

TUĞBA HACIOSMANOĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2022



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALAR VE BİRİNCİ
DERECE YAKINLARINDA KALLİKREİN-8'İN ROLÜ VE
OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

TUĞBA HACIOSMANOĞLU

DANIŞMAN
DOÇ. DR. NURCAN ORHAN

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI

İSTANBUL-2022

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her alanında desteğini hep yanımda hissettiğim, takıldığım noktalarda bana yol gösteren, yaşamıma yön veren, bilimsel kariyerimin önünü açan, enerjisiyle hayatıma renk katan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta danışman hocam Doç. Dr. Nurcan Orhan'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Tez çalışmamda desteğini esirgemeyen, araştırmamı yaparken gerekli tüm olanakları sağlayan, önceki çalışmasına ait örneklerin serumlarını ve çalışma grubu verilerinin kullanılmasına izin veren anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Cem İsmail Küçükali'ye yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, elde ettiğim verilerin istatistiksel analizlerinin yapılması ve yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen, aklımıza takılan tüm bilimsel soruları yanıtlayarak destek olan değerli hocam Prof. Dr. Nadir Arıcan'a çok teşekkür ederim.

Tezimin başından beri her konuda desteğini esirgemeyen ve yardımcı olabilmek adına benim için araştırmalar yapıp önerilerde bulunan Dr. Öğr. Üyesi Özlem Kurnaz Gömleksiz'e teşekkür ederim.

Tezimin deneylerinin planlanmasından tez teslimine kadarki süreçte her aşamasında bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sinirbilim ailesinin sevgili üyeleri başta Gizem Koral olmak üzere Arş. Gör. Hande Yüceer, Ece Akbayır, Arş. Gör. Elif Şanlı, Öğr. Gör. Zerrin Karaarslan ve Selen Soylu'ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimi tez sürecimde evrak işlerinde yol gösteren ve destek olan başta İÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü sekreteri Sevda Mutlu ve tüm enstitü çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelene dek büyük emek ve çaba sarf eden, hayatım boyunca her adımda yanımda olup cesaret veren, maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen annem, babam, kardeşlerime ve yol arkadaşşıma teşekkür ederim, şimdiye kadar olan ve gelecekte olabilecek tüm başarılarım için size minnettarım...

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF.....	2
TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER	4
TABLolar LİSTESİ.....	6
ŞEKİLLER LİSTESİ	7
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	8
ÖZET	12
ABSTRACT.....	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. Bipolar Bozukluk.....	16
2.1.1. Bipolar Bozukluğun Tarihsel Gelişimi	16
2.1.2. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi.....	17
2.1.3. Bipolar Bozukluk Tanı ve Sınıflandırılması	19
2.1.3.1. Bipolar Bozukluk Spektrumu.....	21
2.1.4. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi	21
2.1.4.1. Genetik Faktörler	21
2.1.4.2. Patofizyolojik Faktörler	23
2.1.4.3. Diğer Etkenler	27
2.1.5. Bipolar Bozukluk Tedavisi	28
2.1.5.1. Farmakoterapi	29
2.1.5.2. Psikososyal tedaviler	30
2.2. Oksidatif Stress	30
2.2.1. Serbest Radikaller	31
2.2.1.1. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri	33
2.2.2. Antioksidanlar	34
2.2.2.1. Antioksidanların Sınıflandırılması	35
2.2.3. Bipolar Bozuklukta Oksidatif Stres	39
2.3. Kallikrein-8 (KLK-8).....	40
2.3.1. Beyindeki Kallikrein-8'in Düzenlemesi	40

2.3.2. Kallikrein-8'in Nörobiyolojisi	40
2.3.3. Mental Hastalıklarda Kallikrein-8	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Olguların Seçimi	44
3.2. Numune Alımı	45
3.3. Serumda Kallikrein-8 Protein Düzeyinin Belirlenmesi	45
3.3.1. Reaktif Hazırlama	45
3.3.2. Deneyin Yapılışı	46
3.4. Total Oksidan Kapasite Ölçümü (TOS).....	46
3.5. Total Antioksidan Kapasite Ölçümü (TAS)	47
3.6. Oksidatif Stres İndeksi Hesaplaması	48
3.7. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Demografik ve Klinik Bilgiler	49
4.2. Biyokimyasal Sonuçlar	51
4.2.1. Kallikrein-8 Protein Düzeyi Analizi	52
4.2.2. Total Oksidan ve Antioksidan Kapasite Ölçümlerinin Analizi	54
4.2.3. Oksidatif Stres İndeksi Analizi	55
5. TARTIŞMA	57
KAYNAKLAR	61
ETİK KURUL KARARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	91
ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: DSM-5 Bipolar ve İlişkili Bozukluklar Sınıflaması ³⁷	20
Tablo 2-2: DSM-5 Bipolar Bozukluğu I Tanı Kriterleri ³⁷	20
Tablo 2-3: Bipolar Bozukluğu II Tanı Kriterleri ³⁷	21
Tablo 2-4: Reaktif oksijen türleri (ROT)	32
Tablo 2-5: Reaktif nitrojen türleri (RNT)	32
Tablo 4-1: Çalışmada değerlendirilen BB, BB yakını ve kontrol grubunun demografik ve klinik bilgileri	49
Tablo 4-2: Çalışmada değerlendirilen hasta yakınlarının alt grupları ve demografik bilgisi	51
Tablo 4-3: BB grubunda serum düzeyleri ile hasta yaşları ve ölçekler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: BB tip I ila BB tip II arasındaki benzerlik ve farklılıklar ²¹	19
Şekil 2-2: Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynakları ¹⁵¹	31
Şekil 4-1: Gruplar arası serum KLK-8 düzeyi (ng/ml).....	52
Şekil 4-2: Cinsiyetler arasında serum KLK-8 düzeyinin karşılaştırılması	53
Şekil 4-3: Serum KLK-8 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeylerine göre değerlendirilmesi	54
Şekil 4-4: Gruplar arası serum total oksidant (TOS) ve total antioksidan kapasite(TAS) düzeyleri.....	55
Şekil 4-5: Gruplar arası serum oksidatif stres indeksi (AU).....	55

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AH	:Alzheimer hastalığı
APA	:Amerikan Psikiyatri Birliği
AU	:Arbitrary unit
BB	:Bipolar Bozukluk
BDNF	:Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BSTÖ	:Bipolar Spektrumu Tanı Ölçeği
CAT	:Katalaz
COMT	:Katekol-o-metiltransferaz
CoQ10	:Koenzim Q10
CRP	:C-reaktif protein
DA	:Dopamin
DDD	:Duygudurum düzenleyici
DEHB	:Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DSM	:Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EphB2	:Ephrins B2 reseptörü
ER	:Endoplazmik retikulum
ERK1/2	:Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar
fMRI	:Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GDNF	:Hücre dizisinden türetilmiş nörotrofik faktör
GSH	:Glutasyon
GPx	:Glutasyon peroksidaz
GR	:Glutasyon redüktaz
GSSG	:Glutasyon disülfür

HGP	:İnsan genom projesi
hNP	:İnsan nöropsin
HOCl	:Hipokloröz asit
HPA	:Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen
H₂O₂	:Hidrojen peroksit
ICD	:Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
KLK-8	:Kallikrein-8
LTP	:Long term potentiation
L1CAM	:Hücre yapışma molekülü L1
MAPK	:Mitojenle etkinleşen protein kinaz
MCP-1	:Monosit-kemoatraktan protein-1
MDA	:Malondialdehit
MSS	:Merkezi sinir sistem
mg/mL	:Miligram/mililitre
NE	:Norepinefrin
NF-κB	:NF-kappa B
NGF	:Sinir büyüme faktör
NMDA	:N-metil-D-aspartat
NO	:Nitrik oksit
NO•	:Nitrik oksit radikali
NO⁺	:Nitrosil katyonu
NO₂	:Nitrik dioksit
NOS	:Nitrik oksit sentaz
N₂O₄	:Dinitrojen tetroksite
NP	:Nöropsin
ng/mL	:Nanogram/mililitre

OD	:Optik densite
PET	:Pozitron emisyon tomografi
PKA	:Protein kinaz A
PUFA	:Çoklu doymamış yağ asitleri
RNT	:Reaktif azot türleri
ROT	:Reaktif oksijenle türleri
SNP	:Tek nükleotid polimorfizm
SOD	:Süperoksit dismutaz
SS	:Standart sapma
sTNF-R1	:Çözünür tümör nekroz faktör reseptörü 1
sTNF-R2	:Çözünür tümör nekroz faktör reseptörü 2
sIL-2R	:Çözünür interlekin-2 reseptörü
sIL-6R	:Çözünür interlekin-6 reseptörü
O₂	:Oksijene
O₂⁻	:Süperoksi
OH•	:Hidroksil radikali
ONOO⁻	:Peroksinitrit
OSI	:Oksidatif stres indeksi
TAS	:Total antioksidan kapasitesi
TBARS	:Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri
TNF- α	:Tümör nekroz faktörü-alfa
TOS	:Total oksidan kapasitesi
UA	:Ürik asit
μl	:Mikrolitre
°C	:Santigrat derece
+	:Pozitif

- :Negatif

% :Yüzde



ÖZET

Hacıosmanoğlu, T. (2022). Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalar ve Birinci Derece Yakınlarında Kallikrein-8'in Rolü ve Oksidatif Stres İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bipolar bozukluk (BB) mani ve depresyondan oluşan iki ayrı hastalık dönemi ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur. BB hastalığının patofizyolojisi tam bilinmemekle birlikte nörotransmitterlerden kaynaklı kimyasal dengesizlik, genler veya genlerdeki değişikliklerin beyin hücrelerini etkileyip hatalı proteinlerin üretilmesi, oksidatif stres ve psikolojik tetikleyici unsurlar gibi faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Oksidan ve antioksidan sistemi arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşan oksidatif stresin psikiyatrik hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Öğrenme ve hafıza ile ilişkili beynin hippocampus, amigdala lateral çekirdek ve limbik sistem bölgelerinde eksprese edilen Kallikrein-8 (KLK-8), sinaptik plastisite modüle edici bir hücre dışı serin proteazdır. KLK-8'in keşfiyle birlikte birçok hastalığın teşhisi veya prognozu için bir gösterge olabileceği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada BB tanılı hastalar, hasta yakınları ve sağlıklı kontrol gruplarından alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda KLK-8 düzeyi, total oksidan kapasite (TOS), total antioksidan kapasite (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) araştırılarak gruplar arasında olası farklılıkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

KLK-8, TAS, TOS ve OSI düzeylerinin istatistiksel analizi, BB tanılı hasta, birinci derece hasta yakını ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğunu gösterdi ($p=0,001$, $p=0,021$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Kontrol grubuna kıyasla BB tanılı hasta ve birinci derece hasta yakınlarında serum KLK-8, TOS ve OSI düzeylerinin daha yüksek olmasına rağmen serum TAS düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edildi.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular ilk defa serum KLK-8 düzeyi ile BB gelişimi arasında bir ilişkinin olabileceğini, BB tanılı hasta ve hasta yakını grubu ile kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri arasında saptanan anlamlı fark, hastalığın patofizyolojisinde serbest radikal kaynaklı oksidatif hasarının da sürece katkı sağlayan bir parametre olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, kallikrein-8, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksi

ABSTRACT

HACIOSMANOĞLU, T. (2022). The role of Kallikrein-8 and its Relationship to Oxidative Stress in Patients with Bipolar Disorder and First-Degree Relatives. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Master Thesis. İstanbul.

Bipolar disorder (BB) is a mood disorder characterized by two separate episodes of illness consisting of mania and depression. Although the pathophysiology of BB disease is not fully known, it is thought that it may be caused by a combination of factors such as chemical imbalance caused by neurotransmitters, genes or changes in genes affecting brain cells and producing faulty proteins, oxidative stress and psychological trigger elements. It is known that oxidative stress, which occurs as a result of the disruption of the balance between oxidant and antioxidant system, is associated with the development of psychiatric diseases. Expressed in the hippocampus, amygdala lateral nucleus, and limbic system regions of the brain associated with learning and memory, Kallikrein-8 (KLK-8) is an extracellular serine protease that modulates synaptic plasticity. It has been suggested that with the discovery of KLK-8, it may be an indicator for the diagnosis or prognosis of many diseases.

In this study, it was aimed to evaluate the possible differences between the groups by investigating KLK-8 level, total oxidant capacity (TOS), total antioxidant capacity (TAS) and oxidative stress index (OSI) in serum obtained from blood samples taken from BB patient, first-degree relatives and healthy control groups.

There was a significant difference in the levels of KLK-8, TAS, TOS and OSI between the BB diagnosed patient, first-degree patient' relatives and control groups ($p=0.001$, $p=0.021$, $p<0.001$ and $p<0.001$). It was found that serum KLK-8, TOS and OSI levels were higher in patients diagnosed with BB and first-degree patients' relatives compared to the control group, but serum TAS levels were lower.

The findings of this study showed for the first time that there may be a relationship between serum KLK-8 level and the development of BB. The significant difference between the oxidative stress parameters of the BB patients and their relatives compared with the control group indicates that free radical-induced oxidative damage in the pathophysiology of the disease should also be considered as a contributing parameter to the process.

Keywords: Bipolar disorder, kallikrein-8, total oxidant capacity, total antioxidant capacity, oxidative stress index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB), iki ayrı hastalık dönemiyle karakterize edilebilen ve ruhsal bozukluk olarak tanımlanan bir psikiyatrik hastalıktır. Bu hastalık sürecinde mani ve depresyon dönemlerinin yatışması ve alevlenmesiyle seyreden iki zıt dönem ve bu dönemler dışında hastanın neredeyse tamamen normale döndüğü ötimik dönem gözlenmektedir. 2018'de dünyada tahminen %52'si kadın, %48'i erkek olan 46 milyon kişiye bipolar bozukluğu teşhisi konulmuştur ve hastalığın yaygınlığı ülkelere göre yüzde 0,3 ila 1,2 arasında değişmektedir¹. BB sadece ruh halini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda insanların düşünme, davranış şekli ve günlük görevlerini yerine getirme yetilerinde bozukluklara neden olabilmektedir². BB hastalığının patofizyolojisi karmaşıktır ve hastalığın mekanizması tam bilinmemesine rağmen beyindeki nörotransmitterlerden kaynaklı kimyasal dengesizlik, genler veya genlerdeki değişikliklerin beyin hücrelerini etkileyip hatalı proteinlerin üretilmesi ve psikolojik tetikleyici unsurlar gibi çeşitli faktörlerin kombinasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir³.

Hippokampus, amigdalanın lateral çekirdek ve limbik sistemin öğrenme ve hafıza ile ilişkili olan beyin bölgelerinde eksprese edilen Kallikrein-8 (KLK-8), sinaptik plastisite modüle edici bir hücre dışı serin proteazdır^{4,5}. KLK-8'in keşfiyle birlikte birçok hastalığın teşhisi veya prognoz için bir gösterge olabileceği ileri sürülmektedir. KLK-8 genetik varyantlara sahip kişilerde, zihinsel problemler ve öğrenme güçlüğü görülmektedir ayrıca anksiyete, şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda da yüksek KLK-8 mRNA ekspresyonu gözlemlenmiştir^{6,7}.

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır⁸. Reaktif türler, hücresel solunum sırasında mitokondride sentezlenen normal fizyolojik işleyişin ürünleridir. Orta ve düşük konsantrasyonlarda iç veya dış toksinlere karşı hücresel yanıtta önemli bir rol oynarken yüksek konsantrasyonlarda, DNA, lipitler ve proteinler gibi farklı canlı hücre bileşiklerine saldırır ve süreç hücre ölümüne ve apoptoza neden olmaktadır⁹. Oksidatif stresin BB üzerindeki etkisi konusunda yoğun olarak çalışılmıştır. Bir meta-analizi sonucunda mani ve ötimi dönemindeki BB hastalarında, kontrollere kıyasla glutatyonda önemli bir azalma ve ürik asitte artış bulunmuştur¹⁰. Bir başka araştırmada, BB'li hastalar kontrollere göre malondialdehit (MDA) veya tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS)

düzeylerinde artış olduğunu ileri sürülmekte, dolayısıyla MDA'nın hastalığın seyrini izlemek için umut verici biyolojik belirteçler arasında olabileceği düşünülmekte ancak bu hipotezlerin doğrulaması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹¹.

Bu çalışmada, KLK-8'in psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisinden yola çıkarak BB tip I tanılı hastalar, birinci derece hasta yakınları ve sağlıklı bireylerin serum KLK-8 ve oksidatif stres seviyeleri incelenerek gruplar arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışma, BB sahip hastalar ile birinci derece yakınları arasındaki ilişkiden yola çıkılarak KLK-8 ve oksidatif stresin hastalığın erken tanısı ve gidişatının öngörülebilmesi yönüyle de önem taşımaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

İki uçlu bozukluk veya manik-depresif hastalık olarak bilinen BB, günlerden haftalara kadar uzayan, ruh halindeki aşırı değişimlerle kendini gösteren ciddi ve kronik seyirli bir psikiyatrik hastalıktır. BB, manik (taşkınlık), depresif (çökkünlük) ya da karma dönemleri ile seyreden ve ataklar arasında sağlıklı ruh hali olan ötimik dönemle karakterize edilebilen duygudurum bozukluğudur¹². Çoğunlukla ergenliğin geç dönemlerinde başlayıp yaşam boyu devam eden olağandışı bu ruh halleri kişilerin hem fiziksel hemde zihinsel işlevlerini yerine getirme becerisini, günlük hayata adapte olma ve çevresindeki insanlarla iletişim kurmasını zorlaştırırken aynı zamanda bu durum sosyoekonomik açıdan da önem taşımaktadır^{15,16}.

2.1.1. Bipolar Bozukluğun Tarihsel Gelişimi

Temeli çok eski çağlara kadar uzanmakta olan depresif ve manik durumlara ait betimlemeler, farklı kültürlerde rastlansa da ilk olarak depresif duygudurumu Hipokrat tarafından M.Ö. 460-337 arasında Eski Yunanca “melas” (kara, siyah) ve “choli” (safran) kelimelerin bir araya gelmesiyle oluşan “melankoli” ifadesiyle tanımlanmıştır. Melankoli terimi yememe, uykusuzluk, halsizlik, sinirlilik ve umutsuzluk durumları için kullanılmıştır¹⁴.

Mani kavramı “anie” ve “manos” kelimelerinden türetilmiş olup ilk olarak eski Homeros İlyada destanında öfke ve gazap anlamında kullanılarak kaynaklara geçmiştir. Soranus, M.S. 1. yüzyılda yüksek duygudurumla ilişkilendirilen mani ve melankoli arasında ilişki olabileceğine dikkat çekmiştir¹⁵. Kapadokyalı Aretaeus, mani ve melankoli ifadelerini, doğuştan gelen kişilik özellikleri ya da durumlara özgü tepkiler değil, biyolojik olan aynı hastalıkta görülen iki farklı fenomenolojik durum olarak tanımlamıştır. Mani ve melankoli, antik çağlardan 19. yüzyıla kadar çok çeşitli psikiyatrik sendromları kapsayan farklı iki bozukluk olarak kabul edilmiş ve genelde Aretaeus’un bakış açısı geçerli kabul edilmiştir¹⁶.

19. yüzyılın başında ise, psikiyatrik hastalıkların doğuştan olduğu düşüncesinin aksine temelinin vücuttaki bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı düşüncesiyle klinik-anatomik bakış açısıyla değerlendirilmeye başlanmıştır. 1851’de Jean-Pierre Falret, manik, depresif ve süresi belirsiz normal ara dönemler şeklinde gidiş gösteren folie

circulaire olarak adlandırdığı yeni ve ayrı bir psikiyatrik bozukluğun ilk kavramını yarattı¹⁷. Emil Kraepelin 1899 yılında tüm duygudurum bozukluklarını sırasıyla günümüzde şizofreni ve bipolar bozukluk olarak bilinen “dementia praecox” ve “manik-depresif delilik” olarak adlandırarak bir çatı altında toplamaya çalıştı fakat 1900 yılında manik depresif hastalıktan farklı olarak yalnız mani ya da yalnızca depresif dönem olabileceği Wernicke tarafından ileri sürülmüştür. 1930’lu yıllarda Bleuler bu klinik rahatsızlıkları “affektif bozukluklar” olarak tanımlamıştır¹⁸.

1952’de Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından akıl hastalığını kategorize etmeye ve standartlaştırmaya yönelik ilk girişim olan (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) DSM-I’de tekrarlayan şiddetli duygudurum dalgalanmaları için manik depresif reaksiyon kavramı kullanılmıştır. 1959’da Leonard ise manik ve depresif dönemlerin bir arada yaşandığı hastalığın tanımı için bipolar bozukluk kavramını kullanırken sadece birinin yaşandığı hastalık için monopolar bozukluk kavramını kullanmıştır¹⁹. 1976 yılında Dunner tarafından BB, bipolar tip I ve bipolar tip II olmak üzere iki alt tipe ayrılması önerilmiştir²⁰.

