



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

BİPOLAR BOZUKLUK VE BORDERLINE KİŞİLİK BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA PROİNFLAMATUVAR SİTOKİNLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cennet OĞUL

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

BİPOLAR BOZUKLUK VE BORDERLİNE KİŞİLİK BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA PROİNFLAMATUVAR SİTOKİNLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cennet OĞUL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülsüm Özge BAYSAL

**“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir.” (Proje No: TTU-2018-3372)**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli tecrübelerini, bilgilerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta danışman hocam Doç. Dr. Gülsüm Özge Baysal olmak üzere değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Mustafa Mehmet Eryılmaz, Dr. Öğr. Üyesi Buket Cinemre, Prof. Dr. Mehmet Murat Kuloğlu, Prof. Dr. Taha Karaman, Dr. Öğr. Üyesi Özmen Metin, Dr. Öğr. Üyesi Burak Kulaksızoğlu, Dr. Öğr. Gör. Ali Erdoğan'a...

Birlikte çalışırken çok şey paylaştığım ve her birinden pek çok şey öğrendiğim bütün çalışma arkadaşlarıma...

Bu çalışmayı tamamlamamda büyük katkıları olan özellikle kliniğimizde görevli hemşire ve diğer yardımcı sağlık çalışanı arkadaşlarıma...

Başta Prof. Dr. S. Halide Akbaş olmak üzere Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına...

Verilerle başa çıkmamda yardımcı olan başta Dr. Öğr. Üyesi K. Hakan Gülkesen olmak üzere Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı ekibine...

Her durumda desteğini esirgemeyen Adli Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına...

Bugüne kadar her zaman yanımda olan ve desteğini en yakınımda hissettiğim annem, babam ve kardeşime...

Yeri geldiğinde hekim olarak, yeri geldiğinde eşim olarak bana her zaman destek olan çalışma arkadaşım, yol arkadaşım, eşim *Musa*'ya...

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	3
2.1.1.Epidemiyoloji	7
2.1.2. Etiyoloji	8
2.1.3. Eştanı	11
2.2.BORDERLİNE KİŞİLİK BOZUKLUĞU	11
2.2.1.Epidemiyoloji	13
2.2.2. Etiyoloji	13
2.2.3. Eştanı	14
2.3.İMMÜN SİSTEM	15
2.3.1 İmmün Sistem ve Santral Sinir Sistemi	15
2.3.2 Sitokinler	15
2.3.3 Sitokinler,Santral Sinir Sistemi ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar	16
2.3.4 Proinflamatuvar Sitokin ve Sitokin Reseptörleri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	56
7. ÖZET	58
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKLAR	60
10.EKLER	75
Ek-1- Sosyodemografik Veri Formu	
Ek-2-Aydınlatılmış Onam Formu	
Ek-3-Young Mani Derecelendirme Ölçeği	
Ek-4-Borderline Kişilik Envanteri	
Ek-5-SCID-I, Ek-6-Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AİŞ: Aile İçi Şiddet

APA: Amerikan Psikiyatri Birliği

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

BB: Bipolar Bozukluk

BKB: Borderline (sınırdaki) Kişilik Bozukluğu

BKE: Borderline Kişilik Envanteri

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

COMT: Katekol-O-metiltransferaz

COX: Siklooksijenaz

DSM-3: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, üçüncü basım

DSM-5: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, beşinci basım

ECA: Epidemiyolojik Alan Çalışması

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmün Sorbent Testi

GABA: Gama-Aminobütirik Asit

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal

HTR2A: 5-Hidroksitriptamin Reseptör 2A

ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflaması

IDO: İndoleamin-2,3-dioksijenaz

IFN-γ: İnterferon Gama

IL: İnterlökin, **IL-1 α** , **IL-1 β** : İnterlökin 1 Alpha, Beta

iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

LPS: Lipopolisakkarid

M.Ö. : Milattan Önce

MAOA, MAOB: Monoamin Oksidaz A, B

MHPG: 3-metoksi-4 hidroksifenilglükol

ng: Nanogram, **pg:** Pikogram **nm:** Nanometre

ml: Mililitre, **L:** Litre

NR3C1: Nükleer Reseptör Alt Ailesi 3 Grup C Üyesi 1

OD: Optik Yoğunluk

PFK: Prefrontal Korteks

sCD: Stearoil-CoA Desatüraz

SCID-I: DSM-4-TR eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu

SCID-II: DSM-3-R eksen-II bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu

SERT: Serotonin Transporter Gen

sIL-2R: Çözünebilir IL-2 Reseptör, **sIL-6R:** Çözünebilir IL-6 Reseptör

SSGÖ: Seçici Serotonin Geri Alım Önleyicileri

SSS: Santral Sinir Sistemi

sTNFR-I, sTNFR-II: Çözünebilir Tümör Nekroz Faktörü Reseptör I,II

T0: Uyarılmamış T hücreleri **Th:** T yardımcı (T helper)

Treg: Düzenleyici T Hücreleri (Regulatory T Cell)

TGF: Transforming Growth Faktör

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-Alpha

TPH2: Triptofan Hidroksilaz 2

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Duygudurum bozukluklarının DSM-4-TR'ye göre yaşam boyu yaygınlığı (Amerikan Psikiyatri Birliği: Washington DC, 2000).....	7
Çizelge 3.1. Kullanılan kitlerin, ölçüm aralığı ve hassasiyet değerleri.....	26
Çizelge 4.1 Yaş ortalamaları açısından grupların karşılaştırılması.....	28
Çizelge 4.2. BB, BKB ve kontrol grubu için sosyodemografik özellikler.....	29
Çizelge 4.3. BB, BKB ve kontrol grubu için aile öyküsü ile ilgili özellikler.....	30
Çizelge 4.4. BB, BKB ve kontrol grubu için aile özellikleri.....	30
Çizelge 4.5. BB, BKB ve kontrol grubu için gelişimsel özellikler.....	32
Çizelge 4.6. BB, BKB ve kontrol grubu için bazı klinik özellikler.....	33
Çizelge 4.7. Borderline Kişilik Envanteri (BKE) puanları karşılaştırılması.....	33
Çizelge 4.8. BB, BKB ve kontrol grubu için sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı.....	34
Çizelge 4.9. BB klinik özelliklerin dağılımı.....	35
Çizelge 4.10. BB ve BKB klinik özellikleri.....	36
Çizelge 4.11. BB, BKB ve kontrol grubu serum sitokin düzeyleri karşılaştırılması.....	38
Çizelge 4.12. BKB sayısal değişkenler ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki.....	41
Çizelge 4.13. BB sayısal değişkenler ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki	

1.GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB), toplumda %1 oranında yaygınlığa sahipken bipolar spektrum bozuklukları da eklendiğinde bu oran %4-7 düzeyine yükselmekte, kadın ve erkekte eşit olarak görülmektedir (1). Bipolar I bozukluğun ortalama başlangıç yaşı 30'dur. Başlangıç yaşı aralığı ise çocukluktan 50 yaşına kadar olarak bildirilmiştir. Seyrek olarak daha geç de olabilir (2). İşlevsellik düzeyinde bozukluklar hastalıkla başlar ve hastalık ilerledikçe artar. Ötimi döneminde de bazı bozukluklar izlenebilir. Bipolar hastaların çoğu, hastalık dönemleri arasında eski işlev düzeylerine dönmekle birlikte, önemli oranda duygudurum dengesizliği göstermekte, insan ilişkilerinde ve mesleki alanlarda güçlükler yaşamaktadır (3).

Borderline kişilik bozukluğu (BKB), bireyin kimlik duygusunda, ilişkilerinde, duygulanımında yaygın ve süregelen bir dengesizliğin belirgin olduğu, sağlam bir kimlik duygusunun gelişmediği, bu kişilerin, mesleki ve toplumsal kimliklerinde derin güvensizlik ve tutarsızlık gösterdiği bir bozukluktur (4). BB ve BKB benzerlikleri ve komorbiditesi oldukça yüksektir (5). BKB olan hastalarda bipolar I bozukluk medyan sıklığı %9, bipolar II sıklığı %11 ve siklotimi ise %22'dir. Bununla birlikte bipolar I bozukluk tanısı olanlarda BKB eşlik etme sıklığı %11'ken bipolar II bozukluğu olanlarda bu oran %16'dır (5, 6). BB ve BKB ayrımını zorlaştıran ortak özelliklerin bulunması BKB'nun bipolar spektrumun bir parçası olabileceğini düşündürmüştür (7).

Santral sinir sistemi (SSS) immünolojik açıdan özel bir bölgedir. Bağışıklık sistemi ve SSS arasındaki etkileşimler, psikiyatrik hastalıklar da dahil olmak üzere hastalıkların gelişmesinde ve vücut dengesinin korunmasında kritik rol oynarlar. Bağışıklık hücreleri ve mikrogliadan köken alan sitokinlerin, SSS üzerinde güçlü etkileri olduğu yönünde veriler gittikçe artmaktadır (8). İnflamatuvar yanıtta değişiklikler depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, kronik yorgunluk sendromu gibi pek çok mental hastalık ve sendromda çalışılmıştır (9). BB ile ilgili çalışmalar göz önüne alındığında farklı sonuçlar bulunmasına karşın genel anlamda manik ve depresif dönemin proinflamatuvar bir süreç olduğu görülmektedir (10-13). Ötimik dönemde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte bazı

sitokinlerin ötimik dönemde bile sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (14, 15). BKB ve immün sistem ilişkisini inceleyen çok fazla çalışma olmamasına karşın eşlik eden depresyonla birlikte bu kişilerde artmış proinflamatuvar sitokinler ve kortizol düzeyi gibi endokrin ve immün sistemde değişiklikler olduğu bulunmuştur (16). BKB olanlar ve kontrol grubu arasında periferik kandaki mononükleer hücrelerde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yolların karşılaştırıldığı bir çalışmada BKB’da iNOS ve COX yolak aktivasyonunun, serum IL-1 β düzeyinin arttığı bulunmuş ve BKB’da inflamatuvar ve oksidan süreçlerin rol oynadığı öne sürülmüştür (17). Bazı çalışmalar nevrofizyolojide artışla ve özdisiplinde azalma ile birlikte IL-6 düzeyinde artış olduğunu göstermiştir (18). BKB gibi impulsif kişilik bozukluklarının stres disregülasyonu ve inflamatuvar süreçlerin modülasyonu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (17, 19, 20). Sitokinler, sinyal yolları ve otoimmün hastalıkların psikiyatrik bozuklukların patofizyolojilerindeki rolleri günümüzün aktif araştırma alanlarıdır (8).

Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalar ve edinilen bilgileri göz önünde bulundurduğumuzda BB ve BKB olanlar arasında proinflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırma yapan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği’ne başvurmuş, DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanı almış BB, BKB tanısı olanlarda ve sağlıklı kontrollerde TNF- α , sTNFR-I, sTNFR-II, IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ , IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler ve reseptörlerin serum düzeylerini karşılaştırmayı planladık. Çalışmamızın her iki patolojinin etyopatogenezini anlama, benzer ve benzer olmayan özelliklerini ayırt etme, yeni tedavi seçeneklerini değerlendirme ve tüm bunları öngörmede bilgiler sağlayacağını, bu bağlamda proinflamatuvar sitokin ve/veya reseptörlerinin biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk, yineleyen manik, hipomanik ve depresif atakların görüldüğü ve kişinin ataklar arası dönemlerde ötimik duyguduruma sahip olduğu, normal işlevsellik düzeyine dönebildiği kronik seyir gösteren bir duygudurum bozukluğudur (21).

Depresyon ve mani kavramları tıbbın kendisi kadar eskidir. Eski günlerden günümüze bu durumları tanımlamak için büyük çabalar gösterilmiştir (22). Hipokrat (M.Ö.460-377) insanın duygu durumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuş, hafifkanlı mizaç, ağırkanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve sinirli mizaç olarak birbirinden farklı dört mizaç (duygudurum) tanımlamıştır (1). Kraepelin 1895'te “manik depresif hastalık” tanımını kullanırken, bu hastalık için depresyon ya da öfori tarzında yoğun emosyonel tonus, daha önceki sağlıklı işlevselliğe geri dönebilme özelliği, hastanın yaşamı boyunca tekrarlayan birçok atak olması şeklinde üç önemli tanı ölçütü ortaya koymuştur (22). Bleuler 1930'larda “afektif bozukluklar” başlığı altında depresif ve manik klinik görünimleri bir araya toplamıştır. 1993-2003 arasında Angst ve Akiskal hastalığın klasik görünimleri dışında karmaşık görünümlerinden de söz etmişlerdir. APA (American Psychiatric Association) DSM-3 (Diagnostic and Statistical Manual Disordes-3-1980) sınıflaması ile birlikte “afektif bozukluklar” tanımı kabul edilirken, DSM-3-R'da (1987) “duygudurum bozuklukları” tanımı tercih edilmiştir. DSM-4 (1994) ve DSM-4-TR (2000) sınıflandırmalarında dört tip BB yer almıştır: Bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk (23). DSM-5'te “Duygudurum Bozuklukları” bölümü kaldırılmış onun yerine “İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar” ve “Depresif Bozukluklar” ismiyle iki ayrı bölümde tanı ölçütleri verilmiştir.

İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar:

- Bipolar I Bozukluk
- Bipolar II Bozukluk
- Siklotimik Bozukluk

- Madde/İlaç ile İndüklenmiş Bipolar ve İlişkili Hastalıklar
- Diğer Tanımlanmış Bipolar Bozukluklar
- Diğer Tanımlanmamış Bipolar Bozukluklar şeklinde gruplanmıştır (24).

DSM-5 manik dönem tanı ölçütleri:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan (iritabl), 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 duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

- (1) benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
- (2) uyku gereksiniminde azalma
- (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
- (4) fikir uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbirini ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
- (5) dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir 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 (24).

DSM-5 hipomanik dönem 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 süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

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

- (1) benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
- (2) uyku gereksiniminde azalma
- (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
- (4) fikir uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
- (5) dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
- (6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon (psikodevinsel kışkırtma)
- (7) kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

F. Bu dönem bir maddenin fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (24).

DSM-5 yeğin (majör) depresyon dönemi tanı ölçütleri:

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

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

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

(3) Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma

(4) Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma

(5) Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama

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

(7) Neredeyse her gün, değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallabilir)

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

(9) Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri, 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 düşmeye neden olur.

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

Bipolar I Bozukluğu

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

B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz (24).

Bipolar II Bozukluğu

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

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu 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, toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur (24).

2.1.1 Epidemiyoloji

BB'ta sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 7,4-30/100.000'dur. A.B.D'deki Epidemiyolojik Alan Çalışması'na (ECA) göre Bipolar I bozukluğun yaşam boyu yaygınlık oranı toplamı %0.8, Bipolar II için bu oran %0.5'tir. Son yıllarda Bipolar I ve II'yi de kapsayan çalışmalar %5'e kadar yükselen yaşam boyu sıklık oranları vermektedir (25). DSM-4-TR'ye göre duygudurum bozukluklarının yaşam boyu yaygınlık oranları Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1: Duygudurum bozukluklarının DSM-4-TR'ye göre yaşam boyu yaygınlığı (Amerikan Psikiyatri Birliği: Washington DC, 2000)

Duygudurum Bozukluğu	Yaşam Boyu Prevelans
Majör depresif bozukluk	Kadın: %10-25; Erkek: %5-12
Distimik bozukluk	%6
Bipolar I bozukluk	%0.4- 1.6
Bipolar II bozukluk	%0.5
Siklotimik bozukluk	%0.8- 1.0

Bipolar I bozukluğun ortalama başlangıç yaşı 30'dur. Başlangıç yaşı aralığı ise çocukluktan 50 yaşına kadar olarak bildirilmiştir. Seyrek olarak daha geç de olabilir (2). BB'un başlangıcı 15-19 yaşları arasında pik yapar. İlk başlangıç yaşıyla ilk hastaneye yatma yaşı arasında 5-10 yıllık bir süre vardır (26).

Bipolar I bozukluk her iki cinsiyette eşit oranda görülürken Bipolar II bozukluk kadınlarda daha fazla görülür. Kadınların erkeklere göre depresif belirtiler geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ve bu farkın, hastalığın etiyolojisindeki biyolojik faktörlerle ilişkisi üzerinde durulmuştur (26). Kadınlarda BB'un erkeklere göre daha

geç başladığı, daha fazla mevsimsel özellik ve hızlı döngülü seyir gösterdiği, tiroid hastalıkları, migren, obezite ve anksiyete bozuklukları ile birlikteliğin fazla olduğu ileri sürülmüştür (27).

BB, dünya genelinde en çok maluliyete neden olan on hastalıktan biri olup (28) Dünya Sağlık Örgütü tarafından 15-44 yaş arasında maluliyete en sık neden olan altıncı hastalık olarak belirtilmiştir (29, 30).

2.1.2 Etiyoloji

Biyolojik ve psikososyal etkenler birbirleri ile etkileşerek duygudurum bozukluklarına neden olurlar. Hastalar dikkatle incelendiğinde, özellikle hastalığın başlangıcında hem çökkünlük hem de mani dönemlerinin ortaya çıkmasında psikososyal etkenlerin payı olduğu görülür. Ancak, zamanla hastalık ilerledikçe duygudurum dönemleri açık psikososyal etken olmaksızın kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir. Manide ve yineleyici çökkünlüklerde biyolojik etkenlerin daha büyük rol oynadığı kabul edilir (25).

Genetik Faktörler

Çeşitli aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları duygudurum bozukluklarının kalıtsal özelliğini göstermektedir (2).

BB'ü olanların birinci derece akrabalarında BB görülme oranı %8,7 iken; unipolar depresyon görülme oranı %14,1 olarak bildirilmiştir (31). Bir çalışmada, BB olan kişilerin çocukları arasında BB görülme riskinin yaklaşık olarak %13 olduğu gösterilmiştir (32). Eğer her iki ebeveynde de BB görülüyorsa, çocuklarında bu hastalığın görülme riski %50-75'e kadar çıkmaktadır (33). BB'ta yapılan ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde eşhastalanma (konkordans) oranı dizigotlara göre daha yüksek olup farklı çalışmalarda %45-75 arasında saptanmıştır (34).

BB ile ilgili çeşitli kromozom yerleşimlerine bağlantı gösteren pek çok çalışma yayınlanmış ancak hastalığın genetiğinde majör etkisi olan bir kromozom yerleşiminden söz etmenin mümkün olmadığı gösterilmiştir (35). 18q, 21q ve 22q kromozom bölgeleri BB ile bağlantısı olduğu konusunda en güçlü kanıtları gösteren bölgelerdir. Ancak son dönemde genetik çalışmaların birincil odağı moleküler genetik yöntemleri kullanarak özgül duyarlılık genlerini tanımlamak olmuştur (2).

Nöroanatomik Faktörler

Hem duygudurum bozukluğu belirtileri hem de biyolojik araştırma bulguları duygudurum bozukluklarında beyin patolojisi olduğu varsayımını desteklemektedir. Modern duygulanım nörobilimi normal duygudurum düzenlenmesinde dört beyin bölgesinin önemi üzerine odaklanır: prefrontal korteks (PFK), anterior singulat, hipokampus ve amigdala (2). BB tanılı hastalarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları sonrasında subkortikal bölgeler başta olmak üzere beynin belirli bölgelerinde değişiklikler olduğu tespit edilmiştir (36-40).

Biyokimyasal Faktörler

Çok sayıda çalışmada duygudurum bozukluğu olan hastalarda biyolojik anormallikler olduğu bildirilmiştir. Önceleri tek nörotransmitter sistemindeki bozukluklara odaklanılırken daha sonra nörodavranışsal sistemler, nöral devreler ve daha karmaşık nöroregülasyon mekanizmalarının incelenmesine doğru bir kayma meydana gelmiştir (2).

Nöradrenerjik sistem: Mani oluşumunda nöradrenerjik aktivasyon ve nöradrenalin metaboliti 3-metoksi-4 hidroksifenilglikol (MHPG)'ün plazmada artışı ile “nöradrenerjik-kolinerjik” sistemler arası denge bozukluğundan (kolinerjik yetersizlik) söz edilmektedir. Yine bipolar hastalarda, unipolar depresyonu olan hastalara göre lokus seruleus pigmente nöronlarında artış olduğu ileri sürülmüştür (24).

Serotonerjik sistem: Serotoninin uygulayıcı işlevler, duyuşsal kapılanma ve sosyal davranışlarımızda önemli rolü vardır. Özellikle impulsivite, agresyon ve suisidal girişimi olan hastalarda beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin düşük olduğundan söz edilmiş ancak çelişkili sonuçlar da bulunmuştur. Yüksek dozlarda serotonin öncülü L-triptofan verilmesi mani benzeri tablo oluşturmaktadır. Ancak triptofan eksikliği ile manik ve depresif epizodlar etkilenmemektedir (23). Yine serotonin yollarıyla ilgili genlerden HTR2A ve TPH2 genlerinin bipolar I oluşumunda önemli rolü olduğundan söz edilmektedir (41).

Nöradrenerjik sistem ile serotonerjik sistem birbiriyle etkileşim halindedir. Serotonin, lokus seruleus üzerinde tonik inhibisyon etkisi olduğu bilinmektedir. Postmortem olarak yapılan bir çalışmada özkıyım ile ölen BB hastalarında kontrol

grubuna oranla hem nöradrenalin hem de serotonin düzeyleri düşük bulunmuştur (42).

Dopaminerjik sistem: Dopamin; motivasyonun, konsantrasyonun, amaca yönelik ve karmaşık bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde rol alır (42). Kokain, L-DOPA gibi dopaminerjik aktivatörler maniye tetikleyebilirken, antipsikotik ilaçlar gibi dopamin antagonistleri anti-manik etkinlik gösterir. Manik dönemdeki dopamin artışının dopaminerjik reseptör down-regülasyonuna neden olup depresyonu tetiklemesi de olasıdır (23). Ödül mekanizmasında dopamin transportunun azalmasıyla ilgili olarak BB ve şizofreni hastalarında dopamin artışının olduğu ve bunun da karar verme sürecini olumsuz olarak etkileyebileceği görüşü öne atılmıştır (23, 43).

Diğer nörotransmitter sistemleri: Şizofreni ve BB hastalarında plazma GABA düzeyinde azalma ve GABA'erjik sistemde bozukluklar olduğu bunun da bilişsel bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (44). Yine BB hastalarında GABA/glutamat dengesizliği; tedavide kullanılan lityum, valproat, karbamazepin kullanımının GABA ve glutamat düzeyleri üzerine etkisinin gösterilmesi bu sistemlerin de etiyolojide rol oynayabileceğini göstermektedir (45).

Nöroendokrin sistem Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA), tiroid ve büyüme hormonu eksenleri duygudurum bozuklukları ile ilişkili başlıca nöroendokrin eksenlerdir (2). HPA, strese karşı daha hassas olan beyin bölgelerine ve nöroendokrin sistem üzerine etkileri sonucunda strese yanıtın düzenlenmesinde ana rolü üstlenmektedir (46).

