22 (%61,1)	13 (%31,7)	

*Pearson'un Ki-Kare testine göre 0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında fark vardır.

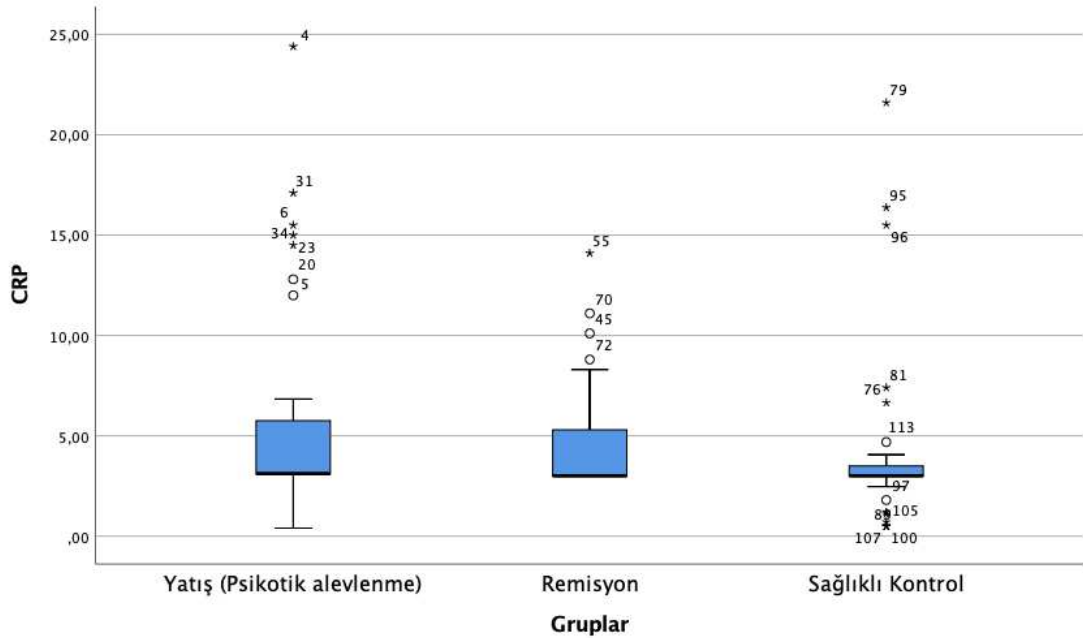
Hasta grubunda yaş, hastalık süresi, yatışa kadar geçen süre, manik epizotların sayısı, hastaneye yatış sayısı, YMDÖ ve HAM-D skorları ve CRP

düzeyleri ile Galektin-1 ve Galektin-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hasta grubunda yatış sırasındaki Galektin-3 düzeyleri ile depresif epizotların sayısı arasında orta büyüklükte pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,410$; $p=0,013$).

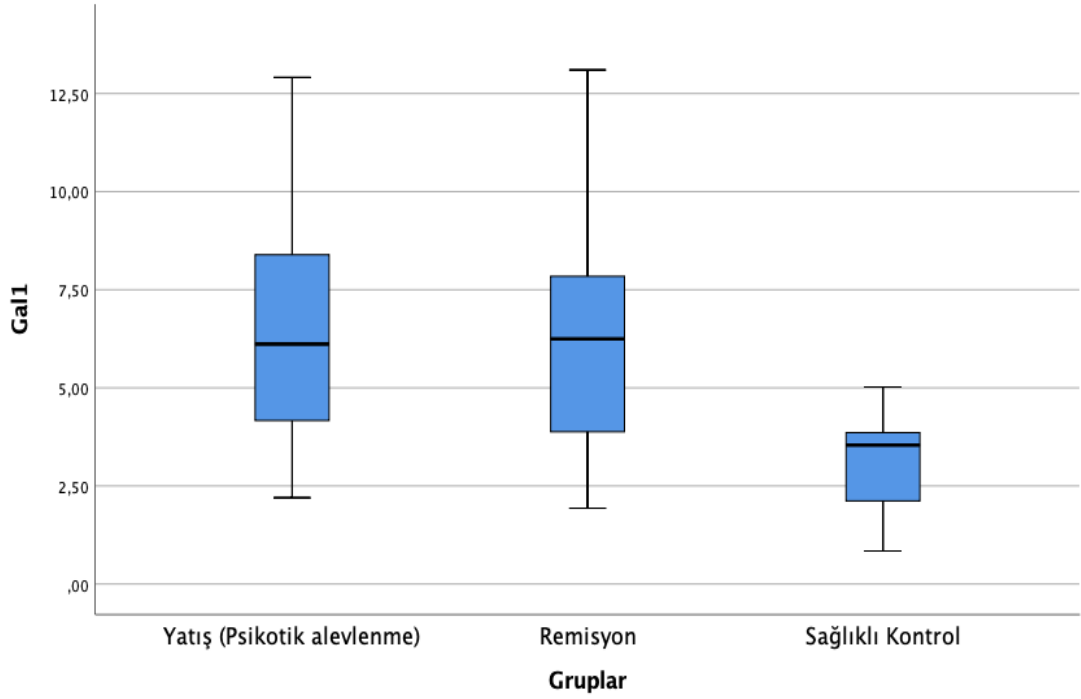
Sağlıklı kontrol grubunda ölçülen galektin-1 düzeyleriyle galektin-3 düzeyleri arasında orta kuvvette pozitif yönlü bir korelasyon saptandı ($r=0,487$, $p=0,001$). Hasta grubunda ne yatışta ölçülen ne de kontrolde ölçülen galektin-1 ve galektin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çalışmamızdaki akut alevlenme, remisyon ve sağlıklı kontrol olmak üzere üç grup CRP düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunun akut alevlenme dönemindeki CRP düzeyleriyle, kontrol ve remisyon grubunun CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, hasta grubunun atak dönemi CRP düzeyi diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. ($p=0,012$ - $\chi^2=36106^a$). Remisyon ve sağlıklı kontrol grubu ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.



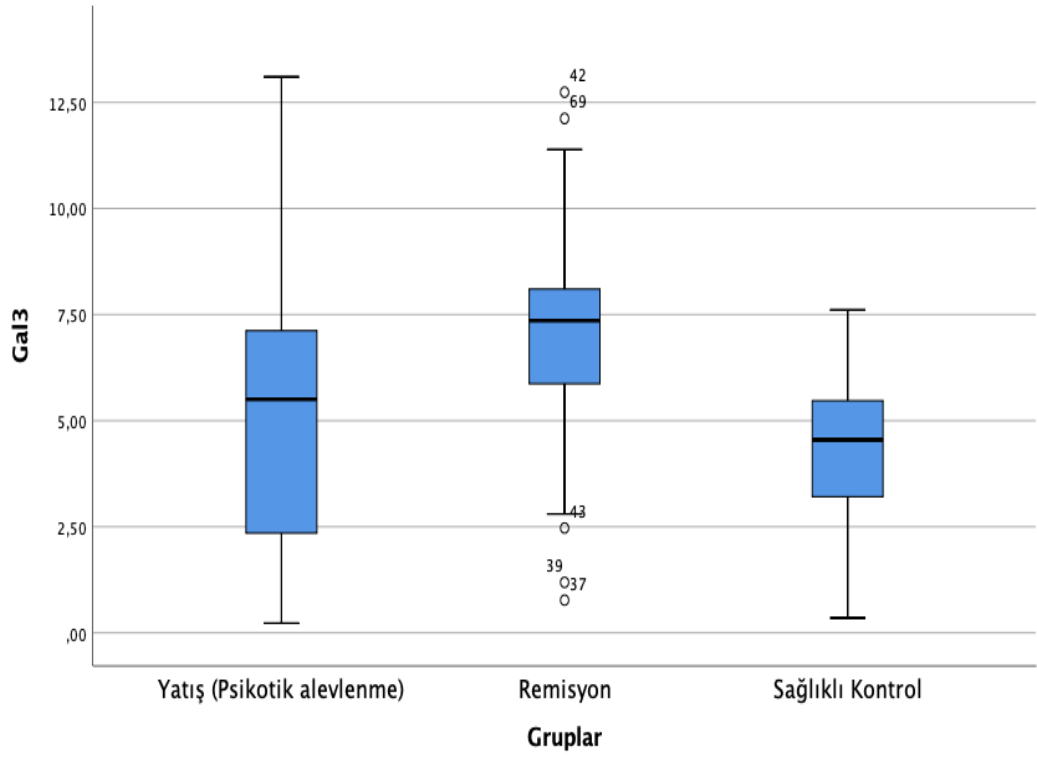
Şekil 9. Hasta grubunun akut alevlenme, remisyon dönemlerinin ve sağlıklı kontrollerin CRP değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızdaki üç grup Gal-1 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunun Gal-1 düzeyleriyle, hasta grubunun atak ve remisyon dönemlerindeki Gal-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, kontrol grubunun Gal-1 düzeyi diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. ($p<0,001$ - $\chi^2=18623^a$).