1980 yılında DSM-III’de affektif bozukluklar tanımı yapılmış ve kabul edilen majör depresif bozukluk ve BB birbirinden ayrı bir hastalık olarak tanımlanmasıyla modern BB tanımı şekillenmiştir. Fakat DSM III-R’de affektif bozukluğun yerine daha genel tanım olan duygudurum bozukluk terimi kullanılmıştır. 1994’de yayınlanan DSM-IV’te BB’nin alt tipleri, 2013’de yayımlanan DSM-V’te bipolar ve ilişkili bozukluklar tanımlanmış ve DSM-IV-R’de BB duygudurum bozuklukları başlığı altında yer almıştır²¹. 2000 yılında DSM-IV-TR’de ise genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygudurumu bozukluklarının eklenmesi dışında herhangi bir farklılık olmamıştır²².

2.1.2. Bipolar Bozukluk Epidemiyolojisi

BB depresyon, anksiyete ve şizofreniden sonra küresel hastalıklar içerisinde on yedinci sırada yer alan bir hastalık olduğu ve 2017’de dünya genelinde tahminen 46 milyon insanın bu hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir^{23,24}. BB’nin yaşam boyu yaygınlığı değerlendirildiğinde çalışmalarda etnik köken, kültürel faktörler, tanı kriterleri ve çalışma metodolojisindeki farklılıklardan kaynaklı değişik sonuçlar ortaya çıkmakta ve genel olarak %1’den %3 aralığında değişen prevalans gözlemlenmektedir^{25,26}. 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan Ulusal Epidemiyolojik İzlem

çalışmasında BB'nin yaşam boyu yaygınlık oranı alt tiplerine göre değerlendirildiğinde BB tip I için %0.6, BB tip II için %0.4 ve eşik altı belirtileri olanlar için %2.4 olarak bildirilmiştir²⁷.

BB'nin çocuklar ve ergenlerde son derece nadir olduğu düşünülse de tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Bireylerde semptomların sağlık hizmetlerine erişiminden önce semptomların ortaya çıkabileceğinden BB için başlangıç yaşı ortalama 25 kabul edilmektedir. 18 yaş altı erken başlangıç ve 40'lı yaş sonrası da geç başlangıç dönemi olarak sınıflandırılmaktadır²⁸. Bir başka çalışmada bipolar insidansındaki bimodal dağılımına göre 15-24 ve 45-54 yaşları arasında iki pik yaptığı gözlemlenmiştir²⁹. Ayrıca hastaların yaklaşık üçte birinde semptomların başlangıcından tanı konulana kadar yaklaşık 10 yıllık bir gecikme olduğu gösterilmiştir³⁰.

Genel olarak BB'de cinsiyet açısından hastalığın görülme sıklığında anlamlı bir fark olmadığından söz edilmektedir ancak BB tip I'de hastalığın görülme prevalansı eşitken BB tip II'de ise kadınlarda daha yaygın görüldüğü ileri sürülmektedir. Depresif epizodla başlangıç, hızlı döngülülük, karma dönemler, antidepresanlarla manik kayma, madde kötüye kullanımı ve intihar girişimi kadın BB hastalarda; manik epizodların ise erkek BB'da daha sık görülmesi cinsiyetler arasında belirgin farklılıkları ortaya koymaktadır³¹.

Bipolar hastalarda total depresif dönem süresinin manik dönem süresinden yaklaşık üç kat daha fazla yaşanmasından dolayı hastaların yaşam kalitesini düşmekte ve işlevsellikte kayba neden olarak ekonomik olarak aktif nüfusu etkilemektedir³². Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan araştırmada tüm yaş grupları incelendiğinde işlev kaybına yol açan hastalıklar arasında BB on ikinci sırada yer aldığı ileri sürülmüştür³³.

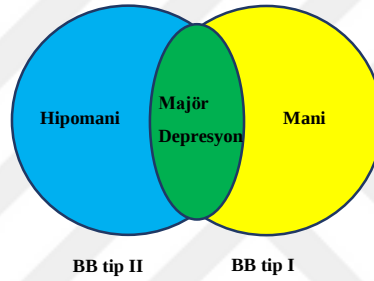
BB ile beraber anksiyete, madde kötüye kullanımı, kişilik bozuklukları ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi komorbiditeler mevcuttur. Genel popülasyonda BB tanımlı kişilerin intihar girişimi diğer psikiyatrik tanımlı hastalara kıyasla 20-30 kat daha yüksek olduğu için intihar riski en yüksek olan hastalıktır. BB'li hastaların en sık rastlanan ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar ve intihardır³⁴.

Sosyodemografik değişkenlere göre düşük gelirli, işsiz ve evli olmayan gruplarda BB olasılığın yüksek olduğuna dair bazı yayınlar olmasına rağmen sosyoekonomik

durumu yüksek olanlarda da hastalığın yaygın olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur³⁵.

2.1.3. Bipolar Bozukluk Tanı ve Sınıflandırılması

Uzun yıllardan beri birçok araştırma yapılmasına rağmen BB tanısı için herhangi bir biyokimyasal test geliştirilemediği, hasta özgeçmişi ve hastanın duygudurum değerlendirmesinin tanı için büyük önem taşıdığı bilinmektedir. Günümüzde ruhsal bozuklukların tanı ve sınıflandırılması için APA tarafından geliştirilen DSM ve DSÖ tarafından geliştirilen Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) kullanılmaktadır ve aralarında bazı farklılıklar mevcuttur. DSM-IV-TR ve ICD-10 arasındaki en önemli fark ICD’de BB tip I ve BB tip II arasında ayrımının olmamasıdır.



Şekil 2-1: BB tip I ile BB tip II arasındaki benzerlik ve farklılıklar²¹

Günümüzde kullanılan DSM-5’e göre Bipolar ve İlişkili Bozukluklar altında yedi alt tip tanımlanmış olsada genel olarak BB tip I, BB tip II ve siklotimik bozukluk olarak üç ana grup olarak sınıflandırılır (Tablo 2-1). BB, aşırı neşe veya öfke durumu, özgüvende artış ve dikkatte dağınıklığın yaşandığı mani dönemi, mani semptomlarına benzer fakat daha hafif ve işlevsellikte kayba sebep olmayan hipomani dönemi, duygusal düşüşlerin yaşandığı ve işlevsellikte ciddi kayıplara neden olan depresif dönem ve ataklar arasında sağlıklı ruh hali olan ötimik dönemle karakterize edilebilen duygudurum bozukluğudur¹². BB’nin alt grupları bu dönemlerin farklı kombinasyonlarından meydana gelmektedir (Şekil 2-1). Her ne kadar manik dönem tanı koymada önemli faktör olsada tüm alt türlerinde depresif dönem daha ağırlıklı yaşanmaktadır³⁶.

Tablo 2-1: DSM-5 Bipolar ve İlişkili Bozukluklar Sınıflaması³⁷

Bipolar Bozukluk I
• Mani dönemi
• Hipomani dönemi
• Major depresyon dönemi
Bipolar Bozukluk II
• Hipomani dönemi
• Major depresyon dönemi
Siklotimik Bozukluğu
Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
Genel Tıbbi Duruma Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk

BB tip I tanısı koyabilmek için, her ne kadar öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da depresif dönemleri yaşansada en az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanması gerekmektedir. Mani döneminde ataklar en az yedi gün sürmeli ya da hastaneye kaldırılmayı gerektirecek kadar şiddetli olmalıdır (Tablo 2-2)³⁷.

Tablo 2-2: DSM-5 Bipolar Bozukluğu I Tanı Kriterleri³⁷

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmış olması
B. Mani veya major depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk veya tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.

BB tip II, birçok yönüyle BB tip I'e benzesede maniden ziyade genellikle tanıda hipomani dönemi dikkate alınmaktadır (Tablo 2-3). Ayrıca BB tip II tanısı için depresif atağının olması gerekmektedir³⁷.

Bipolar bozukluğun daha hafif ve kronik bir formu olarak kabul edilen siklotimik bozukluk, kısa süreli hipomani ve depresyon atakların yaşandığı döngüsel bir bozukluktur. Bu semptomlar en az iki yıl boyunca mevcut olmalı ve iki aydan fazla semptomsuz dönem olmamalıdır³⁷.

Tablo 2-3: Bipolar Bozukluğu II Tanı Kriterleri³⁷

A. En az bir hipomani dönemi için ve en az bir majör depresyon dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır.
B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.
C. Hipomani ve depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer ikiüçlü ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.
D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

Bipolar bozuklukta remisyon, iki zıt hastalık dönemi dışında hastanın hemen hemen hastalık semptomlarının bulunmadığı ve normale döndüğü dönem olarak tanımlanır. Akut dönemden sonra geçilen bu dönemde en az 8 hafta boyunca hastalığın belirtileri görülmez³⁸.

2.1.3.1. Bipolar Bozukluk Spektrumu

DSM-5'in BB tanı kriterleri hem ağır hem de hafif semptomlar seyreden hastaların tanısı için yetersiz kaldığından Ronald Pies tarafından Bipolar Spektrumu Tanı Ölçeği (BSTÖ) geliştirilmiştir. Hipomanik ve manik belirtiler taranan duygudurum bozuklukları ölçeğinin aksine BSTÖ'de hem depresif hem de hipomanik ve manik belirtiler taranmaktadır³⁹.

2.1.4. Bipolar Bozukluk Etiyolojisi

BB oluşumunda genetik, nörobiyolojik, biyokimyasal ve psikososyal faktörlerin etkili olduğu düşünüldüğünden altta yatan nedenler hala büyük ölçüde belirsizdir. Modern moleküler biyolojik (örn., genetik ve epigenetik çalışmalar)⁴⁰ ve görüntüleme teknikleri, örn., pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), kullanımı ile BB konusunda araştırmalar hız kazanmıştır⁴¹.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

İnsan genom projesi (HGP), hayata geçirilene kadar BB ile ilgili genetik çalışmalar aile, çocuk, ikizler ve evlat edinme üzerine sınırlı sayıda olmuştur⁴². DNA düzeyinde hastalıkların patafizyolojisini anlamak amacıyla başlatılan HGP ile beraber BB'nin genetik geçişinin klasik mendel kalıtımının aksine epigenetik ve genetik

faktörlerin etkili olduğu genetik aktarımdan söz edilmeye başlanmıştır⁴³. BB tanılı ebeveynlerin çocukları üzerinde yapılan çalışmada herhangi bir duygudurum bozukluğu gelişme riski %50-75 arasında iken birinci derece akrabalarında BB tanısı olan bireylerde hastalığın görülme riskinin %3-8'e düştüğü gözlemlenmiştir³⁵. Meta-analizi çalışmasında BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında herhangi bir psikiyatrik bozukluk görülme olasılığı 2.7 kat iken duygudurum bozukluğu görülme olasılığının dört katı olduğu saptanmıştır⁴⁴. Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada ise 12 yıllık gözlem sonucunda duygudurum prevalansının iki katına çıktığı ve bunların arasında en düşük BB tip I, en yüksekisinde depresif bozukluk olduğu bildirilmiştir⁴⁵. Bir başka çalışmada BB tanılı ebeveynlerin monozigot ikizlerinde hastalığın görülme riski %40-70 aralığında iken dizigot ikizler de bu oran %10-20'dir. Monozigot ikizlerde konkordansın %100 olmaması BB'nin etiolojisinde genetik dışı faktörlerin de yer aldığını düşündürmektedir⁴⁶.

İlk olarak psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilen dopamin, serotonin ve glutamat gibi nörotransmitterler ve taşıyıcı sistemleri üzerinde sorumlu genlerin BB ile bağlantısı araştırılmış fakat kesin sonuca varılamamıştır. Dopamin seviyesini düzenlemede rol alan bir enzimi kodlayan katekol-o-metiltransferaz (COMT) geni, 2000 yılında Geller ve Cook'un yaptığı çalışmada BB tanılı çocukların aksine yetişkinlerle ilişkili olduğu saptanmış ve bir başka çalışmada ise COMT polimorfizminin BB tanılı hastalarda cinsiyetler arasında anlamlı fark yaratmadığı bildirilmiştir^{47,48}. BB ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) arasındaki yüksek komorbidite oranından yola çıkarak dopamin transporter geni (SLC6A3) üzerinde araştırmalar yapılmış ve bu genin DEHB'de olduğu gibi BB gelişiminde de etkili olduğu bildirilmiştir⁴⁹. Meta-analizlerinde dopamin sistemin yapı iskeleti olan Disrupted in Schizophrenia-1 (DISC-1), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), NMDA glutamat reseptörü, nörogulin1 (NRG1) ve D-amino asit oksidaz aktivatörü gibi bir dizi BB ile ilgili gen tanımlamış olsa da bulguları destekleyebilecek başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^{50,51,52,53,54,55,56}.

Genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS) ve yeni nesil dizileme çalışmalarıyla beraber BB'de yeni genetik varyasyonlar tanımlanmaya başlanmıştır. Bunlardan en bilineni L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalının alfa alt birimini kodlayan ve bilişsel ve dikkat eksikliği ile ilişkilendirilen CACNA1C ve ODZ4 genidir^{57,58}. Sodyum kanallarının lokalizasyonunda rol oynayan ANK3 ve beyin tarafından eksprese edilen hücre dışı matris glikoproteini NCAN'nin BB ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir^{59,60}.

Veziküler taşınmada görevli SEC24C ve sinir-kas kavşağındaki reseptör montajından sorumlu proteinleri kodlayan MUSK'ta protein-protein etkileşiminden kaynaklı BB'nin genetik sebeplerindendir⁶¹.

2.1.4.2. Patofizyolojik Faktörler

İlk olarak 1960 ve 1970'lerdeki depresyon ve mani için etkili farmakolojik tedavilerin keşfedilmesiyle merkezi sinir sistemdeki (MSS) monoamin sistemlerinin işleyişine dayanan hipotezler ortaya atılmıştır. Bu çalışmalarda uyku, iştah, uyarılma, cinsel işlev, endokrin ve duygusal durumların düzenlenmesinde rol oynayan norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi monoaminlerin olası fazlalık veya eksikliğinden kaynaklı olabileceği vurgulanmıştır^{62,63}.

Monoamin Hipotezi: Vücutta “savaş ya da kaç” tepkisinde önemli bir rol oynayan norepinefrin (NE), hem bir nörotransmitter hem de bir hormondur ve in vivo çalışmalarda, NE ve başlıca metaboliti 3-metoksi-4-hidroksifenilglükolon (MHPG) BB tanılı hastaların plazma ve idrar seviyeleri depresyon dönemine kıyasla mani döneminde daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁶⁴. Düşük serotonin seviyesi, depresyonla bağlantılı olup dürtüsellik, saldırganlık ve intihar girişimleri ile ilişkilendirilmiş ve özellikle BB tanılı hastalarda serotoninin ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeyinin düşük olduğunu bildirmiştir⁶⁵. *Dopamin (DA) hipotezine göre*, DA'nın ödül ve/veya teşvik edici motivasyonel davranış üzerindeki etkisinden dolayı BB'li hastaların depresif döneminde motivasyonundaki kaybın sebebi olabileceği düşünülmektedir⁶⁶. BB'li hastaların beyin omurilik sıvısında DA'nın ana metaboliti olan homovanilik asidin depresyonda azaldığı, manide ise arttığı gözlemlenmiştir⁶⁷. Farmakolojik çalışmalar ise DA agonist içerikli antidepresanların hastalığı modüle etmede etkili olduğu ancak bazı BB hastalarda maniyi hızlandırabildiğinden söz edilmiştir⁶⁴.

Adrenerjik-kolinerjik Denge Hipotezi: Artan kolinerjik işleyişin depresyonda, artan katekolaminlerin (DA ve NE) aktivasyonları ise manide etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca depresyon sırasında asetilkolin, hem muskarinik hem de nikotinik asetilkolin reseptörlerini etkileyebilmektedir⁶⁸. BB'li hastalarda keşfedilen M2 reseptördeki genetik varyasyonlar, reseptörün afinitesini etkilediği ve disfonksiyonel muskarinik asetilkolin sisteminin BB patofizyolojisinde rol oynadığı başka çalışmalarla da desteklemiştir^{69, 70}.

GABAerjik internöronların kortikolimbik devresindeki kritik rolü ve aktivitesindeki bozuklukların amigdala, hippokampus ve diğer ilgili beyin bölgelerinde

dopaminerjik sistem başta olmak üzere diğerleri üzerindeki anormal modülasyonu post-mortem çalışmalarla desteklenerek BB ve şizofreninin gelişiminde önemli olabileceği düşünülmüştür^{71,72}.

Glutamatın, beyin enerji metabolizması, nörotoksisite, nöroplastisite ve glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin hızlı antidepresan etkisinden dolayı *glutamat hipotezi* geliştirilmiştir^{73,74}. Hem hayvan hemde insanlar üzerinde yapılan araştırmada BB tanılı hastaların beyinde artan glutamat seviyeleri gözlemlenmiştir. Valproat tedavisiyle glutamat/glutamin oranı azaldığı ve lityum tedavisinden sonra γ -aminobütirik asit seviyeleri yükseldiği vurgulanmıştır⁷⁵.

Beyindeki stresle ilişkili yollardan biri olan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini, nöroendokrin sistemin önemli bir parçasıdır. HPA ekseninin ürünü olan kortizol, hippokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde stres altında bilişsel ve duygusal işleyişi etkileyebilmektedir⁷⁶. BB'den kaynaklı IFN, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki değişiklikler HPA eksenini etkileyerek kortizol düzeylerinde artışa sebep olabilmektedir⁷⁷. Kronik inflamasyon durumunda HPA aktivasyonu, glukokortikoid reseptörlerinin sentezini, hipofiz ve hipotalamusta translokasyonu ve duyarlılığı azaltan kronik hiperkortizolemiye neden olabilmekte ve HPA ekseninin negatif geribildirim döngüsünü inhibe edebilmektedir⁷⁸. Bu durum, duygudurum ve biliş üzerinde bozulmalara yol açmaktadır⁷⁹. Ayrıca kortikotropin salgılatıcı faktörün fazla salınımı, adrenokortikotropik hormonunun salgılanmasını artırarak dolaşımdaki kortizolün yükselmesi, BB'nin manik döneminde HPA eksen hiperaktivitesi (artmış kortizol seviyeleri) ile ilişkilendirilmiştir^{80,81}. Hipertiroidi, anksiyete ve duygudurum bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁸² ve BB'li hastalarda, tirotropin-serbestleştirici hormon ve tiroid stimulan hormon yanıtında da artış olduğu; manik dönemde hipertiroidi, depresif dönemde ise hipotiroidi görüldüğü bildirilmiştir⁸³. BB'nin ana tedavisinde kullanılan çoğu psikotropik ilacın da tiroidik yan etkileri bilinmektedir⁸⁴.

Nöronal hayatta kalma ve proliferasyonda anahtar rol oynayan sinir büyüme faktörü (NGF), BDNF, nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4 (NT-4), glial hücre dizisinden türetilmiş nörotrofik faktör (GDNF) ve siliyer nörotrofik faktör (CNTF) gibi nörotrofik belirteçlerin BB'nin ruh haline özgü değişiklikleri ve inflamatuvar aktivitesini nasıl etkilediğine dair birçok araştırma yapılmıştır^{85,86} BB tanılı hastaların manik dönemde

incelenen serum BDNF düzeyindeki sonuçlar tutarsızken^{87,88} azalan serum BDNF, BB'ye özgü olmayıp genel olarak depresyon için bir biyobelirteç kabul edilmiştir⁸⁹. Nörotrofik ve inflamatuvar belirteçlerin potansiyel rollerini araştırmak için Wang ve ark.'ın yaptığı çalışmada BDNF ve sitokinlerin (TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-8 ve IL-1 β) periferik seviyeleri ölçülmüş ve eşik altındaki BB grubunda BDNF ve TGF- β düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir⁹⁰. Ek olarak, BB tedavisinde kullanılan lityumun nöronlarda Bcl-2 ekspresyonunu indükleyip vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunu artırarak nörotrofin seviyelerinde değişikliklere sebep olabilmektedir^{91,92}. BDNF genindeki Val66Met polimorfizmi, BDNF salgılanmasını etkilediği ve hipokampal hacimde değişikliklerle ilişkilendirilmiş ve Val66Met polimorfizme sahip olan BB tanılı hastalarda da hipokampal hacimde önemli ölçüde azalma bildirilmesine rağmen başka araştırmalarda anlamlı bir ilişkisi olmadığı ve BB'daki plazma değişikliğinin Val66Met polimorfizminden kaynaklı olmayıp hastalık sürecinden kaynaklandığı varsayılmıştır^{93,94}. Ayrıca düşük GDNF konsantrasyonu BB patofizyolojisinde rol oynayabileceği ve ilaç tedavisinin serum düzeyindeki GDNF'yi artırdığı düşünülmektedir⁹⁵. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) geni de BB'ye duyarlı aday bir gen olarak tanımlanmıştır⁹⁶.