İyon kanalları, hücre içi ikincil mesajcılar: İkincil mesajcılar nöronal membran iyon kanallarının işlevlerini düzenler. Artan kanıtlar özellikle duygudurum dengeleyici ilaçların G proteinleri veya diğer ikincil mesajcılar üzerinden etki ettiğini göstermektedir (2).

İmmün sistem: BB'un merkezi sinir sistemi içinde ve dışında meydana gelen yaygın biyokimyasal değişiklikler ile seyreden sistemik bir hastalık olduğu pek çok kanıt ile gösterilmiştir (47, 48). BB'un nörobiyolojik geçmişine ilişkin güncel hipotezler, hücresel enerji düzenleme, immün sistem ve nörotrofik faktörlerin epigenetik değişikliklerle ifade edilmesindeki kusurlara işaret etmektedir (49-50). İmmün sistem düzensizlikleri, hem *in vitro* çalışmalarda hem de inflamasyonun

periferik göstergeleri ile inflamasyon ilişkili gen değişikliklerinde bildirilmiştir (10, 11, 51-55).

2.1.3 Eştanı

Eştanılara BB'ta sıklıkla rastlanmaktadır. BB'u olanların üçte ikisi en az bir psikiyatrik bozukluk eştanısı alır. Birçoğunda iki veya daha fazla psikopatoloji eşlik etmektedir. Anksiyete bozuklukları yaklaşık %70 oranında bulunurken, obsessif kompulsif bozukluk yaklaşık %20 oranında, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu %9 ve yeme bozuklukları da yaklaşık %9 birlikte görülmektedir (56). Kişilik bozuklukları ise ötimi döneminde değerlendirildiğinde %50'ye yakınında eştanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu eştanılar ile birlikte özkıyım riski, yaşam kalitesi ve işlevsellik açısından prognoz daha da kötüleşmektedir (57). Unipolar depresyonla benzer bir eştanı örüntüsü olmasına karşın BB'a migren, baş ağrısı, astım, hiperlipidemi, hipertansiyon, tiroid hastalıkları ve osteoartrit gibi diğer tıbbi hastalıklar daha sık eşlik etmektedir (58).

2.2.BORDERLINE KİŞİLİK BOZUKLUĞU

Borderline (sınırdaki) kişilik bozukluğu (BKB), bireyin kimlik duygusunda, ilişkilerinde, duygulanımında yaygın ve süregelen bir dengesizliğin belirgin olduğu, sağlam bir kimlik duygusunun gelişmediği, bu kişilerin, mesleki ve toplumsal kimliklerinde derin güvensizlik ve tutarsızlık gösterdiği bir bozukluktur (59). Duygudurum dalgalanmaları yaygındır. Hastalar bir anda tartışmacı, daha sonra depresif olabilir ve sonrasında ise hiçbir şey hissetmediklerini ifade edebilirler. Tam bir psikotik dönemden ziyade, kısa süreli psikotik dönemleri (mikropsikotik dönemler) olabilir. Yaşamlarının sancılı doğası ise tekrarlayıcı kendine zarar verme davranışı şeklinde yansır. Bu gibi hastalar, diğer insanlardan yardım alabilmek, öfkelerini ifade etmek, yoğun duygularına karşı kendilerini duyarsızlaştırmak için bileklerini kesebilirler veya başka türlü kendilerine zarar verici davranışlarda bulunabilirler (60).

Nevroz ve psikoz sınırlarında kalan olguları tanımlamak amacıyla ilk kez 1930'lu yıllarda Stern tarafından 'sınır' kavramı kullanılmıştır (61). BKB şeklinde ise ilk olarak 1978'de tanımlanmış ve ardından 1980'de yayımlanan DSM-3'te bu şekilde yer almış, 10 yıl sonra Uluslararası Hastalık Sınıflamasında (ICD) 'emosyonel olarak durağan olmayan kişilik bozukluğu' adıyla yer alması

sağlanmıştır. Ardından klinik ve araştırma yazını logaritmik olarak artmıştır (62). BKB, DSM-5'te "kişilik bozuklukları" başlığı altında antisosyal kişilik bozukluğu, histriyonik kişilik bozukluğu ve narsistik kişilik bozukluğu ile birlikte "B kümesi kişilik bozuklukları" ndan biri olarak tanımlanmıştır (63).

DSM-5 Borderline kişilik bozukluğu tanı ölçütleri:

Aşağıdakilerden beşi (ya da daha çoğu) ile belirli, erken erişkinlikte başlayan ve değişik bağlamlarda ortaya çıkan, kişilerarası ilişkilerde, benlik algısında ve duygulanımında tutarsızlık ve belirgin dürtüsellik ile giden yaygın bir örüntü:

- (1) Gerçek ya da imgesel bir terk edilmeden kaçınmak için çılgınca çaba gösterme
- (2) Gözünde aşırı büyütme (göklere çıkarma) ve yerin dibine sokma uçları arasında gelip giden, tutarsız ve gergin kişilerarası ilişkiler örüntüsü
- (3) Kimlik karmaşası: belirgin ve sürekli, tutarsız benlik algısı ya da kendilik duygusu
- (4) Kendine kötülüğü dokunabilecek en az iki alanda dürtüsellik (örneğin para harcama, cinsellik, madde kötüye kullanımı, güvensiz araba kullanma, tıknırcasına yeme)
- (5) Yineleyici intiharla ilgili davranışlar, girişimler, göz korkutmalar ya da kendine kıyım davranışı
- (6) Duygudurumda belirgin bir tepkiselliğin olmasına bağlı olarak duygulanımda tutarsızlık (örneğin yoğun dönemsel disfori, kolay kızma ya da genellikle birkaç saat ancak seyrek olarak birkaç günden daha uzun süren bunalı)
- (7) Sürengen bir boşluk duygusu
- (8) Uygunsuz, yoğun bir öfke ya da öfkesini denetlemekte güçlük çekme (örneğin sık sık kızgınlık gösterme, sürekli öfkeli olma, sık sık kavgaya karışma)
- (9) Zorlanmayla ilintili, gelip geçici kuşkucu düşünceler ya da ağır çözülme belirtileri (63).

Mevcut tanı sistemlerimiz, bu tanı gruplarının her biri için çok çeşitli klinik sunumların da kapsanmasına izin veren uzun ölçütler listesiyle karışıklığa yol açmakta ve bu olguları tanımayı zorlaştırmaktadır (62).

2.2.1 Epidemiyoloji

BKB yaygınlığının ortalama popülasyonda %1.6-5.9 arası, birinci basamak sağlık hizmeti verilen kurumlarda %6, ayaktan tedavi yapılan psikiyatri birimlerinde %10, yatarak tedavi alan psikiyatri hastaları arasında %20 oranında olduğu tahmin edilmektedir (64). Toplum temelli çalışmalardan elde edilen bulgulara göre BKB erkek ve kadınlar arasında benzer oranlarda görülürken; klinik deneyimde 3:1 oranında kadınlarda daha sık olduğu bildirilmektedir (65).

2.2.2 Etiyoloji

BKB ile ilgili yıllar boyunca öne sürülen farklı etiyopatolojik teoriler arasında en çok destekleneni BKB'nun, biyolojik temelli duyarlılık ve çocukluk döneminde olumsuz ve travmatik deneyimlerle birlikte özellikle biyolojik ve psikososyal faktörler arasındaki etkileşimin sonucu gelişebileceğini öne süren Linehan'ın (1993) teorisidir (66).

Genetik Faktörler

BKB'nun kalıtılabilirliğinin yüksek olduğu düşünülmesine karşın, bu konuda yapılan çalışmalar oldukça azdır ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. İkiz çalışmalarından elde edilen veriler, ortak bir aile ortamının BKB'da ailevi kümelenmeye çok az katkısı olduğunu göstermektedir (65, 67). Aile öyküsü, tanısal kategoriden çok dürtüsellik, agresyon ve duygulanımda dengesizlik gibi boyutlar açısından daha güçlü olarak etkide bulunmaktadır (68). Son yıllarda ise HTR2A, NR3C1, MAOA, MAOB ve COMT gibi nöropsikiyatrik genlerde metilasyon gibi epigenetik değişikliklerinin BKB patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (69).

Nöroanatomik Faktörler

Nörogörüntüleme çalışmaları, BKB olanlarda dış dünyanın algısal uyarılmasında, hedeflerin ve stratejik karar alma süreçlerinde rol oynayan bilişsel kontrol alanlarında anormallikler olduğunu göstermektedir. Bu alanlar özellikle amigdala, hipokampus, insula, anterior singulat korteks, orbitofrontal, ventrolateral ve dorsolateral prefrontal korteks gibi prefrontal alanları içerir (65).

Psikodinamik Faktörler

BKB ile ilgili görüşlerin birçoğu, nesne ilişkileri ve psikanalitik görüş temsilcileri tarafından dile getirilmiştir. Bu kurama göre, bu bireylerin erken dönemde bakım verenleri ile ilişkileri zayıf veya bozuktur. Buna bağlı olarak kişiler

arası ilişkilerde sorun vardır. Aşırı ve gerçek dışı beklentilerin uygunsuz ve süregelen bir şekilde duygu ve davranışları belirlediği kabul edilmektedir (70).

Biyokimyasal Faktörler

BKB'nun nedeni tam olarak bilinmese de frontal lobda nörobiyolojik fonksiyon bozukluğu, nöropeptid ve nörotransmitter değişikliklerine genetik duyarlılık olduğu ile ilgili kanıtlar öne sürülmektedir (71).

HPA eksen, vücudun strese verdiği tepkiye aracılık eden nöroendokrin sistemlerden birisidir. Bu sistemin ürünü olan kortizol, organizmada periferde ve bazı beyin bölgelerinde (örneğin hipotalamus, anterior hipofiz, medial prefrontal korteks) spesifik reseptörlere bağlanarak metabolizma, büyüme, inflamasyon, kardiyovasküler fonksiyon, biliş ve davranış gibi biyolojik süreçleri etkileyebilmektedir (66, 72, 73). BKB'da özellikle çocukluk çağı travma öyküsü olanlarda yüksek idrar kortizol düzeylerinin görüldüğü, HPA ekseninde rol alan bazı genlerde epigenetik değişikliklerin olduğu bildirilmektedir (74-76).

HPA ekseninde bozukluklara ek olarak, çocukluk çağı travmasının glutamaterjik, serotonerjik, dopaminerjik ve nöradrenerjik iletimi etkilediği öne sürülmekte, bu da BKB'nun nörotransmitter sistemleri arasında etkileşimdeki değişikliklerin sonucu olabileceğini düşündürmektedir (66, 77, 78). Ayrıca çalışmalar endojen opioid sisteminin ve μ -opioid reseptörlerinin emosyon ve stres süreçlerinde, karar verme, ağrı ve nöroendokrin düzenlemede rol oynadığı ve böylece BKB ile ilişkili özellikleri olabileceğini göstermektedir (66, 79). Bu bilgilerle birlikte BKB gibi impulsif kişilik bozukluklarının stres disregülasyonu ve inflamatuvar süreçlerin modülasyonu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (80).

2.2.3 Eştanı

BKB olan bireyler, sıklıkla eşlik eden başka bir ruhsal bozukluğun alevlenmesi nedeniyle tedavi almaktadır. Bu nedenle BKB şüphesi olan bir bireyde çeşitli psikopatolojilerin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Bu kişilerde duygudurum bozuklukları (örneğin majör depresif bozukluk veya bipolar bozukluk), anksiyete, travma ilişkili bozukluklar (örneğin akut stres bozukluğu veya travma sonrası stres bozukluğu), diğer kişilik bozuklukları, somatoform bozukluklar, nörogelişimsel (örneğin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu), uyuşturucu maddeyle ilgili bozukluklar, dissosiyatif ve zarar verici davranışlar da dahil olmak üzere birçok

eştanı görülmektedir (65). BKB'nun ayrıca artrit, gastrointestinal sistem ve özellikle genç erişkinlerde kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi psikiyatri dışı hastalıklarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir (80).

Major depresif bozukluk eştanısı ile BKB ve BB arasındaki ayırıcı tanı oldukça karmaşıktır (65). BKB ile BB arasındaki ilişki ise uzun süreden beri tartışılmaktadır (6). Bu ilişki ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları: 1) BKB, BB'un atipik bir formudur (fenotipik varyant). 2) BB, BKB'nun atipik bir formudur. 3) BKB ve BB birbirinden bağımsız patolojilerdir. 4) BKB ve BB birbiriyle örtüşen etiyolojilere sahiptir (5).

2.3.İMMÜN SİSTEM

İmmün sistemin, organizmanın patojenlere karşı savunmasındaki esas işlevi uzun zamandır bilinmekle birlikte, son zamanlarda doku onarımı ve koruması için zorunlu olduğu kabul edilmiş ve önemi artmıştır (81).

2.3.1 İmmün Sistem Ve Santral Sinir Sistemi

Beynin daha önce düşünüldüğü gibi immün olarak korunmuş bir organ olmadığı, periferik immün sistem ile yakından ilişkili olarak düzenlenmiş, oldukça karmaşık bir immün sisteme sahip olduğu bilinmektedir (81, 82). SSS'nin sadece lokal inflamasyonla değil aynı zamanda sistemik inflamasyonla da etkilenmesi, bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda otoimmün-inflamatuvar hastalık sıklığının hem hasta hem de etkilenmemiş birinci derece akrabalarında artmış olması SSS'nin inflamatuvar durumlardan etkilendiğini ve inflamasyonun, psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık komorbiditesinde ortak bir yolak olduğunu düşündürmektedir (83). Periferik immün sinyallerin, çevresel organlardaki sitokin geçişi (zayıflamış veya mevcut olmayan bir kan-beyin bariyeri etkisiyle), T hücresi infiltrasyonu ve kan-beyin bariyeri boyunca aktif sitokin taşınması dahil olmak üzere SSS'ne ulaşmasının farklı yolları vardır (84).

2.3.2 Sitokinler

Sitokinler, immün hücreler tarafından üretilen, homeostazisi sağlamak üzere immün sistemin modülatörleri olarak diğer biyolojik sistemlerle ilişkiyi sağlayan immün-aktif moleküllerdir (85). İnterlökinler (IL), tümör nekrozis faktörler (TNF), transforming growth faktörler (TGF) ve kemokinler sitokin ailesi içinde sayılan

moleküllerdir. TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 proinflamatuvar, IL-4, IL-10, IL-12 ve IL-13 antiinflamatuvar, IL-8 ise hem pro hem de antiinflamatuvar sitokinler grubunda sayılmaktadır (83). Çözünabilir (soluble) sitokin reseptörleri ise sitokin sinyal akışını artıran veya azaltan immün yanıt ve inflamasyonun önemli düzenleyicilerindendir (86).

2.3.3 Sitokinler, Santral Sinir Sistemi ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar

Bağışıklık hücreleri ve mikroglıadan köken alan sitokinlerin, SSS üzerinde güçlü etkileri olduğu yönünde veriler gittikçe artmaktadır (2). Sitokinlerin metabolizmadaki rolü inflamatuvar sistemin ötesine uzanır ve ayrıca nörotransmitter metabolizması, nörogenezis ve nöroendokrin sistemi de önemli ölçüde etkiler (87). Sitokinler; immünolojik, nörokimyasal, nöroendokrin ve davranışsal etkinlikler gibi çeşitli beyin işlevleri ile ilişkilendirilmiştir (88).

Periferik sitokinlerin ve diğer proinflamatuvar belirteçlerin artan üretimi, majör depresif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan son araştırmalar erken yaşta stresli yaşam olaylarının, özellikle de çocukluk çağı kötü muamelenin erişkinlikte sistemik inflamasyon için bağımsız ve önlenabilir bir risk faktörü olduğunu öne sürmektedir. Bazı veriler, çocuklukta kötü muamele öyküsü olan erişkinlerin, akut strese karşı artan bir inflamatuvar tepki gösterdiğini ortaya koymaktadır (89).

İnsan ve hayvan üzerinde yapılan pek çok çalışmada, serotonin, dopamin ve glutamat da dahil olmak üzere monoamin sistemleri üzerine sitokinlerin akut ve kronik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (87, 90-92).

İnsanlarda triptofan, serotonin sentezi için gerekli olan esansiyel bir aminoasittir. Bununla birlikte, triptofanın yaklaşık %95'i kinürenin yolu ve bu reaksiyonun hız sınırlayıcı aşamasında rol alan enzim indoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO) içinde metabolize edilir. Proinflamatuvar sitokinler, mikroglia dahil çeşitli immün hücrelerde IDO enzimini indükleyerek, serotonin sentezi için gerekli olan triptofanı azaltır ve toksik metabolitleri artırır. Monoamin seviyelerinin inflamatuvar sitokinler tarafından doğrudan değiştirilmesi nedeniyle, inflamatuvar aktivasyonun, duygudurum bozukluklarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (79, 80). Ayrıca

proinflamatuvar sitokinler serotonin ve dopamin taşıyıcılarının ifadenmesini artırarak monoamin sinyalini bozmaktadır (93).

İnflamatuvar sitokinler, nörotransmitter metabolizmasını düzenlemede, HPA eksenini aktive etmede ve nörotrofik desteği inhibe etmedeki ana etkileri nedeniyle BB patogeneze ve klinik seyrine katkıda bulunmaktadır (91, 94).

Nörogörüntüleme çalışmaları, sitokinlerin hedef aldığı nöral devreleri ortaya koymaya başlamıştır. Hem kortikal hem de subkortikal beyin bölgelerinde yer alan bu nöral devreler, en başta bazal ganglionlar olmak üzere anterior singulat korteksin subgenual ve dorsal bölgeleri ile ilgilidir (95).

2.3.4 Proinflamatuvar Sitokin Ve Sitokin Reseptörleri

TNF- α : İmmün hücre düzenlenmesinde yardımcı rol oynayan, pleiotropik (birden fazla fenotipik özelliğe sahip olma) özellikleri olan ve başlıca makrofajlar tarafından üretilen inflamatuvar sitokindir (96).

İmmün düzenlemedeki kilit rolünün yanı sıra depresyon, şizofreni ve Alzheimer hastalığı gibi bazı psikiyatrik hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (96). Güncel kanıtlar, TNF- α 'nın BB patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. TNF- α , beyinde nöromodülatör aktivitesine sahiptir ve hem glutamat iletimi hem de glutamat eksitotoksitesinde rol oynamaktadır. Etkisini sTNFR-I ve sTNFR-II aracılığıyla gösterir (14, 97).

sTNFR-I (p55TNFR, p60, CD120a, TNFRSF1a): TNF- α 'nın etkilerine çoğunlukla aracılık eden, hemen her hücrede sentezlenen bir molekül olup TNF- α 'nın ana reseptörü olduğu öne sürülmektedir (98).

Yaygın kullanımı ile serotonin olarak bilinen 5-Hidroksitriptamin (5-HT), duygudurumun birçok yönü ve biliş üzerinde güçlü etkileri olan bir nörotransmitterdir. TNF- α 'nın proinflamatuvar etkilerinin çoğuna sTNFR-I aracılık eder, bu da 5-HT_{2A} agonistlerinin büyük ihtimalle sTNFR-I üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (99). sTNFR-I, ağırlıklı olarak inflamasyon ve doku dejenerasyonu ile ilgiliyken sTNFR-II, başlıca immün modülasyon ve doku rejenerasyonu ile ilgilidir (100).

sTNFR-II (p75TNFR, p75, CD120b, TNFRSF1b): sTNFR-II, özellikle düzenleyici T hücreleri, endotel hücreleri, oligodendrosit hücreleri ve nöron grupları gibi birkaç hücre tipinde bulunur ve ekspresyonu oldukça iyi bir şekilde düzenlenir.

Bu hücreler tipik olarak, akut stres uyaranlarına karşı immün yanıtları veya hücre korunması sırasında enerji talebini hızla arttıran hücrelerdir. sTNFR-II, hücre çoğalma süreçlerinde rol oynar ve ayrıca sTNFR-I'in hem hücre sağ kalımını hem de hücre ölümünü indüklemedeki etkilerini kuvvetlendirir (100).

Nöroprotektif etkileri ile bağlantılı olarak Parkinson hastalığı *in vitro* modellerinde sTNFR-II agonistlerinin oksidatif strese karşı dopaminerjik nöronları koruduğu gösterilmiştir (100, 101). Akciğer kanseri ile takipli hastalarda sTNFR-II Met196Arg'nin ağrı, depresif duygudurum ve yorgunluk ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (102).

IL-2: IL-2, inflamatuvar yanıtların hem başlatılmasında hem de söndürülmesinde merkezi rolü olan bir sitokindir. Efektör T hücrelerinin yayılmasında ve aktivasyonunda görevlidir (94).

İlaç kullanmayan şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada IL-2 gibi proinflamasyon araçlarının serum seviyesinin belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur (103). Periferik IL-2 ve IL-6'nın frontal korteks ve hipokampüste katekolamin iletimini artırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (93, 104). Serum IL-2 düzeyi ve homovanilik asit (dopaminin idrarla atılan başlıca metaboliti) arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur ve şizofrenide pozitif belirtilerle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle araştırmacılar, IL-2'nin dopamin üzerindeki etkisinin psikotik belirtilerin gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (103).

sIL-2R: Aşırı IL-2'yi nötralize eden, IL-2'nin endojen modülatörüdür. sIL-2R'deki artışın, dopaminerjik iletimde IL-2 kaynaklı artışların inhibisyonuna yol açması muhtemeldir (105). Major depresyon, HPA ekseninin hiperaktivitesine eşlik eder ve glukokortikoidlerin, sIL-2R'yi düzenleyerek T hücre fonksiyonunu etkileyebileceğine dair kanıtlar öne sürülmektedir (106).

IL-6: IL-6 uzun zamandan beri TNF- α ve IL-1 ile birlikte indüklenen proinflamatuvar bir sitokin olarak kabul edilmiştir. Genellikle proinflamatuvar sitokinlerin sistemik aktivasyonu için bir belirteç olarak kullanılmakla birlikte diğer sitokinler gibi hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (107).

Major depresyon hastalarında sitokin düzeylerini ölçen çalışmaların yakın zamanda yapılan bir meta-analizi, IL-6 serum düzeylerinin depresyondaki deneklerde kontrol deneklerine göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (89). Seçici serotonin geri alım önleyicileri (SSGÖ) tedavisi sonrası majör depresyon hastalarında düşük düzeylerde IL-6'nın, depresyon belirtilerinde bir azalma ile uyumlu olduğu düşünülmektedir (84). Nevrotizmde artışla ve özdisiplinde azalma ile birlikte ise serum IL-6 düzeyinde artış olduğu kabul edilmektedir (18).

sIL-6R: IL-6'nın proinflamatuvar etkisine baskın olarak sIL-6R “*trans-signaling*” yolu aracılık etmesine karşın membran IL-6R antiinflamatuvar etkilere sahiptir. sIL-6R, nöroplastisite ve nörogenezisi inhibe eder, HPA aktivasyonu ve nörotoksistide rol oynar. Depresyon veya eşanlı bozukluklarda artmış plazma IL-6 ve sIL-6R seviyeleri, hedeflenen nöral döngülerde artmış sIL-6R etkinliğine yol açabilir (108). BB hastalarında unipolar depresyon hastalarına göre anlamlı düzeyde artmış sIL-6R ve diğer proinflamatuvar belirteçler; BB'ta daha şiddetli bir inflamatuvar düzensizlik olduğunu desteklemektedir (109). Ayrıca, sIL-6 “*trans-signaling*” kan-beyin bariyerini hedefler ve SSS'nin otoimmün inflamasyonunda rol oynar (108).