Şekil 10. Hasta grubunun akut alevlenme, remisyon dönemlerinin ve sağlıklı kontrollerin Gal-1 değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızdaki üç grup Gal-3 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, remisyon grubunun Gal-3 düzeyleriyle, hasta grubunun atak döneminin ve kontrol grubunun Gal-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, remisyon grubunun Gal-3 düzeyi diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p<0,001$ - $\chi^2=8849^a$).



Şekil 11. Hasta grubunun akut alevlenme, remisyon dönemlerinin ve sağlıklı kontrollerin Gal-3 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Hasta grubunun akut alevlenme, remisyon dönemlerinin ve sağlıklı kontrol grubunun CRP, Galektin-1 ve Galektin-3 parametrelerine ilişkin veriler

Özellikler	Yatış (Alevlenme) (N=36)	Remisyon (N=30)	Sağlıklı Kontrol (N=41)	Test İst.
				p Değeri
				Farkın kaynağı
CRP (mg/L)				$\chi^2=36106^a$
Ortalama $\pm$ SS	5,62 $\pm$ 5,75	4,64 $\pm$ 2,91	3,98 $\pm$ 4,23	P=0,012*
Ortanca	3,12	3,00	3,00	
(min – maks)	(0,40 – 24,40)	(0,50–14,10)	(0,5–21,60)	Yatış > Kontrol
Gal-1(ng/mL)				$\chi^2=18623^a$
Ortalama $\pm$ SS	6,41 $\pm$ 2,70	6,04 $\pm$ 2,67	3,20 $\pm$ 1,09	p<0,001*
Ortanca	6,11	6,24	3,54	
(min – maks)	(2,20-12,91)	(1,93– 13,10)	(0,84 – 5,02)	Remisyon > Kontrol Yatış > Kontrol
Gal-3(ng/mL)				$\chi^2=8849^a$
Ortalama $\pm$ SS	4,90 $\pm$ 3,01	6,88 $\pm$ 2,78	4,31 $\pm$ 1,87	p<0,001*
Ortanca	5,50	7,35	4,55	
(min – maks)	(0,23 – 13,1)	(0,77– 12,74)	(0,35 – 7,61)	Remisyon > Kontrol Remisyon > Yatış

^aKruskal Wallis testi

*0,05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında fark vardır.

5.TARTIŞMA

Kronik seyirli çoğu psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde, nöroinflamasyona yol açan bağışıklık sistemi düzensizliklerinin yer aldığı çalışmalarla gösterilmiştir [132]. Mevcut kanıtlar, inflamatuvar sistemdeki değişikliklerin bipolar bozukluk patofizyolojisi için kritik rolü olduğu hipotezini destekler niteliktedir. Günümüze kadar süregelen çalışmalarda galektinlerin immun ve inflamatuvar yanıtta önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalar ise; Gal-1 ve Gal-3'ün çeşitli nöropatolojik durumlara verilen nöroimmün yanıtlardaki anahtar rollerini kanıtlamıştır. Bu bulgular ışığında çalışmamızda, Bipolar Bozukluk Manik Epizod

hastalarında, akut alevlenme, remisyon dönemlerinde ve sağlıklı kontrollerde kan CRP, Gal-1 ve Gal-3 düzeyleri ölçülmüş, bipolar bozukluk ve inflamasyon arasındaki ilişki değerlendirilerek hastalığın olası patofizyolojisindeki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Bipolar Bozukluk ve Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Katılımcıların %58,3'ünü kadınlar ve %41,7'ini erkekler oluşturmaktadır. Bipolar bozukluk kadınlar ve erkeklerde benzer yaygınlığa sahip olmasına rağmen, genellikle kadınların erkeklere göre daha çok yardım arayışı içinde olmaları nedeniyle bu farkın oluştuğu düşünülebilir. Kalkan ve Odacı'nın çalışmalarında, kadınların ruhsal bir zorlanmaları olduklarında yardım arayışına daha olumlu baktıkları saptanmıştır [133]. Bunun yanı sıra literatürde cinsiyet dağılımını değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Türkiye'de Yazıcı ve ark. yaptığı bir çalışmada bipolar bozukluğun %63 oranında kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır [134]. Benzer şekilde Kennedy ve ark. yaptığı bir çalışmada erkeklerde görülme sıklığının daha fazla olduğu 16 ile 25 yaş aralığının aksine, erişkinlerde bipolar bozukluk sıklığı kadınlarda daha yüksek olarak saptanmıştır [45]. Çalışmamız bu iki açıdan birlikte değerlendirildiğinde cinsiyet dağılım verilerinin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kontrol grubunun eğitim düzeyi hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda büyük şehirlerde bipolar bozukluk

tanılı hastaların eğitim yılının ortalamasının yüksek olduğu (10 yılın üzeri), orta ve küçük ölçekli şehirlerde ise olguların yarıya yakınının 5 yıl ve altı eğitim süresine sahip olduğu gösterilmiştir [135, 136]. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak, hasta gruplarında öğrenim gördükleri süre ortalaması 10 yılın üzerinde bulunmuş olup, bu durum çalışmanın gerçekleştirildiği Ankara'nın ülkemizin büyük şehirlerinden biri olması, şehrin yüksek eğitim olanaklarına sahip olması ile açıklanabilir. Kontrol grubu olarak hastanede çalışan sağlık çalışanları ve yakınlarının seçilmiş olması, kontrol grubunun hasta grubuna kıyasla eğitim seviyelerinin yüksek olmasının sebebi olabilir. Grupların çalışma durumları karşılaştırıldığında, hasta grubunda çalışmayan sayısının (%50) kontrol grubunda ise çalışan sayısının (%80.5) yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde BB'de işsizlik oranlarının yüksek olduğunu bildirilmiştir [137]. McIntyre ve arkadaşlarının (2009) yaptığı bir çalışmada, BB'si olan bireylerin üçte birinin çalışabildikleri bildirilmiştir [138]. Yine benzer şekilde Akkaya ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada ise BB'si olan bireylerin %68,4'ünün işsiz olduğu bildirilmiştir [139]. Çalışma durumlarına bakıldığında bipolar bozuklukta ortaya çıkan manik ve depresif epizodların, olası ilaç yan etkilerinin ve epizodlar arası dönemde bulunan rezidü belirtilerin hastaları çalışma hayatından uzak tutmuş olabileceği düşünülmüştür. Kontrol grubunun eğitim seviyesinin yüksek olmasıyla ilişkili açıklanan örneklem seçimi, çalışma oranlarının da bu grupta hastalara kıyasla yüksek olmasının sebebi olabilir.

Diğer sosyodemografik değişkenlere bakıldığında medeni durum ve yaşam şekillerinin gruplar arasında homojen bir şekilde dağıldığı görülmüştür.

Gruplar arasında bağımlılık yapıcı madde kullanımı karşılaştırıldığında, sigara ve uyarıcı madde kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bipolar bozukluk hastalarındaki artmış sigara tüketimi ve uyarıcı madde kullanımı beklenen bir bulgu olup, özellikle manik epizod sırasında haz veren uğraşılarda artış görüldüğü bilinmektedir [140]. Çalışmamızda da bunu destekler şekilde hastaların kontrol grubuna kıyasla sigara ve uyarıcı madde kullanımının yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışma Grubunun Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Gruplara ait klinik bulgular incelendiğinde sağlıklı kontrol ve hasta grubunda ek tıbbi hastalık (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertiroidi, hipotiroidi, obezite, metabolik sendrom) varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bipolar bozuklukta, sıklıkla obezite, diabetes mellitus, hipotiroidi gibi ek tıbbi hastalıkların eşlik ettiği bilinmektedir [56]. Bipolar bozuklukta sıklıkla kullanılan ikinci kuşak antipsikotiklerin metabolik ve endokrin bozukluklara, lityumun ise hipotiroidi ve buna bağlı kilo artışına sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [141]. Çalışmamızda hastaların yalnız %11,1’inde eşlik eden komorbidite vardır. Bu durumun sebebi hastaların %22,2’ sinin ilk epizod olması ve bu nedenle ilaca bağlı yan etkilerin henüz gelişmemesi olabilir. Ayrıca hastaların yaş ortalamasının düşük olmasının da komorbidite sıklığının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde bipolar bozukluk tanısı olan bireylerin birinci derece akrabalarında BB görülme oranının yaklaşık olarak %10 civarında olduğu bilinmektedir [142]. Buna karşın bizim çalışmamızda ailede psikiyatrik hastalık varlığı yönünden hasta grubu sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda intihar girişimi oranı %11.9 olarak bulunmuştur. Dünya genelinde yapılan çeşitli çalışmalarda intihar istatistikleri incelendiğinde, en sık rastlanan psikiyatrik hastalık tanılarının; duygudurum bozuklukları, şizofreni ve madde kötüye kullanımı olduğu görülmüştür [143]. Bunun yanı sıra bipolar bozukluğun diğer tüm psikiyatrik hastalıklara kıyasla en yüksek intihar riskine sahip olduğu bilinmektedir. BB tanısı olan bireylerin yaklaşık üçte biri ile yarısı yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu ve yaklaşık % 15-20’si intihar nedeniyle öldüğü bildirilmiştir [144]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, BB’de intihar girişim sıklığı %7.5 ile %70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [136]. Bu açıdan bakıldığında herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayan kontrol grubuna kıyasla hastalarda intihar girişim oranlarının yüksek olması beklenen bir durumdur.