Bağışıklık yanıtının yanı sıra hücre ve doku büyümesini, gelişimini, göçünü, farklılaşmasını ve ölümü kontrol/teşvik etmesini sağlayan sitokinlerdeki değişiklikler birçok hastalıkta olduğu gibi BB ile de ilişkilendirilmiştir. Depresif atakların aksine manik ataklar sırasında yüksek IL-1 β seviyeleri tespit edilmiştir⁹⁷. IL-6 seviyesi sadece depresif dönemde değil aynı zamanda mani veya karma dönemlerde de yükselmiş olduğundan genel BB'nin belirteci olarak değerlendirilir⁹⁸. Meta analizinde BB tanılı hastaların ruh halinden bağımsız olarak serum düzeyindeki IL-6'nın yükseldiği bildirilmiş ve BB için bir özellik belirteci olabileceği vurgulanmış ve çözünür interlökin-6 reseptöründe (sIL-6R), BB hastalarının serum düzeylerinde yüksek olduğu bildirilmiştir⁹⁹. Toplamda 761 BB tanılı hasta ve 919 sağlıklı kontrol içeren yakın tarihli 18 çalışmanın periferik sitokin meta-analizinde çözünür interlökin-2 reseptörü (sIL-2R), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), çözünür tümör nekroz faktör reseptörü 1 (sTNF-R1) ve sIL-6R'nin BB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuş ve yapılan başka bir meta-analiziyle bu sonuçlar örtüşmektedir^{100,101}. Bir başka çalışmada kontrollere kıyasla depresif ataklar, manik ataklar ve karma durumlarda C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α 'da yükselmeler gözlemlenmiş ve yeni bulgularla CRP ve TNF- α 'nın BB'nin ruh hali dönemi belirteçleri olarak düşünülmektedir⁹⁹. Ayrıca TNF

reseptörleride (TNF-R1 ve TNF-R2) BB için potansiyel biyobelirteç olarak düşülsede TNF-R1'in çözünür izoformu sağlıklı kontrollere kıyasla BB'nin mani evresiyle güçlü korelasyon göstermiştir ancak aynı durum sTNF-R2 için geçerli değildir¹⁰².

BB patogenezindeki CRP'nin rolü belirsiz olmasına rağmen stresin CRP ekspresyonunda artışı tetikleyebileceği ve bunun da kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak beyinde proinflamatuvar sitokinler ve oto-antikörler gibi belirli moleküller için bariyer boyunca kolayca difüze olmasına izin vereceği düşünülmektedir¹⁰³. Akut faz proteinlerinden olan periferik CRP ekspresyonundaki artış tüm BB evrelerinde tespit edilmiştir; ancak, özellikle manik hastalarda CRP protein seviyesinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir¹⁰⁴.

Adaptif immün sitokinlerle ilgili birkaç BB çalışmasında IL-2 ve INF-y seviyelerinde fark olmadığı bildirilirken başka çalışmalarda hastaların serum IL-2 ve INF-y düzeylerinde önemli bir düşüş kaydedilmiştir^{97,105}. BB'de kemotaktik sitokinlerin incelendiği çalışmada toplam 1221 BB tanılı hasta ve 663 kontrol grubunun katıldığı 13 araştırmanın meta analizinde monosit-kemoatraktan protein-1 (MCP-1), eotaksin-1, eotaksin-2 ve IP-10 serum seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla BB'li hastalarda yüksek olduğu ve IL-8 ve MCP-1 seviyelerinin sadece depresif dönem, eotaksin-1 ve IP-10 seviyelerinin ise ötimik dönem sırasında arttığı ortaya koyulmuştur¹⁰⁶. CCL2 ve CXCL8 genleri, sağlıklı kontrollere kıyasla BB hastalarında daha yüksek seviyelerde eksprese edilirken CCL3 geninin ise daha düşük eksprese edildiği bildirilmiştir¹⁰⁷.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan yapısal görüntüleme çalışmaları, beyinde yapısal ve işlevsel değişikliklerin yanı sıra anatomik ve patolojik anormalliklerin nöroprogresyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. En tutarlı bulgular amigdala, hippokampus ve talamusta hacimsel azalmalar^{108,109} ve prefrontal ve oksipital bölgelerde kortikal incelmelerdir¹¹⁰. BB hastaların hem alt hem de sol superior frontal girusta gri cevher atrofi kaydedilirken, superior longitudinal fasikül ve kortikospinal yolda beyaz cevher bütünlüğünün azaldığı morfolojik anormallikler gözlemlenmiştir. Ayrıca, Koshiyama ve ark. BB hastalarının singulat girusunda düşük fraksiyonel anizotropi ve forniks ve korpus kallozumda beyaz cevherde düzensizlikler olduğu bildirilmiştir¹¹¹.

fMRI ve PET, hem tanısal ve terapötik süreçlerde biyobelirteçleri belirlemede hem de duygu ve biliş üzerindeki aktivasyonu incelemek için kullanılmaktadır¹¹². Duygudurum araştırmalarında ağırlıklı olarak duygu uyandıran çeşitli taslaklar

kullanılarak çalışmalar yapılmaktadır. Duygusal davranışları yöneten beyin alanları – amigdala, akumbens çekirdek veya anterior singulat korteks – hedef bölgeler olup ventromedial ve ventrolateral prefrontal korteksten kaynaklı beyin ağı bozukluğuna sebep olabileceği düşünülmüştür^{113,114}.

2.1.4.3. Diğer Etkenler

BB'nin ortaya çıkışı ve seyrinin tetiklenmesinde çevresel faktörlerin katkısı olduğu bilinmektedir. Bu konuyla ilgili literatürdeki çalışmalar sınırlı olmasına rağmen çeşitli çevresel faktörler tanımlanmaktadır. Genel olarak, prenatal ve perinatal faktörlerin BB gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Hamilelik veya doğum sırasında gelişen komplikasyonlar, anormal fetal büyüme ve gelişimi¹¹⁵, sezaryenle doğum¹¹⁶, gebelik sırasında geçirilen viral enfeksiyonlar^{117,118}, annenin sigara kullanımı¹¹⁹ ve paternal yaş¹²⁰ gibi perinatal risk faktörlerinin BB üzerindeki rolleri kanıtlanmıştır.

Stresli yaşam olayları, özellikle çocukluk çağında yaşanan travmalar, tek başına BB'nin nedeni olduğu düşünülmesinde hastalığın daha erken yaşlarda başlamasına neden olabilmekte ve nöronların uyarılma eşiklerini düşürerek nöbetler için daha duyarlı hale getirebilmektedir¹²¹.

BB ve alkol/madde kullanım bozukluğuyla sıklıkla birlikte ortaya çıkması hastalığın seyrinin şiddetlenmesi, tedavinin zorlaşması ve morbitide ve mortalite oranlarının artışına sebep olur¹²². Ülkemizde, bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, BB hastalarının %4.9'unda alkol bağımlılığı ve %3.2'sinde de madde bağımlılığı saptamıştır¹²³.

Mevsim değişiklikleri ve güneş ışığına maruziyeti, ruh halinden hormonlara ve gen ifadesine kadar birçok fonksiyonu etkileyerek BB üzerinde etkisi bildirilmiştir. Genel olarak ilkbaharda artan enerji seviyeleriyle beraber ruh halinde sürekli yükselmeler gerçekleşir ve bu durum hipomani veya mani semptomlarına yol açabilmekte ve kış gündönümü yaklaşırken azalan enerji seviyeleri ciddi bir depresyonla kendini gösterebilmektedir^{124,125}.

Bipolar bozukluktan kaynaklı veya tıbbi durumla ortaya çıkan uyku bozukluğu, hastalıkta yineleme ve depreşmeler yol açmaktadır. BB hastalarının depresif döneminde NREM uykusunda artma, REM uykusunda ise azalma, mani ve hipomani döneminde ise

uykuya geçişte güçlük, uyku sürekliliğinde bozulma ve toplam uyku süresinde azalma gözlemlenmiştir¹²⁶. Aynı zamanda bazı klinik çalışmalarda, sağlıklılara kıyasla BB’de uyku-uyanıklık döngüsüyle bağlantılı ve ışığa karşı aşırı duyarlı pineal melatoninin gecenin ilerleyen saatlerinde zirve yaptığının bildirilmesi BB, sirkadiyen ritim ve mevsimsel değişimlerin arasında üçlü bir etkileşim olabileceğini düşündürmektedir¹²⁷.

2.1.5. Bipolar Bozukluk Tedavisi

BB’nin klinik seyrinin hastadan hastaya değişmesi, tanıyı zorlaştırmakta ve yanlış teşhislerin koyulmasına sebep olabildiğinden kesin tanı hastalığın tedavisi için büyük önem taşır. BB tedavisinin temel amacı, kısa vadede akut belirtilerin kontrolü ve uzun vadede relapsın önlenmesi, tedavi uyum ve komorbid durumların tedavisini sağlamaktır. Yeni bulgularla birlikte BB tedavi kılavuzları sıklıkla revize edilmektedir ancak genel olarak tedavi, koruyucu tedavi ve akut dönem tedavisi olarak ikiye ayrılmaktadır¹²⁸.

Koruyucu tedavide yinelemelerin önlenmesi, epizodların sıklığını, şiddetini ve psikososyal alandaki olumsuz sonuçlarını azaltmak ve tedaviye uyumun sağlanması hedeflenmiştir. Genellikle tedavi hastanın akut dönemde fayda gördüğü tedaviden devam edilmekte ve duyudurum düzenleyici (DDD) ilaçlar kullanılmaktadır. Her yaş grubundaki hastaların kullanabileceği DDD ilaçları yeni atakların ortaya çıkmasını engellemek ve hastalık döneminde ise belirtilerin hafifletilmesi amacıyla ilk kez 1980’lerde kullanılmaya başlanmıştır¹²⁹.

Akut manide tedavinin amacı; hastanın kendisine ve çevresindekilere zarar verme riskini azaltmak, semptomları hafifletmek ve sıklığını azaltmak, depresif uca kaymanın engellenmesi ve intihar riskini azaltmaktır. DDD olan lityum ve klorpromazin, valproat ve karbamazepin gibi antiepileptikler ve ketiapi, olanzapin, aripiprazol, risperidon, asenapin, paliperidon ve kariprazinin gibi atipik antipsikotiklerin tedavide etkili olduğu ancak depresyona kayma riskinin de olduğu bildirilmektedir¹³⁰.

BB epizodları arasında en uzun süren depresyon dönemi olmasına rağmen tedavi seçenekleri nispeten sınırlıdır. Tedavide kullanılan olanzapin ve fluoksetinin yanı sıra ketiapi ve olanzapinin etkisini destekleyen kanıtlar vardır¹³¹. Lityum ve lamotriginin de etkili olduğu ileri sürülmekte ve yakın zamanda lurasidon ve kariprazinin eklenmesiyle tedavi seçenekleri artmıştır¹³². FDA tarafından onaylanmış, NMDA reseptörünü inhibe ederek tedaviye dirençli depresyon üzerinde hızlı bir anti-depresif etkisi olan ketamininde depresyon tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir¹³³.

2.1.5.1. Farmakoterapi

Farmakolojik tedavinin amacı, BB'li hastaların akut dönemlerinde semptomlarını hafifletmek ve duygudurum epizodlarının tekrarını önlemektir. Hastalık dönemi, yaşı, belirtilerin şiddeti, intihar riski, psikiyatrik bozukluklar ve diğer kullandığı ilaçlar dikkat alınarak ilaç seçimi yapılmaktadır. BB tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında DDD'ler, antikonvülzanlar, atipik antipsikotikler, antidepresanlar, diğer ilaçlar ve takviyeler bulunur¹³⁰.

DDD'ler arasında olan FDA tarafından onaylı ilaç olan lityumun, özellikle bipolar bozukluğun mani tedavisinde diğer ilaçlara göre daha fazla etki ettiği, depresyon ve intihar riskini azalttığı kanıtlanmıştır ancak lityum bir dizi biyokimyasal ve biyolojik etkiye neden olabilmekte ve gereken ilaç miktarı vücudunuz için zehirli olabilecek miktara yakındır¹³⁴.

BB tedavisinde beyin uyarımını azalttığı, düşük voltajlı sodyum kapılı kanalları bloke ederek inhibisyonu arttırdığı ve GABA seviyelerini güçlendirdiği için antikonvülzanlar arasında olan valproik, divalproeks, lamotrigin ve karbamazepin gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Lamotrigin, diğer antikonvülzanların aksine, depresyon ataklarının tekrarını önlemede etkilidir¹³⁵.

Akut hastalık döneminde kullanılması uygun görülen antipsikotikler, monoterapi veya lityum, valproat ve karbamazepin ile kombinasyon halinde mani, orta ila şiddetli hipomani ve karışık durumları olan hastaların tedavisinde kullanılabilir. Tipik antipsikotikler anti-manik etkiye sahip olduğundan depresif kaymaya neden olabilirken, ketiapin, olanzapin ve kariprazin gibi temeli dopamin sinyalini dengeleyen 5-HT_{2A} antagonist olarak çalışan atipik antipsikotiklerin hem anti-manik hem de anti-depresif etkileri vardır¹³⁶.

Araştırmalarda BB hastalarının depresyon döneminde antidepresan kullanımı vakaların %3 ila %15'inde mani/hipomaniye geçişi hızlandırdığı ve beraberinde başka ilaçların kullanılması da Young Mani Derecelendirme Ölçeği skorunu yükselttiğinden BB tedavisi için kullanımı tartışmalıdır^{137,138}. Ruh Hali ve Anksiyete Tedavileri için Kanada Ağı/Uluslararası Bipolar Bozukluklar Derneği (CANMAT/ISBD) kılavuzları BB tip II depresyon için sertralin veya venlafaksin gibi antidepresanların monoterapisini önerirken, Japonya'da kullanılan kılavuzlar ise tedavide kullanılmasını önermemektedir¹³¹.

Bir antioksidan olan N-asetilsisteinin BB'nin depresyon döneminde ve bir melatonin agonisti olan ramelteonunda ruh hali stabilitesinde faydalı olduğu düşünülmektedir¹³⁹. Meta-analizi sonucunda omega-3 yağ asitlerinin BB depresyon döneminde etkili olurken mani için etkili olmadığını gösterilmiştir¹⁴⁰. Bir başka çalışmada ise omega-3 yağ asidinin BB tip I için kullanılması önerilmiştir¹⁴¹. Doğal ilaç olan Rhodiola roseanın orta derecedeki depresyon tedavisinde etkili olduğundan BB ile ilişkili depresyon tedavisinde ek takviye olarak alınabileceği ileri sürülmüştür¹⁴². BB için diyet ve farklı takviyelerin klinik denemeleri devam etmektedir¹⁴³.

2.1.5.2. Psikososyal tedaviler

Psikososyal tedaviler, BB tedavisinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmekte ve hastanın durumuna bağlı olarak farmakolojik tedaviyle birlikte önerilmektedir. Psikososyal tedaviler arasındaki en güçlü tedavi olan psikoeğitim, hasta ve yakınlarının erken duygudurum belirtilerini tanınmasına ve bunları daha etkili bir şekilde yönetmesini sağlayan terapötik bir yaklaşımdır¹⁴⁴.

Bilişsel davranışçı psikoterapi ve kişilerarası ilişkiler ve sosyal ritim terapisi olmak üzere BB'ye özgü iki psikoterapi mevcuttur¹⁴⁵. Bilişsel davranışçı terapi, BB'nin hastalık sürecinde hastaların düşünce, algı ve davranışlarını sağlıklı yönetmelerini sağlar ve problemlerle nasıl başa çıkabileceği konusunda yardımcı olabilecek bir psikoterapi türüdür¹⁴⁶. Kişilerarası ve sosyal ritim terapisi ise BB tedavisinde hastaların günlük rutinlerini ve uyku-uyanıklık ritmini düzenlemek için özel tasarlanmış bir müdahaledir¹⁴⁷. Bunlara ek olarak, belirtileri hafifletmek için akupunktur ve elektrokonvülsif tedavide alternatif olarak kullanılmaktadır¹⁴⁶.

2.2. Oksidatif Stress

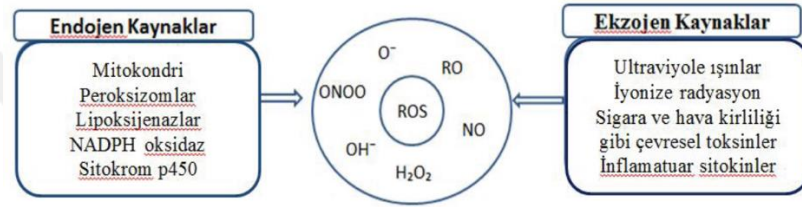
Serbest radikaller, hücreler ve dokularda besinlerin oksijen kullanarak enerjiye çevrilmesi sırasında oluşan kimyasal sürecin son derece reaktif ve kararsız yan ürünleridir ve antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilirler. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT) ile antioksidanların bu reaktif ürünleri detoksifiye etme yeteneği arasındaki dengenin bozulup oksidasyon yönüne kayması sonucunda oluşur¹⁴⁸. Çok sayıda araştırma, oksidatif stresin, kanser, diyabet, metabolik bozukluklar, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların başlangıcında ve/veya ilerlemesinde farklı derecelerde sorumlu olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda artmış pro-oksidan faktör seviyelerine uzun süreli maruz kalma, gen ifadesi, çeşitli enzimler ve

hücrel yapıların fonksiyonel değişiminin yanı sıra mitokondriyal DNA'nın yapısal kusurlarına neden olabilir^{149,150}.

2.2.1. Serbest Radikaller

Son yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren serbest radikaller, kendilerini stabilize etmek için başka bir atom veya molekülle bağlanma isteği içindedirler.

ROT üretimi temel olarak; solunum zinciri, prostaglandin sentezi, fagositoz ve sitokrom P450 sistemi gibi normal metabolik süreçler sonucu endojen kaynaklı veya UV ışınları, X-ray, sigara, çevresel toksinler, farmakolojik tedaviler gibi zararlı maddelere maruz kalma sonucu ekzojen reaksiyon kaynaklı olabilir⁹ (Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynakları¹⁵¹

Oksijen, nitrojen ve kükürt kaynaklı birçok serbest radikal türü vardır. Oksijen kaynaklı serbest radikaller, reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılmaktadır ve aralarından en önemlisi hidrojen peroksit, süperoksitler ve hidroksil anyonlarıdır (Tablo 2-4). ROT reaksiyonu, hızlı oksijen alımı ve NADPH oksidazın aktivasyonu sonucu süperoksit anyon radikalinin üretilmesiyle başlar ve SOD aracılığıyla da hidrojen peroksit (H_2O_2) ve klorür iyonunun varlığında ise güçlü bir oksidan ve antimikrobiyal madde olan hipokloröz asite ($HOCl$) dönüşür¹⁵². Tüm serbest radikal türleri arasında en reaktif olan hidroksil radikali ($OH\bullet$), Fenton reaksiyonu olarak bilinen katalizörü Fe^{2+} veya Cu^+ beraber $O_2^{\bullet-}$ 'nin H_2O_2 ile reaksiyonunu veya Haber–Weiss reaksiyonu sonucunda üretilir

Tablo 2-4: Reaktif oksijen türleri (ROT)

Sembol	Radikaller	Sembol	Nonradikal
$O_2^{\cdot-}$	Süperoksit	H_2O_2	Hidrojen peroksit
$OH^{\cdot}$	Hidroksil	$HOCl$	Hipokloröz asit
$ROO^{\cdot}$	Peroksil	$HOBr$	Hipobromöz asit
$RO^{\cdot}$	Alkoksil	1O_2	Singlet oksijen
$HO_2^{\cdot}$	Hidroperoksil	O_3	Ozon
$LOO^{\cdot}$	Lipid peroksil		

Reaktif azot türleri (RNT), hem nitrik oksit (NO) ve nitrik dioksit (NO_2) gibi radikal hem de nitrosil katyonu (NO^+) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi radikal olmayanları içermektedir¹⁵⁴. Bir sinyal molekülü olarak görev yapan NO, normal nöral aktivitesi ve patojenleri ve tümör hücrelerine karşı spesifik olmayan konak savunmasında görev alırken peroksinitrit enzimlerdeki aromatik amino asit kalıntıları ile reaksiyona girerek yapısını değiştirmekte ve enzim aktivitesini engellemektedir. Orta derecede güçlü bir oksidan olan nitrojen dioksit, yüksek oranda reaktif dinitrojen tetroksite (N_2O_4) dimerize eder ve antioksidan mekanizmaları etkileyerek lipid peroksidasyonuna ve serbest radikallerde artışa sebep olur¹⁵⁵ (Tablo 2-5).

Tablo 2-5: Reaktif nitrojen türleri (RNT)

Sembol	Radikaller	Sembol	Nonradikal
$NO^{\cdot}$	Nitrik oksit	HNO_2	Nitrik asit
$NO_2^{\cdot}$	Nitrojen dioksit	NO^+	Nitrosil katyonu
		NO^-	Nitroksil anyonu
		N_2O_4	Dinitrojen tetroksit
		N_2O_3	Dinitrojen trioksit
		$ONOO^-$	Peroksinitrit
		$ONOOH$	Peroksinitrik asit
		NO_2^+	Nitronyum katyonu
		NO_2Cl	Nitril klorür
		$ROONO$	Alkil peroksinitrit

İnsan vücudunda bol miktarda bulunan kükürt, hücre sinyalizasyonu, redoks homeostazı ve metabolik regülasyondaki rolü nedeniyle yaşam için gerekli bir elementtir. Kükürt içeren -SH grubu oksitlendiğinde reaktif türler oluşmaktadır¹⁵⁶. Tiyol, sülfenik asit, disülfid-S-dioksit ve disülfür gibi reaktif kükürt türleri arasında sınıflandırılmaktadır. Tiyoller ve hidrojen sülfür, protein yapısı/katlanması, hücre redoks homeostazı, sinyalleşme, metal ligasyonu, hücre koruması, enzimoloji, metabolizma ve mitokondriyal fonksiyonda rol oynar. Ek olarak, tiyoller, proteinleri ve enzimleri hızla okside eder ve ardından inhibe ederler¹⁵⁷.