IL-1 α : IL-1; IL-1 α ve IL-1 β 'nın ikisine birden verilen isimdir. IL-1 α genellikle hücre ile ilişkili kalır, yapısal olarak otokrin büyüme faktörü görevi görür ve sadece hücrel nekrozdan sonra ortama ulaşır. Normal beyin dokularında nadiren saptanabilir, ancak nöroinflamasyon sırasında dramatik bir şekilde artar (110).

IL-1'in davranışsal etkileri üzerine yapılan hayvan çalışmalarında ‘hastalık davranışı’na odaklanılmış ve IL-1'in iştahsızlık, kilo kaybı, psikomotor gerilik, yorgunluk, anksiyete, uyku düzenindeki değişiklikler ve bilişsel kaybın ortaya çıkmasında rol oynadığı gösterilmiştir (110). Major depresyon hastalarında postmortem olarak yapılan bir çalışmada IL-1 α gen ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (111).

IL-1 β : Başlıca monosit ve makrofajlardan köken alan, T ve B hücre fonksiyonunu düzenleyen, önemli proinflamatuvar sitokinlerdendir. SSS üzerindeki etkileri, HPA ekseninin aktivasyonu ile bir dizi metabolik, endokrin, davranışsal değişikliklere yol açmaktadır böylece nörepinefrin, triptofan, dopamin ve serotonin sentezini etkilemektedir (51). Serotonin taşıyıcı geni (Serotonin Transporter Gen-

SERT) aktivasyonunu IL-1R1'den bağımsız bir şekilde artırdığı bilinmektedir. IL-1 β aracılı inflamasyon (santral ve periferik) sonucunda beyin triptofan seviyeleri, serotonin metabolizması ve serotonin seviyelerinde yükselmeler görülmektedir (84). İnsan ve hayvan çalışmalarında dışarıdan verilen IL-1 β , anhedoni, anoreksi, kilo kaybı, sosyal geri çekilme, psikomotor gerilik, anergi, sinirlilik ve uyku bozukluğu gibi majör depresyonda gözlenenlere benzer davranışsal değişikliklere neden olmaktadır (112). Paralel olarak, kan-beyin bariyerinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Kan-beyin bariyeri geçirgenliğini modüle etmekte böylece SSS'ne immün hücre infiltrasyonunu potansiyel olarak artırmaktadır (113).

BB olanlarda sağlıklı kontrollere göre IL-1 β düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek seyretmektedir (114). Afektif bozukluğu olanlarda, serum IL-1 β düzeylerinin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (112).

IFN- γ : Aktive edilmiş T hücreleri tarafından salınır ve böylece makrofaj aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımına katkıda bulunur. Depresyondaki immün aktivasyon göstergelerinden biri (neopterin, sIL-2R, sCD, IL-12 gibi) kabul edilmektedir (108, 115). Tedavi almamış depresyon hastalarında postmortem PFK incelemelerinde apoptotik süreçlerle pozitif olarak ilişkili olan, yükselmiş IFN- γ seviyeleri saptanmıştır (108, 116). Sistemik immün aktivasyonunun bir aracısı olarak SSS'de IDO'nun indüklenmesi, hücre aracılı bağışıklık ve proinflamatuvar sitokinlerden özellikle IFN- γ ile ilişkilendirilmektedir (108, 115).

Hayvan çalışmalarında, IFN- γ 'nın kortikal ara nöronlar üzerindeki reseptörler üzerinden sosyal davranış üzerine etkileri gösterilmiştir. Bu bulgular sosyal davranış bozukluklarıyla seyreden otizm spektrum bozukluğu, frontotemporal demans gibi hastalıklarda açıklayıcı olabilmektedir. Sosyal davranış, yiyecek arama, korunma, üreme ve gelişmiş türler için ruh sağlığını da kapsamak üzere organizmanın hayatta kalması için kritik olan birçok aşamada rol oynamaktadır (117-119).

Bazı çalışmalar SSS immünmodulatorlerinden olan IFN- γ 'nın şizofreni ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni üzerine yapılan en önemli immünolojik araştırmalar, Th1 hücresel aktivasyonundan Th2 humoral aktivasyonuna karakteristik bir kayma olduğunu göstermiştir ve bu araştırmalar şizofrenide azalmış bir IFN- γ sinyali olduğunu düşündürmektedir (120).

BB ve sağlıklı kontrollerin serum IFN- γ düzeyinin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizi sonucunda ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (114).

IL-17: SSS'de doku hasarında rol oynadığı bildirilen proinflamatuvar bir sitokindir (121). Uyarılmamış T hücreleri (T0), sitokinler tarafından indüklendiği zaman T yardımcı 1 (Th1), Th17, T düzenleyici (Treg) ve Th2 hücrelerine farklılaşır. IL-17 üretimi yapan Th17 hücrelerinin farklılaşmasında IL-1 β ve IL-6 önemli rol oynamaktadır. (110, 122).

Prenatal yapılan hayvan çalışmalarında maternal immün cevabı takiben Th17 hücrelerinin aşırı üretiminin anormal beyin gelişimine neden olduğu, bunun da nöronal göçün bozulmasına ve sosyal etkileşimdeki eksikliklere yol açtığı bulunmuştur (81). Son zamanlarda, maternal immün aktivasyonunda görülen IL-17 aracılı patolojilerin, mikrobiyota bileşimine bağlı olduğu ve T hücresi kaynaklı sitokinler yoluyla beyin gelişimini etkileyebilecek çevresel faktörlerin doğrudan bir yolu olabileceği gösterilmiştir (117, 123). Th17 alt tiplerinin, monositik hücrelerle etkileşime girerek multiple skleroz hastalarında demiyelinizasyonda rol aldığı bilinmekle birlikte bu etkileşimlerin nasıl gerçekleştiği halen bilinmemektedir (113).

Depresyon patofizyolojisinde oksidatif ve nitrozatif stresin artması, proinflamatuvar sitokinler, otoimmünite, triptofan katabolitleri, nöroprogresyon, Th1 ve Th17 yanıtının artmasının da etkili olduğu düşünülmektedir (108).

Çeşitli çalışmalar sonucunda, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklarda, tedavi almayan akut şizofreni hastalarında IL-17 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IL-17'nin BB mani dönemlerinde arttığı ve bu hastalarda agresyon belirtileriyle ilgili olduğu varsayılmaktadır. BB hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığı zaman BB'ta artmış serum IL-17'nin hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği, inflamasyonun göstergesi olarak BB progresyonu ve komplikasyonları ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEMİN OLUŞTURULMASI

Çalışmamıza, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurmuş, 18-60 yaş arası, çalışmaya katılmaya gönüllü, DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanı almış BB ötimik dönemdeki 26 kadın hasta ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanı almış BKB olan 26 kadın hasta alındı. Hastaların ötimik olup olmadığını değerlendirmek için "Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)" ve "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)" uygulanarak HDDÖ'den 7, YMDÖ'den 5 puan ve altı olan hastalar ötimik olarak kabul edildi ve değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu olarak çalışma grubuna benzer özelliklerde, DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan sağlıklı ve gönüllü 27 kadın çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya alınan hastalara BB tanısının doğrulanması amacıyla DSM-4-TR eksen-1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu (SCID-I), BKB tanısının doğrulanması için de DSM-3-R'a göre eksen-2 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme olan SCID-II uygulandı. DSM-4-TR versiyonunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmadığından ve DSM-3-R'dan sonra BKB tanı kriterleri değişmediği için bu form kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki kişiler çalışma ile ilgili detaylı şekilde bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onamları alındı, "Aydınlatılmış Onam Formu" imzalatıldı. Etik kurul onayı 01.11.2017 tarihinde 621 karar numarası ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından desteklendi (Proje No: TTU-2018-3372).

Bipolar I bozukluk hastalarının çalışmaya alınma ölçütleri:

- *DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar I bozukluk tanısı almış olmak
- *18-60 yaş aralığında olmak
- *Kadın olmak
- *Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- *Okuryazar olmak
- *Ötimik olmak ($YMDÖ \leq 5$, $HDDÖ \leq 7$ olması)

*Alkol ve madde kullanım bozukluğu olmaması

*DSM-5 tanı ölçütlerine göre ek psikiyatrik tanısının (kişilik bozuklukları dahil) olmaması

Borderline kişilik bozukluğu hastalarının çalışmaya alınma ölçütleri:

*DSM-5 tanı ölçütlerine göre BKB tanısı almış olmak

*18-60 yaş aralığında olmak

*Kadın olmak

*Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

*Okuryazar olmak

*Ötimik olmak (YMDÖ $\leq$ 5, HDDÖ $\leq$ 7 olması)

*DSM-5 tanı kriterlerine göre ek psikiyatrik tanısının (kişilik bozuklukları dahil) olmaması

Kontrol grubunun çalışmaya alınma ölçütleri:

*DSM-5 tanı kriterlerine göre çalışma sırasında herhangi bir psikiyatrik tanısının (kişilik bozuklukları dahil) bulunmaması

*18-60 yaş aralığında olmak

*Kadın olmak

*Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

*Okuryazar olmak

*Ötimik olmak (YMDÖ $\leq$ 5, HDDÖ $\leq$ 7 olması)

Hasta ve kontrol grubu için araştırmadan çıkarılma ölçütleri:

*Eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalık olması

*Kanser, otoimmün hastalık öyküsü

*Alkol ve madde kullanım bozukluğu

*Mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, demans öyküsü

*Son dört hafta içinde enfeksiyöz veya allerjik bir hastalık geçirmiş olmak

*Son dört hafta içinde immünsüpresif, antiinflamatuvar ilaç veya antibiyotik kullanmış olmak

*Stabil olmayan fiziksel bir hastalığın bulunması

*Gebe olmak

*Herhangi bir aşamada çalışmaya katılmaktan vazgeçmek

3.2.VERİ TOPLANMASI

DSM-4-TR Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I):

Eksen-I bozuklukları için DSM-4'e göre yapılandırılmış, bireysel olarak uygulanan tanı koyma ve tarama testidir. First ve arkadaşları (2000) tarafından DSM-4-TR için uyarlanmıştır. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Özkürkçügil ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır. Duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, psikotik belirtiler, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları ve diğer bozukluklar olmak üzere altı bölümden oluşmaktadır. 2013 yılında yayınlanan DSM-5 ile tanı ölçütleri arasında BKB-BB bozukluk açısından majör bir fark bulunmadığından bu çalışmada kullanılmasının uygun olduğuna karar verilmiştir (124, 125).

Sosyodemografik Veri Formu:

Katılımcıların sosyodemografik, gelişimsel ve klinik özellikleri ile ilgili bilgi edinmek amacıyla bu konuda günümüze kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen verilerin de dikkate alınmasıyla çalışmacılar tarafından oluşturulmuş formdur. Bu formdaki değişkenler; yaş, öğrenim düzeyi, medeni durum, çalışabilirlik, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, 1.derece, 2. derece, 3.derece ve üzeri akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü, ailede anksiyete bozukluğu, duygudurum bozukluğu, psikoz ve diğer psikiyatrik hastalıklar, doğum öyküsü, anne sağ/ölü, babanın sağ/ölü olması, 0-12 yaş ebeveyn kaybı, anne eğitim durumu ve mesleği, baba eğitim durumu ve mesleği, anne-baba arasında boşanma ve ayrılık varlığı, 0-12 yaş arasında anne-baba ayrılığı, kaçınıcı çocuk oldukları, 0-6 yaş arasında anne-baba dışında bakım veren olması, kreşe/anaokuluna gitme durumu, çocukken anne veya babadan belli bir dönem ayrı kalma, çocukken göç/yer değiştirme/önemli bir ayrılık geçirme, birden fazla ayrılık/göç/yer değiştirme öyküsü, aile içi şiddetin (AİŞ) varlığı (fiziksel ve/veya sözel), AİŞ'e uğrama, AİŞ'e uğrama sıklığı, cinsel istismar öyküsü, intihar girişimi öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü, hipotirodi varlığı, psikiyatri başvuru öyküsü, sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı, madde kullanımı var ise opiyat, uyarıcı, halüsinojen, uçucular, esrar ve türevleri kullanımı, psikiyatrik hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi (ay), toplam hastaneye yatış sayısı, mevcut durumda sağaltım alıp almama, antidepresan, antipsikotik, lityum, valproik asit sağaltımı, diğer

ilaçların kullanımı, aynı sağaltımı aldığı süre, toplam epizod sayısı, manik, depresif epizod sayısı, ortalama epizod süresi (gün), katatonik, melankolik özellikler, atipik depresyon özellikleri, psikotik özellik, epizodlar arası tam düzelme, kronik gidiş olması, ötimi süresi, son 1 yıl içinde epizod öyküsü olarak belirlendi.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ):

Depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için Hamilton tarafından geliştirilmiştir (126). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır. Depresyonun şiddetini ölçmek ve seyrini izlemek amacıyla kullanılan ölçeğin 21 ve 17 maddeden oluşan iki farklı şekli vardır. Uzman derecelendirmesine dayanan standart bir ölçektir (127). Çalışmamızda ölçeğin 17 ana maddeden oluşan şekli kullanılmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ):

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek için hazırlanmıştır. Young ve arkadaşları (1978) tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını Karadağ ve arkadaşları (2001) yapmıştır. 11 maddeden oluşan ve her biri 5 şiddet derecesi içeren bir ölçektir. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi manik belirtiler değerlendirilir. Öncelikle klinisyenin görüşü önemlidir (128, 129).

Borderline Kişilik Envanteri (BKE):

Leichsenring (1999) tarafından geliştirilmiş bir kendini-değerlendirme ölçeğidir. Ağırlıklı olarak Kernberg'in yapısal borderline kişilik örgütlenmesine dayanır. 53 maddeden oluşur ve doğru veya yanlış biçiminde yanıtlanır. Tarama ve tanıda yardımcıdır. Leichsenring, çalışmalardan elde ettiği deneyimle kesme puanını 20 olarak belirtmiştir. Borderline psikopatolojisinin ağırlığındaki fark bu puanı etkileyebilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını Aydemir ve arkadaşları (2006) yapmıştır (130, 131).

3.3. SERUM NUMUNELERİNİN ELDE EDİLMESİ:

Tüm katılımcılardan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde kan örneği alma prosedürlerine uygun olarak sarı kapaklı SST jelli tüplere toplam 12-16 cc venöz kan alındı. Örnekler çalkalanmadan altüst edildikten sonra 30-120 dk içerisinde 4000 devirde 4 dk santrifüj edildi. Her bir sitokin için ayrı

ependorf tüpüne numuneler bölündü. Ardından soğuk zincir kurallarına uygun olarak (+4°C) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na nakledilip analiz aşamasına kadar -80°C'de saklandı.

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ:

Çalışmamızda insan TNF- α , sTNFR-I, sTNFR-II, IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ , IL-17 ELISA kiti (YLBiont; Shanghai) sandwich ELISA yöntemiyle çalışıldı. 96 Kuyucuklu ELISA plağı, standart solüsyonu ve dilüsyonu, kromojen solüsyon A, kromojen solüsyon B, Streptavidin-HRP solüsyonu, yıkama solüsyonu, stop solüsyonu, biyotinlenmiş antikor üretici firma tarafından önerilen koşullarda saklandı ve işlem sırasında hazırlandı. Numuneler ve standartlar dilüe edildikten sonra antikor kaplı ELISA plağına konuldu, 37 °C'de inkübe edildi. Ardından yıkama işlemleri uygulandı, biyotinlenmiş antikor, kromojen solüsyon A, kromojen solüsyon B, Streptavidin-HRP solüsyonu ilave edildi ve renk değişikliği için inkübe edildi. Stop solüsyonu ile reaksiyon durduruldu ve plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda değerlendirildi. Çalışmamızda kullanılan kitlerin, ölçüm aralığı ve hassasiyet değerleri aşağıdaki çizelgede belirtilmiştir.

Çizelge.3.1.Kullanılan kitlerin, ölçüm aralığı ve hassasiyet değerleri

ELISA kiti	Ölçüm aralığı	Hassasiyeti
TNF- α	3 ng/L→900 ng/L	1.52 ng/L
sTNFR-I	0.3 ng/ml→90 ng/ml	0.14 ng/ml
sTNFR-II	0.2 ng/ml→60 ng/ml	0.12 ng/ml
IL-2	5 ng/L→2000 ng/L	2.5 ng/L
sIL-2R	0.2 pg/ml→60 pg/ml	0.14 pg/ml
IL-6	2 ng/L→600 ng/L	1.03 ng/L
sIL-6R	0.5 ng/ml→150 ng/ml	0.24 ng/ml
IL-1 α	0.1 ng/L→30 ng/L	0.052 ng/L
IL-1 β	20 pg/L→6000 pg/L	10.07 pg/L
IFN- γ	1 ng/ml→400 ng/ml	0.49 ng/ml
IL-17	3 ng/L→600 ng/L	1.06 ng/L

3.5. İSTATİKSEL YÖNTEM:

Çalışmaya katılacak kişi sayısı G-power istatistik programı kullanılarak, 0.05 alfa hatası ve %97 çalışma gücü olacak şekilde, biyoistatistik birimi desteği alınarak 25'er kişilik 3 grup şeklinde toplam 75 kişi olarak belirlendi. Çalışmamızdaki istatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan gruplar arasındaki kıyaslamalarda Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Post-hoc analiz için Mann-Whitney U testi ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare analizi ile araştırıldı. Her bir göze için hesaplanan teorik frekanslar içinde 5'den küçük olanların yüzdesi %20'den küçükse, Pearson ki-kare testi, eğer %20'den büyükse Fisher's exact test sonucu değerleri dikkate alındı. Sitokin düzeyleri ve diğer sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmada Spearman Rank korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r) <0.2 ise çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok; $r=0.2-0.4$ arasında ise zayıf korelasyon; $r=0.4-0.6$ arasında ise orta şiddette korelasyon; $0.6-0.8$ arasında ise yüksek korelasyon; $r>0.8$ ise çok yüksek korelasyon olduğu şeklinde yorumlandı. Tanımlayıcı istatistikler olarak yüzde şeklinde oranlar, aritmetik ortalama (ort) ve standart sapmaları (SD) verildi. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için $p<0.05$ düzeyi esas alındı.

4.BULGULAR

Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalar ve yazından edinilen bilgileri göz önünde bulundurduğumuzda BB ve BKB olanlar arasında proinflatuvar belirteçler açısından karşılaştırma yapan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda BB ötimik dönem (n=26) ile BKB tanısı olanlarda (n=26) ve sağlıklı kontrollerde (n=27) TNF- α , sTNFR-I, sTNFR-II, IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ , IL-17 gibi proinflatuvar sitokin ve sitokin reseptörlerinin serum düzeylerini, klinik özellikler ile karşılaştırmalı olarak inceledik.

4.1. SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza dahil edilen bütün katılımcılar kadın olarak seçildi. Her bir grup sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş açısından yapılan karşılaştırma ve analiz sonuçlarına göre yaş değişkeni anlamlı istatistiksel farklılık gösterdi. Anlamlılığın hangi gruplar arasındaki farktan kaynaklandığını anlamak için yapılan post-hoc analizlerde BB grubunun yaş ortalaması BKB ve kontrol grubundan yüksek bulundu. Gruplar arasında öğrenim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Medeni durumlara bakıldığında kontrol grubu ile BB ve BKB arasında boşanma oranları açısından fark bulunmuş olup boşanmış olanların oranı BB’da %26,9, BKB’da %19,2 iken kontrol grubunda boşanmış olan yoktu.