Çalışma grubumuzun ortalama hastalık süresi 9.52 ± 10.99 yıl ve hastanede ortalama yatış sayısı 3.11 ± 2.95 olarak bulunmuştur. Özen ve arkadaşlarının (2019)

Bipolar bozukluk manik dönemde ortalama hastaneye yatış sayısı 4.89 ± 1.54 , ortalama hastalık süresi ise 14.14 ± 5.02 yıl olarak bulunmuştur [145]. Bu bulgular bizim çalışmamızın verileriyle uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların geçmiş epizod sayılarına bakıldığında, geçirilmiş ortalama manik epizod sayısı $3,66 \pm 3,32$ ve depresif epizod sayısı $1,00 \pm 1,89$ olarak bulunmuştur. Akkaya ve arkadaşlarının (2012) Türkiye’de 53 merkezde 584 BB tanılı hasta ile yaptıkları geniş çaplı bir araştırmada, geçirilmiş ortalama mani sayısı $3,4 \pm 2,9$ ve depresif epizod sayısı $2,3 \pm 1,8$ bulunmuştur [139]. Sanchez-Moreno ve arkadaşlarının (2018) İspanya’da 239 BB tanılı hastayla yaptığı çok merkezli çalışmada geçirilmiş ortalama manik epizod sayısı $3 \pm 3,6$ ve depresif epizod sayısı $4,9 \pm 5,9$ saptanmıştır [146]. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların manik epizod sayı ortalamaları önceki çalışma sonuçları ile uyumluluk gösterse de, depresif epizod sayılarının görece düşük olması, hastaların depresif dönemlerinde hastane başvurularının daha az olması veya tanı konulamamış olması ile ilişkili olabilir.

Manik epizod ve remisyon döneminde CRP düzeylerinin değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk patogeneğinde yüksek CRP düzeylerinin nedeni belirsizliğini hala korumaktadır. CRP'nin proinflamatuvar etkileri olduğu ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin yüksek CRP düzeylerinde arttığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir [147]. Bu nedenle, hastalık gelişiminde kronik yüksek seyreden CRP seviyeleri kan-beyin bariyer işlevlerini etkileyebilir ve SSS’de nöroinflamasyona neden olabilir.

Periferde ve SSS’de kronik inflamatuvar süreçlerin bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol oynadıklarına dair çalışmalar ve kanıtlar da giderek artmaktadır. SSS’de mikrogliaların aktivasyonu, dolaşımdaki immün hücrelerin aktivasyonunu sağlamakta ve sistemik inflamasyonla santral inflamasyonun birbirleriyle ilişki içinde olduğunu düşündürmektedir [148]. SSS’nin sistemik inflamasyonla da etkilenmesi, bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda otoimmün-inflamatuvar hastalık sıklığının artmış olmasını açıklar niteliktedir. Bipolar bozukluk inflamasyonla iç içe geçmiş ve kronik gidişatlı bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Hastalığın her döneminde sistemik inflamasyon artışını işaret eden CRP gibi artmış

akut faz reaktanlarını gösteren çalışmalar mevcuttur [99, 149]. Benzer şekilde literatürde CRP seviyelerinde artışın bipolar bozuklukla ilişkilendirildiği çalışmaların olduğu bilinmektedir [150, 151]. Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla hastalarda CRP düzeylerinin yüksek olması hastalığın etyopatogenezinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Ancak akut hastalık dönemi ve remisyon dönemi arasında CRP düzeyleri açısından bir farklılık olmaması bu durumun daha çok kronik hastalık süreci ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Hastalığın dönemsel özellikleri ile CRP düzeyleri arasında ilişki olmadığını belirten Uyanık ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; manik epizodda olan bipolar bozukluk tanılı hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre tedavi öncesi CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, tedavi sonrasında ise azaldığı bildirilmiştir [152]. Çalışmamızda takip sürelerinin uzun olmaması; hastaların manik epizod ve remisyon döneminde CRP düzeyleri arasında düşüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamasının sebebi olabilir. Daha uzun remisyon sürelerinde CRP düzeylerinin değişiminin incelenmesi hastalığın döngüsel özelliği ile CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Bipolar Bozukluk ve Galektin-1/ Galektin-3 İlişkisinin Değerlendirilmesi

Bipolar bozukluk patogenezinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir, ancak çeşitli beyin görüntüleme, genetik tetkikler ve kan serumlarının analizleri dahil olmak üzere birçok farklı yöntemle bu konuda ipuçları sağlanmaya çalışılmıştır. Bu araştırmaların bir sonucu, inflamatuvar sistemdeki değişikliklerin bipolar bozukluk patofizyolojisine katkıda bulunan potansiyel bir faktör olduğu hipotezini destekler niteliktedir. Günümüze kadar süregelen çalışmalarda da galektinlerin immun ve inflamatuvar yanıtta önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir. Galektin ailesinin birkaç üyesinin, SSS homeostazının ve nöroinflamasyonun önemli düzenleyicisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [16, 153].

Yakın zamanda yapılan güncel çalışmalarda; kan galektin-1 düzeylerinin nörolojik hastalıklarda değiştiği ve biyolojik stres [115, 154] durumlarında arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda kan beyin bariyeri hasarı, oksidatif stress ve

nöroinflamasyon durumlarında Galektin-1 düzeylerinin arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [17, 115, 155].

Gal-3 indüksiyonu, amiyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı ve iskemik beyin lezyonları gibi çeşitli beyin patolojilerinde bildirilmiştir.

Dong ve ark. akut iskemik atak geçiren 233 hastanın fonksiyonel işlevlerini bir yıl takip etmiş ve daha yüksek Gal-3 serum seviyelerinin daha düşük hastalık şiddeti ve daha iyi fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [156].

Wang ve ark. ise Alzheimer hastalığı olan hastalar, bilişsel bozukluğu olanlar ve sağlıklı kontroller üzerinde yapılan bir çalışmada, Alzheimer hastalığı olan hastalarda Gal-3 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu, Gal-3 seviyeleri ile Mini-Mental Test muayene skorları arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir [157].

Kajitani ve ark. yaptığı çalışmada şizofreni hastalarının Gal-1 seviyelerinin sağlıklı kontrollerinkine eşit olduğunu, Gal-3 seviyelerinin ise yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca serum gal-3 seviyelerinin pozitif semptom skorları ile pozitif korelasyon ve negatif semptom skorları ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır [20].

Kılıç ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere göre Galektin-3 seviyelerinin daha düşük olduğunu ve diğer çalışmaların aksine negatif semptom skorlarıyla gal-3 seviyeleri arasında da pozitif bir korelasyon olduğunu gözlemlemiştir. Diğer çalışmaların aksine düşük Gal-3 seviyelerinin nörodejenerasyona ya da hasta grubunun daha kronisite kazanmamış grup olmasına bağlı olduğu düşünülebilir [21].

Yüksel ve ark. yaptığı çalışmada ise şizofreni hastaları, şizofreni hastalarının sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubunun serum Gal-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark olduğunu gözlemlemiş ve şizofreni hastalarının etkilenmemiş kardeşlerinde Gal-1 ve Gal-3 düzeyleri hem hastaların kendilerine hem de sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Etkilenmemiş kardeşlerde hem gal-1 hem de Gal-3 konsantrasyonlarının yüksek olarak saptanması, Gal-1 ve Gal-3'ün inflamasyona karşı koruyucu bir ajan olarak hareket ediyor olabileceğini düşündürmüştür [22].