2.2.1.1. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Düşük yoğunlukta serbest radikaller, enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi, ATP üretimi ve hücre büyümesine katkıda bulunabilirken yüksek yoğunlukta olduğunda proteinlere, lipidlere, hücre zarlarına ve dahası DNA'ya zarar vererek hastalığa neden olabilir¹⁵⁸.

Serbest radikaller, aktivatör protein 1, tümör protein 53 ve NF-kappa B (NF- κ B) gibi redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, proinflamatuvar ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozu düzenler. Normal koşullar altında inaktif NF- κ B, inhibitör alt birimi I κ B'e bağlı şekilde stres koşullarında I κ B fosforile olur ve NF- κ B 'den ayrılarak çekirdeğe girer. Burada DNA kontrol elemanlarına bağlanıp mRNA sentezini indükler ve proinflamatuvar ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu aktive eder, fakat serbest radikaller NF- κ B aktivasyonunda azalmaya neden olmaktadır¹⁵⁹.

Protein kinazların aktivasyonu ile hücreler, bir mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ailesi aracılığıyla çeşitli hücre dışı sinyallere ve strese karşı yanıt verir. Ancak etki mekanizma belirsiz olsa da ROT, MAPK yollarını aktive edebilir¹⁶⁰. Ek olarak, endoplazmik retikulum (ER) membranındaki inositol 1-4-5 trifosfat reseptörü ve ryanodin reseptörünü aktive ederek ER ve diğer depolardan Ca²⁺ iyonlarının salınmasıyla hücre içi Ca²⁺ homeostazının bozulmasına sebep olmaktadır¹⁶¹. ROT, mitokondriyal fonksiyonu da etkileyerek ATP konsantrasyonunun düşmesine ve iyonik homeostazın bozulmasına neden olabilir¹⁶².

Hücre zarının temel birleşeni olan lipitler, özellikle doymamış yağ asitleri (PUFA), ROT saldırısının birincil hedefindedir ve yapılarına oksijen eklenmesiyle lipid-serbest radikallerine veya lipid peroksitlere dönüşür ve bu oksitlenmeler sonucunda

membran akışkanlığında bozulma, iyonların hücre içine geçişinin kolaylaşması ve permeabilitede değişiklikler gözlemlenebilir¹⁶³. Lipid peroksidasyon zinciri sırasında oluşan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi aldehitler, amino grupları, fosfolipidlere ve nükleik asitlere bağlanarak yüksek reaktivite ve toksisite gösterir¹⁶⁴. Lipid peroksidasyonu, çok miktarda lipid moleküllerini ve yağda çözünür E vitaminini etkileyerek çok hızlı yayılmaktadır¹⁶⁵. Lipid peroksidasyonu, ateroskleroz, kanser, diyabet, kronik alkol maruziyeti, akut akciğer hasarı, Alzheimer ve Parkinson hastalığını içeren nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarla çok sayıda çalışmada ilişkilendirilmiştir^{166,167,168,169}.

Serbest amino asitlerin ve proteinlerin oksidasyonları, amino asit kalıntıları ile serbest reaktif türlerle Fe^{2+} , Cu^{2+} gibi eser metal iyonları arasındaki etkileşim sonucu gerçekleşmektedir. Aminoasitlerin modifikasyonu, nörotransmitter ve reseptör proteinlerin fonksiyonlarında bozulma veya inaktivasyonuna ve hücre ölümünü indükleyen kinaz ve kaspaz yollarının aktivasyonuna neden olabilmektedir¹⁷⁰.

Serbest radikaller DNA'nın yapısındaki bazlar veya deoksiriboz şekerleri, dizi kırıklarını ve DNA-protein çapraz bağ mekanizmalarını etkileyerek iplik kopması, kromatin katlanması, mutasyon veya anormal gen ekspresyonuna neden olabilmektedir⁹. Mutajenitesi en çok bilinen hasar ürünlerinden biri olan 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin (8-OHdG), hidroksil radikalının guanine eklenmesi sonucunda oluşur⁹. Mitokondriyal DNA'nın elektron taşıma zincirine yakınlığı, histon korumasının olmaması ve mevcut minimal onarım mekanizmaları nedeniyle ROS saldırısına karşı savunmasızdır ve ROS kaynaklı değişik mutasyonlara sebep olabileceği düşünülmektedir¹⁷¹.

2.2.2. Antioksidanlar

Antioksidanlar, hücrelerdeki serbest radikallerin elektron alıp hasara neden olmasını engelleyen ve detoksifikasyonu sağlayan kimyasal maddelerdir. Bu maddeler, kendileri destabilize olmadan serbest radikalere elektron vererek serbest radikal zincir reaksiyonunu hızlıca durdururlar¹⁷². Beta-karoten, lutein, resveratrol, C vitamini, likopen, glutatyon (GSH) ve diğer bitkisel besinler en iyi bilinen antioksidanlar arasında sayılabilir¹⁷³.

2.2.2.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Genel olarak antioksidanlar doğal ve sentetik olmak üzere iki başlık altında incelenmiştir. Doğal antioksidanlarda kendi arasında enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenir¹⁵².

2.2.2.1.1. Sentetik Antioksidanlar

Kimyasal işlemler sonucu sentezlenen sentetik antioksidanlar, doğal antioksidanın en etkili analogunu taklit etmek için geliştirilmiştir ve bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksi toluen, etoksikuin, propil gallat ve üçüncül bütıl hidroksikinon sentetik antioksidanlara örnektir. Etkilerine göre birincil ve ikincil sentetik antioksidanlar olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Birincil antioksidanlar, oksidasyon sürecinde serbest radikallerin üretimini engellerken, ikincil antioksidanlar ise lipid oksidasyondan kaynaklı hidroperoksitlerin bileşiklerine parçalanmasında etkilidir¹⁷⁴.

2.2.2.1.2. Doğal Antioksidanlar

Doğal antioksidanlar kendi içerisinde endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Endojen antioksidanlarda kendi içerisinde enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx) ve Glutasyon redüktaz (GR) enzimatik antioksidanlar arasında yer alırken glutasyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin nonenzimatik antioksidanlara örnektir^{161,175,172}.

- **Süperoksit Dismutaz (SOD):** Sitozol ve mitokondride bulunan SOD'lar, O_2^- katalitik olarak H_2O_2 ve oksijene (O_2) dönüştürür ve böylece ROT'a karşı ilk savunma hattını oluşturur. İnsanların sitoplazmasında bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) ve mitokondride mangan (Mn) içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) olmak üzere üç form SOD bulunmaktadır¹⁷².
- **Katalaz (CAT):** Çoğunlukla peroksisomlar gibi hücre içi organellerde ve daha az olarak mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunan CAT enzimi, H_2O_2 'yi su ve oksijene dönüştürmek için katalizör görevi gören bir antioksidan enzimdir^{161,175}.

- **Glutasyon Peroksidaz (GPx):** GSH aracılığıyla hidrojen peroksiti suya parçalayan önemli bir hücre içi enzimdir. Enzim, daha çok lipid peroksidasyon sürecini inhibe etmede önemli bir rol oynayarak hücreleri oksidatif stresten korur¹⁷⁶. Chabory ve ark. düşük GPx aktivitesine sahip hayvanların membranındaki yağ asitleri ve fonksiyonel proteinlerde oksidatif hasarın olduğu ve beraberinde nörotoksik hasara yol açtığını bildirmişlerdir¹⁷⁷.
- **Glutasyon Redüktaz (GR):** NADPH kullanarak glutasyon disülfürü (GSSG) GSH'ye indirgeyebilen bir flavoprotein oksidoredüktazdır. Ağırlıklı olarak mitokondri ve sitozolde, küçük miktarlarda ise kloroplastlarda bulunur¹⁷⁸.
- **Glutasyon (GSH):** Sitozol, ER, mitokondri, kloroplastlar, vakuoller, peroksizomlar gibi hemen hemen tüm hücresel bölümlerde bol miktarda bulunan ve tiyol-redoks durumunun korunması ve düzenlenmesinde etkili moleküllerdir. GSH, hücreleri serbest radikaller dahil olmak üzere ekzojen ve endojen toksinlere karşı koruyan en önemli hidrofilik antioksidandır. GSH'nın, hücresel membranların lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stres ile meydana geldiği bilinen diğer bu tür hedefleri en aza indirdiği büyük ölçüde bilinmektedir¹⁷⁹. Ek olarak, GSH plazma membranındaki aminoasit transportunun sağlanması, bazı önemli antioksidanların yeniden oluşumu ve vitamin E ve C'nin düzenlenmesinde görev alır¹⁷².
- **Melatonin:** Başta pineal bez olmak üzere birçok yerde sentezlenen melatonin, doğrudan ROT ve RNT'nin detoksifikasyonunu ve dolaylı olarak antioksidan enzimleri uyarırken pro-oksidan enzimlerin aktivitesini bastırarak oksidatif strese ve hücresel apoptoza engellemeye yardımcı da olur. Melatonin ayrıca SOD ve GSH-Px dahil olmak üzere birçok hücre içi enzimatik antioksidanları destekler ve γ -glutamilsistein sentetaz aktivitesini indükleyerek GSH'nin üretimini uyarır^{180,181}.
- **Ürik asit (UA):** İnsanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit, bir ksantin oksidoredüktaz katalizli reaksiyon sonucu üretilir. Ürik asit, ROT'un temizlenmesi ve üretilmesinde görev aldığı için hem antioksidan hem de pro-oksidan özelliği göstermektedir¹⁸². Ames ve ark. in vitro deneylerde ürik asitin, hidroksil, singlet oksijen, süperoksit, peroksinitrit anyonu ve peroksinitrik asitin güçlü bir temizleyicisi olduğunu göstermiştir¹⁸³. Radikal süpürücü etkisinin yanı

sıra, UA ayrıca demir ve bakır metal iyonlarını serbest radikal reaksiyonu katalize edemeyen zayıf reaktif formlara dönüştürür¹⁸⁴.

- **Bilirubin:** Uzun zamandır bilirubinin insandaki eritrositlerin parçalanması sonucu heme katabolizmasının toksik bir atık ürünü olduğuna inanılırken, son yıllarda biriken kanıtlar aynı zamanda etkili bir antioksidan olduğu ve çeşitli oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda yararlı etkileri olduğunu göstermiştir¹⁸⁵.
- **Albümin:** 585 amino asit içeren tek bir polipeptit zincirinden oluşmaktadır ve insan vücudundaki çeşitli işlevleri yerine getirmekle görevli en önemli proteinlerdendir¹⁸⁶. Bu protein, karbon merkezli serbest radikalleri temizleyen bir antioksidan olarak rol oynamaktadır¹⁸⁷ ve bağlama bölgelerinde bulunan tirozinler ve triptofan oksidasyona karşı oldukça hassastır¹⁸⁸.
- **Koenzim Q10 (CoQ10):** Vitamin benzeri, yağda çözünen ve biyolojik olarak aktif bir kinondur. Antioksidan etkisi, mitokondrideki elektron taşıma sisteminin etkinliğini artırır, kontrolsüz elektron kaybını önler, C vitamini veya E vitamini gibi diğer antioksidanların geri alınımına yardımcı olur ve doğrudan serbest radikal veya oksidanlara etki ederek etkilerini azaltmaktadır. Farklı klinik deneylerle, ek takviye olarak kullanılan CoQ10'nun etkisi ve oksidatif stresi azaltma yeteneği araştırılmaktadır¹⁸⁹.
- **Alfa-lipoik asit (ALA):** Oksitlenebilen veya indirgenebilen iki tiyol grubu içerir ve güçlü antioksidan olan dihidrolipoik asit (DHLA), α -lipoik asitin indirgenmiş formudur¹⁹⁰. Metal bağlayıcı enzimlerin aktivitelerini korur ve muhafaza eder¹⁹¹.
- **Seruloplazmin ve Transferrin:** İnsan plazmasında 200 ila 400 mg/L konsantrasyonda saptanan ve bakır içeren bir glikoproteindir. Genel olarak ferroksidaz, bakır taşınması, antioksidan, anti-inflamasyon ve proinflamatuvar aktivitesi gibi çeşitli rolleri olduğu düşünülmektedir¹⁹². Proinflamatuvar etkisi sonucu Cu^{2+} 'ın H_2O_2 ile Fenton tipi reaksiyon sonucu $\bullet\text{OH}$ oluşuna neden olur ve düşük yoğunlukta lipoprotein oksidasyonu ile ilişkilendirilmiştir¹⁹³.

Eksojen antioksidanlar, meyve, sebze ve tahıllardan elde edilen başlıca diyet antioksidanlardır. Çoğu bitkiler (flavonoidler, fenolik asitler, karotenoidler, stilbenler, kumarinler, lignanlar, organosülfür bileşikleri, vitaminler) gibi doğal kaynaklardan veya diyetle sağlanan minerallerden (çinko, manganez) elde edilmektedir. Serbest radikal

savunmasında yer alan endojen antioksidanlar vücudu ROS'a karşı koruyamadıklarında eksojen antioksidanlara ihtiyaç duyulmaktadır¹⁹⁴.

- Vitaminler:** Sağlıklı bir metabolizma için gerekli olan organik bileşik gruplardır. Araştırmalarda daha çok C ve E vitamininin antioksidan etkisi inceleniyor olsa da A, K, D ve diğer vitaminler konusunda da çok sayıda araştırma mevcuttur. E vitamini, tokoferol ve tokotrienoller olarak ayrılan yağda çözünen bileşiklerdir¹⁹⁵. Bir E vitamini türevidir olan α -Tokoferol, hücre zarlarını süperoksit radikal anyonu ve lipid peroksili serbest radikallerden süpürerek lipid peroksidasyonundan korur¹⁹⁶. C vitamini, doğrudan peroksil radikalleri üzerinde hareket ederek veya dolaylı olarak E vitamininin antioksidan özelliklerini artırarak hücre içi ve dışındaki serbest radikalleri temizleme yeteneğine sahip güçlü bir antioksidandır. Vitamin C'nin en iyi bilinen antioksidan özelliği, ROT azaltarak DNA hasarını iyileştirir veya DNA onarımında yer alan proteinleri korumasıdır¹⁹⁷. Yüksek dozda C vitamini ise hücrelerde ROS üretimini indüklediği ve mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına neden olduğu için bir pro-oksidan olarak değerlendirilmektedir¹⁹⁸. Hem bitki hem de bağırsaktaki bakteriler tarafından üretilen K vitamininin, vücutta ROS üretim mekanizmalardan arasıdonik asit metabolizmasındaki 12-lipoksijenaz enzimini bloke ettiği bildirilmiştir¹⁹⁹. Ayrıca, gelişmekte olan oligodendrositlerin ve olgunlaşmamış nöronların glutatyon tükenmesinden kaynaklı oksidatif hasara ve ROT oluşumuna karşı koruduğu gösterilmiştir²⁰⁰. D vitamininin lipid peroksidasyonunu engellediği²⁰¹ ve ayrıca NADPH oksidazın gen ekspresyonunu baskılayarak ROT oluşumunu azaltmaya yardımcı olduğu bildirilmiştir²⁰².
- Eser elementler:** Selenyum, aminoasit sentezinde kullanılır ve tioredoksin redüktaz gibi antioksidanlar üzerindeki rolleriyle karakterize edilir. Ayrıca ROT'u indirgeyerek membran bütünlüğünü korumaktadır²⁰³. Bir antioksidan ve anti-inflamatuar ajanı olan çinko, hücre aracılı bağışıklıkta önemli bir rol oynar²⁰⁴ ve antioksidan savunmada görev alan enzimler için bir kofaktör görevi görür. Ayrıca bu mineral, pro-oksidan bir enzim olan NADPH-oksidaz enzimini inhibe ederek ve metalloproteinin sentezini indükleyerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur^{205,206}.

- **Flavonoidler:** Birçok çalışma, flavonoidlerin antialerjenik, antiviral, antiinflamatuvar ve vazodilatör etkisi dahil olmak üzere birçok biyolojik aktivitede rol oynadığı ileri sürmüştür²⁰⁷. Ayrıca, serbest radikal oluşumunu azaltma ve temizleme yeteneğine sahip flavonoidler, özellikle singlet oksijeni temizlemede rol oynarlar²⁰⁸.
- **Karotenoidler:** Singlet oksijen için çok etkili fiziksel ve kimyasal söndürücülerdir²⁰⁹ ve bunun yanı sıra α -tokoferol ve C vitamini gibi diğer antioksidanlarla etkileşerek antioksidan özelliklerini etkilemektedir²¹⁰.
- **Folik asit:** Vitamin B9 olarakta bilinen suda çözünür B vitamini sınıfı içerisinde yer alır. Beyin sağlığı için hayati öneme sahip olan folik asit, insanda kardiyovasküler ve sinir sistemine destek sağlar²¹¹. Ek olarak, lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterirken, 3-etilbenzotiazollin-6-sulfonik asit katyonlarına karşı çok etkilidir²¹².

2.2.3. Bipolar Bozuklukta Oksidatif Stres

Oksidatif stres sonucu, BB ve depresyonda azalan nöroplastisite ve nörogenez, artan apoptoz ve nörodejenerasyon bildirilmiştir. BB hastalarının prefrontal kortekste protein karbonilasyon ve 3-nitrotirozin seviyesinde²¹³, hipokampalde nitrik oksit üreten enzimlerin miktarında²¹⁴ ve anterior singulat kortekste (ACC) 4-hidroksinonenal (4-HNE) protein eklentilerinde önemli ölçüde artış saptanmıştır. Bu da oksidatif stresin beynin kritik devrelerinde hasara neden olabileceğini düşündürmektedir²¹⁵. Klinik çalışmalarda, BB hastalarının antioksidan enzimleri, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir²⁵. Artan oksidatif stres parametreleri ve aktive edilmiş antioksidan savunmaları, BB'nin ötimik, depresif veya manik fazlarıyla ve manik atakların sayısının serum nitrik oksit seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir^{216,217}. BB tedavisinde kullanılan bazı DDD'lerin antioksidan etkisi sayesinde oksidatif stres etkileri azaltmakta ve nörotrofik faktörleri artırarak apoptoza karşı koruma sağlamaktadır. Andreazza ve ark. oksidatif stres kaynaklı mitokondriyal disfonksiyon, hücre içi sinyal sistemi, kalsiyum dengesizliği ve DNA yapısındaki değişikliklerin duygudurum semptomlarının şiddeti ile ilişkili olduğunu ve ayrıca BB'nin ötimik döneminin aksine sadece aktif fazlar sırasında SOD aktivitesinde artışı gibi belirli oksidatif dengesizliklerin olabileceğini öne sürmüştür²⁵.

2.3. Kallikrein-8 (KLK-8)

Beyin tarafından eksprese edilen nöropsin (NP) olarak bilinen KLK-8, sinaptik proteinlerin aktivitesine bağlı proteolitik bölünme yoluyla sinaptik plastisiteyi modüle eden hücre dışı matriks serin proteazdır²¹⁸. İnsan NP (hNP) geni 1998 yılında Yoshida ve ark. tarafından keşfedilmiş²¹⁹ ve 19q13.3–q13.4 kromozomunda lokalize olduğu bulunmuştur^{220,221}. Altı ekzondan oluşmaktadır²²² ve KLK-8'in kodlanan bölgesi türler arasında nispeten korunmasına rağmen alternatif ekleme sonucu gen ekspresyonundaki değişiklik işlevsellikte farklılık yaratmaktadır. Bu durum sonucunda sekiz alt tip oluşmaktadır. Çeşitli primat türleri arasında sekans karşılaştırması ve gen ekspresyonu analizi ile KLK-8'in tip 2 ve tip 6 izoformları tanımlanmıştır²²³. Vitronektin, fibronektin, hücre yapışma molekülü L1 (L1CAM), nöroglin-1 ve Eph reseptörü B2 (EphB2) tanımlanmış nöropsin substratları içerisinde^{224,225,4} ve bu substratların yapısal sinaptik plastisitede merkezi bir rolü olmasının, özellikle KLK-8 isoformlarından biri olan tip 2 KLK-8'in, yanı sıra birçok nörogelişimsel ve zihinsel bozuklukla bağlantılı olduğu vurgulanmıştır^{226,227}.