BB, BKB ve kontrol grubu için sosyodemografik özellikler çizelgelerde gösterilmiştir(Bkz. Çizelge 4.2)

Çizelge 4.1. Yaş ortalamaları açısından grupların karşılaştırılması

	BB (n=26)	BKB (n=26)	KONTROL (n=27)	P değeri*	X² değeri	Bonferroni düzeltmesi
YAŞ (ort.±SD)	34,12±9,57	27,65±8,55	28,96±10,03	0,011	9,065	BB-BKB p= 0,017 BB-kontrol p= 0,047 BKB-kontrol p=1,000

*Kruskal-Wallis testi

Çizelge 4.2. BB, BKB ve kontrol grubu için sosyodemografik özellikler

	BB (n=26)		BKB (n=26)		KONTROL (n=27)	p değeri*	x² değeri
	%	(n)	%	(n)	%	(n)	
CİNSİYET (kadın)	%100	(26)	%100	(26)	%100	(27)	-
ÖĞRENİM DÜZEYİ							0,052
İlköğretim	%23	(6)	%19,3	(5)	%7,4	(2)	
Lise	%38,5	(10)	%53,8	(14)	%55,6	(15)	
Üniversite ve sonrası	%38,5	(10)	%26,9	(7)	%37	(10)	
MEDENİ DURUM							0,009
Bekar	%30,8	(8)	%57,7	(15)	%66,7	(18)	
Evli	%42,3	(11)	%23,1	(6)	%33,3	(9)	
Boşanmış	%26,9	(7)	%19,2	(5)	%0		
ÇALIŞABİLİRLİK							0,018
Çalışıyor	%65,4	(17)	%53,8	(14)	% 88,9	(24)	
Çalışmıyor	%34,6	(9)	%46,2	(12)	%11,1	(3)	

*Ki-kare testi

4.2. AİLE ÖYKÜSÜ

Aile öyküsü açısından gruplar arası yapılan karşılaştırmada BKB olanlarda ailede psikiyatrik öykü varlığı %69,2 BB olanlarda %57,7 kontrol grubunda ise %37 olarak bulunurken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Pozitif aile öyküsünün birinci, ikinci veya üçüncü ve üzeri derece akrabalarda olması ya da aile öyküsü varlığında tanının anksiyete bozukluğu, duygudurum bozuklukları olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Ailede (birinci, ikinci veya üçüncü derecede) psikoz öyküsünün varlığı açısından kontrol grubu ile BB ve BKB arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu bulundu ve kontrol grubunda ailede psikoz öyküsü yokken, BB ve BKB gruplarının her ikisinde de bu oran %19,2 idi. BB, BKB ve kontrol grubu için aile öyküsü ile ilgili özellikler çizelgede gösterilmiştir. (Bkz. Çizelge 4.3)

Çalışmamızda anne ve babanın sağ veya ölü olması, anne ve babanın eğitim ve çalışma durumu, kaçınıcı çocuk oldukları açısından 3 grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çizelge 4.3. BB, BKB ve kontrol grubu için aile öyküsü ile ilgili özellikler

Aile Öyküsünde Psikiyatrik Hastalık	BB (n=26) % (n)	BKB (n=26) % (n)	KONTROL (n=27) % (n)	x ²	p değeri*
Varlığı	%57,7(15)	%69,2(18)	%37(10)	5,701	0,058
1.derece akrabalarda	%30,8 (8)	%46,2(12)	%18,5(5)	4,690	0,096
2.derece akrabalarda	%23,1 (6)	%11,5(3)	%3,7 (1)	4,266	0,090
3.derece ve üzeri	%34,6 (9)	%26,9(7)	%18,5(5)	1,761	0,415
Anksiyete bozukluğu	%11,5 (3)	%11,5(3)	%11,1(3)	0,153	1,000
Duygudurum bozukluğu	%38,5 (10)	%50(13)	%22,2(6)	4,450	0,108
Psikoz	%19,2 (5)	%19,2(5)	%0	6,902	0,027
Diğer(OKB, AKB vb.)	%0	%19,2(5)	%3,7(1)	6,301	0,028

*Ki-kare testi; OKB:Obsessif-kompulsif bozukluk, AKB:alkol kullanım bozukluğu

Çizelge 4.4. BB, BKB ve kontrol grubu için aile özellikleri

		BB (n=26) % (n)	BKB (n=26) % (n)	KONTROL (n=27) % (n)	x ²	p değeri*
Anne sağ/ölü	Sağ	%88,5 (23)	%96,2 (25)	%88,9(24)	1,285	0,689
Anne eğitim durumu	Okuryazar	%16 (4)	%11,5 (3)	%7,4 (2)	2,984	0,849
	İlköğretim	%64 (16)	%50 (13)	%63 (17)		
	Lise	%12 (3)	%23,1 (6)	%18,5 (5)		
	Üniversite	%8 (2)	%15,4 (4)	%11,1 (3)		
Anne mesleği	Çalışıyor	%72 (18)	%69,2 (18)	%63 (17)	0,516	0,773
Baba sağ/ölü	Sağ	%79,2 (20)	%73,1 (19)	%85,2 (23)	1,206	0,547
Baba eğitim durumu	Okuryazar	%3,8 (1)	%0	%3,7 (1)	4,807	0,568
	İlköğretim	%57,7 (15)	%50 (12)	%59,3 (16)		
	Lise	%26,9 (7)	%16,7 (4)	%18,5 (5)		
	Üniversite	%11,5 (3)	%33,3 (8)	%18,5 (5)		
Baba mesleği	Çalışıyor	%3,8 (1)	%8,3 (2)	%0	2,149	0,201
Kaçıncı çocuk	En Büyük	%38,4 (10)	%50 (13)	%29,6 (8)	3,467	0,483
	En Küçük	%30,8 (8)	%34,6 (9)	%44,4 (12)		
	Ortanca	%30,8 (8)	%15,4 (4)	%25,9 (7)		

* Ki-kare testi

4.3. GELİŞİMSEL ÖZELLİKLER

Doğum öyküleri açısından gruplar arası değerlendirmede BB grubunda komplikasyonlu doğum (hipoksi öyküsü, prematüre doğum, küvöz öyküsü vb.), %7,7 zor doğum (vakum, makat geliş, makrozomi vb.) %19,2; BKB grubunda komplikasyonlu doğum %11,5 zor doğum %15,4 iken kontrol grubunda bu oranlar %3,7 idi. 0-6 yaş arasında anne-baba dışındakilerden bakım alanlar BB olanlarda %80,8 BKB olanlarda %69,2 kontrol grubunda ise %77,8 oranındaydı. Doğum öyküleri ve 0-6 yaş arası anne-baba dışındakilerden bakım alanların gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kreşe/anaokuluna gitme oranının BB olanlarda %11,5 BKB olanlarda %46,2 kontrol grubunda ise %44,4 olduğu görüldü ve BB'ta BKB ve kontrol grubuna göre kreşe/anaokuluna gitme daha düşük orandaydı.

Anne-baba arasında boşanma ve ayrılık açısından karşılaştırmada BB'ta %11,5 BKB'da %34,6 kontrol grubunda %3,7 oranları göze çarpmakta ve BKB'da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı yükseklik bulunmaktaydı.

0-12 yaş arasında anne-baba ayrılığı, anne-baba vefatı, göç/yer değiştirme/önemli bir ayrılık geçirme, birden fazla ayrılık/göç/yer değiştirme öyküsü gibi değişkenlere bakıldığında BKB grubunda oranlar rakamsal olarak diğer gruplara göre yüksek gibi görünmekle birlikte istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Aile içi fiziksel ve/veya sözel şiddet varlığı açısından yapılan karşılaştırmada oranlar BB olanlarda %15,4 BKB olanlarda %53,8 kontrol grubunda ise %11,1 olarak karşımıza çıktı. BKB'da AİŞ varlığı hem BB hem de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Aile içinde fiziksel ve/veya sözel şiddete uğrama oranları ise BB'ta %15,4 BKB'da %42,3 iken kontrol grubundakiler aile içinde fiziksel ya da sözel şiddete uğramadığını ifade etti. BKB olanlarda AİŞ'e uğrayanların oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Şiddete uğrayanlar arasında hemen her gün şiddet görenler BB'ta %3,8 BKB olanlarda %15,4 oranında yer almaktaydı. BB, BKB ve kontrol grubu için gelişimsel özellikler çizelgede gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 4.5)

Çizelge 4.5. BB, BKB ve kontrol grubu için gelişimsel özellikler

	BB (n=26) % (n)	BKB (n=26) % (n)	KONTROL (n=27) % (n)	x²	p değeri*
Doğum öyküsü				4,807	0,297
Komplikasyonsuz	%73,1 (19)	%73,1(19)	%92,6(25)		
Komplikasyonlu	%7,7 (2)	%11,5 (3)	%3,7 (1)		
Zor Doğum	%19,2 (5)	%15,4 (4)	%3,7 (1)		
0-6 yaş arasında anne-baba dışında bakım veren	%80,8(21)	%69,2(18)	%77,8(21)	1,023	0,600
Kreşe/anaokuluna gitme	%11,5(3)	%46,2(12)	%44,4(12)	8,846	0,012
Anne-baba arasında boşanma/ayrılık	%11,5(3)	%34,6(9)	%3,7(1)	9,036	0,012
0-12 yaş arasında anne-baba ayrılığı	%3,8(1)	%19,2(5)	%3,7(1)	4,193	0,184
0-12 yaş ebeveyn kaybı	%3,8(1)	%7,7(2)	%3,7(1)	0,722	0,842
0-12 yaş göç/yer değiştirme/önemli bir ayrılık geçirme	%7,7(2)	%23,1(6)	%14,8 (4)	2,307	0,311
Birden fazla ayrılık/göç/yer değiştirme öyküsü	%3,8(1)	%11,5(3)	%0	3,154	0,122
Aile içi şiddetin varlığı (fiziksel ve/veya sözel)	%19,2(5)	%53,8(14)	%11,1 (3)	13,471	0,001
Aile içinde şiddete uğrama (fiziksel ve/veya sözel)	%15,4(4)	%42,3(11)	%0	16,128	0,000
Şiddete uğrama sıklığı				16,269	0,001
Şiddet görmemiş	%84,7(22)	%57,8(15)	%0		
Hemen her gün	%3,8(1)	%15,4 (4)	%0		
Haftada 3-4	%0	%11,5 (3)	%0		
Haftada 1-2	%7,7 (2)	%3,8 (1)	%0		
Ayda 1 veya daha az	%3,8 (1)	%11,5 (3)	%0		
Cinsel istismar öyküsü	%30,8 (8)	%65,4(17)	%0	26,192	0,000

*Ki-kare testi

Cinsel istismar öyküsüne bakıldığında BB'ta %30,8 BKB'da %65,4 gibi ciddi rakamlarla karşılaşılmakta iken kontrol grubunda cinsel istismar öyküsü olan yoktu. Üç grup arasında yapılan karşılaştırmada cinsel istismar varlığı BKB'da hem kontrol grubu hem BB grubundan anlamlı yükseklik gösterirken BB olanlarda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

4.4.KLİNİK ÖZELLİKLER

İntihar girişimi öyküsü açısından yapılan karşılaştırmada BKB'da %92,3 BB'ta %23,1 oranları varken kontrol grubundakilerde intihar girişimi öyküsü yoktu. BB ve BKB'da psikiyatri başvuru öyküsü beklendiği gibi %100 iken kontrol grubunda ise %22,2'ydi. Üç grubun karşılaştırılmasında intihar girişimi ve psikiyatri başvuru öyküsü açısından istatistiksel olarak fark bulunmakta olup intihar girişimi öyküsü BKB'da BB'tan daha yüksek orandaydı. Diğer tıbbi hastalık öyküsü ve hipotiroidi açısından bakıldığında gruplar arasında fark bulunmadı.

Çizelge 4.6. BB, BKB ve kontrol grubu için bazı klinik özellikler

	BB (n=26)	BKB (n=26)	KONTROL (n=27)	x²	p değeri*
	% (n)	% (n)	% (n)		
İntihar girişimi	%23,1 (6)	%92,3 (24)	%0	51,567	0,000
Psikiyatri başvuru	%100 (26)	%100 (26)	%22,2 (6)	55,088	0,000
öyküsü					
Tıbbi hastalık öyküsü	%34,6 (9)	%38,5 (10)	%14,8 (4)	4,157	0,125
Hipotiroidi	%26,9 (7)	%7,7 (2)	%7,4 (2)	4,707	0,086

*Ki-kare testi

Çalışmamızda BKE puanları açısından yapılan karşılaştırma ve analiz sonuçlarına göre BKE puanları gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık göstermekteydi. Anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan post-hoc analizlerde BKB olanlarda BKE puanları BB ve kontrol grubundan yüksek bulundu.

Çizelge 4.7. Borderline Kişilik Envanteri (BKE) puanları karşılaştırılması

BKE puanı	BB (n=26)	BKB (n=26)	KONTROL (n=27)	P değeri*	X² değeri	Bonferroni Düzeltilmesi
(ort.±SD)	11,23 ±6,54	27,38±9,81	6,89±5,21	0,000	41,139	BB-BKB p= 0,000 BB-kontrol p=0,186 BKB-kontrol p= 0,000

*Kruskal-Wallis test

4.5. ALIŞKANLIKLAR

Sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanım oranlarına bakıldığında; BB olanların %30,8'i, BKB olanların %80,7'si, kontrol grubunun ise %33,3'ü sigara

kullanırken, sigara kullanım miktarına bakıldığında BKB olanların %69,2’si, BB olanların %30,8’i kontrol grubunun ise %29,6’sı günde en fazla 1 paket tükettiğini belirtti. BKB olanlarda sigara kullananlar, BB ve kontrol grubuna göre daha fazla orandaydı. Sigara kullananların çoğunluğu en fazla günde 1 paket kullanmaktaydı.

Katılımcıların hiçbirinde riskli alkol tüketimi (haftada 7 standart içkiden fazla) saptanmadı.

Uyuşturucu madde kullanımı değerlendirildiğinde BKB olanların %15,4’ü son 6 ay içinde madde kullandığını ifade etti, madde kullanımı olanlar sadece esrar ve türevlerini kullanmıştı. BB ve kontrol grubunda ise son 6 ay içinde madde kullanımı olan bulunmamaktaydı. BB, BKB ve kontrol grubu için sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı çizelgede gösterilmiştir. .

Çizelge 4.8. BB, BKB ve kontrol grubu için sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı

	BB (n=26) % (n)	BKB (n=26) % (n)	KONTROL (n=27) % (n)	x²	p değeri*
-Sigara- Kullanmıyor 0-1 pk/gün 1,5-3 pk/gün	%69,2 (18) %30,8 (8) %0	%19,3 (5) %69,2 (18) %11,5 (3)	%66,7 (18) %29,6 (8) %3,7 (1)	17,511	0,000
-Alkol- Haftada 7 standart İçkiden fazla tüketim	%0	%0	%0	-	-
-Uyuşturucu madde- (son 6 ay kullanım) Opiyat Uyarıcı Halüsinojen/Uçucu Esrar ve türevleri	%0 %0 %0 %0 %0	%15,4 (4) %0 %0 %0 %15,4 (4)	%0 %0 %0 %0 %0	6,172	0,020

*Ki-kare testi

4.6. Bipolar Bozukluk Ve Borderline Kişilik Bozukluğu Hasta Grubu

Diğer Klinik Özellikleri

BB grubunda elde edilen verileri incelediğimizde; ortalama epizod sayısının $5,57 \pm 3,55$ olduğu karşımıza çıkmaktadır. Ortalama manik epizod sayısı $3,19 \pm 2,40$ iken depresif epizod sayısı $2,38 \pm 2,93$ bulundu. Epizod süreleri ortalamasına bakıldığında en çok 11-21 gün (%30,8) olarak tespit edildi.

Epizod özellikleri değerlendirildiğinde depresif epizodların %19,2'sinde katatonik; %26,9'unda melankolik; %11,5'inde atipik depresyon özellikleri bulunmaktaydı. Manik ve depresif epizodlar birlikte değerlendirildiğinde olguların %63,1'inde psikotik özellik bulunmakta ve psikotik özelliklerin en çok duygudurumlu uyumlu olarak görüldüğü öğrenildi (%38,5). BB klinik özellikleri aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. BB klinik özelliklerin dağılımı

	BB (n=26) ; %, n		
Epizod sayısı (ort.±SD)	$5,57 \pm 3,55$		
Manik	$3,19 \pm 2,40$		
Depresif	$2,38 \pm 2,93$		
Ortalama epizod süresi	0-10 gün %23,1 (6)	22-30 gün %26,9 (7)	
	11-21 gün %30,8 (8)	31-45 gün %19,2 (5)	
Katatonik özellik	%19,2 (5)		
Melankolik özellik	%26,9 (7)		
Atipik depresyon	%11,5 (3)		
Psikotik özellik	DD la uyumlu %38,5 (10) DD la uyumsuz %19,2 (5) DD la uyumlu+ uyumsuz %15,4 (4)		
Epizodlar arası tam düzelme	%80,8 (21)		
Kronik gidiş*	%3,8 (1)		
Ötimsi süresi(ay) (ort.±SD)	$20,12 \pm 15,75$		
Son 1 yılda epizod öyküsü	%50 (13)		
YMDÖ puanı (ort.±SD)	$0,69 \pm 1,41$		

DD: duygudurum; YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği; *:epizod 2 yıldan uzunsu

Vakaların %80,8'inde epizodlar arası tam düzelme tarif edilmekte iken sadece 1 vakada kronik gidişli epizod öyküsü bulunmaktaydı. Ötimi süresinin (son epizod sonrası) ortalama $20,12 \pm 15,75$ ay olduğu ve vakaların %50'sinde son 1 yıl içinde manik ya da depresif epizod öyküsü bulunduğu tespit edildi. YMDÖ puanlarına bakıldığında ortalama $0,69 \pm 1,41$ olduğu görüldü.

BB olanların hastalık başlangıç yaşı ortalama $23,42 \pm 8,58$ iken BKB olanlarda $17,92 \pm 4,87$ idi. BKB'da başlangıç yaşı BB'a göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Hastaneye yatış sayısı, toplam hastalık süresi ve kan alındığı sıradaki HDDÖ puanları açısından BB ve BKB arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. BB ve BKB klinik özellikleri karşılaştırmalı olarak çizelgede gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. BB ve BKB klinik özellikleri

	BB (n=26)	BKB (n=26)	Z/X² değeri	p değeri
Başlangıç yaşı (ort.±SD)	23,42±8,58	17,92±4,87	-2,513†	0,012†
Hastaneye yatış sayısı (ort.±SD)	1,54±1,84	1,96±2,84	-0,237†	0,813†
Hastalık süresi (ay) (ort.±SD)	126,00±80,62	111,92±91,53	-0,853†	0,394†
Mevcut durumda sağaltım alma	%96,2 (25)	%88,5 (23)	1,083‡	0,610‡
Aynı sağaltımı aldığı süre (ay) (ort.±SD)	42,08±49,77	10,00±20,28	-3,676†	0,000†
Antidepresan	%3,8 (1)	%73,1 (19)	26,325‡	0,000‡
Antipsikotik	%57,7 (15)	%57,7 (15)	0,000‡	1,000‡
Lityum	%61,5 (16)	%3,8 (1)	19,664‡	0,000‡
Valproik asit	%46,2 (12)	%15,4 (4)	5,778‡	0,016‡
HDDÖ puanı	0,73±1	0,69±1,41	-1,136†	0,256†

†Mann-Whitney U testi, ‡Ki-kare testi; HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Mevcut durumda BB olanların %96,2'si BKB olanların ise %88,5'i psikiyatrik sağaltım almakta iken iki grup arasında anlamlı fark yoktu. BB grubunda yalnız lityum kullanan 7 kişi, lityum ve antipsikotik kombinasyonu alan 6 kişi, valproik asit ve antipsikotik tedavisi alan 7 kişi vardı. Antidepresan kullanımı olan 1 kişi valproik asit ile kombine tedavi almaktaydı. BKB grubunda

yalnız antidepresan kullanan 6 kişi, antidepresan ve antipsikotik kullanan 8 kişi vardı. Yalnız lityum ya da yalnız valproik asit kullanan yokken valproik asit ile birlikte kombine tedavi alan 4 kişi bulunmaktaydı.

Sağaltımda kullanılan medikasyonlara bakıldığında antidepresan kullanımı BKB'da; lityum ve valproik asit kullanımı BB olanlarda daha fazlaydı. Antipsikotik ve diğer psikiyatrik ilaçların kullanımı açısından fark yoktu.

Aynı sağaltımı aldıkları süre BB'ta $42,08 \pm 49,77$ ay; BKB'da $10,00 \pm 20,28$ ay olup BKB olanlarda bu süre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha dūřüktü.

4.7. Sitokin ve Sitokin Reseptör Düzeyleri

Çalışmamızda serum IL-1 β düzeyi ağısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Yapılan post-hoc analizlerde farkın BB ve kontrol grubu arasında olduğu, IL-1 β düzeylerinin BB'ta daha dūřük olduğu görüldü (Bkz. Çizelge 4.11.).

BB, BKB ve kontrol grubu arasında serum TNF- α , sTNFR-I, sTNFR-II, IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-1 α , IFN- γ , IL-17 düzeyleri karşılaştırıldı, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü. Ancak yapılan ikili karşılaştırmada sitokin ve sitokin reseptör düzeyleri açısından BB ve BKB arasında sIL-2R ve TNFR-I düzeyleri diğer sitokinlere göre anlamlı farklılığa daha yakındı (Bkz. Çizelge 4.11.). Gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Post-hoc analiz için Mann-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Çizelge 4.11. BB, BKB ve kontrol grubu serum sitokin düzeyleri karşılaştırılması

	BB	BKB	KONTROL	P	X²	Bonferroni
	(ort.±SD)	(ort.±SD)	(ort.±SD)	değeri*	değeri	düzeltilmesi
sIL-6R	20,08±	25,23±	25,18±	0,178	3,457	---
(ng/ml)	8,22	11,46	12,23			
IFN-γ	51,24±	63,89±	64,80±	0,608	0,994	---
(ng/ml)	18,96	34,00	33,30			
sIL-2R	8,28±	11,63±	11,18±	0,059	5,663	BB-kontrol p=0,186
(pg/ml)	4,29	6,17	5,97			BB-BKB p=0,081
						BKB-kontrol p=2,166
IL-6	72,06±	90,08±	89,27±	0,313	2,320	---
(ng/L)	26,72	38,16	41,95			
TNF-α	103,10±	138,20±	135,76±	0,285	2,514	---
(ng/L)	34,62	66,42	66,56			
IL-1α	3,78±	4,83±	4,72±	0,340	2,160	---
(ng/L)	1,47	2,43	2,33			
sTNFR-I	27,02±	35,81±1	36,04±	0,064	5,512	BB-kontrol p=0,138
(pg/ml)	10,01	6,16	18,21			BB-BKB p=0,117
						BKB-kontrol p=3,000
sTNFR-II	17,41±	22,46±	21,80±	0,210	3,123	---
(pg/ml)	6,81	11,01	10,50			
IL-1β	794,50±	1052,27±	1138,41±	0,035	6,733	BB-kontrol p=0,033
(pg/L)	317,60	505,69	590,66			BB-BKB p=0,253
						BKB-kontrol p=1,00
IL-2	273,46±	353,40±	362,17±	0,130	4,083	---
(ng/L)	115,22	156,21	175,74			
IL-17	155,79±	190,56±	177,99±	0,370	1,987	---
(ng/L)	48,92	71,38	68,68			

*Kruskal-Wallis testi

4.8. Sitokin Ve Sitokin Reseptör Düzeyleri İle Olası İlişkili Değişkenler

Kontrol grubu: Kontrol grubunda yapılan Spearman korelasyon analizlerine göre; yaş ile serum IL-17 düzeyi arasında orta derecede negatif yönde($r=-0,427$; $p=0,026$); IFN-γ düzeyi ile zayıf derecede negatif yönde ($r=-0,382$; $p=0,049$) ilişki bulundu.

Kontrol grubuna diğer değişkenler ve sitokinler açısından bakıldığında; 0-6 yaş arasında anne-baba dışında birinden bakım almış olanlarda sIL-6R, sTNFR-I, IL-2, IL-1 β , IL-1 α , IL-17 düzeyleri daha düşük bulundu (sırasıyla p değerleri=**0,049; 0,031; 0,036; 0,031; 0,026; 0,031**;sırasıyla z değerleri=-1,983; -2,158; -2,100; -2,158; -2,216; -2,158). Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı, aile öyküsünün birinci, ikinci veya üçüncü dereceden akrabalarda olması, çocukluk döneminde yer değiştirme/göç/aileden ayrılma, kreşe/anaokuluna gitme, aile içi şiddet, psikiyatrik başvuru öyküsü, ek tıbbi hastalık öyküsü, sigara kullanımı ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) ya da gruplara dağılan kişi sayısı 3'ten az olduğu için analiz yapılmadı. Sitokinler ve klinik değişkenler açısından fark bulunup bulunmadığını incelemeye Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Borderline Kişilik Bozukluğu: BKB grubunda yapılan Spearman korelasyon analizlerine göre; yaş ile serum IL-1 α ($r=-0,409$; $p=0,038$), sTNFR-I ($r=-0,518$; $p=0,007$), sTNFR-II ($r=-0,500$; $p=0,009$), IL-2 ($r=-0,456$; $p=0,019$), IL-17 ($r=-0,553$; $p=0,003$) arasında orta derecede negatif yönde ilişki olduğu saptandı. Başlangıç yaşlarına bakıldığında serum IL-17 düzeyi ile negatif yönde orta derecede ($r=-0,465$; $p=0,017$) korelasyon vardı. Aynı sağaltımı aldıkları süre (ay) incelendiğinde serum IFN- γ ($r=-0,406$; $p=0,039$), sIL-2R ($r=-0,437$; $p=0,026$), TNF- α ($r=-0,408$; $p=0,038$) düzeyi ile orta derecede negatif yönde ilişkili bulundu. Yani BKB olanlarda aynı sağaltımı aldıkları süre fazla olanlarda serum IFN- γ , sIL-2R, TNF- α düzeyi daha düşüktü. HDDÖ puanlarına bakıldığında IFN- γ ($r=-0,459$; $p=0,018$), IL-6 ($r=-0,408$; $p=0,039$), TNF- α ($r=-0,439$; $p=0,025$), IL-1 α ($r=-0,444$; $p=0,023$), sTNFR-II ($r=-0,436$; $p=0,026$), IL-2 ($r=-0,522$; $p=0,006$), IL-17 ($r=-0,395$; $p=0,046$) düzeyi ile orta derecede negatif yönde ilişkili bulundu. BKB grubunda çalışmada değerlendirdiğimiz sitokinlerle, hastaneye yatış sayısı, toplam hastalık süresi ya da BKE puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Spearman korelasyon analizi).