Borovcanin ve ark. Galektin-3 düzeylerinin, sağlıklı kontrollerde ölçülenlere göre, ilk epizod psikoz ve şizofrenide relapsda daha düşük; fakat remisyondaki şizofrenide daha yüksek olduğunu gösterdiler [158].

Tüm bu nöropsikiyatrik hastalıklarda Gal-1 ve Gal-3 ile ilişkili birbirinden farklı sonuçlar bulunmuş olsa da, büyük çoğunluğunda Gal-1 ve Gal-3'ün artan nöroinflamasyon yanıtına karşı nöroprotektif bir rol oynadığı düşünülmüştür. Gal-1 için bu rol çalışmamız verileriyle de desteklenmiş ve hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla Gal-1 seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Bu veriler ışığında bizim hasta grubumuzda da hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek Gal-1 ve Gal-3 seviyeleri beklenir ve bizim çalışmamızda Gal-1 değerlerinin yüksek olarak saptanması literatür bilgileriyle uyumludur. Gal-3 artan inflamatuvar yanıtı daha geç bir yanıt oluşturuyorsa hastalığın akut dönem etkileri geriledikten sonra Gal-3'ün serum düzeylerinin artması beklenir [158] . Çalışmamızda remisyon döneminde akut hastalık dönemine kıyasla Gal-3'ün yüksek bulunması, şizofrenide olduğu gibi Gal-3'ün inflamasyona verilen adaptif geç yanıtlarda rol alabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmamızda hasta grubunda yaş, hastalık süresi, yatışa kadar geçen süre, manik epizotların sayısı, hastaneye yatış sayısı, YMDÖ ve HAM-D skorları ve CRP düzeyleri ile Galektin-1 ve Galektin-3 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir; fakat hasta grubunda yatış sırasındaki Galektin-3 ölçümleri ile depresif epizotların sayısı arasında orta büyüklükte pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde şizofreni hastalarında Gal-1 ve Gal-3 değerlerinin klinik parametrelerle ilişkisinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma olup, veriler farklılık göstermektedir. Gal-1 ve Gal-3'ün psikiyatrik hastalıklarda hastalığın seyri, bipolar bozukluk tanılı hastalarda ise epizodların türü ile ilişkisinin değerlendirilebilmesi için farklı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Şu anki bilgimizle çalışmamız, literatürde bipolar bozukluk tanılı hastalarda Gal-1 ve Gal-3 düzeylerinin hastalığın akut dönemi ve remisyon döneminde sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı ilk araştırmadır. Bu çalışmanın bulgularının, bipolar bozukluk etyopatogenezinde nöroinflamasyon ile ilişkili iki biyobelirteç adayı olan

Gal-1 ve Gal-3 düzeyleri hakkında yapılacak diğ er çalışmalara önemli bir katkı sağlayacağı d ş  n lmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gal-1 ve Gal-3'ün bipolar bozukluktaki rolü önemli bir araştırma konusudur. Bu çalışmada;

1) Hasta grubunun atak dönemindeki Galektin-1 düzeyleri ile kontrol grubunun Galektin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup hasta grubunun atak dönemindeki Gal-1 düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak saptanmıştır.

2) Hasta grubunun atak dönemindeki Galektin-3 düzeyleri ile kontrol grubunun Galektin-3 düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın, remisyon döneminde ölçülen Gal-3 değerlerinin, atak döneminde ölçülen Gal-3 değerlerine göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

3) Galektin-1 değerleri ile klinik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememişken, galektin-3 ölçümleri ile depresif epizotların sayısı arasında orta büyüklükte pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Bu veriler ışığında yüksek galektin seviyeleri nöroinflamatuvar sürece karşı koruyucu bir role sahip olabilir. Mevcut veriler sınırlı olmakla beraber, Gal-1 ve Gal-3 seviyelerinin hastalığın seyrinin öngörülmesi amacıyla kullanılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Daha ileri çalışmalardan sonra, Gal-1 ve Gal-3; bipolar bozukluğun seyri ile ilgili biyobelirteçler olabilir.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar da vardı. Bunlar: örneklem büyüklüğünün görece küçük olması sebebiyle bulgular geniş bir topluluğa genellenemez, antipsikotiklerin inflamatuvar belirteçler üzerindeki olası etkileri dışlanamaz, çalışmamıza remisyon grubu olarak hastalık döneminin 3. haftasındaki hastalar alındı, tam remisyon dönemine ulaşılması ve epizotlara göre kan düzeyi değişimin daha net ortaya konulabilmesi için daha uzun süre izlem gerekliliği gözardı edilemez ve yaşam tarzı, egzersiz, beslenme değişiklikleri, sigara kullanımı gibi faktörler serum Gal-1 ve Gal-3 konsantrasyonlarını etkileyebilir. Bu nedenle daha büyük örneklemde, benzer yaşam standartlarına ve benzer ilaç kullanım özelliklerine sahip hasta popülasyonunda daha uzun süreli izlemin yapıldığı çalışmaların yapılması önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Zarate, C.A. and H.K. Manji, *Bipolar depression: molecular neurobiology, clinical diagnosis, and pharmacotherapy*. 2009: Springer.
2. Rihmer, Z., X. Gonda, and P. Döme, *The assessment and management of suicide risk in bipolar disorder*. 2017.
3. Yeloğlu, Ç.H., *Önemli bir ruh sağlığı sorunu: Bipolar Bozukluk*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2017. **8**(30): p. 41-54.
4. Sklar, P., et al., *Whole-genome association study of bipolar disorder*. Molecular psychiatry, 2008. **13**(6): p. 558-569.
5. Kupfer, D.J., *The increasing medical burden in bipolar disorder*. Jama, 2005. **293**(20): p. 2528-2530.
6. Gubert, C., et al., *Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects*. Journal of psychiatric research, 2013. **47**(10): p. 1396-1402.
7. do Prado, C.H., et al., *Reduced regulatory T cells are associated with higher levels of Th1/TH17 cytokines and activated MAPK in type I bipolar disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2013. **38**(5): p. 667-676.
8. Tsai, S.-Y., et al., *Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2012. **136**(1-2): p. 110-116.
9. Goldstein, B.I., et al., *Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature*. The Journal of clinical psychiatry, 2009. **70**(8): p. 1078-1090.
10. Mendez-Huergo, S.P., et al., *Clinical relevance of Galectin-1 and Galectin-3 in rheumatoid arthritis patients: differential regulation and correlation with disease activity*. Frontiers in immunology, 2019. **9**: p. 3057.
11. Elola, M., et al., *Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival*. Cellular and Molecular Life Sciences, 2007. **64**(13): p. 1679-1700.
12. Cerliani, J.P., et al., *Translating the 'sugar code' into immune and vascular signaling programs*. Trends in biochemical sciences, 2017. **42**(4): p. 255-273.
13. Cedeno-Laurent, F. and C.J. Dimitroff, *Galectin-1 research in T cell immunity: past, present and future*. Clinical immunology, 2012. **142**(2): p. 107-116.
14. Kaltner, H., et al., *Galectin-1 and galectin-3 in fetal development of bovine respiratory and digestive tracts*. Cell and tissue research, 2002. **307**(1): p. 35-46.
15. Jeon, S.-B., et al., *Galectin-3 exerts cytokine-like regulatory actions through the JAK-STAT pathway*. The Journal of Immunology, 2010. **185**(11): p. 7037-7046.
16. Starossom, S.C., et al., *Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration*. Immunity, 2012. **37**(2): p. 249-263.
17. Parikh, N.U., et al., *Galectin-1 suppresses methamphetamine induced neuroinflammation in human brain microvascular endothelial cells: Neuroprotective role in maintaining blood brain barrier integrity*. Brain research, 2015. **1624**: p. 175-187.
18. Egnaczyk, G.F., et al., *Proteomic analysis of the reactive phenotype of astrocytes following endothelin-1 exposure*. Proteomics, 2003. **3**(5): p. 689-698.
19. Shin, T., *The pleiotropic effects of galectin-3 in neuroinflammation: a review*. Acta histochemica, 2013. **115**(5): p. 407-411.