2.3.1. Beyindeki Kallikrein-8'in Düzenlemesi

KLK-8 ekspresyonunu insan beyninin farklı bölgelerinde saptanmakla birlikte özellikle yaşam boyu serebellumda bol miktarda bulunurken çocukluk ve erişkin döneminde kortikal ve limbik dokularda pik yapmakta olduğu bildirilmiştir²²⁸. Fareler üzerinde yapılan çalışmada ise KLK-8'in mRNA ve protein düzeylerinin yaşla birlikte serebral kortekste azaldığı ve yetişkinlerde olfaktör bulbus ve hippocampusta zirve yaptığı gösterilmiştir²²⁹. Başka çalışmada KLK-8'in nöronal ve mikroglial hücrelerde steroidler ve estradiol tarafından transkripsiyonel düzenlemeye duyarlı olduğu ve hipokampaldeki KLK-8 ekspresyonunda erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir²³⁰. Hem tip 1 hem de tip 2 KLK-8'in MSS'de bol miktarda eksprese edildiği bildirilmiştir²²². Tip 1 KLK-8 ağırlıklı olarak fetal insan beyninde eksprese edilirken tip 2 KLK-8'in ise embriyonik kök hücre, embriyo beyin örnekleri ve yetişkin beyninde, özellikle amigdala ve CA1-3 bölgelerinde, eksprese edildiği bildirilmiştir²²⁹.

2.3.2. Kallikrein-8'in Nörobiyolojisi

KLK-8, proteolitik aktivitesi sebebiyle, sinaptik plastisite, bilişsel ve davranışsal özelliklerin altında yatan birkaç moleküler mekanizma ile ilişkilendirilmiştir. Keşfedildiği zamandan beri insana özgü tip 2 KLK-8'in yetişkin beyin plastisitesi için

önemli olabileceği düşünülmüştür²²². Aktif KLK-8, L1CAM'nin hücre dışı alanını parçalar ve bir nöropsine özgü 180-kDa fragmanı üretir. Bu nöropsine özgü L1CAM fragmanının sinaptik adezyonu azaltarak veya sinaptik yapıların esnekliğini artırarak plastisiteyi etkileyebileceği öne sürülmüştür²³¹. Ayrıca elektrofizyoloji ve davranışsal çalışmalar, hipokampal plastisiteye ve tutuşma epileptogenezine dahil olduğunu göstermiştir^{232,233}.

Farelerle yapılan çalışmada nöropsinin, hippocampustaki ilişkisel belleğin kazanılması için önemli olan CA3 ve CA1 nöronlarını birbirine bağlayan ve CA3'ten CA1'e bilgi aktaran piramidal hücrelerin aksonları olan Schaffer-kollateral long term potansiyasyon (LTP) üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır²³⁴. LTP, erken-LTP (E-LTP) ve geç-LTP (L-LTP) olmak üzere iki evreden oluşur. L-LTP için değiştirilmiş gen ekspresyonuna ve yeni protein biyosentezini sağlayan protein kinaz A (PKA) aktivasyonunu gerektirirken, E-LTP, hücre dışı matriks ve sinaptik membranlar arasında bir etkileşim içermektedir ve böylece sinaptik plastisiteyi mekanik olarak modüle eder²³⁵. Hippokampusu rekombinant NP'li vahşi tip farelerde, E-LTP aktive edici bölgede artmış sinaptik iletim ve AMPA fosforilasyonuna yol açtığı vurgulanmıştır. NP-knockout farelerin Morris su labirenti ve Y labirentindeki başarısız skorları NP'nin öğrenme ve hafızada önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir²³².

NP'nin sinaptik plastisite modülasyonuna katkıda bulunabileceği başka bir yol, NRG1 reseptörü ErbB4 ve hippocampusun CA1-3 alt alanındaki GABAerjik iletimi içermektedir. ErbB4, CA1 bölgesindeki parvalbümin pozitif GABAerjik internöronlarda eksprese edilir ve fosforilasyonu GABAerjik iletim için kritik öneme sahiptir²²⁴. Aktif nöropsin, NRG1'i hücre dışı matristen ayırır ve NRG1 reseptörü ErbB4'e bağlanıp fosforilasyona yol açar. Böylelikle nöropsinin, NRG1-ErbB4 yoluyla parvalbümin-pozitif GABAerjik internöronlarından yavaş GABA salınımına neden olduğu bulunmuştur²³⁶.

2.3.3. Mental Hastalıklarda Kallikrein-8

KLK-8'in birçok nörogelişimsel ve zihinsel bozuklukla bağlantılı olmasına ek olarak çeşitli nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, insan ruh sağlığı üzerindeki etkisini destekleyen genetik ve epigenetik bulgulara mevcuttur. Şizofreni ve duygudurum bozukluklarının patogeneğinde genetik bileşenlerin önemli bir rol oynadığı bilindiğinden hNP şizofreni ve duygudurum bozuklukları için bir

aday gen olarak görülmüştür²³⁷. BB için soyağacı genom bağlantı taramasında kromozom 19q13 lokusu üzerinde kanıtlar bulunmuştur²³⁸. Bir başka şizofreni ve bipolar soyağacı genom taramasında şizofrenik ailelerde 19q13'te 1.5'lik bir LOD puanı elde edilmiştir²³⁹. Bir şizofreni çalışmasında nadir yanlış anlamlı Val286Ile mutasyonu tanımlanmıştır²⁴⁰. Şizofreni, majör depresyon, BB ve kontrollerin dahil edildiği hNP gen polimorfizm taramasında dokuzu yeni olan 28 tek nükleotid polimorfizm (SNP) tanımlanmış ve birkaç SNP ile sadece BB arasında anlamlı bir allel ilişkisi bulunmuştur. Çalışmada ayrıca hNP geninin bir varyasyonu olan SNP23'ün Wechsler Hafıza Ölçeği ve Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği arasında önemli farklılıklar gözlenmiş bu da hNP'nin BB tanılı hastaların hafıza ve zekası üzerinde etkisi olabileceği vurgulanmıştır⁶. KLK-8'in genetik varyantları taşıyan ve katılımcıların %60'dan fazlasının zihinsel engelli olduğu çalışmadan elde edilen klinik verilerle, kromozom 19 üzerindeki bir gen kümesinde art arda yerleştirilmiş 15 kallikrein alt familya üyesinden biri olduğundan dolayı fenotipler KLK-8 kopya sayısındaki değişikliklere ilişkilendirilemeyeceğinden söz edilmiştir²⁴¹.

Nöropsinin davranışsal hareketlerinin düzenlemesindeki işlevini anlamak için akut veya kronik strese maruz kalan farelerde yapılan çalışmada, hipokampal dokuda artan KLK-8'in mRNA ekspresyonu ve hipokampal nöronlardaki stres hormonu kortikosteron ile ilişkisi gösterilmiştir²⁴². Majör tekrarlayan depresyon teşhisi konan 186 hastadan alınan periferik kanda, KLK-8'nin mRNA seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ekspresyona sahip olduğu gözlemlenmiştir⁷. Bununla birlikte, majör depresif bozukluk, BB ve şizofreni hastalarından alınan post mortem beyin dokularında KLK-8'in RNA dizilimi üzerinden ekspresyon taraması yapılmış ve hastalar ile sağlıklı kontroller arasında önemli farklılıklar bulunamamıştır²⁴³. Öte yandan, Alzheimer hastalarının hippokampusunda KLK-8'in ekspresyon düzeylerinin kontrollere kıyasla 11.5 kat arttığı bildirilmiştir. Buna paralel olarak, post mortem incelemesinde lateral temporal lob dokusundaki RNA dizilimi, aynı yaştaki sağlıklı bireylere kıyasla yaşlı AH'de daha yüksek KLK-8 ekspresyonu eğilimi olduğu bildirilmiştir²⁴⁴.

Aşırı KLK-8'in inhibisyonunun, AH'de A β ve tau patolojisi, nörovasküler disfonksiyon veya otofaji ve nöroplastisite gibi süreçleri hafiflettiği böylece uzamsal hafıza performansını arttırdığı ve transgenik farelerde kaygı benzeri davranışı azaltarak AH patogenezinde potansiyel bir belirteç olarak tanımlanabileceği bildirilmiştir²⁴⁵. Aynı araştırmacılar transgenik CRNC8 farelerde AH'nin patolojisini etkileyen çeşitli

faktörlerde cinsiyet ve yaşlanmanın etkisini incelemiştir ve sonucunda KLK-8 proteaz seviyelerinin, neredeyse hiç A β plak saptanamadığı çok erken dönemde kadınlarda erkek beyinlerine kıyasla daha yüksek olduğu ve farelerdeki sonuçlara benzer şekilde AH ve sağlıklı kadınların serebral KLK-8 düzeylerinde yüksek olduğu saptanmıştır²³⁰.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmada 2013/1742 protokol numaralı *Duygudurum Bozukluklarında Bazı Kemokin ve Kemokin Reseptör Polimorfizmlerinin (Ccr5 Delta 32 ve Ccr5 Delta 59029, Mcp-1 ve Cdf2, Sdf-1-Cxcr4) İncelenmesi* başlıklı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış, T.C. Sağlık Bakanlığı Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından seçilmiş, gönüllü olur formu imzalatılmış bipolar bozukluk hasta numuneleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan tez çalışmasında kullanılmak üzere izin alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.11.2021 tarihli ve 20 sayılı toplantısında, 486652 sayılı yazısı ile uygun bulunmuştur.

Bipolar bozukluk grubu için; İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Bölümü'nde akut psikiyatrik bozukluğu olan hastalar yatan hasta servisinde ya da ayakta tedavi gören 18-55 yaş aralığında gönüllülük esasını kabul eden hastalardan seçilmiştir. Tanı, DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) kullanılarak konulmuştur²⁴⁶. Ayrıca hastalar için Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği²⁴⁷ ve Mani Derecelendirme Ölçeği²⁴⁸ gibi çeşitli derecelendirme ölçekleriyle taramalar yapılmıştır. İkinci olarak, potansiyel vakalar iki psikiyatrist tarafından görüşülmüş ve ilgili olduğu düşünülen hastaların tıbbi kayıtları tekrar gözden geçirilerek uyumlu olmayan olgular dışlanarak yapılmıştır.

Sağlıklı gönüllü grup için; bipolar bozukluk grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, 18-55 yaş aralığında ve gönüllülük esasını kabul eden bireyler seçilmiştir. Kontrol ve akrabalar için (a) nöropsikolojik işlevi etkileyecek nörolojik bozukluk (yani nöbetler, kafa travması, felç, beyin tümörü, menenjit); (b) alkol ve madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı; (c) tip II diyabet (NIDDM); (d) lipid bozuklukları; (e) kardiyovasküler hastalık; (f) hipertansiyon veya aynı aile öyküsü dışlama kriterleri olarak ve diğer tıbbi sorunları için herhangi bir ilaç kullanan kişiler çalışma dışında bırakılmıştır.

57 sağlıklı birey [ortalama ($\pm$ SS) yaş= 35,19 $\pm$ 9,62 yıl; 28 kadın/30 erkek= 36,62 $\pm$ 10,93/33,09 $\pm$ 8,25yıl], 57 BB hastası [ortalama ($\pm$ SS) yaş= 35,63 $\pm$ 10,25 yıl; 28 kadın/29 erkek= 38,32 $\pm$ 10,99/33,03 $\pm$ 8,91 yıl] ve hastaların 42 etkilenmemiş birinci

derece akrabası [ortalama ($\pm$ SS) yaş= 49,71 $\pm$ 16,00 yıl; 21 kadın/21 erkek= 49,33 $\pm$ 11,86/50,09 $\pm$ 19,59 yıl]. Kontrol grubu olarak psikiyatrik bozukluğu olmayan sağlıklı ve akraba olmayan gönüllüler seçilmiştir. Birinci derece hasta yakınları grubu olarak, BB'li hastaların ebeveynleri, çocukları ve kız kardeşleri veya erkek kardeşlerinden seçilmiştir. Etnik farklılıkların gen frekanslarındaki etkisini en aza indirmek amacıyla çalışma katılımcıları Türkiye'nin batı bölgesinde yaşayan Türk popülasyonundan seçilmiştir.

3.2. Numune Alımı

Hastanede yatan ve ayaktan başvuran BB tanısı koyulmuş hasta, birinci dereceden hasta yakınları ve sağlıklı kontrol grubundan venöz olarak düz/kuru tüp (10 cc) kan alınmıştır. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Heraeus, Amerika) edilerek serum ayırıştırılmıştır. Her tüpte 1 ml olacak şekilde iki farklı steril tüpe aktarılmıştır ve deneyin yapılacağı zamana kadar -80°C derin dondurucuda saklanmıştır.

3.3. Serumda Kallikrein-8 Protein Düzeyinin Belirlenmesi

Kallikrein-8 protein düzeyi ölçümü ELISA yöntemiyle serum örneklerinde çalışıldı. Çalışmada Human KLK-8 sandviç ELISA (E-EL-H1468, Elabscience, Çin) kiti kullanıldı. Deneyler sırasında kitlerin yönergelerine uyularak yapıldı. Kullanılan kitin deteksiyon aralığı 0.78 ng/mL - 50 ng/mL, minimum tespit edilebilir dozu ise <0.47 ng/mL'dir. Bu ölçümler İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.3.1. Reaktif Hazırlama

- Yıkama Tamponu: 750 ml yıkama tamponu hazırlamak için 30 ml konsantre yıkama tamponunu 750 ml deiyonize seyreltilti.
- Standart Çalışma Solüsyonu: Standardı 10.000xg'de 1 dakika santrifüjlendikten sonra 1 ml Referans Standardı ve Örnek Seyrelticiyi eklenerek 10 dakika bekletildi.
- Biyotinlenmiş Belirleme Ab Çalışma Solüsyonu: Konsantre Biyotinlenmiş Belirleme Ab'yi 800xg'de 1 dakika santrifüjlendi. Ardından her kuyucuk için 100 µl kullanılacak şekilde hesaplanarak 100x çalışma solüsyonu Biotinylated Dedection Ab Diluent, Konsantre Biyotinlenmiş Belirleme Ab ile 1:99 oranında seyreltilti.

- Horseradish Peroksidaz (HRP) Konjuge Belirleyici Antikor: Konsantre HRP'yi 800xg'de 1 dakika santrifüjlendi. Ardından her kuyucuk için 100 µl kullanılacak şekilde hesaplanarak 100x çalışma solüsyonunu HRP Diluent, konsantre HRP ile 1:99 oranında seyreltildi.

3.3.2. Deneyin Yapılışı

Deneyde 57 BB tanılı hasta serumu, 42 birinci derece hasta yakını serumu ve 57 sağlıklı kontrol serumu çalışıldı. Üreticinin talimatları doğrultusunda, deney öncesinde standartlar 50 ng/mL, 25ng/mL, 12,5 ng/mL, 6,25 ng/mL, 3,13 ng/mL, 1,57 ng/mL ve 0,78 ng/mL olarak seri dilüsyonlar hazırlandı. 96 kuyucuklu KLK-8 ile kaplı mikropığa uygun şekilde hazırlanan standartlar (100 µl) ve örnekler (100 µl) eklendi. Negatif kontrol amaçlı kalan kuyular (blank) boş bırakıldı. 90 dakika 37°C'de plak inkübe edildi.

Her kuyuya 100 µl biyotinlenmiş belirleme antikorı eklendi. 60 dakika 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Kuyular 3 defa kuyu başı 350 µl önceden hazırlanan 1:25 yıkama tamponu ile yıkandı. Yıkamalar arasında plak 1-2 dakika çalkalayıcıda bekletilmiştir. Sonrasında, her kuyuya 100 µl horseradish peroksidaz (HRP) konjuge belirleyici antikor eklendi. 30 dakika 37°C'de inkübasyondan sonra plak tekrar 5 defa 350 µl yıkama tamponu ile yıkandı.

Her kuyuya 90 µl substrat reaktifi eklendi. Bu aşama karanlıkta gerçekleştirilmiştir. 15 dakika 37°C'de inkübasyondan sonra her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu konuldu. Renk değişimi spektrofotometre cihazında (Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer, Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda okundu ve değerlendirmeler ng/mL ve optik densite (OD) cinsinden hesaplandı.

3.4. Total Oksidan Kapasite Ölçümü (TOS)

TOS ölçümü, Reaktif Rel Assay (Rel Assay®, Diagnostics kits, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) tarafından üretilen ve Erel yöntemi kullanılarak yapılmıştır²⁴⁹. Bu yöntemde numunede bulunan oksidanlar, demir iyonu-o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitlemektedir. Reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri oksidasyon reaksiyonunu güçlendirmektedir. Ferrik iyonu asidik bir ortamda ksilenol turuncusu ile renklendirilmiş bir kompleks üretmektedir. Renk yoğunluğu, numunede bulunan oksitleyici moleküllerinin sayısı ile ilgilidir. Test, hidrojen peroksit ile kalibre

edilmiş ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri (mmol H₂O₂ eşdeğeri/L) cinsinden ifade edilmiştir.

İlk olarak standart solüsyon (H₂O₂), 999 µl distile su ve 1 µl H₂O₂ ile solüsyon 1:1000 oranında seyreltilip sonrasında 999 µl distile su ve bir önceki hazırlanan solüsyondan 1 µl kullanılarak 1:10.000 oranında ve 300 µl distile su ile bir önceki hazırlanan solüsyondan 100 µl kullanılarak 1:40.000 oranında üç aşamada seyreltildi. Hazırlanan bu solüsyondan 50 µl alınarak 10 ml distile suyun içerisine eklenip vortekslendi (ilk adım seyreltme). Bu hazırlanan seyreltiden 50 µl alınarak 10 ml distile suyun içerisine eklenip vortekslendi (ikinci adım seyreltme). Sonuç olarak 20 micromolar H₂O₂ çalışma standartı hazırlandı.

Her kuyuya 500 µl Reaktif 1 ve ardından 75 µl hazırlanan standarttan ve örneklerden eklendi. İlk absorbans 530 nm dalga boyunda okundu. Sonrasında kuyucuklara 25 µl Reaktif 2'den eklenerek 5 dakika 37°C'de inkübasyon sağlandı. İkinci absorbans 530 nm dalga boyunda okundu. Son absorbansı ve ilk absorbans değerleri kullanılarak protokole uyarak bir hesaplama yapıldı (3-1).

$$A_2 - A_1 = \Delta \text{Abs standart veya örnek veya H}_2\text{O} \quad (3-1)$$

$$\text{Sonuç} = \frac{\Delta \text{Abs : Örnek}}{\Delta \text{Abs : Standart}} \times 20^*$$

*Standartın konsantrasyonu

3.5. Total Antioksidan Kapasite Ölçümü (TAS)

Numunedeki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm'de absorbans değişimi numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Test kiti, geleneksel olarak bir E vitamini analogu olan Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart solüsyonla kalibre edilmektedir²⁵⁰.

Her kuyuya 300 µl Reaktif 1 ve ardından 18 µl standart, H₂O₂ ve örneklerden eklendi. İlk absorbans 660 nm dalga boyunda okundu. Sonrasında kuyucuklara 45 µl Reaktif 2'den eklenerek 5 dakika 37°C'de inkübasyon sağlandı. İkinci absorbans 660 nm

dalga boyunda okundu. Son absorbansı ve ilk absorbans değerleri kullanılarak protokole uyarak bir hesaplama yapıldı (3-2).

$$A2 - A1 = \Delta \text{Abs standart veya örnek veya H}_2\text{O}$$

$$\text{Sonuç} = \frac{[\Delta \text{Abs H}_2\text{O} - \Delta \text{Abs Örnek}]}{[\Delta \text{Abs H}_2\text{O} - \Delta \text{Abs Standart}]}$$

3.6. Oksidatif Stres İndeksi Hesaplaması

Oksidatif stres indeksi (OSI), TOS'un TAS'a oranıdır. OSI'yi hesaplamak için, TAS 10 ile çarpılır ve TOS'a göre eşitlenir (3-3). Sonuçlar arbitrary unit (AU) olarak rapor edilmektedir²⁵¹.

(3-3)

$$\text{OS} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L.}}{\text{TAS, mmol Trolox equiv./L.} \times 10}$$

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz ve grafikler SPSS 28 paket programı ve Graphpad prism 8.4.3 versiyonu kullanılarak yapıldı ve tanımlayıcı istatistikler; sayı (n), yüzde (%), mean (ortalama), standart sapma (SS), medyan (ortanca) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler için Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri kullanılarak normallik ve lognormallik değerlendirildi. Yaş ve ölçekler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için nonparametrik korelasyon analizinde Spearman test kullanıldı. Normal dağılıma uyduğu (parametrik) üçlü bağımsız karşılaştırmalar için ANOVA testi kullanılırken normal dağılıma uymadığı (nonparametrik) yerlerde ise üçlü karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis kullanıldı. Altgruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda nonparametrik dağılım için Mann-Whitney U test, parametrik dağılım için t-testi kullanıldı. Elde edilen verilerde standart sapmayla beraber ortalama değer ve aralık ile verildi. Deney parametrelerinin anlamlılık düzeyi $p < 0,05$, güven aralığı % 95 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bilgiler

Araştırma kapsamında 57 bipolar bozukluk tanılı hasta, 42 birinci derece hasta yakını ve yaş ve cinsiyet olarak BB grubuyla uyumlu toplam 57 sağlıklı kontrol örneği değerlendirildi. Hastaların tanısı DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) kullanılarak konuldu²⁴⁶.