BKB'da yapılan diğer analizlere göre, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda sIL-6R, IFN- γ , TNF- α , sTNFR-II, IL-2, IL-1 β düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri=**0,041; 0,026; 0,019; 0,030; 0,019; 0,035**; sırasıyla z değerleri= -2,056; -2,222; -2,333; -2,167; -2,333; -2,111). Aile öyküsünün birinci, ikinci, üçüncü dereceden akrabalarda olması, 0-12

yaş arasında ebeveyn kaybı, çocukluk döneminde yer değiştirme/göç/aileden ayrılma, 0-6 yaş anne-baba dışında bakım verenin olması, kreşe/anaokuluna gitme, aile içi şiddet, cinsel istismar öyküsü, psikiyatrik başvuru öyküsü, ek tıbbi hastalık öyküsü olup olmaması ile sitokin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) ya da gruplara dağılan kişi sayısı 3 veya 3'ten az olduğu için analiz yapılmadı. Sitokinler ve klinik değişkenler açısından fark bulunup bulunmadığını incelemeye Mann-Whitney U testi kullanıldı.



Çizelge 4.12.BKB sayısal değişkenler ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

BKB (n=26)		IL-6R	IFN-γ	IL-2R	IL-6	TNF-α	IL-1α	TNFR-I	TNFR-II	IL-1β	IL-2	IL-17
YAŞ	Korelasyon katsayısı	-,342	-,349	-,342	-,336	-,324	-,409*	-,518**	-,500**	-,340	-,456*	-,553**
	P	,087	,081	,087	,093	,106	,038	,007	,009	,090	,019	,003
BAŞLANGIÇ YAŞI	Korelasyon katsayısı	-,254	-,355	-,246	-,272	-,237	-,288	-,381	-,347	-,286	-,374	-,465*
	P	,210	,075	,226	,178	,244	,153	,055	,082	,157	,060	,017
HASTANEYE YATIŞ	Korelasyon katsayısı	-,028	,009	,021	-,037	,012	-,066	-,165	-,112	,021	-,095	-,122
	P	,892	,966	,920	,856	,952	,750	,422	,586	,919	,646	,552
HASTALIK SÜRESİ (AY)	Korelasyon katsayısı	-,105	-,045	-,150	-,136	-,109	-,166	-,171	-,186	-,044	-,140	-,203
	P	,610	,826	,463	,506	,598	,417	,403	,363	,832	,496	,321
AYNI SAĞALTIMI ALDIĞI SÜRE(AY)	Korelasyon katsayısı	-,343	-,406*	-,437*	-,373	-,408*	-,315	-,325	-,341	-,339	-,329	-,369
	P	,086	,039	,026	,060	,038	,117	,105	,088	,091	,100	,064
BKE PUANI	Korelasyon katsayısı	,075	,063	,052	,026	,116	,132	,163	,125	,106	,108	,042
HDDÖ PUANI	Korelasyon katsayısı	-,374	-,459*	-,266	-,408*	-,439*	-,444*	-,318	-,436*	-,355	-,522**	-,395*
	P	,060	,018	,189	,039	,025	,023	,113	,026	,075	,006	,046

(Spearman korelasyon analizi); *p<0.05 **p<0.01; BKE:Borderline Kişilik Envanteri, HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği)

Bipolar Bozukluk: BB grubunda yapılan Spearman korelasyon analizlerine göre; ötimi süresi ile sTNFR-I ($r=-0,450$; $p=0,021$) ve IL-17 ($r=-0,388$; $p=0,050$) düzeyi; yaş ile sIL-2R düzeyi arasında negatif yönde orta derecede ($r=-0,392$; $p=0,048$) korelasyon bulundu. Geçirilmiş manik epizod sayısı açısından analiz edildiğinde ise serum IL-2R ($r=-0,461$; $p=0,018$), TNF- α ($r=-0,491$; $p=0,011$), sTNFR-II ($r=-0,544$; $p=0,004$), IL-2 ($r=-0,442$; $p=0,024$) düzeyi ile manik epizod sayısı arasında orta derecede negatif yönlü ilişki saptandı. BB'ta geçirilmiş manik epizod sayısı fazla olanlarda IL-2, sIL-2R, TNF- α , sTNFR-II serum düzeyi daha düşüktü. Başlangıç yaşı, toplam hastaneye yatış sayısı, hastalık süresi, toplam epizod sayısı, depresif epizod sayısı, aynı sağaltımı aldığı süre, BKE, HDDÖ, YMDÖ puanları açısından bakıldığında çalışılan sitokin ve reseptörlerden herhangi biri ile anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Bkz. Çizelge 4.13).

BB'ta yapılan diğer analizlere göre; katatonik özellik öyküsü bulunanlarda sTNFR-I daha yüksek ($p=0,041$; $z=-2,049$); lityum kullananlarda sTNFR-I ($p=0,036$; $z=-2,108$) ve IL-2 ($p=0,036$; $z=-2,108$) daha düşük bulundu. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, aile öyküsünün birinci, ikinci veya üçüncü dereceden akrabalarda olması, 0-12 yaş arasında ebeveyn kaybı, çocukluk döneminde yer değiştirme/göç/aileden ayrılma, 0-6 yaş anne-baba dışında bakım verenin olması, kreşe/anaokuluna gitme, aile içi şiddet, cinsel istismar öyküsü, psikiyatrik başvuru öyküsü, ek tıbbi hastalık, hipotiroidi öyküsü, antipsikotik, valproik asit kullanımı olanlar ve olmayanlarda sitokin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) ya da gruplara dağılan kişi sayısı 3 ya da 3'ten az olduğu için analiz yapılmadı. Sitokinler ve klinik değişkenler açısından fark bulunup bulunmadığını incelemede Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Çizelge 4.13.BB sayısal değişkenler ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

BB (n=26)		IL-6R	IFN- γ	IL-2R	IL-6	TNF- α	IL-1 α	TNFR-I	TNFR-II	IL-1 β	IL-2	IL-17
ÖTİMİ SÜRESİ(AY)	Korelasyon katsayısı	-,354	-,324	-,222	-,353	-,170	-,209	-,450*	-,210	-,365	-,301	-,388*
	p	,076	,106	,275	,077	,407	,304	,021	,302	,067	,135	,050
YAŞ	Korelasyon katsayısı	-,202	-,290	-,392*	-,355	-,262	-,236	-,356	-,250	-,278	-,256	-,237
	p	,323	,151	,048	,075	,196	,246	,075	,218	,170	,208	,243
BAŞLANGIÇ YAŞI	Korelasyon katsayısı	,015	-,122	-,237	-,238	-,177	-,064	-,135	-,256	-,181	-,146	-,015
	p	,942	,553	,243	,242	,386	,755	,511	,208	,377	,477	,942
HASTANEYE YATIŞ	Korelasyon katsayısı	-,131	,050	,097	,117	-,136	-,218	-,103	,032	,054	-,091	-,040
	p	,524	,807	,636	,570	,508	,284	,616	,877	,792	,659	,848
HASTALIK SÜRESİ (AY)	Korelasyon katsayısı	-,179	-,203	-,231	-,066	-,057	-,167	-,282	-,054	-,179	-,145	-,212
	p	,383	,321	,255	,748	,781	,416	,163	,794	,381	,480	,298
EPİZOD SAYISI	Korelasyon katsayısı	-,305	-,218	-,278	-,145	-,147	-,172	-,224	-,079	-,167	-,210	-,250
	p	,130	,285	,169	,479	,474	,402	,272	,701	,414	,304	,218
MANİK EPİZOD	Korelasyon katsayısı	-,381	-,397*	-,461*	-,380	-,491*	-,364	-,286	-,544**	-,351	-,442*	-,355
	p	,055	,045	,018	,056	,011	,067	,157	,004	,079	,024	,075
DEPRESİF EPİZOD	Korelasyon katsayısı	-,121	-,010	,057	,008	,098	,042	-,068	,178	,089	-,053	-,038
	p	,555	,959	,781	,968	,633	,837	,741	,385	,665	,795	,852
AYNI SAĞALTIM SÜRE (AY)	Korelasyon katsayısı	,137	,123	-,025	,052	,118	,085	-,060	,039	,091	,061	,088
	p	,504	,548	,902	,802	,565	,679	,770	,852	,657	,769	,669
BKE PUANI	Korelasyon katsayısı	-,253	-,001	-,051	-,202	-,087	-,189	-,235	-,024	-,013	-,053	-,138
	p	,212	,996	,806	,323	,672	,356	,248	,906	,950	,798	,502
HDDÖ PUANI	Korelasyon katsayısı	-,309	-,191	,012	-,203	-,163	-,218	-,342	-,095	-,156	-,126	-,259
	p	,124	,350	,952	,320	,425	,285	,088	,644	,447	,541	,201
YMDÖ PUANI	Korelasyon katsayısı	-,034	-,057	,023	-,041	,000	,008	,025	,095	,058	-,018	-,108
	p	,868	,780	,912	,841	,998	,970	,905	,644	,779	,930	,598

(Spearman korelasyon analizi); *p<0.05 **p<0.01;YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği)

5.TARTIŞMA

Tez çalışmamızda, BB ötimik dönemdeki 26 hasta, BKB tanısı almış, eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalığı olmayan 26 hasta ve mevcut durumda herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan 27 sağlıklı kontrolden elde edilen serum numuneleri proinflatuvar sitokin ve sitokin reseptör (TNF- α , sTNFR-I, sTNFR-II, IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ , IL-17) düzeyleri açısından karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda BKB’da anne-baba arasında boşanma/ayrılık öyküsü, AİŞ varlığı ve AİŞ’e uğrama, cinsel istismar öyküsü, intihar girişimi öyküsünün BB ve kontrollere göre daha yüksek olduğu bulundu. Olumsuz çocukluk yaşantılarının, klinik ve toplum örneklemelerinde BKB ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bilinmektedir (132, 133). Çocukluk çağı travması BKB için en önemli çevresel risk faktörüdür, ancak BKB gelişimi için gerekli bir ön koşul değildir (134). Oldham ve arkadaşlarının çalışmasında BKB hastalarının %75’inde çocukluk döneminde bir istismar ya da ihmal öyküsüne rastlandığı belirtilmiştir (135). Sansone ve arkadaşları ise BKB’da çocukluk çağı travmalarının, kendine zarar verme davranışının sık olduğunu ve BKB’nun diğer psikiyatrik bozukluklarla karmaşık ilişkilere sahip olduğunu ifade etmiştir (136).

Çalışmamızda BKB ve BB’da ailede psikoz öyküsünün kontrollere daha sık olduğu bulundu. BKB tanısı almış çocuk ve ergenlerin ailelerinde en az %70 oranında psikopatolojiye rastlandığı bilinmektedir. Bu bulgulardan çocuğun gelişimsel sorunlarının, ailenin sahip olduğu psikopatolojiyle beraber biyolojik yatkınlık oluşturduğu öne sürülmüştür (137). Her iki psikopatolojide de psikotik bulgular karşımıza çıkmakta olup psikoza kalıtsal yatkınlık ile ilişkili olması muhtemeldir.

Çalışmamızda BKB’da BKE puanları kontrol ve BB grubundan yüksekti. Daha çok tarama testi olarak kullanılan BKE’nin klinik pratikte geçerliliği, tanı ve taramada kolay uygulanır olması nedeniyle daha sık kullanılması önerilmektedir.

Ayrıca BKB’da psikiyatrik belirtilerin başlangıç yaşı BB’a göre daha düşükken, hastalık süresi, toplam hastaneye yatış, sağaltım alma açısından anlamlı fark yoktu. Aynı sağaltımı aldıkları süre ise BKB’da daha kısaydı. Tüm bu bulgular BKB’nun bir kişilik patolojisi olmakla birlikte erken başlangıç, kronik süreç, hastaneye yatış açısından BB’tan farklılık göstermemesi işlevselliğin ne kadar olumsuz etkilendiğini göstermesi açısından önemlidir. Her iki bozukluğun eşanlı olduğu durumlarda ise işlevselliğin daha da olumsuz etkilenmesi muhtemeldir.

Tedavilere bakıldığında BB ve BKB’da antipsikotik kullanımının fark göstermemesi ve her iki grupta yarıdan fazlasında antipsikotik kullanımının olması klinik pratikte bu hastalıkların kontrol edilmesinde zorlanıldığını düşündürmektedir. Özellikle genç yaş grubuyla karşı karşıya olduğumuz göz önüne alınırsa bu kadar yoğun antipsikotik tercihinin olması olası yan etkiler açısından da dikkate değerdir.

TNF- α : Çalışmamızda BB ötimik dönem, BKB ve kontrol grubu arasında TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. BKB’da aynı sağaltımı aldıkları süre fazla olanlarda TNF- α ’nın daha düşük bulunması inflamatuvar sürecin tedavi ile etkilendiğini düşündürmektedir. BKB’da ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda daha yüksek TNF- α düzeyleri kalıtsal faktörlerin de bu süreçte rol oynayabileceğini göstermektedir. BB’da geçirilmiş manik epizod sayısı fazla olanlarda ise daha düşük olduğu bulunmuştur.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mani sırasında TNF- α üretiminin arttığı bildirilmiş, 6 haftalık duygudurum düzenleyici tedavi sonrasında yüksek TNF- α düzeylerinin halen devam ettiği bulunmuştur (10). O’Brien ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BB hem mani hem de depresyon döneminde, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin duygudurum dengeleyici veya antipsikotik ilaç kullanımına karşın artmış olduğu saptanmıştır (13). Barbosa ve arkadaşlarının BB manik ve ötimik dönemdeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada TNF- α açısından anlamlı fark bulunmamıştır (138). Fiedorowicz ve arkadaşları TNF- α düzeyinin BB atak dönemlerinde ötimik döneme göre yüksekken; hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise fark

bulunmadığını göstermiştir (139). Remlinger-Molenda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; TNF- α konsantrasyonları depresyon sonrası erken remisyon döneminde geç remisyona (minimum 6 ay) göre yüksek bulunmuştur. Geç remisyon sonrasında ise TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrollerle farklılık göstermemektedir (140). Doganavsargil-Baysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BB ötimik dönem ve kontrol grubu arasında TNF- α düzeyleri açısından fark bulunmamıştır (14). BKB’da primer olarak TNF- α düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma literatürde karşımıza çıkmamakla birlikte Kahl ve arkadaşlarının çalışmasında BKB ile komorbid majör depresyon hastalarında kortizol/ dehidroepiandrosteron düzeyleri ile birlikte serum TNF- α ’nın da artış gösterdiği bulunmuştur (16). Westling ve arkadaşları, glukoz challenge testi öncesinde değerlendirdiği BKB ve kontrol grubu arasında serum TNF- α düzeyleri açısından fark bulunmadığını öne sürmüştür (141). Çalışmamızdan elde edilen TNF- α ile ilgili veriler literatürden edinilen bilgilerin çoğunluğu ile uyumlu görünmektedir.

sTNFR-I: Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında sTNFR-I düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Ancak yapılan ikili karşılaştırmada BB’da BKB’na göre sTNFR-I düzeyleri daha düşük seyretme eğiliminde ve diğer sitokinlere göre anlamlı farklılığa daha yakındı. BKB’da aynı sağaltımı aldıkları süre fazla olanlarda ve BB’da lityum kullananlarda daha düşük sTNFR-I düzeyleri göze çarpmakta olup inflamatuvar sürecin tedavi ile kontrol altına alınabileceğini düşündürmektedir. BKB’da yaş arttıkça sTNFR-I düzeyinin azalmakta olduğu; BB grubunda ise ötimi süresi arttıkça sTNFR-I’in azaldığı ve katatonik özellik olanlarda da daha yüksek sTNFR-I düzeylerinin olduğu gözlenmektedir.

Doganavsargil-Baysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötimik dönemdeki BB hastalarında sTNFR-I düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sTNFR-I’in epizod sayısı ile korele olduğu öne sürülmüştür (14). Barbosa ve arkadaşlarının çalışmasında plazma TNFR-I seviyelerinin, BB hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu, mani döneminde de hem BB ötimik dönemdekiler hem de kontrol grubundan daha yüksek seyrettiği

gösterilmiştir. Aynı çalışmada sTNFR-I ile BB toplam hastalık süresinin korele olabileceği öne sürülmüştür (138). Wieck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BB ötimik dönem hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum TNFR-I düzeyleri farklılık göstermemiş, ancak her iki grupta da psikososyal stres maruziyeti testi sonrasında sTNFR-I düzeylerinde azalma olurken kontrol grubunda BB hastalarına göre sTNFR-I daha yüksek oranda azalmıştır. Çalışmacılar BB olanların immünolojik bir dengesizlik ve düzenleyici mekanizmaların başarısızlığı ile ilgili olarak kontrollere kıyasla farklı stres reaktivitesine sahip olduğunu öne sürmüştür (94).

Özellikle lityumun sTNFR-I üzerine etkileri üzerine daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ötimi süresi arttıkça sTNFR-I'in azalması, lityumun duyudurum dengeleyici etkisinde sTNFR-I'in de rol oynayan muhtemel moleküllerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Farklı veriler elde edilmekle birlikte son dönemde artan TNF reseptör çalışmaları sonucunda BB'ta sTNFR-I ve sTNFR-II'nin TNF- α 'ya göre daha spesifik ve anlamlı bir belirteç olabileceği öngörülmektedir.

sTNFR-II: Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında sTNFR-II düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Aile öyküsü (+) olan BKB olgularında sTNFR-II daha yüksek bulunmuştur. BKB'da yaş ve HDDÖ puanları; BB'ta ise manik epizod sayıları ile sTNFR-II düzeyleri negatif korelasyon göstermektedir.

Doganavsargil-Baysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötimik dönemdeki BB hastalarında serum TNF- α normal olmasına karşın sTNFR-II düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sTNFR-II'nin hastalık süresi ile korele olduğu öne sürülmüştür (14). Barbosa ve arkadaşlarının çalışmasında plazma TNFR-II düzeyinin, BB hastalarında kontrol grubuna göre farklılık göstermediği, mani döneminde de ötimik dönem ve kontrol grubundakilerden anlamlı farklılığının olmadığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada hastalık süresi ve yaşın BB hastalarında sTNFR-II ile pozitif yönde korele olduğu, sTNFR-I ve sTNFR-II'nin medikasyon (lityum, antikonvülzan, anitpsikotik) ile ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (138). Wieck ve arkadaşlarının çalışmasında ise BB ötimik dönem hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda sTNFR-

II düzeyleri farklılık göstermemiş, psikososyal stres maruziyeti sonrasında da anlamlı değişiklik görülmemiştir (94).

sTNFR-I'in TNF- α ana reseptörü olduğu kabul edilmekle birlikte (98) çalışmamızın sonuçlarında sTNFR-II TNF- α ile paralellik göstermektedir. Serum sitokin ve sitokin reseptörleri arası ilişkiler karmaşık bir yapıya sahip olup halen araştırılmaktadır.

IL-2: Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında serum IL-2 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. BB'ta lityum kullananlarda kullanmayanlara göre IL-2'nin daha düşük seyretmesi (sTNFR-I gibi) inflamatuvar sürecin lityum ile etkileniyor olabileceğini düşündürmektedir. Gruplar incelendiğinde serum IL-2 düzeyi BKB'da yaş ve HDDÖ puanı ile; BB'ta ise manik epizod sayısı ile negatif korelasyon göstermektedir. BKB'da aile öyküsü olanlarda daha yüksek seyretmekte olup kalıtsal faktörlerin bu süreçte rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Guloksuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada medikasyon almayan ötimik BB ile lityum monoterapisi alan ötimik BB hastalarında ve kontrol grubunda serum IL-2 düzeyi açısından fark olmadığı gösterilmiştir (15). Remlinger-Molenda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-2 konsantrasyonları özellikle depresif epizoddan sonra erken ve geç remisyonunda olan hastalarda olmak üzere sağlıklı kontrol ve hasta grubunda düşük seyrettiği gösterilmiş, IL-2 düzeylerinin çalışmanın tespit limitinin altında olduğu ifade edilmiştir (140). Ortiz-Dominguez ve arkadaşlarının manik ve depresif epizoddaki hastaları değerlendirdiği çalışmasında IL-2 düzeyi BB'un her iki epizodunda da kontrol grubuna göre düşük olduğu, epizotlara bakıldığında ise anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (142). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi alan ve almayan manik epizoddaki hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada IL-2 açısından fark bulunmamıştır (143). Boufidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lityum kullanan BB hastalarında IL-2 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu; tedavi almayan BB hastalarında ise 3 aylık lityum tedavisi sonrasında IL-2 salgılayan hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir (144).

Literatürdeki diğer çalışmalar da lityum kullanımının IL-2 düzeyine etkisi üzerinde durmaktadır. BB tedavisinde kullanılan en önemli duyudurum düzenleyici olan lityumun, farklı etki mekanizmalarının yanında inflamatuvar süreç üzerine olan muhtemel etkileri de halen tam olarak bilinmemektedir.

sIL-2R: Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında sIL-2R düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Ancak yapılan ikili karşılaştırmada BB'ta BKB'na göre sIL-2R düzeyleri daha düşük seyretme eğiliminde ve diğer sitokinlere göre anlamlı farklılığa daha yakındı BKB'da aynı sağaltımı aldıkları süre; BB'ta ise yaş ve manik epizod sayısı ile sIL-2R düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

Breunis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında BB hastalarında sIL-2R düzeyleri daha yüksek bulunmuş, epizodlara göre incelendiğinde ise manik epizodda depresif epizoda göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (145). Modabbernia ve arkadaşlarının meta-analizinde sIL-2R'nin BB hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu ifade edilmiştir (114). Bai ve arkadaşları BB tip I ve tip II hastalarında depresif, manik/hipomanik ve ötimik dönem dahil olmak üzere tüm dönemlerde sIL-2R'nin kontrollerden daha yüksek olduğunu saptamıştır (146). Munkholm ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında ise sIL-2R'nin manik hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, ötimik dönemde anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (147).

Literatürden edinilen bilgilere göre farklı sonuçlarla birlikte sIL-2R BB'ta hem ötimik dönem hem de atak dönemlerinde artış göstermekte olup BKB'da sIL-2R düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma karşımıza çıkmamıştır.

IL-6: Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında serum IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar incelendiğinde serum IL-6 düzeyi BKB'da HDDÖ puanı ile negatif korelasyon göstermektedir.