20. Kajitani, K., K. Yanagimoto, and Y. Nakabeppu, *Serum galectin-3, but not galectin-1, levels are elevated in schizophrenia: implications for the role of inflammation*. Psychopharmacology, 2017. **234**(19): p. 2919-2927.
21. Kiliç, F., et al., *Serum galectin-3 levels are decreased in schizophrenia*. Brazilian Journal of Psychiatry, 2020(AHEAD).
22. Yüksel, R.N., et al., *Galectin-1 and Galectin-3 Levels in Patients with Schizophrenia and their Unaffected Siblings*. Psychiatric Quarterly, 2020. **91**(3).
23. Kessing, L.V., et al., *The Bipolar Illness Onset study: research protocol for the BIO cohort study*. BMJ open, 2017. **7**(6).
24. Berk, M., et al., *Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors*. Neuroscience & biobehavioral reviews, 2011. **35**(3): p. 804-817.
25. Andreazza, A.C., et al., *Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients*. Journal of psychiatric research, 2007. **41**(6): p. 523-529.
26. Vieta, E., et al., *Bipolar disorders*. Nature reviews Disease primers, 2018. **4**(1): p. 1-16.
27. Sachs, G.S., et al., *Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)*. Biological psychiatry, 2003. **53**(11): p. 1028-1042.
28. Khan, O. and N.A. Youssef, *A brief history of polarity in mood and its diagnostic evolution*. Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists, 2018. **30**(1): p. 61-66.
29. Öztürk, M., et al., *Majör depresif bozukluk tanısı ile başvuran hastalarda beden kitle indeksinin depresyon şiddeti, yeme tutumu ve dürtüselliğe ilişkisi*. Anadolu Psikiyatri Derg, 2018. **19**(2): p. 117-125.
30. Sadock, B.J.K., *Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*, in *Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*, A. Bozkurt, Editor. 2016. p. 100-132.
31. Berrios, G. and R. Porter, *A history of clinical psychiatry: the origin and history of psychiatric disorders*, in *Uma história da psiquiatria clínica: a origem e a história dos transtornos psiquiátricos. Vol. 1: Transtornos neuropsiquiátricos*. 2012. p. 406-406.
32. Marneros, A. and J. Angst, *Bipolar disorders: 100 years after manic-depressive insanity*. 2007: Springer Science & Business Media.
33. Angst, J. and A. Marneros, *Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth*. Journal of affective disorders, 2001. **67**(1-3): p. 3-19.
34. Akiskal, H.S., *İki uçlu bozuklukların sınıflandırılması, tanısı ve sınırları*. 2002. p. 25-88.
35. İNEM, A.B., *Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Yakınlarına İlaç Yönetimi Konusunda Verilen Planlı Hemşirelik Eğitiminin Hasta Yakınlarının Yaşam Kalitesine Etkisi*. 2019, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
36. Goodwin, F. and K. Jamison, *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York. 1990.
37. Birliği, A.P., *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). 4. Baskı*. 2007. p. 74-151.
38. Association, A.P., *Association, AP Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington, VA, US. 1995, American Psychiatric Publishing, Inc.
39. Cederlöf, M., *Risks, correlates, and consequences of the extended psychosis phenotype*. 2016: Inst för medicinsk epidemiologi och biostatistik/Dept of Medical
40. Merikangas, K.R., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Archives of general psychiatry, 2007. **64**(5): p. 543-552.

41. Vieta, E., *Managing bipolar disorder in clinical practice*. 2013: Springer Science & Business Media.
42. Bellivier, F., et al., *Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups*. American Journal of Psychiatry, 2003. **160**(5): p. 999-1001.
43. Nivoli, A.M., et al., *Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity*. Journal of affective disorders, 2011. **133**(3): p. 443-449.
44. Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Vol. 2. 2007: Oxford University Press.
45. Kennedy, N., et al., *Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England*. American Journal of Psychiatry, 2005. **162**(2): p. 257-262.
46. Belmaker, R., *Bipolar disorder*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(5): p. 476-486.
47. Ertan, T., *Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi*. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyumu (Eds M Uğur, İ Balcıoğlu, N Kocabaşoğlu), 2008: p. 25-30.
48. Goodwin, R., F. Jacobi, and A. Bittner, *Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. DJ Stein, DJ Kupfer, AF Schatzberg (Ed), Çeviri Editörü T Oral, İstanbul*. 2007, The American Psychiatric Publishing) Sigma Publishing.
49. Birliği, A.P., *DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. 1. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği*, 2014: p. 226-8.
50. Grunze, H., et al., *WFSBP Task Force Treatment. The World Federation of Societies of Biological*. World Journal of Biological Psychiatry, 2013. **14**(3): p. 154-219.
51. Young, A.H. and H. MacPherson, *Detection of bipolar disorder*. The British Journal of Psychiatry, 2011. **199**(1): p. 3-4.
52. Craddock, N. and P. Sklar, *Genetics of bipolar disorder*. The Lancet, 2013. **381**(9878): p. 1654-1662.
53. Tsuang, M.T. and S.V. Faraone, *The genetics of mood disorders*. 1990: Johns Hopkins University Press.
54. Patel, N.C., et al., *Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization*. Bipolar disorders, 2006. **8**(1): p. 91-94.
55. Craddock, N. and I. Jones, *Molecular genetics of bipolar disorder*. The British Journal of Psychiatry, 2001. **178**(S41): p. s128-s133.
56. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2014: Nobel Tıp Kitabevleri.
57. IŞIK.E., *Depresyon ve bipolar bozukluklar*. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, . 2003. p. 5-11.
58. Blackwood, D.H., W.J. Muir, and P.M. Visscher, *Genetic studies of bipolar affective disorder in large families*. The British journal of psychiatry, 2001. **178**(S41): p. s134-s136.
59. Daban, C., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder*. Psychiatric Clinics, 2005. **28**(2): p. 469-480.
60. Cervantes, P., et al., *Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder*. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 2001. **26**(5): p. 411.
61. Zisook, S., et al., *The dexamethasone suppression test and unipolar/bipolar distinctions*. The Journal of clinical psychiatry, 1985.
62. Sapolsky, R.M., *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders*. Archives of general psychiatry, 2000. **57**(10): p. 925-935.

63. Murri, M.B., et al., *The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **63**: p. 327-342.
64. Franco, C., I. Pacchiarotti, and E. Vieta, *Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis*. Actas Esp Psiquiatr, 2010. **38**(4): p. 223-228.
65. Sobczak, S., A. Honig, and W. Riedel, *Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research*. Acta neuropsychiatrica, 2000. **12**(3): p. 69-72.
66. van Enkhuizen, J., et al., *Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features*. Psychopharmacology, 2015. **232**(18): p. 3455-3467.
67. Perry, D.C., et al., *Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis*. Journal of neurosurgery, 2016. **124**(2): p. 511-526.
68. Savitz, J. and W.C. Drevets, *Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2009. **33**(5): p. 699-771.
69. Strakowski, S.M., et al., *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model*. Bipolar disorders, 2012. **14**(4): p. 313-325.
70. Drevets, W., D. Öngür, and J. Price, *Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders*. Molecular psychiatry, 1998. **3**(3): p. 220-226.
71. Kissane, D.W., et al., *Psychological morbidity in the families of patients with cancer*. Psycho-Oncology, 1994. **3**(1): p. 47-56.
72. Chudal, R., et al., *Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland*. Journal of affective disorders, 2014. **155**: p. 75-80.
73. Strakowski, S.M., et al., *Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder*. American Journal of Psychiatry, 2002. **159**(11): p. 1841-1847.
74. Kessler, R.C., et al., *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Archives of general psychiatry, 2005. **62**(6): p. 593-602.
75. Weiss, R.B., et al., *Kindling of life stress in bipolar disorder: comparison of sensitization and autonomy models*. Journal of abnormal psychology, 2015. **124**(1): p. 4.
76. Akiskal, H.S., *The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV*. Journal of clinical psychopharmacology, 1996. **16**(2): p. 4S-14S.
77. Maçkalı, Z. and A. Tosun, *Bipolar bozuklukta bilişsel davranışçı terapi*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2011. **3**(4): p. 571-594.
78. Trede, K., et al., *Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883–1926*. Harvard Review of Psychiatry, 2005. **13**(3): p. 155-178.
79. Turvey, C., et al., *Long-term prognosis of bipolar I disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1999. **99**(2): p. 110-119.
80. Gonda, X., et al., *Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors*. Journal of affective disorders, 2012. **143**(1-3): p. 16-26.
81. Köroğlu, E., *PsikoNöroloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri*. 2004: Hekimler yayın birliği.
82. Association, A.P., *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. 2002: American Psychiatric Pub.