Tablo 4-1: Çalışmada değerlendirilen BB, BB yakını ve kontrol grubunun demografik ve klinik bilgileri

	BB Hasta Grubu (n=57)	Hasta Yakını Grubu (n=42)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=57)
Yaş (ortalama±ss)	35,63±10,25	49,71±16,00	35,19±9,62
Cinsiyet Erkek/Kadın	28/29	21/21	27/30
Medeni durum Bekar/Evli	36/19	-	-
Eğitim durumu İlkokul/Lise/Üniversite	19/24/13	18/14/4	14/20/22
Çalışma Durumu Çalışıyor/Çalışmıyor/Diğer	15/38/4	-	-
Sigara İçiyor/İçmiyor	36/20	13/29	33/24
Alkol Kullanımı Evet/Hayır	14/41	4/38	21/36
İntihar Var/Yok	18/39	1/10	-
Ailede Aynı Hastalık Evet/Hayır	15/42	13/29	11/46
Akraba Evliliği Var/Yok	13/44	9/31	0/57

Üç gruba ait yaş, cinsiyet, medeni durumu, toplam eğitim süresi, çalışma durumu, sigara, alkol kullanımı ve intihar gibi sosyodemografik özellikleri hesaplandı (Tablo 4-1). Hasta grubundan 29 (%50,88) kadın, 28 (%49,12) erkek; hasta yakını grubundan 21 (%50) kadın, 21 (%50) erkek ve sağlıklı kontrol grubunda ise 30 (%52,63) kadın, 27 (%47,37) erkek katılımcı yer almaktadır. BB tanılı hasta ve kontrol arasındaki cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı. Hastaların yaş ortalaması $35,63 \pm 10,25$, hasta yakınlarının yaş ortalaması $49,71 \pm 16,00$ ve kontrollerin yaş ortalaması $35,19 \pm 9,62$ olarak hesaplandı. Hasta grubu ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,954$).

Medeni durumlarına bakıldığında hasta grubundaki katılımcıların 19'u (%34,55) evli ve 36'sı (%65,45) bekdir. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun eğitim durumlarına bakıldığında hastaların 19'u (%33,93) ilkokul, 24'ü (%42,86) lise ve 13'ü (%23,21) üniversite düzeyinde; hasta yakınlarının 18'i (%50) ilkokul, 14'ü (%38,89) lise ve 4'ü (%11,11) üniversite düzeyinde ve kontrol grubunun 14'ü (%25) ilkokul, 20'si (%35,71) lise ve 22'si (%39,29) üniversite düzeyindedir. BB tanılı hasta ile sağlıklı kontrol grubu eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,086$). BB grubunda lise düzeyinde eğitim alan kişi sayısı fazla iken, kontrol grubunda üniversite düzeyinde eğitim alan kişi sayısı daha fazladır. Çalışma durumlarına göre kıyaslandığında hasta grubundaki katılımcıların 15'i (%26,32) çalışıyor, 38'i (%66,67) çalışmıyor ve 4'ünün (%7,01) diğer yanıtını verdiği tespit edildi.

Gruplar arasında sigara kullanımı durumuna bakıldığında hastaların 36'sı (%64,29), hasta yakınlarının 13'ü (%30,95) ve kontrol grubunun 33'ü (57,89) kullanıyor iken hastaların 20'si (%35,71), hasta yakınlarının 29'u (%69,05) ve kontrol grubunun 24'ü (%42,11) kullanmamakta olduğu tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunda sigara kullanan sayısı daha fazladır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,698$). Alkol kullanım durumlarına bakıldığında hastaların 14'ü (%25,45), hasta yakınlarının 4'ü (%9,52) ve kontrol grubunun 21'i (%36,84) tüketmekte iken hastaların 41'i (%74,55), hasta yakınlarının 38'i (%90,48) ve kontrol grubunun 36'sı (%63,16) tüketmektedir. Hasta ve kontrol grubu alkol tüketimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,225$). İntihar durumlarına bakıldığında hasta grubundaki katılımcıların 18'i (%31,58) intihar girişiminde bulunurken 39'u (%68,42) intihar girişiminde bulunmadığı tespit edildi.

Gruplar arasında ailede BB tanısı alan başka birey olup olmadığı durumu incelendiğinde hastaların 15'i (%26,32), hasta yakınlarının 13'i (%30,95) ve kontrol grubunun 11'i (19,30) BB tanılı hasta tanıdığına sahip iken hastaların 42'si (%73,68), hasta yakınlarının 29'u (%69,05) ve kontrol grubunun 46'sı (%80,70) BB tanılı hasta tanıdığına sahip olmadığını bildirdi. Hasta grubu ve kontrol grubu ailede BB tanısı alan başka bireylerin olup olmadığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p=0,504$).

Gruplar arasında akraba evliliği durumuna bakıldığında ise hastaların 13'ü (%22,81) ve hasta yakınlarının 9'u (%22,5) akraba evliliği var iken hastaların 44'ü (%77,19), hasta yakınlarının 31'i (%77,5) ve kontrol grubunun 57'sinde (%100) akraba evliliği olmadığı tespit edildi.

Tablo 4-2: Çalışmada değerlendirilen hasta yakınlarının alt grupları ve demografik bilgisi

	Anne (n=13)	Baba (n=14)	Kardeş (n=8)	Çocuk (n=7)
Yaş (yıl, SS)	55,69±6,74	61,64±10,99	42,13±8,47	23,43±4,58
Cinsiyet (K/E)	13/0	0/14	5/3	4/3

Tablo 4-2'de birinci derece hasta yakınının alt grupları ve demografik bilgileri verildi. Çalışmaya yaş ortalaması 55,69±6,74 olan 13 anne; 61,64±10,99 olan 14 baba; 42,13±8,47 olan 8 kardeş ve 23,43±4,58 olan 7 çocuk olan birinci derece hasta yakını dahil edildi (Tablo 4-2).

4.2. Biyokimyasal Sonuçlar

57 BB tanılı hasta, 42 birinci derece hasta yakını ve 57 sağlıklı kontrollerden oluşan çalışma gruplarından toplanan serum örneklerinde biyokimyasal ölçümler yapıldı. Serum düzeyindeki KLK-8, total oksidan kapasitesi, total antioksidan kapasitesi ölçüldü ve oksidatif stres indeksi hesaplandı. Ölçümler sonucu hasta bireylerin yaşı ile serum KLK-8, TOS, TAS ve OSI arasında bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 4-3).

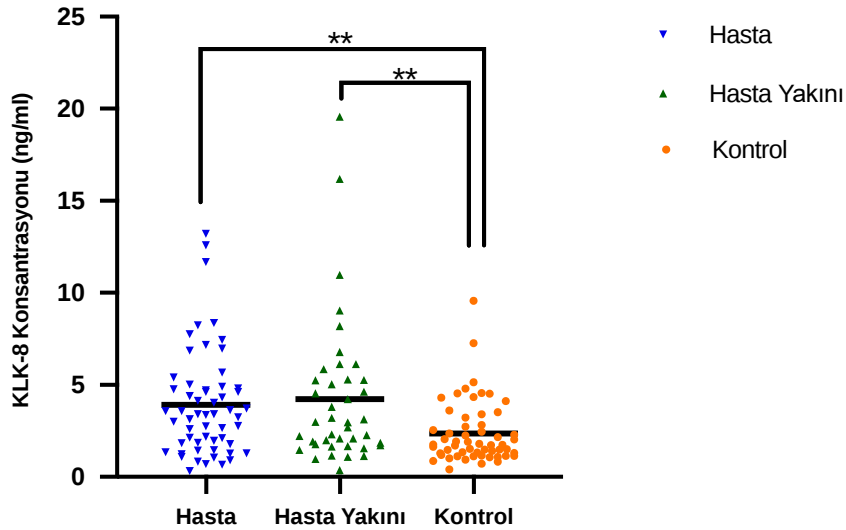
Tablo 4-3: BB grubunda serum düzeyleri ile hasta yaşları ve ölçekler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Yaş	KLK-8	TOS	TAS	OSI
Yaş	-	0,159	0,024	-0,059	0,142
KLK-8		-	0,249	-0,186	0,407*
TOS			-	-0,048	0,791
TAS				-	-0,522**
OSI					-

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır, *Değişkenler arasında korelasyon anlamlılığını ifade eder

4.2.1. Kallikrein-8 Protein Düzeyi Analizi

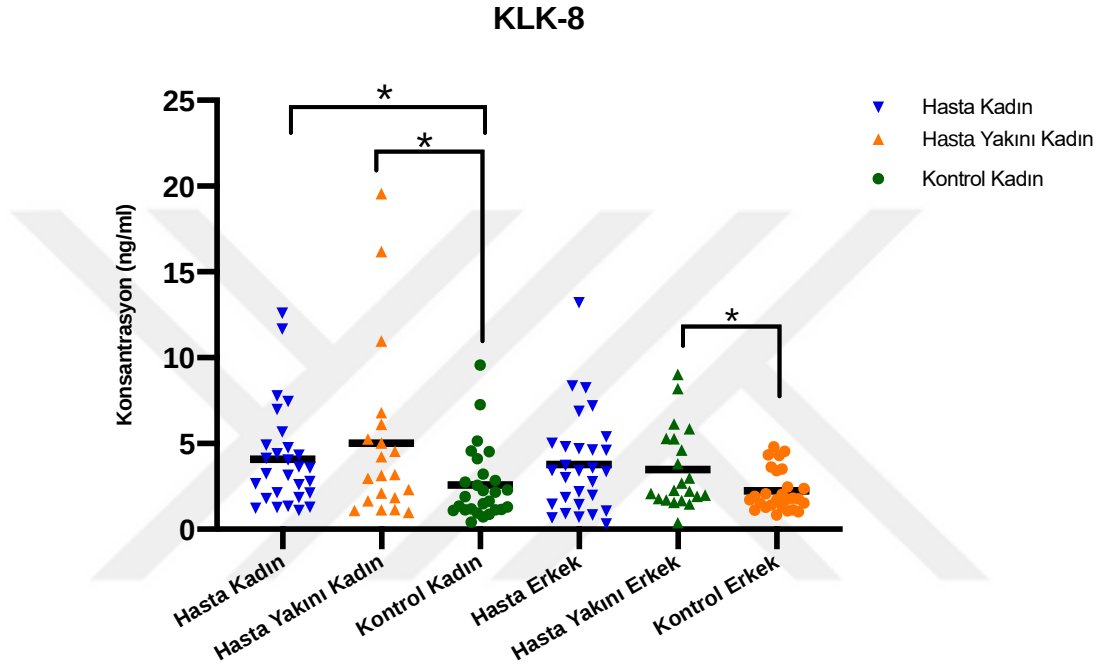
Serum KLK-8 düzeyi BB hastalarında ortalama $3,929 \pm 2,899$ ng/ml, birinci derece hasta yakınlarında $4,226 \pm 3,943$ ng/ml ve kontrol grubunda $2,374 \pm 1,699$ ng/ml saptanmıştır (Şekil 4-1). BB, birinci derece hasta yakını ve kontrol grubu arasında serum KLK-8 düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). BB ile kontrol grubu ve BB yakını ve kontrol grubu serum KLK-8 düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken ($p=0,001$, $p=0,002$), hasta ve hasta yakınları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,941$).



** $p < 0,01$, Mann-Whitney U test kullanılmıştır, * değişkenler arasındaki korelasyon anlamlılığını ifade eder

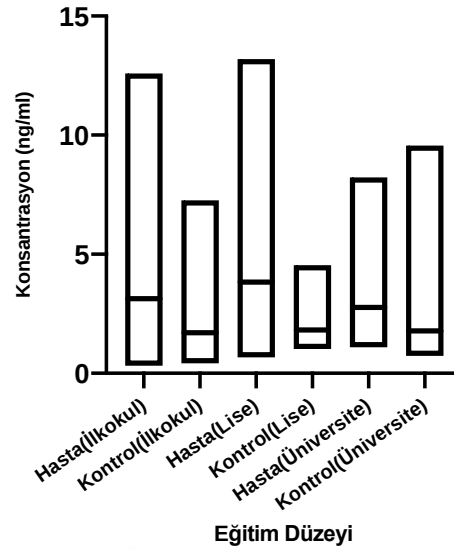
Şekil 4-1: Gruplar arası serum KLK-8 düzeyi (ng/ml)

Cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında BB, BB yakını ve kontrol grubundaki kadınların serum KLK-8 düzeyleri sırasıyla $4,084 \pm 2,939$; $5,014 \pm 5,062$ ng/ml ve $2,578 \pm 2,130$ iken erkeklerin serum KLK-8 düzeyleri sırasıyla $3,779 \pm 2,904$; $3,475 \pm 2,352$ ve $2,236 \pm 1,204$ ng/ml olduğu saptandı ve kontrol grubuna kıyasla hasta ve hasta yakını kadın ve erkeklerinde serum düzeylerinin daha fazla olduğu tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan da anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,022$).



Şekil 4-2: Cinsiyetler arasında serum KLK-8 düzeyinin karşılaştırılması

Kadın ve erkekler kendi içerisinde hasta, hasta yakınları ve kontrol grubu başlığı altında incelendiğinde kadın hasta-kontrol ve hasta yakını-kontrol arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,013$, $p=0,041$) ancak hasta ve hasta yakını arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,962$). Erkeklerde ise sadece hasta yakını ve kontrol arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,027$), (Şekil 4-2).



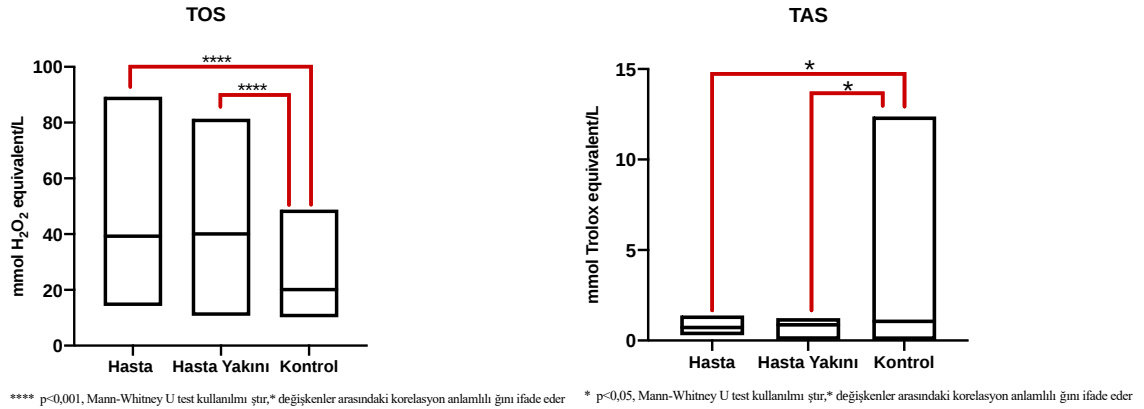
Şekil 4-3: Serum KLK-8 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeylerine göre değerlendirilmesi

Eğitim sürelerini 0-5 yıl (ilkokul), 6-11 yıl (lise) ve 12-15 yıl (üniversite) olarak alt gruplar halinde incelendiğinde sırasıyla serum KLK-8 düzeyleri ortalama $3,701 \pm 3,037$; $4,312 \pm 3,139$ ve $3,608 \pm 2,445$ hastalarda iken, $2,414 \pm 1,912$; $2,058 \pm 1,081$ ve $2,707 \pm 2,023$ kontrol grubundadır (Şekil 4-3).

4.2.2. Total Oksidan ve Antioksidan Kapasite Ölçümlerinin Analizi

Yapılan analiz sonucunda, serum TOS düzeyi BB hastalarında ortalama $39,32 \pm 18,65$ mmol/L, birinci derece hasta yakınlarında $40,03 \pm 22,09$ mmol/L ve kontrol grubunda $20,13 \pm 6,51$ mmol/L saptandı.

BB ve kontrol grubu serum TOS düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$). Ek olarak birinci derece hasta yakını ve kontrol grubu serum TOS düzeyi açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken ($p < 0,001$) hasta ve hasta yakınları arasında olarak anlamlı fark bulunmadığı saptandı ($p = 0,842$), (Şekil 4-4).

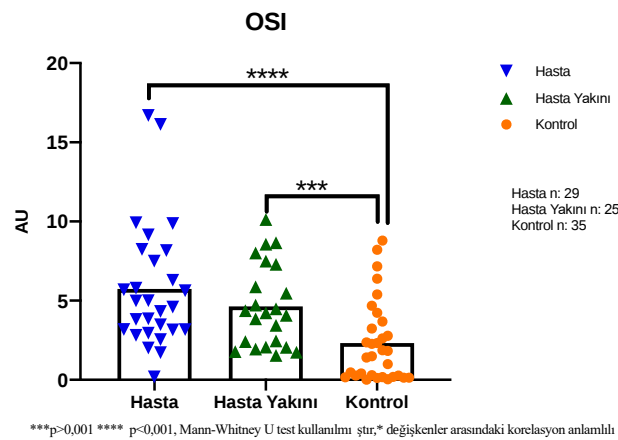


Şekil 4-4:Gruplar arası serum total oxidant (TOS) ve total antioksidan kapasite(TAS) düzeyleri

Serum TAS düzeyi BB hastalarında ortalama $0,718 \pm 0,254$ mmol/L, birinci derece hasta yakınlarında $0,718 \pm 0,319$ ve kontrol grubunda $3,665 \pm 4,194$ pg/ml saptandı ve üç grup arasındaki TAS düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,020$). Gruplar kendi arasında incelendiğinde BB ile kontrol grubu arasında ($p=0,014$) ve birinci derece hasta yakını ile kontrol grubu arasında ($p=0,023$) karşılaştırılma serum TAS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken, hasta ve hasta yakınları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirlendi ($p=0,710$), (Şekil 4-4).

4.2.3. Oksidatif Stres İndeksi Analizi

Gruplar arası oksidatif stres indeksi incelendiğinde BB hasta grubunda ortalama $5,742 \pm 3,916$ AU, birinci derece hasta yakınlarında $4,636 \pm 2,608$ AU ve kontrol grubunda $2,322 \pm 2,544$ AU olarak ölçüldü (Şekil 4-5).



Şekil 4-5:Gruplar arası serum oksidatif stres indeksi (AU)

Ölçümlerde grupların OSI değerleri arasında anlamlı fark bulundu (**$p < 0,001$**). Gruplar ikili değerlendirildiğinde BB ile kontrol grubu arasında ve hasta yakını ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunurken (**$p < 0,0001$, $p = 0,0007$**) hasta ve hasta yakını arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (**$p = 0,362$**).



5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, kökeninde genetik, patafizyolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bir duygudurum bozukluğu olarak karşımıza çıkan önemli bir sağlık sorunudur. BB ile ilgili çalışmalar ilk olarak genetik ve duygudurum bozuklukları üzerinde etkili olan nörotransmitterler üzerinde yapılmıştır^{252,253} ve bu çalışmalarda özellikle beyinde artan glutamat seviyesi ve dopaminerjik sistemin etkisinden söz edilmektedir^{75,254}. Ardından tüm hastalıklarla ilişkilendirilen nörotrofik ve inflamatuvar belirteçlerin BB'deki rolleri konusunda araştırmalar yapılmıştır. Wang ve ark. kapsamlı araştırmasında BDNF, TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-8 ve IL-1 β 'in periferik seviyelerini ölçmüş ve eşik altındaki BB grubunda BDNF ve TGF- β düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir⁹⁰ ve bir başka çalışmada BDNF'nin BB'nin depresif bileşeninde rolü olduğu gösterilerek bu sonucu desteklemektedir²⁵⁵. Ek olarak, birçok yeni hedef moleküller ve genler hastalığa aday belirteç olarak düşünülmüş ve üzerlerinde araştırmalar yapılmıştır. Çalışmamızda birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilen KLK-8'in BB ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

KLK-8, MSS'de, özellikle hippokampusta ve ilişkili limbik yapılarda bol miktarda eksprese edilip işlev gören bir serin proteazdır ve nöronal aktiviteler için gereklidir²²³. Araştırmalar, ilk olarak 1998'lerde insan KLK-8 geninin keşfi ile başlamış ve gen ekspresyon analizleri ve protein-protein etkileşim haritalarından sağlanan veriler sayesinde hastalıkların etiyolojisi üzerindeki etkisi gösterilmektedir²¹⁹. İnsan ortolog geni olarak klonlanan hNP geninin yumurtalık kanseri, Alzheimer hastalığı ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir^{256,244,218}. Izumi ve ark. hNP geninin varyasyonları ve polimorfizm taramasında şizofreni ve depresyondan farklı olarak BB tanımlı hastalarda birkaç tane yeni SNP'lere rastlandığını bildirmiştir⁶. hNP'deki işlev bozukluklarının, şizofreni ve duygudurum bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir⁶. Ek olarak, tedavi için kullanılan bazı antidepresanların hippokampusta nörotransmitter ekspresyonunu değiştirdiği bildirilmiştir²⁵⁷.