Wieck ve arkadaşlarının çalışmasında BB ötimik dönem hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda IL-6 düzeyleri farklılık göstermemiş, psikososyal stres maruziyeti testi sonrasında da anlamlı değişiklik görülmemiştir (94). Boufidou ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada lityum kullanan BB hastalarında IL-6 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu; tedavi almayan BB hastalarında ise 3 aylık lityum tedavisi sonrasında IL-6 salgılayan hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir. *In-vitro* ortamda değerlendirildiğinde lityumun BB ötimik dönemde olanlar ve sağlıklı kontrollerde sitokin üreten hücreler üzerine etkisi görülmemiştir (144). Knijff ve arkadaşlarının çalışmasında BB ötimik, manik ve depresif epizodda kontrollerle karşılaştırıldığında monositlerden IL-6 üretiminde istatistiksel olarak anlamlı artış olmadığını; bununla birlikte, BB hastalarından elde edilen monositlerin laboratuvar ortamında lipopolisakkarid (LPS) maruziyeti sonrasında anormal bir proinflamatuvar yanıt oluşturduğunu gözlemlemiştir. Lityum kullanmayan BB hastalarında, LPS tarafından uyarılan monositlerde, IL-1 β 'nin düşük üretimine kıyasla nispeten yüksek IL-6 üretimi ile IL-1 β /IL-6 oranı bozulmaktadır. Lityum tedavisi ile IL-1 β üretimi artmış, IL-6 üretimi azalmış ve böylece bozulmuş IL-1 β /IL-6 oranının tekrar düzenlenmiş olduğu gösterilmiştir. Monositlerin lityuma *in vitro* maruziyeti ise lityum tedavisiyle aynı etkileri göstermemiş, IL-1 β üretimi azalırken ve IL-6 üretimi üzerinde minimum etki yaratmıştır (51). Carpenter ve arkadaşlarının çalışmasında çocukluk çağı kötü muamele öyküsü olanlarda (eşlik eden aktif psikopatolojisi olmayanlar) kontrol grubuna göre IL-6'nın daha yüksek olduğu ve psikososyal stres testi sonrasında da akut IL-6 artışının daha fazla olduğu görülmüştür (89). Janelidze ve arkadaşları majör depresyondaki hastalardan suicidal girişimi olanlar ve olmayanlar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmasında; suicidal girişimi olanlarda IL-6 düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuştur (148).

Psikososyal stresin sitokin yanıtını başlattığı mekanizmaların yanı sıra, abartılı bir sitokin yanıtının klinik sonuçları da araştırılmaya devam etmektedir (89). Bazı çalışmalar kişilik boyutlarına odaklanmış, nevrozizmde artışla ve özdisiplinde azalma ile birlikte IL-6 düzeyinde artış olduğunu göstermiştir (18). Depresyon özellikleri açısından bakıldığında farklı sonuçlar bulunmuş, IL-6'nın melankolik depresyon şiddeti ile pozitif korele, atipik depresyon şiddeti ile negatif korele olduğunu (149), atipik ve melankolik depresyon ile anlamlı bir korelasyon göstermediğini (150), atipik depresyonda muhtemel metabolik belirteç

olabileceği, ancak melankolik depresyon ile ilişkili olmadığını (151) öne süren çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Çelişkili sonuçlarla birlikte IL-6'nın depresif belirtiler ile muhtemel ilişkisi dikkate değerdir. Ayrıca *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda farklı etkilerin olması farklı sonuçlar elde edilmesinde rol oynuyor olabilir.

sIL-6R: Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında serum sIL-6R düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. BKB'da ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda daha yüksekken diğer analizlerde sIL-6R ile korele bir değişken saptanmamıştır.

O'Brien ve arkadaşlarının çalışmasında BB hem mani hem de depresyon döneminde, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında sIL-6R düzeylerinin anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır (13). Cetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötimik BB grubunda kontrollere göre sIL-6R düzeyi yüksekken, BB olanların subsendromal (2 duyudurum belirtisi) ya da belirtisiz olmalarına göre sIL-6R düzeyi açısından fark bulunmamıştır (152). Bai ve arkadaşları BB tip I ve tip II hastalarında depresif, manik/hipomanik ve ötimik dönem dahil olmak üzere tüm dönemlerde sIL-6R'nin kontrollerden daha yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca hastalık süresi ve YMDÖ puanlarının sIL-6R ile negatif korele olduğu öne sürülmüştür (146). Munkholm ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında ise sIL-6R'nin BB'ta kontrollere göre yüksek olduğu ifade edilmiştir (147). Tu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BB olanlarda daha yüksek sIL-6R seviyeleri ile korteks inceliği ve bazı beyin bölgeleri arasında fonksiyonel bağlantı değişikliğinin ilişkili olabileceği gösterilmiştir (153).

IL-1 α : Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında serum IL-1 α düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Gruplar incelendiğinde serum IL-1 α düzeyi BKB'da yaş ve HDDÖ puanı ile negatif korelasyon göstermektedir.

Chakrabarty ve arkadaşlarının çalışmasında erken dönem BB tip I hastaları ile kontrol grubu arasında serum IL-1 α düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamış, ayrıca BB grubunda serum IL-1 α düzeyi ile bilişsel fonksiyon arasında ilişki

olmadığı gösterilmiştir (154). Chou ve arkadaşları ise BB ötimik dönemdekiler ve sağlıklı kontroller arasında IL-1 α düzeyi açısından anlamlı fark olmadığını öne sürmüştür. Ayrıca IL-1 α 'nın IL-1 β ve IL-6 ile birlikte BB grubunda orta beyinde serotonin transporter (SERT) varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (155). Major depresyon hastalarında postmortem olarak yapılan bir çalışmada IL-1 α gen ekspresyonunun arttığı bildirilmiş (118), Howren ve arkadaşlarının meta-analizinde IL-1 ile depresyon arasında orta derecede bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (156). Misener ve arkadaşlarının çalışmasında, çocukluk dönemi başlangıçlı duygudurum bozukluklarında IL-1 α polimorfizmleri (tek tek veya haplotipler) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (157). Bond ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-1 α 'nın BB'ta 12 ay içindeki depresif relapsı öngörebileceği öne sürülmüştür (158). Sowa-Kućma ve arkadaşları majör depresyon ve BB arasında IL-1 α açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiş, geçmiş intihar girişimi sayısı ile IL-1 α arasında pozitif bir ilişki olabileceğini öne sürmüştür (111). BKB'da IL-1 α ile ilgili çalışma karşımıza çıkmamıştır. Son dönemde çalışmacılar IL-1 α 'dan daha çok IL-1 β üzerine odaklanmaktadır.

IL-1 β : Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu arasında serum IL-1 β düzeyi açısından fark gözlenmekte olup bu fark BB ötimik dönemde olanlarda kontrol grubuna göre IL-1 β düzeyinin daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca BKB'da aile öyküsü (+) olanlarda daha yüksek olduğu görülmektedir.

Ortiz ve arkadaşlarının çalışmasında BB epizodlar arası farklılıklar incelenmiş, manik epizodda depresif epizoda ve kontrol grubuna göre daha düşük IL-1 β düzeyleri saptanmıştır (142). Chou ve arkadaşları BB ötimik dönemindekilerde IL-1 β düzeyinin kontrollere göre düşük olduğunu göstermiştir. IL-1 β 'nin BB patofizyolojisindeki önemi çeşitli çalışmalarda bildirilmiş ancak tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (155). Papiol ve arkadaşları BB'ta gri madde değişikliğinin IL-1 β gen çeşitliliği ile ilişkili olduğunu (159), Rao ve arkadaşları BB posmortem beyin dokularında artmış IL-1 β mRNA'sının olduğunu (160) saptamıştır. Bununla birlikte BB hastalarında ötimik dönemde kontrol grubuna göre serumda (161) ve BOS'da IL-1 β 'nin arttığını (162), IL-1 β 'nin azaldığını (51) veya farklılık göstermediğini (140) öne süren çalışmalar bulunmaktadır.

Soderlund ve arkadaşlarının BB ötimik dönemdekilerin BOS numunelerini incelediği çalışmasında son 1 yıl içinde manik ya da hipomanik epizod öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha yüksek IL-1 β düzeylerine rastlanırken yaşam boyu depresif epizod sıklığı ile IL-1 β düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (162). Modabbernia ve arkadaşlarının meta-analizinde serum IL-1 β düzeyinin BB hastalarında kontrollere göre anlamlı fark göstermediği ifade edilmiştir (114). Fiedorowicz ve arkadaşları da IL-1 β düzeyinin BB atak dönemlerinde (mani+depresyon) ötimik döneme göre yüksekken; hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise fark bulunmadığını göstermiştir (139).

BKB ve immün sistem ilişkisini inceleyen çok fazla çalışma olmamasına karşın BKB olanlar ve kontrol grubu arasında periferik kandaki mononükleer hücrelerde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yolların karşılaştırıldığı bir çalışmada BKB’da iNOS ve COX yolak aktivasyonu ile birlikte serum IL-1 β düzeyinin arttığı bulunmuş ve BKB’da inflamatuvar ve oksidan süreçlerin rol oynadığı öne sürülmüştür (17). Kahl ve arkadaşlarının çalışmasında BKB ile komorbid majör depresyon hastalarında kortizol/ dehidroepiandrosteron düzeyleri ile birlikte serum IL-1 β ’nın da anlamlı farklılık olmamakla birlikte artma eğilimi gösterdiği iddia edilmiştir (16).

IL-1 β ’nın immün fonksiyonları düzenlemede önemli rol oynaması, kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırması nedeniyle diğer sitokinlerin düzeylerini etkilemekte olup inflamatuvar süreçlerle bağlantı kurmakta etkin olduğu düşünülmektedir. Serum düzeyinin düşük olması azalmış inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olabilir ve azalmış yanıt ile düzenleyici görevinde aksamalar olması da muhtemeldir.

IFN- γ : Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında serum IFN- γ düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar incelendiğinde IFN- γ ’nın kontrollerde yaş ile; BKB’da aynı sağaltımı aldıkları süre ve HDDÖ puanı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. BKB’da aile öyküsü (+) olanlarda daha yüksek olduğu görülmektedir.

Liu ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi alan ve almayan manik epizoddaki hastalarda hem atak döneminde hem de remisyonunda serum IFN- γ düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük seyretmektedir (143). Boufidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lityum kullanan BB hastalarında IFN- γ düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu; tedavi almayan BB hastalarında ise 3 aylık lityum tedavisi sonrasında IFN- γ salgılayan hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir. *In-vitro* ortamda değerlendirildiğinde lityumun BB ötimik dönemde olanlar ve sağlıklı kontrollerde sitokin üreten hücreler üzerine etkisi görülmemiştir (144). Guloksuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada medikasyon almayan ötimik BB ile lityum monoterapisi alan ötimik BB hastalarında ve kontrol grubunda serum IFN- γ düzeyi açısından fark olmadığı gösterilmiştir (15). Remlinger-Molenda ve arkadaşlarının çalışmasında; IFN- γ konsantrasyonları BB depresyon dönemi sonrasında remisyonunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (140). Modabbernia ve arkadaşlarının meta-analizinde IFN- γ 'nın BB hastalarında kontrollere göre anlamlı farklılık göstermediği ifade edilmiştir (114). Fiedorowicz ve arkadaşları da IFN- γ düzeyinin BB atak dönemlerinde (mani+depresyon) ötimik döneme göre yüksekken; hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise fark bulunmadığını göstermiştir (139).

Edinilen bilgiler ışığında BB farklı dönemlerinde, tedavide kullanılan medikasyonlar ve son epizodun özellikleri ile farklı sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda IL-6'ya benzer şekilde IFN- γ üzerinde de farklı etkilerin olması farklı sonuçlar elde edilmesinde rol oynuyor olabilir.

IL-17: Çalışmamızda BB, BKB ve kontrol grubu karşılaştırmasında serum IL-17 düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Gruplar incelendiğinde IL-17 düzeyi kontrol grubunda yaş ile; BKB'da yaş, başlangıç yaşı ve HDDÖ puanı ile; BB'ta ise ötimi süresi ile negatif korelasyon göstermektedir.

Li ve arkadaşlarının çalışmasında BB manik epizoddakilerde başlangıçta ve tedavinin 2. ve 4. haftalarında bakılan IL-17 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 8 haftalık tedaviden sonra iki grup arasında fark kalmamış, ayrıca IL-17 düzeyi ile YMDÖ puanlarının özellikle agresyonun ilişkili

olduğu öne sürölmüştür (163). Li ve arkadaşlarının daha eski tarihli bir çalışmasında BB manik epizoddakiler ile sağlıklı kontroller arasında IL-17 açısından anlamlı fark bulunmamış, tedavi yanıtı olanlarda IL-17 düzeyinin azaldığı gözlenmiştir (164). Keshri ve arkadaşları yaptığı çalışmada BB ötimik dönemde kontrollere göre azalmış serum IL-17 düzeyi saptanmıştır. Ayrıca IL-17 düzeyi hastalık süresi ile pozitif korelasyon göstermiş, suicidal davranış ile ilişkili görülmemiştir (121). Anderson ve arkadaşları depresyonda Th17 aktivitesi ve IL-17'nin arttığını göstermiştir (165). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada BB ötimik durumdakiler ve kontrol grubu arasında IL-17 düzeyi açısından anlamlı fark olmadığı öne sürölmüştür (166). Son yıllarda IL-17 ile ilgili araştırmalar artmakta olup klinik özelliklerle de ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir.

6. SONUÇLAR

BB ve BKB, benzer klinik özellikleri olan, yüksek oranda eştanı gösteren günlük pratikte oldukça sık karşımıza çıkan psikopatolojilerdir. İmmün sistem ve özellikle sitokinlerin psikiyatrik ve psikiyatri dışı hastalıklarla ilişkisi uzun süredir araştırılmaktadır. Tez çalışmamızda, BB ötimik dönemde ve BKB tanısı almış hasta grubu ile mevcut durumda herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan sağlıklı kontrollerden elde edilen serum numuneleri proinflamatuvar sitokin ve sitokin reseptör düzeyleri açısından karşılaştırmalı olarak incelendi. Gruplar arası karşılaştırmada serum IL-1 β düzeyinin BB'ta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu; diğer sitokin ve sitokin reseptörlerinin (TNF- α , sTNFR-I, sTNFR-II, IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-1 α , IFN- γ , IL-17) ise BB, BKB ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermediği bulundu. Ayrıca BKB'da ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda sIL-6R, IFN- γ , TNF- α , sTNFR-II, IL-2, IL-1 β daha yüksekken; BB'ta lityum tedavisi alanlarda ve ötimi süresi fazla olanlarda sTNFR-I düzeyi daha düşük iken katatoni öyküsü olanlarda ise daha yüksek bulundu.

Serum sitokin düzeyini yaş, cinsiyet, genetik faktörler, beden kitle indeksi, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar gibi pek çok değişken etkilemektedir. Ayrıca BB'ta, ötimik dönem, manik/hipomanik, depresif dönem farklı klinik özellikleri ile birlikte farklı biyolojik süreçlerin eşlik etmesi muhtemeldir. Tedavide kullanılan ilaçların da etkisi ile birlikte daha karmaşık bir durum oluşmaktadır. BB patogenezinde immün sistem disregülasyonu olduğu çoğunlukla kabul edilmekle birlikte diğer etkenleri standardize etmeden immünolojik aktivitenin BB kliniği üzerine net etkisini tariflemek güçleşmektedir. BKB ile immün sistem ilişkisi ise sınırlı sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir.

BB ve BKB arasındaki bağlantı uzun süredir araştırılmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre de her iki grupta sitokin düzeylerinin farklı olmaması benzer psikopatolojiler olduğunu düşündürmektedir. Sitokinlerin BB ve BKB ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte klinik pratikte biyobelirteç olarak kullanımı henüz mümkün görünmemektedir. Ek olarak çalışmamızda yapılan ikili karşılaştırmada BB'ta BKB'na göre sTNFR-I ve sIL-2R düzeylerinin

daha düşük seyretme eğiliminde ve diğer sitokinlere göre anlamlı farklılığa daha yakın olduğu görüldü. Çalışmamız BB ve BKB arasında bu kadar geniş sitokin taramasının yapıldığı ve karşılaştırıldığı ilk çalışma olması ile öne çıkmaktadır. BB ve BKB'nu inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın başlıca kısıtlıkları ise örneklem grubunun sayısının az olması, yaş ortalamaları açısından farklılık göstermeleri, katılımcıların tamamının kadın olması ve hasta gruplarının büyük çoğunluğunun psikotrop tedavi almalarıdır. Bu nedenle daha geniş katılımcılar ile homojen gruplarda, tedavi standardizasyonu sağlandıktan sonra, aynı katılımcıların farklı hastalık dönemlerinde değerlendirildiği kapsamlı çalışmalarla yeni bilgiler elde edilebileceği öngörülmektedir.

7. ÖZET

Çalışmamızda bipolar bozukluk (BB), borderline kişilik bozukluğu (BKB) tanısı olanlarda ve sağlıklı kontrollerde TNF- α , sTNFR-I, sTNFR-II, IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ , IL-17 gibi proinflamatuvar sitokin ve reseptörlerin serum düzeylerini karşılaştırmayı planladık. Çalışmamızın her iki psikopatolojinin etyopatogenezini anlama, benzer ve benzer olmayan özelliklerini ayırt etme, yeni tedavi seçeneklerini değerlendirme ve tüm bunları öngörmede bilgiler sağlayacağını, bu bağlamda proinflamatuvar sitokin ve/veya reseptörlerinin biyobelirteç olarak kullanılıp kullanamayacağını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanı almış BB ötimik dönemdeki 26 kadın hasta ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanı almış BKB 26 kadın hasta alındı. Kontrol grubu olarak DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan 27 kadın çalışma kapsamına alındı. Tüm katılımcılardan serum numuneleri alındı. ELISA yöntemiyle sitokin ve sitokin reseptör düzeyleri ölçüldü ve karşılaştırıldı.

BB'ta serum IL-1 β 'nın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu, diğer sitokin ve sitokin reseptörleri açısından BB, BKB ve kontrol grubu arası karşılaştırmada anlamlı fark olmadığı bulundu. Ayrıca BKB'da ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda sIL-6R, IFN- γ , TNF- α , sTNFR-II, IL-2, IL-1 β daha yüksekken; BB'ta lityum tedavisi alanlarda ve ötimi süresi yüksek olanlarda sTNFR-I düzeyi daha düşüktü.

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre BB ve BKB sitokin düzeylerinin farklı olmaması benzer psikopatolojiler olduğunu düşündürmektedir. Sitokinlerin BB ve BKB ayırımında klinik pratikte biyobelirteç olarak kullanımı henüz mümkün görünmemektedir. Daha geniş katılımcılar ile tedavi standardizasyonu sağlandıktan sonra, farklı hastalık dönemlerinin değerlendirildiği çalışmalarla yeni bilgiler elde edilebileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, borderline kişilik bozukluğu, proinflamatuvar, sitokinler

8. ABSTRACT

This study aims to compare levels of serum proinflammatory cytokines and receptors such as TNF- α , sTNFR-I, sTNFR-II, IL-2, sIL-2R, IL-6, sIL-6R, IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ and IL-17 in patients with bipolar disorder (BD), borderline personality disorder (BPD) and healthy controls. By doing so we aimed to find out whether proinflammatory cytokines and /or receptors may be used as biomarkers in future to assess the etiopathogenesis of both psychopathologies, differentiate between similar and non-similar features and to evaluate new treatment options.

Twenty-six female patients with BD type I in euthymic period and twenty-six female patients with BPD according to DSM-5 diagnostic criteria were included in the study. Also twenty-seven healthy female volunteers without any psychiatric disorders according to DSM-5 were used as control group. Serum samples were collected from all participants, cytokine and cytokine receptor levels were evaluated by ELISA method and compared.

Levels of serum IL-1 β were significantly lower in BD in comparison to the control group. In terms of other cytokine and cytokine receptors, there was no statistically significant difference between BD, BPD and the control group. Levels of sIL-6R, IFN- γ , TNF- α , sTNFR-II, IL-2 and IL-1 β were found to be higher in patients with BPD who have a family history of psychiatric disorders. In addition, levels of sTNFR-I in BD were lower in patients who had been subject to lithium treatment and with longer duration of euthymia.

The data obtained from our study suggests that BD and BPD may be similar psychopathologies. However, it is not possible to use cytokines as biomarkers in clinical practice to distinguish BD and BPD as of yet. We assert clinical features that might be related to cytokines should also be taken in to consideration. It is predicted that more comprehensive data can be obtained by providing larger participant pool with standardised treatment and by evaluating the same participants across different periods.

Keywords: bipolar disorder, borderline personality disorder, proinflammatory, cytokines

9.KAYNAKLAR

1. Köknel Ö. Duygu Durum Bozukluklarının Tarihçesi. Duygudurum Bozuklukları 2000;5-1, 1.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. Duygudurum Bozuklukları. Bölüm Editörü: Gündoğar D, 11. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Yayınevi, 2016: 349-354.
3. Özer S, Uluşahin A, Batur S, Kabakçı E, Saka MC. Outcome measures of interepisode bipolar patients in a Turkish sample. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 2002; 37(1): 31-37.
4. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Yayınevi, 2015: 430-431.
5. Paris J, Gunderson J, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. Comprehensive Psychiatry 2007; 48(2): 145-154.
6. Bassett D. Borderline personality disorder and bipolar affective disorder. Spectra or spectre? A review. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2012; 46(4): 327-339.
7. Berrocal C, Moreno MA, Rando MA, Benvenuti A, Cassano GB. Borderline personality disorder and mood spectrum. Psychiatry Research 2008; 159(3): 300-307.
8. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. Nöral Bilimler. Bölüm Editörü: Çınar Köse R, 11. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Yayınevi, 2016: 67-68.
9. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. Neuroendocrinol Lett 2008; 29(3): 287-291.
10. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. Journal of affective disorders 2007; 104(1-3): 91-95.
11. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. Journal of Affective Disorders 2009; 116 (3): 214-217.

12. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009; 70(8): 1078.
13. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *Journal of affective disorders* 2006; 90(2-3): 263-267.
14. Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy UM, Akbas H, Metin O, Fettahoglu C ve ark. Levels of TNF- α , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2013; 28(2): 160-167.
15. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 2010;126(3):458- 62.
16. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibbelt L, Kordon A et al. Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry* 2006; 59(7): 667-671.
17. Díaz-Marsá M, MacDowell KS, Guemes I, Rubio V, Carrasco JL, Leza JC. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system in peripheral blood mononuclear cells from patients with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2012;. 46(12): 1610-1617.
18. Sutin AR, Terracciano A, Deiana B, Naitza S, Ferrucci L, Uda M et al. High neuroticism and low conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychological Medicine* 2010; 40(9): 1485-1493.
19. Grossman R, Yehuda R, New A, Schmeidler J, Silverman J, Mitropoulou V et al. Dexamethasone suppression test findings in subjects with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression. *American Journal of . Psychiatry* 2003; 160(7): 1291-1298.
20. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain, Behavior and Immunity* 2007; 21(3): 259-272.
21. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders* 2001; 67(1-3): 3-19.
22. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, 1. Baskı, Ankara, Görsel sanatlar Yayınevi, 2003; 467-483.