83. Lindström, L., et al., *Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder—a systematic review and meta-analysis*. Journal of affective disorders, 2017. **213**: p. 138-150.
84. Stone, W., H. Basit, and B. Burns, *Pathology, Inflammation*. [Updated 2019 Apr 25]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
85. Dinarello, C.A., *Proinflammatory cytokines*. Chest, 2000. **118**(2): p. 503-508.
86. Brietzke, E., et al., *Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2009. **116**(3): p. 214-217.
87. Organization, W.H., *The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life*. 2002: World Health Organization.
88. Rosenblat, J.D., et al., *Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2014. **53**: p. 23-34.
89. Fries, G.R., et al., *Revisiting inflammation in bipolar disorder*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2019. **177**: p. 12-19.
90. Rosenblat, J.D. and R.S. McIntyre, *Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications*. Brain sciences, 2017. **7**(11): p. 144.
91. Sayana, P., et al., *A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients*. Journal of psychiatric research, 2017. **92**: p. 160-182.
92. Kalelioğlu, T., A. Genç, and N. Karamustafahoğlu, *İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon*. Journal of Mood Disorders, 2017. **7**(1).
93. Bai, Y.-M., et al., *Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2014. **166**: p. 187-192.
94. Nehring, S.M., et al., *C Reactive Protein*, in *StatPearls [Internet]*. 2020, StatPearls Publishing.
95. Şişman, A.R., et al., *C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler*. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2007. **5**(1): p. 33-41.
96. Chung, K.-H., et al., *The link between high-sensitivity C-reactive protein and orbitofrontal cortex in euthymic bipolar disorder*. Neuropsychobiology, 2013. **68**(3): p. 168-173.
97. Delves, P.J. and I.M. Roitt, *The immune system*. New England journal of medicine, 2000. **343**(1): p. 37-49.
98. Windgassen, E.B., et al., *C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians*. Postgraduate medicine, 2011. **123**(1): p. 114-119.
99. Cunha, A.n.B., et al., *Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2008. **258**(5): p. 300-304.
100. De Berardis, D., et al., *Evaluation of C-reactive protein and total serum cholesterol in adult patients with bipolar disorder*. International journal of immunopathology and pharmacology, 2008. **21**(2): p. 319-324.
101. Dickerson, F., et al., *Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2013. **150**(2): p. 456-459.
102. Cooper, D.N. and S.H. Barondes, *God must love galectins; he made so many of them*. Glycobiology, 1999. **9**(10): p. 979-984.
103. Barondes, S.H., et al., *Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins*. Cell, 1994. **76**(4): p. 597-8.

104. Liu, F.-T. and G.A. Rabinovich, *Galectins as modulators of tumour progression*. Nature Reviews Cancer, 2005. **5**(1): p. 29-41.
105. He, J. and L.G. Baum, *Galectin interactions with extracellular matrix and effects on cellular function*. Methods in enzymology, 2006. **417**: p. 247-256.
106. Rabinovich, G.A., et al., *Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response?* Trends in immunology, 2002. **23**(6): p. 313-320.
107. Liu, Z., et al., *Animal lectins: potential antitumor therapeutic targets in apoptosis*. Applied biochemistry and biotechnology, 2012. **168**(3): p. 629-637.
108. Advedissian, T., et al., *E-cadherin dynamics is regulated by galectin-7 at epithelial cell surface*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 1-14.
109. Liao, D.-I., et al., *Structure of S-lectin, a developmentally regulated vertebrate beta-galactoside-binding protein*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1994. **91**(4): p. 1428-1432.
110. Barondes, S.H., et al., *Structure and function of a large family of animal lectins*. The Journal of biological chemistry (Print), 1994. **269**(33): p. 20807-20810.
111. Bhat, R., et al., *A regulatory network of two galectins mediates the earliest steps of avian limb skeletal morphogenesis*. BMC developmental biology, 2011. **11**(1): p. 1-20.
112. Camby, I., et al., *Galectin-1: a small protein with major functions*. Glycobiology, 2006. **16**(11): p. 137R-157R.
113. McGraw, J., et al., *Regulation of neuronal and glial galectin-1 expression by peripheral and central axotomy of rat primary afferent neurons*. Experimental neurology, 2005. **195**(1): p. 103-114.
114. Wada, M., et al., *Decreased galectin-1 immunoreactivity of the skin in amyotrophic lateral sclerosis*. Journal of the neurological sciences, 2003. **208**(1-2): p. 67-70.
115. Aalinkeel, R., et al., *Galectin-1 reduces neuroinflammation via modulation of nitric oxide-arginase signaling in HIV-1 transfected microglia: a gold nanoparticle-galectin-1 "nanoplex" a possible neurotherapeutic?* Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2017. **12**(1): p. 133-151.
116. Seetharaman, J., et al., *X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution*. Journal of Biological Chemistry, 1998. **273**(21): p. 13047-13052.
117. Oakley, M.S., et al., *Pathogenic roles of CD14, galectin-3, and OX40 during experimental cerebral malaria in mice*. PLoS One, 2009. **4**(8): p. e6793.
118. Blanchard, H., et al., *Galectin-3 inhibitors: a patent review (2008–present)*. Expert opinion on therapeutic patents, 2014. **24**(10): p. 1053-1065.
119. Rabinovich, G.A., et al., *An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer*. Scandinavian journal of immunology, 2007. **66**(2-3): p. 143-158.
120. Liu, F.-T., *Regulatory roles of galectins in the immune response*. International archives of allergy and immunology, 2005. **136**(4): p. 385-400.
121. Dumić, J., S. Dabelić, and M. Flögel, *Galectin-3: an open-ended story*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2006. **1760**(4): p. 616-635.
122. Bernardes, E.S., et al., *Toxoplasma gondii infection reveals a novel regulatory role for galectin-3 in the interface of innate and adaptive immunity*. The American journal of pathology, 2006. **168**(6): p. 1910-1920.
123. Colnot, C., et al., *Maintenance of granulocyte numbers during acute peritonitis is defective in galectin-3-null mutant mice*. Immunology, 1998. **94**(3): p. 290-296.

124. Hsu, D.K., et al., *Targeted disruption of the galectin-3 gene results in attenuated peritoneal inflammatory responses*. The American journal of pathology, 2000. **156**(3): p. 1073-1083.
125. Burguillos, M.A., et al., *Microglia-secreted galectin-3 acts as a toll-like receptor 4 ligand and contributes to microglial activation*. Cell reports, 2015. **10**(9): p. 1626-1638.
126. Venkatraman, A., et al., *Galectin-3: an emerging biomarker in stroke and cerebrovascular diseases*. European journal of neurology, 2018. **25**(2): p. 238-246.
127. Yip, P.K., et al., *Galectin-3 released in response to traumatic brain injury acts as an alarmin orchestrating brain immune response and promoting neurodegeneration*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 1-13.
128. ELBİR, M., et al., *DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması*. Turk Psikiyatri Dergisi, 2019. **30**(1).
129. Karadağ, F., et al., *Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2001. **13**(2): p. 107-14.
130. Hamilton, M., *The Hamilton Depression Scale—accelerator or break on antidepressant drug discovery*. Psychiatry, 1960. **23**: p. 56-62.
131. KILINÇ, S. and F. Torun, *Türkiye’de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri*. 2011.
132. Rosenblat, J. and R. McIntyre, *Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction?* Acta Psychiatrica Scandinavica, 2015. **132**(3): p. 180-191.
133. KALKAN, M. and H. ODACI, *Cinsiyet ve Cinsiyet Rolünün Psikolojik Yardım Almaya İlişkin Tutumlarla İlişkisi*. 2005.
134. Yazici, O., et al., *Unipolar mania: a distinct disorder?* Journal of affective disorders, 2002. **71**(1-3): p. 97-103.
135. Yıldırım, A.S., et al., *Psychopathology and personality patterns in the first-degree relatives of bipolar patients*. Turk Psikiyatri Dergisi, 2005. **16**(4): p. 229.
136. Gültekin, B.K., S. Kesebir, and L. Tamam, *Türkiye’de Bipolar Bozukluk*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2014. **6**(2): p. 199-209.
137. Morgan, V.A., P.B. Mitchell, and A.V. Jablensky, *The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders*. Bipolar disorders, 2005. **7**(4): p. 326-337.
138. McIntyre, R.S., *Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individuals affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey*. Journal of Clinical Psychiatry, 2009. **70**(3): p. 5-11.
139. Akkaya, C., et al., *Türkiye’de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2012. **22**(1): p. 31-42.
140. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013. **21**.
141. Correll, C.U., et al., *Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics*. Bipolar disorders, 2008. **10**(7): p. 788-797.
142. Yüncü, Z., et al., *Anticipation in Bipolar Disorder: A Comparison Between Two Generations*. Turkish Journal of Psychiatry, 2008. **19**(4).
143. Raja, M. and A. Azzoni, *Suicide attempts: differences between unipolar and bipolar patients and among groups with different lethality risk*. Journal of affective disorders, 2004. **82**(3): p. 437-442.