Bu çalışma ile BB hasta ve birinci derece yakınlarının serum KLK-8 arasındaki ilişkisinin ilk defa araştırılmaktadır. Serum KLK-8 düzeyi, kontrol grubuna kıyasla BB ve hasta yakınında daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 4-2). Kontrol grubu ile hasta ve

hasta yakını arasında anlamlı bir fark olduğu ancak hasta ile hasta yakını arasında farkın anlamlı olmadığı görülmektedir. Bu sonuçlardan yola çıkarak serum KLK-8 düzeyinin bipolar bozukluk hastalığının erken tanısı için uygun bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

KLK-8'in hipokampus ve limbik sistemde yüksek ekspresyonu, stres, duygu, öğrenme ve hafıza süreci üzerinde etkisi olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak araştırmalar yapılmıştır^{258,259}. Alzheimer hastalığı üzerinde yapılan çalışmada KLK-8 inhibisyonun tau patolojisini azalttığı, Aβ'nin ortadan kaldırılmasını kolaylaştırdığı, nöroplastisiteyi ve hafızaya etki ederek kaygı ve korkuyu azalttığı vurgulanmıştır²⁴⁵. Başka bir çalışmada stresin glukokortikoid duyarlı bir yol aracılığıyla hipokampusta nöroresin mRNA'sının ekspresyonunu arttırdığı ve EphB2-NMDA-reseptör etkileşimini düzenleyerek akut stresin ardından anksiyeteye neden olduğu gösterilmiştir²⁶⁰. Huang ve ark. 2012 yılında nöroresinin EphB2'nin hücre dışı kısmını parçalayarak stres kaynaklı kaygıyı etkilediğini bildirmiştir²⁵⁷. Suzuki ve ark. 2014'de yaptığı çalışma ile de, KLK-8'in, hipokampal bellekte, nöral plastisite ve hafızada önemli ölçüde yer aldığını ileri sürmüştür²⁶¹. Tamura ve ark. tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada KLK-8'in yetişkin fare hipokampusunda long term potansiyasyon için de gerekli olduğu bildirilmiştir²³².

Oksidatif stres, oksidanlara aşırı maruz kalma ve/veya antioksidan kapasitede azalmasıyla ilişkilendirilmektedir²⁶². Araştırmacılar başta şizofreni, BB ve depresif bozukluk olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde oksidatif dengesizliğin rol oynayabileceğini göstermiştir^{170,25,263}. Ancak bugüne kadar BB hastalarının TAS, TOS ve OSI değerleri sadece birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Kalelioğlu ve ark. sadece BB mani epizod hastalarının serum TAS, TOS ve OSI seviyelerini incelemiş ve hiçbirinde anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca elektrokonvülsif tedavi almayıp antipsikotik tedavi gören hastalarda OSI değerlerinin arttığını bildirilmiştir²⁶⁴. Manik atak sayısı ile total oksidan-antioksidan kapasite arasındaki ilişki araştırıldığı çalışmada tek mani ile birden fazla mani atak geçiren BB hastaları arasında OSI ve TAS skorları arasında anlamlı fark bulunamazken TOS düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca her iki grupta da TAS seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği bildirilmiştir²⁶⁵. Yumru ve ark. BB'nin alt tiplerine göre (BB tip I, BB tip II ve antidepresan kaynaklı mani) hastaların TAS, TOS

ve OSI düzeylerini araştırmışlardır. Hastaların TAS, TOS ve OSI değerleri kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu ve BB tip I grubunun, BB tip II grubuna kıyasla daha yüksek TOS'a sahip olduğu göstermiştir²⁶². Ötimik ve manik dönemlerindeki BB tip I hastalarının serum TAS, TOS ve OSI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği ve bu durumun çalışmadaki tüm hastalarda duyudurum dengeleyici ilaçların potansiyel antioksidatif etkilerine de bağlı olabileceği düşünülmektedir²⁶⁶. Akita ve ark. 1997 yılında oksidatif stresin indüklendiği fare beyninde yeni serin proteaz, nöropsinin mRNA ekspresyon düzeyini araştırmıştır. Oksidatif stresin nöropsin ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı ve bu seviyeyi eski haline getirmek için 30 günlük tedavi gerektiği ileri sürülmüştür²⁶⁷. Farelerde yapılan bellek testleri sonucunda, oksidatif stresten 7 gün sonra öğrenmesinin geciktiği ve farelerin KLK-8 mRNA'sının kontrol seviyesinin %60'ına düşürdüğü rapor edilmiştir²⁶⁷.

Total oksidan kapasite düzeyleri göz önüne alındığında, gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (Şekil 4-4). Hasta ve hasta yakınlarının değerleri birbirine yakinken kontrol grubuna göre serum düzey ortalamaları daha fazla olduğu belirlendi. Buna karşın gruplar arasındaki total antioksidan kapasite düzeylerinde anlamlı fark görülmekte olup TOS değerlerinin tersine hasta ve hasta yakınlarının değerleri kontrol grubunda kıyasla daha az olduğu belirlendi (Şekil 4-4). TAS ve TOS değerlerinden hesaplanan oksidatif stres indeksi göz önüne alındığında ise, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuş ve kontrol grubuna kıyasla hasta ve yakınlarında artan OSI değeri tespit edilmiştir (Şekil 4-5). Genel olarak, BB tip I hastalarının serum TAS, TOS ve OSI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve hastaların serum TOS ve OSI düzeyi kontrollerden anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen serum TAS düzeyi kontrol grubunda daha fazla olduğu söylenebilmektedir.

Çalışmamızda BB, birinci derece hasta yakını ve sağlıklı olguların klinik/demografik bilgileri ile yapılan korelasyon analizi sonuçlarında ise bu grupların cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Yaş açısından değerlendirildiğinde ise serum KLK-8, TAS, TOS ve OSI düzeyleri arasında da bir farklılıktan söz edilememektedir. BB tanılı hastalarda cinsiyetler arasındaki görülme sıklığı kısmi eşit olsa da BB'nin alt tiplerine göre incelendiğinde BB tip I'de her iki cinsiyet de eşit etkilenirken BB tip II'de ise kadınlarda daha sık görüldüğü vurgulanmıştır²⁶⁸. Ek olarak, cinsiyetin oksidatif süreçteki etkisi üzerinde bir dizi çalışma

mevcut olmasına rağmen, etkisi tam olarak tanımlanmamıştır. Bengesser ve ark. ötimik fazdaki BB erkek hastaların kadınlarına göre daha yüksek periferik oksidatif stres belirteçlerine sahip olduğunu bildirmiştir²⁶⁹. Birkaç çalışmada da BB tanılı erkek ve kadınların OSI'sinden söz edilmiştir fakat sonuçlar birbiriyle çelişmektedir^{270, 271}. Cinsiyetler arası serum KKK-8 düzeyleri değerlendirildiğinde erkeklere kıyasla kadınlarda daha yüksek olduğundan cinsiyetler arası farklılıktan BB hastalığı için söz edebilmekteyiz. Ayrıca BB tanılı erkek ve kadınların OSI değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır.

Bipolar bozuklukla ilgili aile çalışmaları, bozukluğun ailelerde de görülebileceğini göstermektedir ve birinci derece akrabaları BB olan bireyler, BB yakını olmayan kontrollere kıyasla yaklaşık 10 kat daha fazla hastalık riskine sahiptir⁴³. Anne veya baba tarafından hastalığın geçişi açısından sonuçlar ebeveyn tarafından eşit aktarıldığı bildirilmiştir²⁷². Elde ettiğimiz bulgularda serum KKK-8 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde hasta ve hasta yakınlarında birbirine yakın sonuçlar gözlemlenmiş ve hasta ile ebeveynleri arasında anlamlı fark olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları (deney için tasarlanan örneklem sayısı hastalık ile ilgili genelleme yapabilmek için az, hastalardan kan örneği toplanması sürecinde hastalığın hangi döneminde oldukları bilinmemesi KKK-8 düzeyine etki açısından farklılık gösterebilme olasılığı) olmasına rağmen, çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında serum KKK-8 düzeyi ile BB hastalığı arasında belirlenen ilişkinin yeni bir bakış açısı sağlayabilir nitelikte olduğu ve böylece KKK-8'in BB için bir biyobelirteç olma olasılığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dattani S, Ritchie H, Roser M. Mental Health. Our World in Data.
2. Bipolar Disorder. National Institute of Mental Health.
3. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(2). doi:10.1111/pcn.12476
4. Shimizu C, Yoshida S, Shibata M, vd. Characterization of recombinant and brain neuropsin, a plasticity- related serine protease. *J Biol Chem*. 1998;273(18). doi:10.1074/jbc.273.18.11189
5. Shiosaka S, Ishikawa Y. Neuropsin-a possible modulator of synaptic plasticity. *J Chem Neuroanat*. 2011;42(1). doi:10.1016/j.jchemneu.2011.05.014
6. Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, vd. Genetic variations of human neuropsin gene and psychiatric disorders: Polymorphism screening and possible association with bipolar disorder and cognitive functions. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(13). doi:10.1038/npp.2008.29
7. Bobińska K, Mossakowska-Wójcik J, Szemraj J, Gałęcki P, Zajączkowska M, Talarowska M. Human neuropsin gene in Depression. *Psychiatr Danub*. 2017;29(2). doi:10.24869/psyd.2017.195
8. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1). doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
9. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. Biochemical society transactions, 35(5), 1147-1150. *Adv Exp Med Biol*. 2007;878.
10. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, Gutiérrez-Rojas L, Carretero MD, Correll CU. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls. *Bipolar Disord*. 2021;23(2). doi:10.1111/bdi.12980
11. Caldiroli A, Auxilia AM, Capuzzi E, Clerici M, Buoli M. Malondialdehyde and

- bipolar disorder: A short comprehensive review of available literature. *J Affect Disord.* 2020;274. doi:10.1016/j.jad.2020.05.001
12. Erdal Işık. *Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar.* GÖRSEL SAN. (Işık Erdal, ed.); 2003.
 13. Ketter TA. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(6). doi:10.4088/JCP.8125tx11c
 14. Mason BL, Sherwood Brown E, Croarkin PE. Historical underpinnings of bipolar disorder diagnostic criteria. *Behav Sci (Basel).* 2016;6(3). doi:10.3390/bs6030014
 15. Post LL. A History of Clinical Psychiatry: the Origin and History of Psychiatric Disorders. *Psychiatr Ann.* 1997;27(6). doi:10.3928/0048-5713-19970601-13
 16. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;57(1). doi:10.1016/S0920-9964(02)00328-6
 17. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: Conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001;67(1–3). doi:10.1016/S0165-0327(01)00429-3
 18. Oral T. *İki uçlu bozukluk.* CSA Medikal Yayın.; 2002.
 19. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness.* New York: Oxford University; 1990.
 20. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. *Manic-Depressive Illn Bipolar Disord Recurr Depress.* Published online 2007:3–9. <https://global.oup.com/academic/product/manic-depressive-illness-9780195135794>
 21. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition.*; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.893619
 22. Rodríguez-Testal JF, Cristina Senín-Calderón, Perona-Garcelán S. From DSM-IV-TR to DSM-5: Analysis of some changes. *Int J Clin Heal Psychol.* 2014;14(3). doi:10.1016/j.ijchp.2014.05.002
 23. Dell’Osso B, Cafaro R, Ketter TA. Has Bipolar Disorder become a predominantly female gender related condition? Analysis of recently published large sample

- studies. *Int J Bipolar Disord*. 2021;9(1). doi:10.1186/s40345-020-00207-z
24. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(2). doi:10.1016/S2215-0366(15)00505-2
 25. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, vd. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111(2–3):135–144. doi:10.1016/j.jad.2008.04.013
 26. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, vd. Bipolar disorder prevalence: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37(2). doi:10.1590/1516-4446-2012-1693
 27. Merikangas KR, Jin R, He JP, vd. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241–251. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
 28. Joyce K, Thompson A, Marwaha S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1). doi:10.1186/s40345-016-0060-6
 29. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, vd. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: A population-based cohort study. *Bipolar Disord*. 2013;15(3). doi:10.1111/bdi.12058
 30. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2). doi:10.4088/JCP.v64n0209
 31. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, vd. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011;133(3). doi:10.1016/j.jad.2011.04.055
 32. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, vd. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(5). doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00467.x
 33. WHO. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update. *Update*. 2008;2010.

34. Plans L, Barrot C, Nieto E, vd. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord.* 2019;242. doi:10.1016/j.jad.2018.08.054
35. Sadock BJK. *Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri.* (Bozkurt A, ed.); 2016.
36. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;48(6). doi:10.1016/S0006-3223(00)00909-4
37. Köroğlu E. *DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı.*; 2014.
38. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Frye MA, vd. Defining the clinical course of bipolar disorder: response, remission, relapse, recurrence, and roughening. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(3).
39. Ince B, Cansiz A, Ulusoy S, Yavuz KF, Kurt E, Altınbaş K. Reliability and validity study of the turkish version of the bipolar spectrum diagnostic scale. *Turk Psikiyatr Derg.* 2019;30(4). doi:10.5080/u23605
40. Duffy A, Goodday SM, Keown-Stoneman C, vd. Epigenetic markers in inflammation-related genes associated with mood disorder: a cross-sectional and longitudinal study in high-risk offspring of bipolar parents. *Int J Bipolar Disord.* 2019;7(1). doi:10.1186/s40345-019-0152-1
41. Adler CM. Brain imaging techniques and their application to bipolar disorder. İçinde: *The Bipolar Brain.* ; 2022. doi:10.1093/med/9780197574522.003.0001
42. Baytunca MB, Aydın R, Erermiş S. Genetic basis of bipolar disorder. *J Pediatr Reserch.* 2014;1(2):49–53.
43. Smoller JW, Finn CT. Family, Twin, and Adoption Studies of Bipolar Disorder. *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2003;123 C(1):48–58. doi:10.1002/ajmg.c.20013
44. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: A metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry.* 1997;42(6). doi:10.1177/070674379704200609
45. Mesman E, Nolen WA, Reichart CG, Wals M, Hillegers MHJ. The dutch bipolar offspring study: 12-year follow-up. *Am J Psychiatry.* 2013;170(5):542–549.

doi:10.1176/appi.ajp.2012.12030401

46. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 2009;164(1):331–343. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.080
47. Boscutti A, Pigoni A, Delvecchio G, vd. The Influence of 5-HTTLPR, BDNF Rs6265 and COMT Rs4680 Polymorphisms on Impulsivity in Bipolar Disorder: The Role of Gender. *Genes (Basel)*. 2022;13(3). doi:10.3390/genes13030482
48. Geller B, Cook EH. Ultradian rapid cycling in prepubertal and early adolescent bipolarity is not in transmission disequilibrium with val/met COMT alleles. *Biol Psychiatry*. 2000;47(7):605–609. doi:10.1016/S0006-3223(99)00251-6
49. Mick E, Jang WK, Biederman J, vd. Family based association study of pediatric bipolar disorder and the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147(7). doi:10.1002/ajmg.b.30745
50. Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J, vd. Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1): Association with Schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Am J Hum Genet*. 2004;75(5):862–872. doi:10.1086/425586
51. Chiou YJ, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2019;274. doi:10.1016/j.psychres.2019.02.051
52. Fountoulakis KN. The possible involvement of NMDA glutamate receptor in the etiopathogenesis of bipolar disorder. *Curr Pharm Des*. 2012;18(12). doi:10.2174/138161212799958585
53. Ghasemi M, Phillips C, Trillo L, De Miguel Z, Das D, Salehi A. The role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:336–358. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.017
54. Prata DP, Breen G, Osborne S, Munro J, St. Clair D, Collier DA. An association study of the neuregulin 1 gene, bipolar affective disorder and psychosis. *Psychiatr Genet*. 2009;19(3):113–116. doi:10.1097/YPG.0b013e32832a4f69
55. Mechelli A, Prata DP, Fu CHY, vd. The effects of neuregulin1 on brain function in controls and patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroimage*. 2008;42(2):817–826. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.025
56. Burnet PWJ, Eastwood SL, Bristow GC, vd. D-Amino acid oxidase activity and

- expression are increased in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2008;13(7):658–660. doi:10.1038/mp.2008.47
57. Calabrò M, Mandelli L, Crisafulli C, vd. Genes Involved in Neurodevelopment, Neuroplasticity, and Bipolar Disorder: CACNA1C, CHRNA1, and MAPK1. *Neuropsychobiology*. 2016;74(3):159–168. doi:10.1159/000468543
 58. Sklar P, Ripke S, Scott LJ, vd. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011;43(10):977–985. doi:10.1038/ng.943
 59. Roby Y. ANK3 gene polymorphisms and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychiatr Genet*. 2017;27(6):225–235. doi:10.1097/YPG.000000000000186
 60. Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt FA, vd. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet*. 2011;88(3):372–381. doi:10.1016/j.ajhg.2011.01.017
 61. Lee SA, Tsao TT, Yang KC, vd. Construction and analysis of the protein-protein interaction networks for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(SUPPL. 13). doi:10.1186/1471-2105-12-S13-S20
 62. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5). doi:10.1176/ajp.122.5.509
 63. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in Depressive Reactions: A Review. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;13(6). doi:10.1001/archpsyc.1965.01730060001001
 64. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, vd. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2003;2(3).
 65. Mahmood T, Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2001;66(1). doi:10.1016/S0165-0327(00)00226-3
 66. Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with “reward”. *J Neurochem*. 2002;82(4). doi:10.1046/j.1471-4159.2002.01005.x
 67. Jamison KR, Ph D. Manic-Depressive Illness Bipolar Disorders and Recurrent Depression. *Manic-Depressive Illn Bipolar Disord Recurr Depress*. Published online 2007:188–196.

68. Van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, vd. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *Eur J Pharmacol.* 2015;753. doi:10.1016/j.ejphar.2014.05.063
69. Cannon DM, Klaver JK, Gandhi SK, vd. Genetic variation in cholinergic muscarinic-2 receptor gene modulates M 2 receptor binding in vivo and accounts for reduced binding in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2011;16(4). doi:10.1038/mp.2010.24
70. Cannon DM, Carson RE, Nugent AC, vd. Reduced muscarinic type 2 receptor binding in subjects with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(7). doi:10.1001/archpsyc.63.7.741
71. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(1). doi:10.1016/S0893-133X(01)00225-1
72. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6(1). doi:10.1046/j.1399-5618.2003.00087.x
73. Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate CA. New targets for rapid antidepressant action. *Prog Neurobiol.* 2017;152. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.12.001
74. Jun C, Choi Y, Lim SM, vd. Disturbance of the Glutamatergic System in Mood Disorders. *Exp Neurobiol.* 2014;23(1). doi:10.5607/en.2014.23.1.28
75. Lan MJ, McLoughlin GA, Griffin JL, vd. Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2009;14(3). doi:10.1038/sj.mp.4002130
76. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3). doi:10.1152/physrev.00041.2006
77. Beishuizen A, Thijs LG. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res.* 2003;9(1). doi:10.1179/096805103125001298
78. Young AH. The effects of HPA axis function on cognition and its implications for the pathophysiology of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22(6).

doi:10.1097/HRP.0000000000000020

79. Cowen PJ. Not fade away: The HPA axis and depression. *Psychol Med*. 2010;40(1). doi:10.1017/S0033291709005558
80. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008;213(1–2). doi:10.1007/s00429-008-0189-x
81. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, vd. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.014
82. Bunevicius R, Velickiene D, Prange AJ. Mood and anxiety disorders in women with treated hyperthyroidism and ophthalmopathy caused by Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(2). doi:10.1016/j.genhosppsy.2004.10.002
83. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, vd. Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis abstract. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(4).
84. Kuman Tunçel Ö, Akdeniz F, Özbek SS, Kavukçu G, Ünal Kocabaş G. Thyroid function and ultrasonography abnormalities in lithium-treated bipolar patients: A cross-sectional study with healthy controls. *Noropsikiyatri Ars*. 2017;54(2). doi:10.5152/npa.2017.12457
85. Jacoby AS, Munkholm K, Vinberg M, Pedersen BK, Kessing LV. Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar i disorder - Results from a prospective study. *J Affect Disord*. 2016;197. doi:10.1016/j.jad.2016.03.040
86. van den Amele S, Coppens V, Schuermans J, vd. Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;84. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.07.003
87. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, vd. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(1). doi:10.1016/j.rbp.2012.05.011
88. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, vd. Decreased Plasma Brain Derived

- Neurotrophic Factor Levels in Unmedicated Bipolar Patients During Manic Episode. *Biol Psychiatry*. 2007;61(2). doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.070
89. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, vd. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1). doi:10.1016/S0006-3223(03)00181-1
 90. Wang TY, Lee SY, Chen SL, vd. Comparing clinical responses and the biomarkers of BDNF and cytokines between subthreshold bipolar disorder and bipolar II disorder. *Sci Rep*. 2016;6. doi:10.1038/srep27431
 91. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, vd. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett*. 2002;329(2). doi:10.1016/S0304-3940(02)00615-8
 92. Guo S, Arai K, Stins MF, Chuang DM, Lo EH. Lithium upregulates vascular endothelial growth factor in brain endothelial cells and astrocytes. *Stroke*. 2009;40(2). doi:10.1161/STROKEAHA.108.524504
 93. Chepenik LG, Fredericks C, Papademetris X, vd. Effects of the brain-derived neurotrophic growth factor Val66Met variation on hippocampus morphology in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(4). doi:10.1038/npp.2008.107
 94. Wang Z, Li Z, Gao K, Fang Y. Association between brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism Val66Met and susceptibility to bipolar disorder: A meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1). doi:10.1186/s12888-014-0366-9
 95. Zhang X, Zhang Z, Sha W, vd. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in bipolar patients. *J Affect Disord*. 2010;126(1–2). doi:10.1016/j.jad.2010.03.003
 96. Pereira ACP, McQuillin A, Puri V, vd. Genetic association and sequencing of the insulin-like growth factor 1 gene in bipolar affective disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156(2). doi:10.1002/ajmg.b.31153
 97. Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, vd. Immune variations in bipolar disorder: Phasic differences. *Bipolar Disord*. 2007;9(6). doi:10.1111/j.1399-