23. Işık E, Işık U. Depresyon ve Alkol Madde Bağımlılığı Birlikteliği & Bipolar bozukluk ve Alkol Madde Bağımlılığı Birlikteliği, 1. Baskı, İstanbul, Sigma Publishing, 2016; 103-104, 112, 127-128.
24. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı; İkiuçlu (bipolar) ve ilişkili Bozukluklar. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2013; 63-91.
25. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Yayınevi, 2015; 307-310.
26. Akiskal HS, Bourgeois ML, Jules A, Post R, Moller H, Hirshfeld R. Revaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2000;59 (1): 5-30.
27. Işık E. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. İki Uçlu (Bipolar) ve ilişkili Bozukluklar. Ed. Işık E, Işık U, Işık Y, Ankara, Rotatıp, 2013; 325-335.
28. Kupfer D. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005;293:2528-2530.
29. Murray CJ L, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1498–1504.
30. Murray CJ L, & Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436–1442.
31. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2003 November; 15;123 C(1): 48-58.
32. Gershon ES, Hamovitz J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Archives of General Psychiatry* 1982 October; 39.10: 1157-1167.
33. Shastri BS. Bipolar disorder: an update. *Neurochemistry International* 2005 Mar;46(4):273-9.
34. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* 2001 June;178 (Suppl 41):S128-33.
35. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013 May 11;381(9878): 1654-1662.

36. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRG studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disorders* 2002;4(2):80-88.
37. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2004; 6(1): 43-52.
38. Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, Denicoff KD, Conrad A, Li X et al. MRG-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *Journal of Affective Disorders* 2000; 60(1): 25-32.
39. Monkul ES, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA et al. MRG study of the cerebellum in young bipolar patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; 32(3): 613-619.
40. Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK, Song IC, Oh JS, Hwang J et al. White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 58(5): 516-521.
41. Xiang B, Yang Z, Lin Y, Guan L, Li X, Deng W et al. Genes in the serotonin pathway are associated with bipolar affective disorder in a Han Chinese population. *Neuroscience bulletin* 2014 February; 30 (1): 33-42.
42. Wiste AK, Arango V, Ellis SP, Mann JJ, Underwood MD. Norepinephrine and serotonin imbalance in the locus coeruleus in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 349–359.
43. Cáceda R, Nemeroff CB, Harvey PD. Toward an understanding of decision making in severe mental illness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2014; 26(3) :196-213.
44. Lewis DA, Curley AA, Glausier, JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 2012; 35(1): 57-67.
45. Liu Z, Song D, Yan E, Verkhatsky A, Peng L. Chronic treatment with anti-bipolar drugs suppresses glutamate release from astroglial cultures. *Amino acids* 2015; 47(5): 1045-1051.
46. Dalvie S, Fabbri C, Ramesar R, Serretti A, Stein DJ. Glutamatergic and HPAaxis pathway genes in bipolar disorder comorbid with alcohol-and substance use disorders. *Metabolic Brain Disease* 2016; 31: 183–189.

47. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation; oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2010; 35(3) : 804-817.
48. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008; 8 (7): 1101–1113.
49. Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: Mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010; 35(3): 730-743.
50. Grande I, Magalhães PV, Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiology & Behavior* 2002; 106(1): 46-50.
51. Knijff EM, Breunis MN, Kupka RW, De Wit HJ, Ruwhof C, Akkerhuis GW et al. An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disorder* 2007; 9: 743–753.
52. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, Da Silveira LE, Goncalves CA 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.
53. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in out- patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 31: 952–955.
54. Drexhage RC, Van Der Heul-Nieuwenhuijsen L, Padmos RC, Van Beveren N, Cohen D, Versnel MA et al. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010; 13(10): 1369-1381.
55. Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ de Ridder, D et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65: 3.

56. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry* 2007; 64(5): 543-552.
57. Rosso G, Albert U, Bogetto F, Maina G. Axis II comorbidity in euthymic bipolar disorder patients: no differences between bipolar I and II subtypes. *Journal of Affective Disorders* 2009; 115(1-2): 257-261.
58. Forty L, Ulanova A, Jones L, Jones I, Gordon-Smith K, Fraser C et al. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* 2014; 205(6): 465-472.
59. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 13. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Yayınevi, 2015; 430-431.
60. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. Duygudurum Bozuklukları. Bölüm Editörleri: Demirci K, Sargın AE, 11. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Yayınevi, 2016; 750.
61. Stern A. Psychoanalytic investigation and therapy in the border line group of neuroses. *Psychoanalytic Quarterly* 1938; 7 (4) :467-489.
62. Meares R, Gerull F, Stevenson J, Korner A. Is self disturbance the core of borderline personality disorder? An outcome study of borderline personality factors. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2011; 45(3): 214-222.
63. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı; Kişilik bozuklukları. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2013, s: 327-339.
64. Aydın BN. Borderline Personality Disorder and Its Relation With Crime And Violence: A Review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2016; 19(1): 37-44.
65. Gunderson JG, Herpertz SC, Skodol AE, Torgersen S, Zanarini MC. Borderline personality disorder. *Nature Reviews Disease* 2018; 4 article number: 18029.
66. Cattane N, Rossi R, Lanfredi M, Cattaneo A. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms. *BMC psychiatry* 2017;17(1): 221.
67. Torgersen S, Lygren S, Oien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J et al. A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry* 2000; 41(6): 416-25.

68. Siever LJ, Torgersen S, Gunderson JG, Livesley WJ, Kendler KS. The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. *Biological Psychiatry* 2002 ;51(12) :964-968.
69. Dammann G, Teschler S, Haag T, Altmüller F, Tüczek F, Dammann RH. Increased DNA methylation of neuropsychiatric genes occurs in borderline personality disorder. *Epigenetics*. 2011; 6(12): 1454–62.
70. Türkçapar MH, Işık B. Borderline Kişilik Bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 2000; 4: 44-49.
71. Hall MA, Riedford KM. Borderline personality disorder: diagnosis and common comorbidities. *The Journal for Nurse Practitioners* 2017; 13(9): 455-456.
72. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition* 2007; 65(3): 209–237.
73. Harris BN, Carr JA. The role of the hypothalamus-pituitary-adrenal/interrenal axis in mediating predator-avoidance trade-offs. *General and Comparative Endocrinology* 2016; 230–231:110–142.
74. Southwick SM, Axelrod SR, Wang S, Yehuda R, Morgan CA 3rd, Charney D et al. Twenty-four-hour urine cortisol in combat veterans with PTSD and comorbid borderline personality disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2003; 191(4): 261–262.
75. Wingefeld K, Driessen M, Adam B, Hill A. Overnight urinary cortisol release in women with borderline personality disorder depends on comorbid PTSD and depressive psychopathology. *European Psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2007; 22(5): 309–12.
76. Martin-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Arranz MJ, Vega D, Calvo N et al. The role of hypothalamus-pituitary-adrenal genes and childhood trauma in borderline personality disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2016; 266(4): 307-316.
77. Friedel RO. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(6): 1029–1039.
78. Figueroa E, Silk KR. Biological implications of childhood sexual abuse in borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders* 1997; 11(1): 71–92.

79. Prossin AR, Love TM, Koeppe RA, Zubieta JK, Silk KR. Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 2010; 167(8): 925–933.
80. Quirk SE, El-Gabalawy R, Brennan SL, Bolton JM, Sareen J, Berk M et al. Personality disorders and physical comorbidities in adults from the United States: data from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2015; 50(5): 807-820.
81. Marin IA, Kipnis J. Central nervous system:(immunological) ivory tower or not?. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(1): 28-35.
82. Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *The Journal of Clinical Investigation* 2012 ; 122(4): 1164-1171.
83. Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafalıoğlu, N. İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon. *Journal of Mood Disorders* 2017; 7(1).
84. Robson MJ, Quinlan MA, Blakely RD. Immune system activation and depression: roles of serotonin in the central nervous system and periphery. *ACS Chemical Neuroscience* 2017; 8(5): 932-942.
85. Doksat MK. Evrimsel perspektiften depresyon ve sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 97-108.
86. Levine SJ. Mechanisms of soluble cytokine receptor generation. *The Journal of Immunology* 2004; 173(9): 5343-5348.
87. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 137–162.
88. Tuglu C, Kara H. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13(3): 142-150.
89. Carpenter, LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(13): 2617.
90. Dunn AJ, Wang J. Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2: 319–328.
91. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry* 2009; 65: 732–741.

92. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology* 2008; 85: 1–74.
93. Muneer A. Bipolar disorder: role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investigation* 2016; 13(1): 18.
94. Wieck A, Grassi-Oliveira R, do Prado CH, Rizzo LB, de Oliveira AS, Kommers-Molina J et al. Pro-inflammatory cytokines and soluble receptors in response to acute psychosocial stress: Differential reactivity in bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 2014; 5. *Letters* 2014; 580: 17–21.
95. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology & Therapeutics* 2011; 130(2): 226–238.
96. Hussein S, Dalton B, D Willmund G, Ibrahim MA. A systematic review of tumor necrosis factor- α in post-traumatic stress disorder: Evidence from human and animal studies. *Psychiatria Danubina* 2017; 29(4): 407-420.
97. Brietzke E, Kapczinski F. TNF- α as a molecular target in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; 32(6): 1355–1361.
98. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine* 2018; 101: 14-18.
99. Pelletier M, Siegel RM. Wishing away inflammation? New links between serotonin and TNF signaling. *Molecular Interventions* 2009; 9(6): 299.
100. Fischer R, Kontermann R, Maier O. Targeting sTNF/TNFR1 signaling as a new therapeutic strategy. *Antibodies* 2015; 4(1): 48-70.
101. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience* 2015; 302: 2-22.
102. Reyes-Gibby CC, Wang J, Spitz M, Wu X, Yennurajalingam S, Shete S. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2013; 46(2): 16. *Journal of Pain and Symptom Management* 2013; 46(2): 161-172.
103. Chang TT, Yen YC. Cytokines and Major Psychiatric Disorders. *Taiwanese Journal of Psychiatry* 2010; 24: 257-268.

104. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(5): 683-694.
105. Igue R, Potvin S, Bah R, Stip E, Bouchard RH, Lipp O et al. Soluble interleukin-2 receptor levels correlated with positive symptoms during quetiapine treatment in schizophrenia-spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychi.* *Biological Psychiatry* 2011;35(7):1695-1698.
106. Maes M, Bosmans E, Scharpé S, D'Hondt P, Desnyder R. Plasma soluble interleukin-2-receptor in depression: relationships to plasma neopterin and serum IL-2 concentrations and HPA-axis activity. *European Psychiatry* 1995; 10(8): 397–403.
107. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117(4): 1162-1172.
108. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2014; 18(5): 495–512.
109. Bai YM, Su TP, Li CT, Tsai SJ, Chen MH, Tu PC et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar Disorders* 2014; 17(3): 269–277.
110. Maes M, Song C, Yirmiya R. Targeting IL-1 in depression. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2012; 16(11): 1097–1112.
111. Sowa-Kućma M, Styczeń K, Siwek M, Misztak P, Nowak RJ, Dudek D et al. Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: Effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episod. episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2018; 81: 372–383.
112. Himmerich, H, Milenović S, Fulda S, Plümäkers B, Sheldrick AJ, Michel TM et al. Regulatory T cells increased while IL-1 β decreased during antidepressant therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 2010; 44(15): 1052–1057.
113. Lampron A, ElAli A, Rivest S. Innate immunity in the CNS: redefining the relationship between the CNS and Its environment. *Neuron* 2013; 78(2): 214-232.
114. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry* 2013; 74(1): 15-25.

115. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobeh. Biobehavioral Reviews* 2012; 36(2): 764-785.
116. Shelton RC, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis DA et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Molecular Psychiatry* 2011; 16(7): 751-762.
117. Norris GT, Kipnis J. Immune cells and CNS physiology: microglia and beyond. *Journal of Experimental Medicine* 2019; 216(1): 60-70.
118. Cacioppo S, Capitanio JP, Cacioppo JT. Toward a neurology of loneliness. *Psychological Bulletin* 2014; 140(6): 1464.
119. Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, Marsh RL, Baker W, Smirnov I et al. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature* 2016; 535(7612):425.
120. Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon- γ -induced microglial activation in vitro. *Schizophrenia Research* 2007; 92(1-3), 108–115.
121. Keshri N, Nandeesha H, Kattimani S. Elevated interleukin-17 and reduced testosterone in bipolar disorder. Relation with suicidal behaviour. *Asian Journal of Psychiatry* 2018; 36: 66–68.
122. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clinical & Experimental Immunology* 2007; 148(1): 32-46.
123. Kim S, Kim H, Yim YS, Ha S, Atarashi K, Tan TG et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature* 2017; 549(7673): 528.
124. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington DC American Psychiatric Press 1997.
125. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12: 233-236.

126. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23(1): 56-62.
127. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996; 4: 251-259.
128. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry* 1978; 133(5): 429-435.
129. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13(2): 107-114.
130. Leichsenring F. Development and first results of the Borderline Personality Inventory: A self-report instrument for assessing borderline personality organization. *Journal of Personality Assessment* 1999 ;73(1): 45-63.
131. Aydemir Ö, Demet MM, Esen Danacı A, Deveci A, Taşkın EO, Mızrak S ve ark. Borderline kişilik envanterinin Türkçe'ye uyarlanması, güvenilirlik ve geçerliliği. *Türkiye'de Psikiyatri Dergisi* 2006; 8(1): 6-10.
132. Reich RB, Vera SC, Marino MF, Levin A, Yong L, Frankenburg FR. Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154(8): 1101-1106.
133. Afifi TO, Mather A, Boman J, Fleisher W, Enns MW, MacMillan H et al. (Childhood adversity and personality disorders: results from a nationally representative population-based study. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45(6): 814-822.
134. Hengartner MP, Ajdacic-Gross V, Rodgers S, Müller M, Rössler W. Childhood adversity in association with personality disorder dimensions: New findings in an old debate. *European Psychiatry* 2013; 28(8): 476-482.
135. Oldham JM, Skodol AE, Gallaher PE, Kroll ME. Relationship of borderline symptoms to histories of abuse and neglect: A pilot study. *Psychiatric Quarterly* 1996; 67(4): 287-295.
136. Sansone RA, Songer DA, Miller KA Childhood abuse, mental healthcare utilization, self-harm behavior, and multiple psychiatric diagnoses among inpatients with and without a borderline diagnosis. *Comprehensive Psychiatry* 2005; 46(2): 117-120.

137. Goldman SJ, D'Angelo EJ, DeMaso DR. Psychopathology in the families of children and adolescents with borderline personality disorder. *The American Journal of Psychiatry* 1993; 150(12):1832-1835.
138. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME et. al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2011; 261(2): 139-143.
139. Fiedorowicz JG, Prossin AR, Johnson CP, Christensen GE, Magnotta VA, Wemmie JA. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2015; 187: 172-178.
140. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2012; 66(3): 193-198.
141. Westling S, Ahrén B, Träskman-Bendz L, Brundin L. Increased IL-1 β reactivity upon a glucose challenge in patients with deliberate self-harm. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011; 124(4): 301-306.
142. Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze, G et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disorders* 2007; 9(6): 596-602.
143. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *Journal of Neuroimmunology* 2004; 150(1-2): 116-122.
144. Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *Journal of Affective Disorders* 2004; 82(2): 309-313.
145. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, Denicoff KD, Leverich GS et al. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2003; 53(2): 157-165.
146. Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T 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: 187-192.
147. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* 2013; 47(9): 1119-1133.

148. Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011; 25(2): 335-339.
149. Karlović D, Serretti A, Vrkić N, Martinac M, Marčinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Research* 2012; 198(1): 74-80.
150. Yoon HK, Kim, YK, Lee HJ, Kwon DY, Kim L. Role of cytokines in atypical depression. *Nordic Journal of Psychiatry* 2012; 66(3): 183-188.
151. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, De Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular Psychiatry* 2013; 18(6): 692-699.
152. Cetin T, Guloksuz S, Cetin EA, Gazioglu SB, Deniz G, Oral ET et al. Plasma concentrations of soluble cytokine receptors in euthymic bipolar patients with and without subsyndromal symptoms. *BMC Psychiatry* 2012; 12(1): 158.
153. Tu PC, Li CT, Lin WC, Chen MH, Su TP, Bai YM. Structural and functional correlates of serum soluble IL-6 receptor level in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2017; 219: 172-177.
154. Chakrabarty T, Torres IJ, Bond DJ, Yatham LN. Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 2019; 245: 679-685.
155. Chou YH, Hsieh WC, Chen, LC, Lirng JF, Wang SJ. Association between the serotonin transporter and cytokines: Implications for the pathophysiology of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2016; 191: 29-35.
156. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 2009; 71(2): 171-186.
157. Misener VL, Gomez L, Wigg KG, Luca P, King N, Kiss E et al. Cytokine Genes TNF, IL1A, IL1B, IL6, IL1RN and IL10, and childhood-onset mood disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 58(2): 71-80.
158. Bond DJ, Andreazza AC, Hughes J, Dhanoa T, Torres IJ, Kozicky JM et al. Association of peripheral inflammation with body mass index and depressive relapse in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 76-83.

159. Papiol S, Molina V, Desco M, Rosa A, Reig S, Sanz J et al. Gray matter deficits in bipolar disorder are associated with genetic variability at interleukin-1 beta gene (2q13). *Genes, Brain and Behavior* 2008; 7(7): 796-801.
160. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Molecular psychiatry* 2010; 15(4): 384.
161. Drexhage RC, Hoogenboezem TH, Versnel MA, Berghout A, Nolen WA, Drexhage HA. The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. *Brain, Behavior and Immunity* 2011; 25(6): 1206-1213.
162. Soderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 [beta] in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2011; 36(2): 114-119.
163. Li HZ, Hong W, Wang ZW, Yuan CM, Li ZZ, Huang J et al. Correlation between expression of peripheral IL-17 protein and aggression of bipolar mania. *Fa yi xue za zhi* 2016; 32(1): 40-44.
164. Li HZ, Hong W, Zhang C, Wu Z, Wang Z, Yuan CM et al. IL-23 and TGF- β 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode. *Journal of Affective Disorders* 2015; 174: 361-366.
165. Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Current Pharmaceutical Design* 2014; 20(23): 3812-3847.
166. Ghafouri-Fard S, Oskooei VK, Omrani MD, Taheri M. Dysregulation of cytokine coding genes in peripheral blood of bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 2019; 256: 578-583.

10.EKLER

EK-1- SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- DOSYA NO: TARİH: / /
- CİNSİYET: YAŞ:
- ÖĞRENİM DÜZEYİ: İlköğretim, Lise, Üniversite Ve Sonrası
- ÇALIŞABİLİRLİK: ÇALIŞIYOR (çalışan, emekli, öğrenci)
ÇALIŞMIYOR (işsiz, ev hanımı)
- MEDENİ DURUM: Bekar, Evli, Boşanmış
- AİLEDE PSİKIYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ: 1.Yok 2.Var
1.Derece: Anne-Baba-Çocuk
2.Derece: Kardeş- Dede-Anneanne-Babaanne-Torun
3.Derece: Amca-Hala-Dayı-Teyze-Yeğen
4.Derece: Kuzenler
**Ne olduğu (anksiyete bozukluğu, duygudurum bozukluğu, psikoz ve diğer):
- DOĞUM ÖYKÜSÜ:
KOMPLİKASYONSUZ (normal, sezaryen)
KOMPLİKASYONLU (hipoksi öyküsü, prematüre doğum, küvöz öyküsü vb.)
ZOR DOĞUM (vakum, makat geliş, makrozomi vb.)
- ANNE: 1.Sağ 2.Ölü **Kaybettiğinizde kaç yaşındaydınız?
ÖĞRENİM DÜZEYİ: Okuryazar, İlköğretim, Lise, Üniversite ve Sonrası
MESLEĞİ: Çalışıyor (çalışan, emekli), Çalışmıyor
- BABA: 1.Sağ 2.Ölü **Kaybettiğinizde kaç yaşındaydınız?
ÖĞRENİM DÜZEYİ: Okuryazar, İlköğretim, Lise, Üniversite ve Sonrası
MESLEĞİ: Çalışıyor (çalışan, emekli), Çalışmıyor
- ANNE-BABA BOŞANMA VEYA AYRILIK DURUMU VAR MI?
1.Hayır 2.Evet **Siz kaç yaşındayken ayrıldılar?
- KARDEŞ SAYISI:..... kız kardeş:..... erkek kardeş:.....
- SİZ KAÇINCI ÇOCUKSUNUZ? En Büyük, En Küçük, Ortanca
- 0-6 YAŞ ARASI ANNE-BABA DIŞINDA BAKIM VEREN VAR MI?
1.Hayır 2.Evet *Bakım veren kimdi?

- KREŞE/ANAOKULUNA GİTTİNİZ Mİ? 1.Hayır
2.Evet **Kaç yaşında kreşe gönderildiniz?
- ÇOCUKKEN(0-12 YAŞ) ÖNEMLİ BİR AYRILIK/GÖÇ/YER DEĞİŞTİRME YAŞADINIZ MI? 1.Hayır
2.Evet **Neydi ve kaç yaşındaydınız?
- ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE (0-12 YAŞ) ANNE YA DA BABANIZDAN BELLİ BİR DÖNEM AYRI KALDIĞINIZ OLDU MU? 1.Hayır
2.Evet **Neydi, ne kadar sürdü ve kaç yaşındaydınız?
- YETİŞTİĞİNİZ AİLEDE AİLE İÇİ ŞİDDET(fiziksel ve/veya sözel) VAR MIYDI? 1.Hayır 2.Evet
- ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE (0-12 YAŞ) AİLE İÇİNDE ŞİDDETE UĞRADINIZ MI? 1.Hayır 2.Evet **Ne sıklıkta?(Hemen her gün, Haftada 3-4, Haftada 1-2, Ayda 1 veya daha az)
- HİÇ CİNSEL İSTİSMARA UĞRADINIZ MI? 1.hayır 2.evet **Kaç yaşındaydınız?
- İNTİHAR GİRİŞİMİ: 1.Yok 2.Var **Kaç kez? **Hangi yöntemle?
- TIBBİ HASTALIK ÖYKÜSÜ: 1.Yok 2.Var **Ne olduğu? **İlaç?:
- HİPOTİROİDİ: 1.Yok 2.Var
- PSİKİYATRİ BAŞVURU ÖYKÜSÜ: 1.Yok 2.Var
- SİGARA: Kullanmıyor, 0-1 pk/gün, 1,5-3 pk/gün
- ALKOL(riskli kullanım-haftada 7 standart içkiden fazla-): 1.Yok 2.Var
*1 standart içki=14 gram alkol
- MADDE KULLANIMI(SON 6 AY İÇİNDE KULLANIM): 1.Yok 2.Var
**Ne kullandığı? Opiyat, Uyarıcı, Halüsinojen/Uçucu, Esrar ve türevleri, diğer)

KLİNİK BİLGİLER (bu bölüm kontrol grubu için uygulanmaz)

- BAŞLANGIÇ YILI:
- BAŞLANGIÇ YAŞI:
- TOPLAM HASTALIK SÜRESİ(ay):
- TOPLAM HASTANEYE YATIŞ:
- SAĞALTIM ALIYOR MU? 1. Hayır 2. Evet
**Ne olduğu? antidepresan, antipsikotik, lityum, valproik asit, diğer
Kombinasyon:

- AYNİ SAĞALTIMI ALDIĞI SÜRE(ay):

(Aşağıdakiler sadece bipolar bozukluk için uygulanır.)