144. Miller, J.N. and D.W. Black, *Bipolar disorder and suicide: a review*. Current psychiatry reports, 2020. **22**(2): p. 1-10.
145. Özen, M.E., et al., *İnflamatuvar biyobelirteçler açısından bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması*. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019. **5**(1): p. 1352-1360.
146. Sanchez-Moreno, J., et al., *Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2018. **138**(2): p. 145-154.
147. Hsuehou, H., et al., *C-reactive protein increases BBB permeability: implications for obesity and neuroinflammation*. Cellular physiology and biochemistry, 2012. **30**(5): p. 1109-1119.
148. Beumer, W., et al., *The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes*. Journal of leukocyte biology, 2012. **92**(5): p. 959-975.
149. O'Brien, S.M., et al., *Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy*. Journal of psychiatric research, 2007. **41**(3-4): p. 326-331.
150. Rao, J.S., et al., *Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients*. Molecular psychiatry, 2010. **15**(4): p. 384-392.
151. Maes, M., et al., *Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs*. Psychiatry research, 1997. **66**(1): p. 1-11.
152. Uyanik, V., et al., *Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment*. Psychiatry research, 2015. **228**(3): p. 386-392.
153. Nonaka, M. and M. Fukuda, *Galectin-1 for neuroprotection?* Immunity, 2012. **37**(2): p. 187-189.
154. Iwamoto, M., et al., *The Galectin-1 level in serum as a novel marker for stress*. Glycoconjugate journal, 2010. **27**(4): p. 419-425.
155. Mari, E.R., et al., *Galectin-1 is essential for the induction of MOG35–55-based intravenous tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis*. European journal of immunology, 2016. **46**(7): p. 1783-1796.
156. Dong, H., et al., *Serum Galectin-3 level, not Galectin-1, is associated with the clinical feature and outcome in patients with acute ischemic stroke*. Oncotarget, 2017. **8**(65): p. 109752.
157. Wang, X., et al., *Elevated galectin-3 levels in the serum of patients with Alzheimer's disease*. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®, 2015. **30**(8): p. 729-732.
158. Borovcanin, M.M., et al., *IL-33/ST2 Pathway and Galectin-3 as a new analytes in pathogenesis and cardiometabolic risk evaluation in psychosis*. Frontiers in psychiatry, 2018. **9**: p. 271.

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Meryem YÜKSEL AYTEKİN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durum: Evli

Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce

Görev Yeri: Ankara Şehir Hastanesi

E-posta adresi:

Telefon:

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi/Aydın(2015)

Mezun olduğu lise: Süleyman Demirel Fen Lisesi/ AfyonKarahisar(2009)

Mezun olduğu ilkokul-ortaokul: Yavuz Selim İlköğretim Okulu/Polatlı-Ankara (2005)

C. ÜNVANLAR

Pratisyen Hekim (2015-2016)

Psikiyatri Asistan Hekimi (2016-...)

D. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar:

-Konya/Akşehir Devlet Hastanesinde pratisyen hekim olarak(2015-2016)

-Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde psikiyatri asistan hekimi olarak (2016-2019)

-Ankara Şehir Hastanesinde psikiyatri asistan hekimi olarak (2019-halen)



EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
Sayı : E.Kurul –E2-20-04 No’lu çalışma	
Ankara Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği Kliniği’nden “Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin-1 ve Serum Galectin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.	
02/12/2020 Doç.Dr.Fuât Emre CANPOLAT 2 Nolu Etik Kurul Başkanı	
Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2Nolu Etik Kurul: B.Özkan Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:772997–772998 K.Çetindağ	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin-1 ve Serum Galectin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Erol GÖKA
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri Kliniği
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-
	DESTEKLEYİCİ	-
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☐
		Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma (Dr. Meryem Yüksel'in tezi)
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doc.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin-1 ve Serum Galectin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-20-04	Tarih: 02/12/2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Enes Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin-1 ve Serum Galectin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Doç.Dr.Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum / Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Metin YEŞİLTEPE	Tıbbi Farmakoloji	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Sağ. Mens.Olm. Üye. M.Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Av. Nuriye Betül BAYRAK	Hukuk	BF Hukuk Bürosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Mühendis Selahattin KAHRİMAN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK 2: Tez Onay Formu

Evrak Tarihi ve Sayısı: 29.01.2021-5314



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Göğüs Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100-5314
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu
Kararları

(Dr. Meryem Zeynep Aygün)

DAĞITIM YERLERİNE

Göğüs Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu 22 Ocak 2021 tarihinde saat 14:30'da Dekan Yardımcısı Prof. Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılım ile toplanmıştır. Toplantıda Dekanlığımıza affiliye olan SUAM'larda Uzmanlık Eğitimi gören 72 Uzmanlık Öğrencisine ait tez incelemeleri değerlendirilerek olup tezleri ilgili ekteki kararlara alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Geçerli rice ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÖLÇELİK
Dekan

Ek Komisyon Kararları

Dağıtım:
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürliğine
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yenerel Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürliğine
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürliğine
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Dr. Sani Ulu Kadın Doğum Çocuk Sağlık ve
Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürliğine
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : "B2MF4ARF4" Pin Kodu : 86122
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Tıp Fakültesi, İsmet Mah. 06118
Ordu/Kayseri/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 80
Web: http://sbu.edu.tr
E-posta Adresi: sbu@sbu.edu.tr

Belge Tarih Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-efya>

Bilgi için: Sayı 86281
Ünvan: Eğitim Uzmanı
Tel No: 3123046670



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

		Araştırma Merkezi Müdürlüğü	metagenom analizlerinin yapılması	
30	Dr. Hazal Ekin GÜRAN AYTUĞ	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Meme kanseri cerrahisinde kullanılan analjezi yöntemlerinin vascular endotenyal growth factor(VEGF) ve sistemik immun infamulatuvar indekse etkisinin değerlendirilmesi.	Kabul Edildi
31	Dr. Gamze KARATARLA FİLİZ	Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Ankara'da bir aile sağlığı merkezine başvuran 30-70 yaş arası kadınların kanser taramalarına yönelik tutum ve davranışları	Kabul Edilmedi: Hakemler eğitici vasfında olmalı.
32	Dr. Mustafa Cem ŞEYHOĞLU	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Belirtilen araştırma başlığı, açık ve uygundur.	Kabul Edildi
33	Dr. Ethem TOPTAŞ	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Hematopoetik kökenli primer kemik malign tümörleri cerrahi sonuçları ve klinik değerlendirilmesi	Kabul Edildi
34	Dr. Emek Mert DUMAN	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Tümör protezi uygulanan hastalarda traneksamik asitin etkisi ile ilgili olan bu tez çalışmasında belirtilen araştırma başlığı açık ve uygundur.	Kabul Edildi
35	Dr. Ayla Ece ÇELİKTEN	Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	"Koroner Arter bBypass greft operasyonu yapılan hastalarda venöz endotel koruyucu solüsyonların greft patensi üzerindeki etkilerinin erken dönem ve 1.yıl takiplerinde ekokardiyografik, anjiografik ve labaratuvar parametreleri ile değerlendirilmesi bulguların B12,Folat ve Ferittin düzeyleri ile kolerasyonunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi
36	Dr.Meryem Yüksel AYTEKİN	Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin -1	Kabul Edildi

EK 3. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Sağlıklı Gönüllü Grubu) Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin-1 ve Serum Galectin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği
---	--	---

1. Çalışmamızın adı “Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin-1 ve Serum Galectin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi”dir ve bir araştırmadır.
2. Araştırmanın amacı, Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında serum Galectin-1 ve Galectin-3 düzeylerinin hastalık ile ilişkisini değerlendirerek, Bipolar Duygudurum Bozukluğu hastalarının etiyolojisine katkıda bulunmaktır.
3. Galectin-1 ve Galectin-3 immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli bir biyobelirteçtir ve bipolar bozuklukta hastalığın sebeplerinden olabilecek bir mekanizmada rol oynadığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.
4. Araştırmaya 40 hasta, 40 sağlıklı gönüllünün katılması planlanmaktadır ve hastaların tahminen 3 ay süre ile takip edilmesi öngörülmektedir.
5. Araştırmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.
6. Sizden bir tüp kan alınacak, hekim tarafından kendinizle ilgili bilgilerin sorgulandığı bir anket formu doldurulacaktır.
7. Kan vermeniz sırasında gelişebilecek kanama, ciltte morarma gibi her kan verme sırasında görülebilecek risk dışında maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.
8. Araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır, istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.
9. Çalışmanın izleyicileri ve yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilirler, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.
10. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi, kimliğiniz gizli kalacaktır.
11. Bir tüp kan verdikten ve hakkında ilgili anket formu ve ölçekler doldurulduktan sonra araştırmaya katılımınız bitmektedir.
12. Araştırmaya toplam 80 gönüllünün katılımı beklenmektedir.
13. Gönüllülerden alınan kanda serum galectin-1 ve galectin-3 düzeyi bakılacak, gönüllüler iki grup halinde incelenecektir. Alınan kanların değerlendirilmesi hastanemizde yapılacaktır.

Araştırmayla ilgili bilgi almak için iletişim bilgileri:
Dr. Meryem Yüksel Aytekin Tel:
E-Posta:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Gönüllünün adı, soyadı, imzası	Araştırmacı :
Tarih: ____/____/2020	Tarih: ____/____/2020

EK 4. Hasta Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Hasta Grubu) Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin-1 ve Serum Galectin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği
---	---	---

1. Çalışmamızın adı “Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod Hastalarının Akut Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde Serum Galectin-1 ve Serum Galectin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi”dir ve bir araştırmadır.
2. Araştırmanın amacı, Bipolar Duygudurum Bozukluğu Manik Epizod hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında serum Galectin-1 ve Galectin-3 düzeylerinin hastalık ile ilişkisini değerlendirerek, Bipolar Duygudurum Bozukluğu hastalarının etiyolojisine katkıda bulunmaktır.
3. Galectin-1 ve Galectin-3 immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli bir biyobelirteçtir ve bipolar bozuklukta hastalığın sebeplerinden olabilecek bir mekanizmada rol oynadığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.
4. Araştırmaya 40 hasta, 40 sağlıklı gönüllünün katılması planlanmaktadır ve hastaların tahminen 3 ay süre ile takip edilmesi öngörülmektedir.
5. Araştırmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.
6. Araştırmada sizden yatış sırasında ve hastalık belirtilerinin yatıştığı remisyon döneminizde olmak üzere iki defa, bir tüp kan alınacak, kendinizle ilgili bilgilerin sorgulandığı bir anket formu hekim tarafından sadece yatış sırasında doldurulacaktır. Ek olarak hekim tarafından yatış sırasında ve remisyon döneminde olmak üzere iki defa hastalık belirtilerinin hastalığın şiddetlenme ve iyileşme dönemlerinden hangisinde olduğunun anlaşılması için YMRS (Young Mania Rating Scale- Young Mani Değerlendirme Ölçeği) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) isimli ölçekler doldurulacaktır.
7. Kan vermeniz sırasında gelişebilecek kanama, ciltte morarma gibi her kan verme sırasında görülebilecek risk dışında maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.
8. Araştırmaya katılmanız isteğe bağlıdır, istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.
9. Çalışmanın izleyicileri ve yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri

orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilirler, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

10. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi, kimliğiniz gizli kalacaktır.

11. Bir tüp kan verdikten ve hakkında ilgili anket formu ve ölçekler doldurulduktan sonra araştırmaya katılımınız bitmektedir.

12. Araştırmaya toplam 80 gönüllünün katılımı beklenmektedir.

13. Gönüllülerden alınan kanda serum galectin-1 ve galectin-3 kan düzeyi bakılacak, gönüllüler iki grup halinde incelenecektir. Alınan kanların değerlendirilmesi hastanemizde yapılacaktır.

Araştırmayla ilgili bilgi almak için iletişim bilgiler:

Dr. Meryem Yüksel Aytekin Tel:

E-Posta:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Gönüllünün adı, soyadı, imzası	Araştırmacı :Dr.
Tarih: __/__/2020	Tarih: __/__/2020

EK 5. Sağlıklı Gönüllüler İçin Sosyodemografik Veri Formu

**Ankara Şehir Hastanesi
Sosyodemografik Veri Formu- Sağlıklı Gönüllüler İçin**

1. Adı-Soyadı:

Dr :

.....

2. Cinsiyet: 1. Kadın

2. Erkek

3. Yaş:

4. Doğum Yeri:

5. Medeni Durum: 1. Evli
Dul

2. Bekar

3. Boşanmış

4.

6. Eğitim Durumu (yıl) :

7. Çalışma durumu: 1. Çalışıyor (belirtiniz :) 2.
Çalışmıyor

8. Yaşam şekli: 1. Yalnız 2. Ailesi ile birlikte 3. Arkadaş ile birlikte 4.
Diğer

9. Sigara kullanımı: 1. Evet (Günde paket / yıldır) 2. Hayır

10. Alkol kullanımı: 1. Evet 2. Hayır

Evet ise sıklık : 1. Haftada birden fazla 2. Haftada bir kez 3. Ayda bir kez 4.
Daha nadir

11. Madde kullanımı: 1. Evet 2. Hayır

Evet ise sıklık : 1. Haftada birden fazla

2. Haftada bir kez

3. Ayda bir kez

4. Hayatında bir/birkaç kez

denemiş

kullanılan madde:

12 . Ailede psikiyatrik hastalık durumu: 1. Var (Belirtiniz:)
2. Yok

13. Ek hastalık (Astım, Tansiyon,Şeker, Kolesterol yüksekliği vb.): 1. Evet
2. Hayır

Evet ise belirtiniz :

14. Daha önce intihar girişimi: 1. Evet (sayısı:....., niteliği:.....) 2.
Hayır

15. Ailede intihar girişim öyküsü: 1. Evet 2. Hayır



EK 6. Bipolar Bozukluk Hasta Grubu İçin Sosyodemografik Veri Formu

Ankara Şehir Hastanesi Sosyodemografik Veri Formu- Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalar İçin

1. Adı-Soyadı: Dr :

2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek

3. Yaş:

4. Doğum Yeri:

5. Medeni Durum: 1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış 4. Dul

6. Eğitim Durumu (yıl) :

7. Çalışma durumu: 1. Çalışıyor (belirtiniz :) 2. Çalışmıyor

8. Yaşam şekli: 1. Yalnız 2. Ailesi ile birlikte 3. Arkadaş ile birlikte 4. Diğer

9. Sigara kullanımı: 1. Evet (Günde paket / yıldır) 2. Hayır

10. Alkol kullanımı: 1. Evet 2. Hayır

Evet ise sıklık : 1. Haftada birden fazla 2. Haftada bir kez 3. Ayda bir kez 4. Daha nadir

11. Madde kullanımı: 1. Evet 2. Hayır

Evet ise sıklık : 1. Haftada birden fazla 2. Haftada bir kez
3. Ayda bir kez 4. Hayatında bir/birkaç kez
denemiş

kullanılan madde:

12 . Ailede psikiyatrik hastalık durumu: 1. Var (Belirtiniz:) 2. Yok

13. Ek hastalık (Astım, Tansiyon,Şeker, Kolesterol yüksekliği vb.): 1. Evet 2. Hayır

Evet ise belirtiniz :

14. Daha önce intihar girişimi: 1. Evet (sayısı:....., niteliği:.....) 2. Hayır

15. Ailede intihar girişim öyküsü: 1. Evet 2. Hayır

16. Hastalık süresi (ay veya yıl olarak):

17. Kaç manik dönem geçirdiği:

18. Kaç depresif dönem geçirdiği:

19. Kaç karma dönem geçirdiği:

20. şimdiye kadar kullandığı ilaçlar:

21. En son tedavisi:

22. Kaç kez hastane yatışının olduğu:

23. Daha önce EKT alıp almadığı: 1) Evet 2) Hayır

Evet ise;

Kaç kez aldığı:

Kaç seans aldığı:

EK 7. Hamilton Depresyon Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

- 1) **Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)**
 - 1- Yok
 - 2- Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor.
 - 3- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
 - 4- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
 - 5- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.
- 2) **Suçluluk duyguları**
 - 1- Yok
 - 2- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
 - 3- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
 - 4- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
 - 5- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
- 3) **İntihar**
 - 1- Yok
 - 2- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
 - 3- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
 - 4- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
 - 5- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)
- 4) **Uykuya dalamamak**
 - 1- Bu konuda zorluk çekmiyor.
 - 2- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
 - 3- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
- 5) **Geceyarısı uyanmak**
 - 1- Herhangi bir sorunu yok.
 - 2- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
 - 3- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)
- 6) **Sabah erken uyanmak**
 - 1- Herhangi bir sorunu yok.
 - 2- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
 - 3- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

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

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 1- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 2- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 4- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 5- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

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

10) Psikik anksiyete

- 1- Herhangi bir sorunu yok.
- 2- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 3- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 4- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 5- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 1- Yok
- 2- Hafif
- 3- Ilımlı
- 4- Şiddetli
- 5- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

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

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

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

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

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

13) Somatik semptomlar- Genel

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

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

- 1- Yok
- 2- Hafif
- 3- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

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

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

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

17) Durumu hakkında görüşü

- 1- Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 2- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 3- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

EK 8. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

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

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

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

4) Uyku

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

5) İritabilite

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

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

8) Düşünce içeriği

0. Normal

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

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

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

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

11) İğr

0. İğrs var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini dşnyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