- TOPLAM EPİZOD SAYISI: manik: depresif:
- ORTALAMA EPİSOD SÜRESİ(gün): (Tek episod varsa onun süresi)
- KATATONİK ÖZELLİK: 1.Var 2.Yok
- MELANKOLİK ÖZELLİK: 1.Var 2.Yok
- ATİPİK DEPRESYON BELİRTİSİ : 1.Var 2.Yok
- PSİKOTİK ÖZELLİK : 1.Var (Duygudurumla uyumlu, DD la uyumsuz, DD la uyumlu+ uyumsuz) 2.Yok
- ÖTİMİ SÜRESİ(ay):
- SON 1 YIL İÇİNDE EPİZOD ÖYKÜSÜ: 1.Var 2.Yok
- EPSİODLAR ARASI TAM DÜZELME: 1.Var 2.Yok
- KRONİK GİDİŞ (episod >2 yıl) : 1.Var 2.Yok

EK-2-AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı: Bipolar Bozukluk ve Borderline Kişilik Bozukluğu Tanılı Hastalarda Proinflatuvar Sitokinler

b. Araştırmanın İçeriği: Çalışma kapsamında ötimik dönemde 25 bipolar bozukluk tanılı, 25 borderline kişilik bozukluğu ve 25 sağlıklı kontrolden alınan serum numunesinde inflamatuvar sitokin ve reseptörleri düzeyleri incelenecektir.

c. Araştırmanın Amacı: Borderline hastalar ve bipolar bozukluk hastalar arasında pek çok klinik ortak özellik (duygudurum dalgalanmaları, dürtüsellik, intihar girişimleri gibi) olması klinik pratikte bu hastaların karışmasına neden olmaktadır. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışma ayrımı sağlamada yetersiz kalmıştır. Uzmanlık tez çalışmamız kapsamında her iki bozukluğun klinik ortamda ayrımını yapabilmek için bipolar bozukluk, borderline kişilik bozukluğu ve sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerinde sitokin adını verdiğimiz maddelerin karşılaştırılması ve bunların iki hastalığın ayrımında belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı amaçlanmıştır. Ayrıca inflamatuvar yanıtı etkili tedavi seçeneklerinin tedavi planlarının içinde olması konusunda yolu açan çalışmalardan biri olacağı düşünülmüştür.

d. Araştırmanın Nedeni: () Bilimsel araştırma

(X) Tez çalışması

d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 10 ay

e. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 75 Kişi

f. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: Sosyodemografik ve Klinik özellikler formu, Borderline Kişilik Envanteri, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kan alma işlemi ile ilgili olarak bayılma, iğne deliğinin yerinde enfeksiyon, morarma, küçük bir kan pıhtısı ya da kanamanın uzaması görülebilir.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar: Çalışmanın başarıyla tamamlanmasının ardından klinik koşullarında bipolar bozukluk ve borderline kişilik bozukluğunun daha iyi anlaşılıp ayırt edilebilmesine katkı sağlanacaktır.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması: Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarınız konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Araş. Gör. Dr. Cennet OĞUL Telefon: 02422496360

5. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

6. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma: Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

7.Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

8.Gizlilik: Araştırma ekibi olarak sizden toplanan verilerin tamamen gizlilik ve mahremiyet ilkelerine bağlı kalarak muhafaza edileceğini belirtmek istiyoruz.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

EK-3-YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

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

4) Uyku

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

5) İritabilite

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor



EK-4-BORDERLINE KİŞİLİK ENVANTERİ

Aşağıdaki cümlelerden size uygun olanlarını işaretleyiniz.

1. Sık sık panik nöbetleri geçiririm.	DOĞRU	YANLIŞ
2. Son zamanlarda beni duygusal olarak etkileyen hiçbir şey olmadı.	DOĞRU	YANLIŞ
3. Çoğu kez gerçekte kim olduğumu merak ederim.	DOĞRU	YANLIŞ
4. Çoğu kez başıma iş açacak risklere girerim.	DOĞRU	YANLIŞ
5. Başkaları bana yoğun ilgi gösterdikleri zaman kendimi boğulmuş hissedirim.	DOĞRU	YANLIŞ
6. Bazen içimde bana ait olmayan başka bir kişi ortaya çıkar.	DOĞRU	YANLIŞ
7. Gerçekte olmadığı halde acayip şekiller veya görüntüler gördüğüm oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
8. Bazen çevremdeki insanlar ve nesnelerin gerçek olmadığını hissedirim.	DOĞRU	YANLIŞ
9. Başkalarına yönelik duygularım bir uçtan bir uca çok hızlı değişir (Ör. Sevgi ve beğeniden nefret ve hayal kırıklığına).	DOĞRU	YANLIŞ
10. Çoğu kez değersizlik ya da umutsuzluk duygusuna kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
11. Çoğu kez paramı çarçur ederim ya da kumarda kaybederim.	DOĞRU	YANLIŞ
12. Gerçekte kimse olmadığı halde hakkımda konuşan sesler duyduğum oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
13. Eğer 12. maddeye “evet” dediyseiz aşağıdaki cümlelerden sizin için uygun olanını seçiniz: a. Bu sesler benim dışımdan gelmiştir. b. Bu sesler içimden gelmiştir.	DOĞRU	YANLIŞ
14. Yakın ilişkilerde hep incinirim.	DOĞRU	YANLIŞ
15. Bana uymayan biçimde hissettiğim ya da davrandığım oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
16. Bir kukla gibi dışarıdan yönetiliyormuş ve yönlendiriliyormuş gibi hissettiğim oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
17. Herhangi birine fiziksel olarak saldırıda bulunduğum oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
18. Düşüncelerim başkaları tarafından okunuyormuş gibi hissettiğim oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
19. Bazen gerçekte suç işlemediğim halde, sanki işlemişim gibi suçluluk hissedirim.	DOĞRU	YANLIŞ
20. Bilerek kendime bedensel zarar verdiğim oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
21. Bazen gerçekte olmadığı halde insanların ve nesnelerin görünümünün değiştiği hissine kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
22. Yoğun dini uğraşlarım olmuştur.	DOĞRU	YANLIŞ
23. Duygusal ilişkilerimde çoğunlukla ne tür bir ilişki istediğimden emin olamam.	DOĞRU	YANLIŞ
24. Bazen bir kahin gibi gelecekle ilgili özel hislerim olur.	DOĞRU	YANLIŞ
25. Bir ilişki ilerledikçe kendimi kapana kısılmış gibi hissedirim.	DOĞRU	YANLIŞ
26. Gerçekte kimse olmadığı halde bir başka insanın varlığını hissettiğim oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
27. Bazen bedenim ya da bedenimin bir kısmı bana acayip veya değişmiş gibi görünür.	DOĞRU	YANLIŞ

28. İlişkiler çok ilerlerse, çoğunlukla koparma gereksinimi duyarım.	DOĞRU	YANLIŞ
29. Bazen birilerinin peşimde olduğu hissine kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
30. Sık sık uyuşturucu kullanırım (esrar, hap gibi).	DOĞRU	YANLIŞ
31. Başkalarını kontrol altında tutmaktan hoşlanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
32. Bazen özel biri olduğumu hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
33. Bazen dağılıyormuşum gibi hissederim.	DOĞRU	YANLIŞ
34. Bazen bana bir şeyin gerçekte mi yoksa yalnızca hayalimde mi olduğunu ayırt etmek zor gelir.	DOĞRU	YANLIŞ
35. Çoğu kez sonuçlarını düşünmeden içimden geldiği gibi davranırım.	DOĞRU	YANLIŞ
36. Bazen gerçek olmadığım duygusuna kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
37. Bazen bedenim yokmuş ya da bir kısmı eksikmiş hissine kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
38. Çoğu kez kabus görürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
39. Çoğu kez başkaları bana gülüyormuş ya da hakkımda konuşuyormuş hissine kapılırım.	DOĞRU	YANLIŞ
40. Çoğu kez insanlar bana düşmanmış gibi gelir.	DOĞRU	YANLIŞ
41. İnsanların kendi düşüncelerini benim zihnime soktuklarını hissettiğim oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
42. Çoğu kez gerçekten ne istediğimi bilmem.	DOĞRU	YANLIŞ
43. Geçmişte intihar girişiminde bulundum.	DOĞRU	YANLIŞ
44. Bazen ciddi bir hastalığım olduğuna inanırım.	DOĞRU	YANLIŞ
45. “Alkol, uyuşturucu ya da hap alışkanlığım vardır”. Eğer yanıtınız “evet” ise aşağıdakilerden uygun olanlarını işaretleyiniz. a.Alkol b.Uyuşturucu c.Hap	DOĞRU	YANLIŞ
46. Bazen bir rüyada yaşıyormuş ya da yaşamım bir film şeridi gibi gözümün önünden geçiyormuş	DOĞRU	YANLIŞ
47. Çoğu kez bir şeyler çalarım.	DOĞRU	YANLIŞ
48. Bazen öyle açlık nöbetlerim olur ki önüme gelen her şeyi silip süpürürüm.	DOĞRU	YANLIŞ
49. Aşağıdaki konularla ilgili sorulan sorularda çoğu kez kendimi rahatsız hissederim. a.Politika b.Din c.Ahlak (iyi-kötü)	DOĞRU	YANLIŞ
50. Bazen aklımdan birilerini öldürme düşüncesi geçer.	DOĞRU	YANLIŞ
51. Yasalarla başımın derde girdiği oldu.	DOĞRU	YANLIŞ
52. Yukarıdaki maddelerde anılan yaşantılardan herhangi birini ilaç etkisi altında yaşadığınız oldu mu? Eğer yanıtınız “evet” ise ilgili maddelerin numaralarını yazınız: (.....)	DOĞRU	YANLIŞ
53. Yukarıdaki maddelerde anılan yaşantılardan herhangi psikoterapi sırasında yaşadığınız oldu mu? Eğer yanıtınız “evet” ise ilgili maddelerin numaralarını yazınız: (.....)	DOĞRU	YANLIŞ

Değerlendirme: Hastaya kendisine uygun ifadeleri işaretlemesi bildirilir. Envanterde hasta tarafından uygun bulunup işaretlenen her ifadeye “1” puan verilir, seçilmeyen ifadeler ise “0” puan verilir. Toplam puan için son iki madde (52 ve 53) göz önüne alınmaz, toplam puan ilk 51 madde ile hesaplanır.

EK-5

DSM-IV EKSEN I BOZUKLUKLARI İÇİN YAPILANDIRILMIŞ KLİNİK GÖRÜŞME

PUANLAMA CETVELİ

SCID-I

KLİNİK VERSİYON

Michael B. First, M.D.
Robert L. Spitzer, M.D.
Miriam Gibbon, M.S.W.
Janet B. W. Williams, D.S.W.

Biometrics Research Department
New York State Psychiatric Institute
Department of Psychiatry
Columbia University
New York, New York

Hastanın adı: _____

Kayıt Numarası: _____ Değerlendirme Tarihi: _____

Doktor: _____

Bilgi kaynakları (tüm başvuruları kontrol ediniz):

- ☐ Hasta
- ☐ Aile/arkadaş/eşlik edenler
- ☐ Sağlık personeli
- ☐ Tıbbi kayıtlar

SCID-CV TANI ÖLÇÜTLERİ

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Şu anda	Yaşam Boyu		Bipolar I Bozukluğu (D4. s. 36)
☐	☐	296.40	Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Hipomanik
☐	☐	296.0x	Bipolar I Bozukluğu, Tek Manik Epizod
☐	☐	296.4x	Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Manik
☐	☐	296.6x	Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Mikst
		296.5x	Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Depresif
			<i>belirleyiciyi beşinci-basamakta gösteriniz:</i>
		__ 1	Hafif
		__ 2	Orta Derecede
		__ 3	Psikotik Özellikler Olmayan, Ağır
		__ 4	Psikotik Özellikler Olan, Ağır
		__ 5	Kısmi Remisyonda
		__ 6	Tam Remisyonda
		__ 0	Belirlenmemiş
		296.7	Bipolar I Bozukluğu, En Son Epizod Belirlenmemiş
			Diğer Bipolar Bozukluklar
☐	☐	296.89	Bipolar II Bozukluğu (s. 37, D9)
			<i>belirleyicileri gösteriniz:</i>
		__	hipomanik
		__	depresif
☐	☐	301.13	Siklotimik Bozukluk (s. 37, D12)
☐	☐	296.80	BTA Bipolar Bozukluk (s. 37, D12)
			Majör Depresif Bozukluk (s. 38, D16)
☐	☐	296.2x	Majör Depresif Bozukluk, Tek Epizod
☐	☐	296.3x	Majör Depresif Bozukluk, Reküran
			<i>belirleyiciyi beşinci-basamakta gösteriniz:</i>
		__ 1	Hafif
		__ 2	Orta Derecede
		__ 3	Psikotik Özellikler Olmayan, Ağır
		__ 4	Psikotik Özellikler Olan, Ağır
		__ 5	Kısmi Remisyonda
		__ 6	Tam Remisyonda
		__ 0	Belirlenmemiş
			Diğer Depresif Bozukluklar
☐		300.4	Distimik Bozukluk (s. 23, A60)
☐	☐	311	BTA Depresif Bozukluk (s. 39, D19)

Şu anda Yaşam Boyu

☐☐

Diğer Duygudurum Bozuklukları

293.82 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu (s. 24, A64)

Genel Tıbbi Durumu Belirtiniz: _____

belirleyicileri gösteriniz:

___ Majör Depresif - benzeri Epizod

___ Diğer Depresif Semptomlar

___ Manik

___ Mikst

☐☐

291.8 Alkol Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu (s. 25, A69)

belirleyicileri gösteriniz:

___ Depresif

___ Manik

___ Mikst

☐☐

292.84 Diğer Bir Maddenin Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu (s. 25, A69)

Maddeyi Belirtiniz: _____

belirleyicileri gösteriniz:

___ Depresif

___ Manik

___ Mikst

ŞİZOFRENİ VE DİĞER PSİKOTİK BOZUKLUKLAR

☐☐

Şizofreni (s. 29, C7)

belirleyicileri gösteriniz:

___ 295.30 Paranoid Tip (s. 30, C8)

___ 295.20 Katatonik Tip (s. 30, C9)

___ 295.10 Dezorganize Tip (s. 30, C10)

___ 295.90 Belirlenmemiş Tip (s. 30, C11)

___ 295.60 Rezidüel Tip (s. 30, C12)

☐☐

295.40 Şizofreniform Bozukluk (s. 30, C15)

☐☐

295.70 Şizoaftif Bozukluk (s. 31, C20)

☐☐

297.1 Sanrısız Bozukluk (s. 32, C26)

☐☐

298.8 Kısa Psikotik Bozukluk (s. 33, C31)

☐☐

293.81 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk, Hezeyanlarla Giden (s. 34, C34)

Genel Tıbbi Durumu Belirtiniz: _____

☐☐

293.82 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk, Hallüsinasyonlarla Giden (s. 34, C34)

Genel Tıbbi Durumu Belirtiniz: _____

☐☐

291.5 Alkol Kullanımının Yol Açtığı Psikotik Bozukluk, Hezeyanlarla Giden (s. 35, C38)

☐☐

291.3 Alkol Kullanımının Yol Açtığı Psikotik Bozukluk, Hallüsinasyonlarla Giden (s. 35, C38)

☐☐

292.11 Diğer Bir Maddenin Yol Açtığı Psikotik Bozukluk, Hezeyanlarla Giden (s. 35, C38)

Maddeyi Belirtiniz: _____

☐☐

292.12 Diğer Bir Maddenin Yol Açtığı Psikotik Bozukluk, Hallüsinasyonlarla Giden (s. 35, C38)

Maddeyi Belirtiniz: _____

298.9 BTA Psikotik Bozukluk (s. 35, C39)

MADDE KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Şu anda	Yaşam Boyu	Alkol Kullanım Bozuklukları
☐	☐	303.90 Alkol Bağımlılığı (s. 42, E15)
☐	☐	305.00 Alkol Kötüye Kullanımı (s. 42, E16)
		Diğer Maddelerin Kullanım Bozuklukları
☐	☐	304.90 Amfetamin Bağımlılığı (s. 46, E31)
☐	☐	304.30 Kannabis Bağımlılığı (s. 46, E31)
☐	☐	304.20 Kokain Bağımlılığı (s. 46, E31)
☐	☐	304.50 Hallüsinasyon Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.60 İnhalan Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.00 Opiyat Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.60 Fensiklidin Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.10 Sedatif, Hipnotik ve Anksiyolitik Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	304.90 Diğer (ya da Bilinmeyen) Maddelerin Bağımlılığı (s. 46 E31)
☐	☐	305.70 Amfetamin Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.20 Kannabis Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.60 Kokain Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.30 Hallüsinojen Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.90 İnhalan Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.50 Opiyat Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.90 Fensiklidin Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.40 Sedatif, Hipnotik ya da Anksiyolitik Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)
☐	☐	305.90 Diğer (ya da Bilinmeyen) Maddelerin Kötüye Kullanımı (s. 46, E32)

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

☐	☐	300.21 Agorafobi ile Birlikte Panik Bozukluğu (s. 49, F23)
☐	☐	300.01 Agorafobi Olmadan Panik Bozukluğu (s. 49, F24)
☐	☐	300.03 Obsesif Kompulsif Bozukluk (s. 52, F38)
☐	☐	309.81 Posttravmatik Stres Bozukluğu (s. 56, F64)
☐	☐	300.0 BTA Anksiyete Bozukluğu (s. 57, F71)
☐	☐	293.84 Genel Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozukluğu (s. 60, F86)

Genel Tıbbi Durumu Belirtiniz: _____

belirleyiciyi gösteriniz:

___ Yaygın Anksiyete ile Birlikte

___ Panik Ataklarıyla Birlikte

___ Obsesif Kompulsif Semptomlarla Birlikte

Şu anda Yaşam Boyu

☐☐

291.8 Alkol Kullanımının Yol Açtığı Anksiyete Bozukluğu (s. 62, F91)

belirleyiciyi gösteriniz:☐ Yaygın Anksiyete Gösteren☐ Panik Atakları Gösteren☐ Obsesif Kompulsif Semptomlar Gösteren☐ Fobik Semptomlar Gösteren☐☐

292.89 Diğer Maddelerin Yol Açtığı Anksiyete Bozukluğu (s. 62, F91)

*Maddeleri Belirtiniz:**belirleyiciyi gösteriniz:*☐ Yaygın Anksiyete Gösteren☐ Panik Atakları Gösteren☐ Obsesif Kompulsif Semptomlar Gösteren☐ Fobik Semptomlar Gösteren**Diğer Anksiyete Bozuklukları**☐☐

300.22 Panik Bozukluğu Öyküsü Olmadan Agorafobi (s. 56, F65)

☐☐

300.23 Sosyal Fobi (s. 56, F66)

☐☐

300.29 Özgül Fobi (s. 56, F67)

☐☐

300.02 Yaygın Anksiyete Bozukluğu (s. 56, F68)

SOMATOFORM BOZUKLUKLAR☐☐

300.81 Somatizasyon Bozukluğu (s. 58, F72)

☐☐

300.82 Farklılaşmamış Somatoform Bozukluk (s. 58, F72)

☐☐

300.7 Hipokondriasis (s. 58, F73)

☐☐

300.7 Vücut Dismorfik Bozukluğu (s. 58, F74)

YEME BOZUKLUKLARI☐☐

307.1 Anoreksiya Nervoza (s. 58, F75)

☐☐

307.51 Bulimia Nervoza (s. 58, F76)

UYUM BOZUKLUKLARI☐☐

309.0 Depresif Duygudurum ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.24 Anksiyete ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.28 Karışık Anksiyete ve Depresif Duygudurum ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.3 Davranım Bozukluğu ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.4 Karışık Duygu ve Davranım Bozukluğu ile Giden Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

309.9 Belirlenmemiş Uyum Bozukluğu (s. 59, F82)

DİĞER DSM-IV EKSEN I BOZUKLUKLARI

Şu anda	Yaşam Boyu
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Kodu ve tanıyı yazınız: _____

Kodu ve tanıyı yazınız: _____

Kodu ve tanıyı yazınız: _____

DSM-IV Eksen IV Psikososyal ve Çevresel Sorunlar Listesi

Kontrol:

☐ Birinci destek grubuyla olan sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Toplumsal çevre ile ilişkili sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Eğitim ile ilgili sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Mesleki sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Evle ilgili sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Ekonomik sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Sağlık birimlerine ulaşmak ile ilgili sorunlar. *Belirtiniz:* _____☐ Yasal sistemle etkileşimle ilgili sorunlar/suçlar. *Belirtiniz:* _____☐ Psikososyal ve çevresel diğer sorunlar. *Belirtiniz:* _____

EK-6-

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın adı soyadı:

Tarih:

Değerlendiren görüşmeci:

Her maddede hastayı en iyi karakterize eden cevabı belirleyen durumu kodlayınız

1-DEPRESİF RUH HALİ (Keder, ümitsizlik, değersizlik)

0. Yok

1. Yalnız soruları cevaplarken anlaşılıyor.
2. Hasta durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumdan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2-SUÇLULUK DUYGULARI

0.yok

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

3-İNTİHAR

0.Yok

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

4-UYKUYA DALAMAMAK

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyetçi.

5- GECE YARISI UYANMAK

0. Herhangi bir sorun yok

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)

6- SABAH ERKEN UYANMAK

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7- ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER

0. Herhangi bir sorunu yok

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

8- RETARDASYON

0. Düşünceleri ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediyor.
2. Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
4. Tam stuporda.

9- AJİTASYON

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor saçlarını çekiştiriyor.
2. Ellerini ovuşturuyor, tırnaklarını yiyor, dudaklarını ısırtıyor.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

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

11- SOMATİK ANKSİYETE

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

Anksiyete eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal: ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilesyon, iç çekme
Sık sık idrara çıkma, terleme

12- SOMATİK SEMPTOMLAR-GASTROİNTESTİNAL

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

13- SOMATİK SEMPTOMLAR-GENEL

0. Yok
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağnlan, baş ağnsı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puan değerindedir.

14. GENİTAL SOMPTOMLAR (libido kaybı adet bozuklukları vb.)

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

15. HİPOKONDRIYAZİS

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

16. KİLO KAYBI (A ya da B yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde(Anamnez bulguları)

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

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg' dan daha az zayıflama
1. Haftada 0.5 kg'den daha fazla zayıflama

17-İÇGÖRÜ

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