5618.2007.00493.x

98. Lu YR, Rao YB, Mou YJ, vd. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. *Med (United States)*. 2019;98(7). doi:10.1097/MD.00000000000014419
99. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, vd. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. *Brain Behav Immun*. 2021;97. doi:10.1016/j.bbi.2021.07.014
100. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9). doi:10.1016/j.jpsychires.2013.05.018
101. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1). doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.007
102. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, vd. Increased plasma levels of soluble TNF receptor i in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(2). doi:10.1007/s00406-010-0116-z
103. Pan W, Group BBB, Hsuchou H, Kastin AJ, Mishra PK. C-Reactive Protein Increases BBB Permeability: Implications for Obesity and Neuroinflammation Cellular Physiology and Biochemistry Cellular Physiology and Biochemistry. *Cell Physiol Biochem*. 2012;30.
104. Evers AK, Veeh J, McNeill R, Reif A, Kittel-Schneider S. C-reactive protein concentration in bipolar disorder: association with genetic variants. *Int J Bipolar Disord*. 2019;7(1). doi:10.1186/s40345-019-0162-z
105. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik MS. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res*. 2015;228(3). doi:10.1016/j.psychres.2015.05.078
106. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, vd. Chemokine alterations in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.013

107. Ghoryani M, Faridhosseini F, Talaei A, vd. Gene expression pattern of CCL2, CCL3, and CXCL8 in patients with bipolar disorder. *J Res Med Sci.* 2019;24(1). doi:10.4103/jrms.JRMS_763_18
108. Hibar DP, Westlye LT, Van Erp TGM, vd. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12). doi:10.1038/mp.2015.227
109. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(3). doi:10.1192/bjp.bp.108.059717
110. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, vd. Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4). doi:10.1038/mp.2017.73
111. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, vd. White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry.* 2020;25(4). doi:10.1038/s41380-019-0553-7
112. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(3). doi:10.1016/j.jad.2013.05.083
113. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, vd. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disord.* 2012;14(4). doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x
114. Delvecchio G, Sugranyes G, Frangou S. Evidence of diagnostic specificity in the neural correlates of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis of functional imaging studies. *Psychol Med.* 2013;43(3). doi:10.1017/S0033291712001432
115. Pugliese V, Bruni A, Carbone EA, vd. Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2019;271. doi:10.1016/j.psychres.2018.11.023
116. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, vd. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord.* 2014;155(1):75–80.

doi:10.1016/j.jad.2013.10.026

117. Simanek AM, Meier HCS. Association between prenatal exposure to maternal infection and offspring mood disorders: A review of the literature. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015;45(11):325–364. doi:10.1016/j.cppeds.2015.06.008
118. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9). doi:10.1177/2045125318769235
119. Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am J Psychiatry*. 2013;170(10):1178–1185. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12121500
120. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, Hultman CM. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(9):1034–1040. doi:10.1001/archpsyc.65.9.1034
121. Saccaro LF, Schilliger Z, Dayer A, Perroud N, Piguet C. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;127:184–192. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.04.017
122. Vornik LA, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(SUPPL. 7):24–30.
123. Akkaya C, Altın M, Kora K, vd. Türkiye’de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *Klin Psikofarmakol Bülteni-Bulletin Clin Psychopharmacol*. 2012;22(1). doi:10.5455/bcp.20111222061433
124. Wirz-Justice A. Seasonality in affective disorders. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;258. doi:10.1016/j.ygcen.2017.07.010
125. Rosenthal SJ, Josephs T, Kovtun O, McCarty R. Seasonal effects on bipolar disorder: A closer look. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;115. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.05.017
126. Keskin N, Tamam L. Bipolar Bozuklukta Uyku. *Psikiyatr Guncel Yaklasimler - Curr Approaches Psychiatry*. 2016;8(22173). doi:10.18863/pgy.238187

127. Rosenthal SJ, Josephs T, Kovtun O, McCarty R. Rate of change in solar insolation is a hidden variable that influences seasonal alterations in bipolar disorder. *Brain Behav.* 2021;11(7). doi:10.1002/brb3.2198
128. Goodwin GM, Young AH. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: A summary. *J Psychopharmacol.* 2003;17(4 SUPPL.).
129. Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Nobel Tıp Kitabevleri; 2020.
130. Kanba S, Kato T, Terao T, Yamada K. Guideline for treatment of bipolar disorder by the Japanese Society of Mood Disorders, 2012. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67(5). doi:10.1111/pcn.12060
131. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., vd. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2). doi:10.1111/bdi.12609
132. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, vd. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry.* 2016;173(3). doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020164
133. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, vd. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: A randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry.* 2012;71(11). doi:10.1016/j.biopsych.2011.12.010
134. Keck PE, McElroy SL. Treatment of bipolar disorder. İçinde: Schatzberg AF, ed. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. 4. baskı American Psychiatric Publishing; 2009:1113.
135. Vieta E, Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: Acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs.* 2013;27(7). doi:10.1007/s40263-013-0073-y
136. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pK(i) values. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;251(1).

137. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, vd. The International Society for bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11). doi:10.1176/appi.ajp.2013.13020185
138. Amsterdam JD, Shults J. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: A double-blind, placebo-substitution, continuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(5). doi:10.1097/01.yic.0000171519.64080.c9
139. Berk M, Copolov DL, Dean O, vd. N-Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder-A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6). doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.022
140. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: Meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1). doi:10.4088/JCP.10r06710
141. Shakeri J, Khanegi M, Golshani S, vd. Effects of omega-3 supplement in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Int J Prev Med*. 2016;2016-May. doi:10.4103/2008-7802.182734
142. Qureshi NA, Mohammed A, Al-Bedah. Mood disorders and complementary and alternative medicine: A literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9. doi:10.2147/NDT.S43419
143. Łojko D, Stelmach M, Suwalska A. Is diet important in bipolar disorder? *Psychiatr Pol*. 2018;52(5). doi:10.12740/PP/OnlineFirst/78703
144. Stafford N, Colom F. Purpose and effectiveness of psychoeducation in patients with bipolar disorder in a bipolar clinic setting. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(SUPPL. 442). doi:10.1111/acps.12118
145. Jones S, Mulligan LD, Law H, vd. A randomised controlled trial of recovery focused CBT for individuals with early bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2012;12. doi:10.1186/1471-244X-12-204
146. Watt A. Cognitive Behavioral Therapy for Bipolar Disorder. Healthline.
147. Frank E, Swartz HA, Boland E. Interpersonal and social rhythm therapy: An intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(3). doi:10.31887/dcns.2007.9.3/efrank

148. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, vd. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/8416763
149. Sharifi-Rad M, Anil Kumar N V., Zucca P, vd. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol*. 2020;11. doi:10.3389/fphys.2020.00694
150. Sotler R, Poljšak B, Dahmane R, vd. PROOXIDANT ACTIVITIES OF ANTIOXIDANTS AND THEIR IMPACT ON HEALTH. *Acta Clin Croat*. 2019;58(4). doi:10.20471/acc.2019.58.04.20
151. ASLANKOÇ R, Demirci D, İnan Ü, vd. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*. Published online 2020. doi:10.17343/sdutfd.566969
152. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*. 2015;5(35). doi:10.1039/c4ra13315c
153. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science (80-)*. 1978;201(4359). doi:10.1126/science.210504
154. YAVAŞ İ, ÇINAR VM, ÜNAY A. Reaktif Azot Türlerinin (RNS) Üretimi, Fonksiyonu ve Stres Koşullarındaki Durumu. *Eur J Sci Technol*. Published online 2020. doi:10.31590/ejosat.683895
155. Papas AM. Diet and antioxidant status. *Food Chem Toxicol*. 1999;37(9–10). doi:10.1016/S0278-6915(99)00088-5
156. Gruhlke MCH, Slusarenko AJ. The biology of reactive sulfur species (RSS). *Plant Physiol Biochem*. 2012;59. doi:10.1016/j.plaphy.2012.03.016
157. Giles GI, Jacob C. Reactive sulfur species: An emerging concept in oxidative stress. *Biol Chem*. 2002;383(3–4). doi:10.1515/BC.2002.042
158. Riley PA. Free radicals in biology: Oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 1994;65(1). doi:10.1080/09553009414550041
159. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal*. 2007;19(9). doi:10.1016/j.cellsig.2007.04.009

160. Torres M, Forman HJ. Redox signaling and the MAP kinase pathways. İçinde: *BioFactors*. C 17. ; 2003. doi:10.1002/biof.5520170128
161. Hool LC, Corry B. Redox control of calcium channels: From mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants Redox Signal*. 2007;9(4). doi:10.1089/ars.2006.1446
162. Kowaltowski AJ, Castilho RF, Vercesi AE. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress. *FEBS Lett*. 2001;495(1–2). doi:10.1016/S0014-5793(01)02316-X
163. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1). doi:10.1016/j.bbrc.2005.08.072
164. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991;11(1). doi:10.1016/0891-5849(91)90192-6
165. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of action. *Am J Med*. 1994;97(3 SUPPL. 1). doi:10.1016/0002-9343(94)90292-5
166. Ferré-González L, Peña-Bautista C, Baquero M, Cháfer-Pericás C. Assessment of Lipid Peroxidation in Alzheimer's Disease Differential Diagnosis and Prognosis. *Antioxidants*. 2022;11(3). doi:10.3390/antiox11030551
167. Barrera G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. *ISRN Oncol*. 2012;2012. doi:10.5402/2012/137289
168. Cháfer-Pericás C. Lipid peroxidation in neurodegeneration. *Antioxidants*. 2021;10(3). doi:10.3390/antiox10030484
169. de Souza Bastos A, Graves DT, de Melo Loureiro AP, vd. Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8). doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.07.011
170. Bitanhirwe BKY, Woo TUW. Oxidative stress in schizophrenia: An integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3). doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.008

171. Richter C, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(17). doi:10.1073/pnas.85.17.6465
172. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2).
173. Howard D. What Is A Free Radical? *Dostupno na Adres*. 2018;3.
174. Bellés M, Alonso V, Roncalés P, Beltrán JA. Sulfite-free lamb burger meat: antimicrobial and antioxidant properties of green tea and carvacrol. *J Sci Food Agric*. 2019;99(1). doi:10.1002/jsfa.9208
175. Limón-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2009;674(1–2). doi:10.1016/j.mrgentox.2008.09.015
176. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med*. 2018;54(4). doi:10.1016/j.ajme.2017.09.001
177. Chabory E, Damon C, Lenoir A, vd. Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7). doi:10.1172/jci38940
178. Das K, Roychoudhury A. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. *Front Environ Sci*. 2014;2(DEC). doi:10.3389/fenvs.2014.00053
179. Kerksick C, Willoughby D. The Antioxidant Role of Glutathione and N-Acetyl-Cysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress. *J Int Soc Sports Nutr*. 2005;2(2). doi:10.1186/1550-2783-2-2-38
180. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, vd. Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin. *J Pineal Res*. 2004;36(1). doi:10.1046/j.1600-079X.2003.00092.x
181. Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D, Drozak J, Bryla J. Melatonin attenuates

- diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J Pineal Res.* 2006;40(2). doi:10.1111/j.1600-079X.2005.00295.x
182. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2007;293(2). doi:10.1152/ajpcell.00600.2006
 183. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(11 II). doi:10.1073/pnas.78.11.6858
 184. Davies KJA, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J.* 1986;235(3). doi:10.1042/bj2350747
 185. Inoguchi T, Sonoda N, Maeda Y. Bilirubin as an important physiological modulator of oxidative stress and chronic inflammation in metabolic syndrome and diabetes: a new aspect on old molecule. *Diabetol Int.* 2016;7(4). doi:10.1007/s13340-016-0288-5
 186. Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.* 1975;11(6).
 187. Candiano G, Petretto A, Bruschi M, vd. The oxido-redox potential of albumin. Methodological approach and relevance to human diseases. *J Proteomics.* 2009;73(2). doi:10.1016/j.jprot.2009.06.006
 188. MacIązek-Jurczyk M, Sułkowska A, Równicka-Zubik J. Alteration of methotrexate binding to human serum albumin induced by oxidative stress. Spectroscopic comparative study. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc.* 2016;152. doi:10.1016/j.saa.2014.12.113
 189. Gutierrez-Mariscal FM, Larriva APA De, Limia-Perez L, Romero-Cabrera JL, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J. Coenzyme q10 supplementation for the reduction of oxidative stress: Clinical implications in the treatment of chronic diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21). doi:10.3390/ijms21217870

190. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: Molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(12). doi:10.1139/cjpp-2014-0353
191. Smirnoff N. Ascorbic acid: Metabolism and functions of a multi-faceted molecule. *Curr Opin Plant Biol.* 2000;3(3). doi:10.1016/S1369-5266(00)00069-8
192. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis.* 2006;187(2). doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.035
193. Gutteridge JMC. Bleomycin-detectable iron in knee-joint synovial fluid from arthritic patients and its relationship to the extracellular antioxidant activities of caeruloplasmin, transferrin and lactoferrin. *Biochem J.* 1987;245(2). doi:10.1042/bj2450415
194. Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: Classification, natural sources, activity/capacity measurements, and usefulness for the synthesis of nanoparticles. *Materials (Basel).* 2021;14(15). doi:10.3390/ma14154135
195. Górnicka M, Drywień M, Frackiewicz J, Dębski B, Wawrzyniak A. Alpha-tocopherol may protect hepatocytes against oxidative damage induced by endurance training in growing organisms. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(4). doi:10.17219/acem/62922
196. Prokopowicz A, Sobczak A, Szula M, vd. Effect of occupational lead exposure on α -and γ -tocopherol concentration in plasma. *Occup Environ Med.* 2013;70(6). doi:10.1136/oemed-2012-100979
197. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, vd. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(1). doi:10.1080/07315724.2003.10719272
198. Takemura Y, Satoh M, Satoh K, Hamada H, Sekido Y, Kubota S. High dose of ascorbic acid induces cell death in mesothelioma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394(2). doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.012
199. Li J, Wang H, Rosenberg PA. Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of 12-lipoxygenase in developing oligodendrocytes. *J Neurosci Res.*

- 2009;87(9). doi:10.1002/jnr.22029
200. Li J, Lin JC, Wang H, vd. Novel role of vitamin K in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons. *J Neurosci.* 2003;23(13). doi:10.1523/jneurosci.23-13-05816.2003
 201. Wiseman H. Vitamin D is a membrane antioxidant Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. *FEBS Lett.* 1993;326(1–3). doi:10.1016/0014-5793(93)81809-E
 202. Labudzynskyi DO, Zaitseva O V., Latyshko N V., Gud Kova OO, Veliky MM. Vitamin D3 contribution to the regulation of oxidative metabolism in the liver of diabetic mice. *Ukr Biochem J.* 2015;87(3). doi:10.15407/ubj87.03.075
 203. Sies H, Sharov VS, Klotz LO, Briviba K. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations: A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase. *J Biol Chem.* 1997;272(44). doi:10.1074/jbc.272.44.27812
 204. Prasad AS. Zinc: An antioxidant and anti-inflammatory agent: Role of zinc in degenerative disorders of aging. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(4). doi:10.1016/j.jtemb.2014.07.019
 205. Chasapis CT, Spiliopoulou CA, Loutsidou AC, Stefanidou ME. Zinc and human health: An update. *Arch Toxicol.* 2012;86(4). doi:10.1007/s00204-011-0775-1
 206. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, vd. Zinc as a potential coadjuvant in therapy for type 2 diabetes. *Food Nutr Bull.* 2013;34(2). doi:10.1177/156482651303400210
 207. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod.* 2000;63(7):1035–1042. doi:10.1021/np9904509
 208. Agati G, Azzarello E, Pollastri S, Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance. *Plant Sci.* 2012;196. doi:10.1016/j.plantsci.2012.07.014
 209. Cvetkovic D, Fiedor L, Fiedor J, Wisniewska-Becker A, Markovic D. Molecular base for carotenoids antioxidant activity in model and biological systems: the health-related effects. İçinde: *Carotenoids.* ; 2013.
 210. Focsan AL, Polyakov NE, Kispert LD. Photo protection of haematococcus

- pluvialis algae by astaxanthin: Unique properties of astaxanthin deduced by epr, optical and electrochemical studies. *Antioxidants*. 2017;6(4). doi:10.3390/antiox6040080
211. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3(3). doi:10.3390/nu3030370
 212. Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(1). doi:10.1161/hq0102.102190
 213. Andreazza AC, Shoo L, Wang JF, Trevor Young L. Mitochondrial Complex i Activity and Oxidative Damage to Mitochondrial Proteins in the Prefrontal Cortex of Patients with Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(4). doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.22
 214. Oliveira RMW, Guimarães FS, Deakin JFW. Expression of neuronal nitric oxide synthase in the hippocampal formation in affective disorders. *Brazilian J Med Biol Res*. 2008;41(4). doi:10.1590/S0100-879X2008000400012
 215. Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2009;11(5). doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00717.x
 216. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, vd. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: A possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*. 2007;421(1). doi:10.1016/j.neulet.2007.05.016
 217. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, vd. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: Impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(1). doi:10.1080/15622970510029993
 218. Bukowski L, Chernomorchenko AMF, Starnawska A, vd. Neuropsin in mental health. *J Physiol Sci*. 2020;70(1). doi:10.1186/s12576-020-00753-2
 219. Yoshida S, Taniguchi M, Hirata A, Shiosaka S. Sequence analysis and expression of human neuropsin cDNA and gene. *Gene*. 1998;213(1–2). doi:10.1016/S0378-1119(98)00232-7
 220. Gan L, Lee I, Smith R, vd. Sequencing and expression analysis of the serine

- protease gene cluster located in chromosome 19q13 region. *Gene*. 2000;257(1). doi:10.1016/S0378-1119(00)00382-6
221. Harvey TJ, Hooper JD, Myers SA, Stephenson SA, Ashworth LK, Clements JA. Tissue-specific expression patterns and fine mapping of the human kallikrein (KLK) locus on proximal 19q13.4. *J Biol Chem*. 2000;275(48). doi:10.1074/jbc.M004525200
 222. Mitsui S, Tsuruoka N, Yamashiro K, Nakazato H, Yamaguchi N. A novel form of human neuropsin, a brain-related serine protease, is generated by alternative splicing and is expressed preferentially in human adult brain. *Eur J Biochem*. 1999;260(3). doi:10.1046/j.1432-1327.1999.00213.x
 223. Lu ZX, Huang Q, Su B. Functional characterization of the human-specific (type II) form of kallikrein 8, a gene involved in learning and memory. *Cell Res*. 2009;19(2). doi:10.1038/cr.2009.4
 224. Tamura H, Kawata M, Hamaguchi S, Ishikawa Y, Shiosaka S. Processing of neuregulin-1 by neuropsin regulates GABAergic neuron to control neural plasticity of the mouse hippocampus. *J Neurosci*. 2012;32(37). doi:10.1523/JNEUROSCI.2542-12.2012
 225. Matsumoto-Miyai K, Ninomiya A, Yamasaki H, Tamura H, Nakamura Y, Shiosaka S. NMDA-dependent proteolysis of presynaptic adhesion molecule L1 in the hippocampus by neuropsin. *J Neurosci*. 2003;23(21). doi:10.1523/jneurosci.23-21-07727.2003
 226. Tamura H, Ishikawa Y, Shiosaka S. Does extracellular proteolysis control mammalian cognition? *Rev Neurosci*. 2013;24(4). doi:10.1515/revneuro-2013-0007
 227. Mostaid MS, Lloyd D, Liberg B, vd. Neuregulin-1 and schizophrenia in the genome-wide association study era. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.06.001
 228. Of N, Brain S. Atlas of the Developing Human Brain. *Neuroimage*. 2011;(June).
 229. Konar A, Thakur MK. Neuropsin Expression Correlates with Dendritic Marker MAP2c Level in Different Brain Regions of Aging Mice. *Mol Neurobiol*.

- 2015;51(3). doi:10.1007/s12035-014-8780-z
230. Keyvani K, Münster Y, Kurapati NK, vd. Higher levels of kallikrein-8 in female brain may increase the risk for Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2018;28(6). doi:10.1111/bpa.12599
 231. Sytnyk V, Leshchyns'ka I, Schachner M. Neural Cell Adhesion Molecules of the Immunoglobulin Superfamily Regulate Synapse Formation, Maintenance, and Function. *Trends Neurosci.* 2017;40(5). doi:10.1016/j.tins.2017.03.003
 232. Tamura H, Ishikawa Y, Hino N, vd. Neuropsin is essential for early processes of memory acquisition and Schaffer collateral long-term potentiation in adult mouse hippocampus in vivo. *J Physiol.* 2006;570(3). doi:10.1113/jphysiol.2005.098715
 233. Momota Y, Yoshida S, Ito J, vd. Blockade of neuropsin, a serine protease, ameliorates kindling epilepsy. *Eur J Neurosci.* 1998;10(2). doi:10.1046/j.1460-9568.1998.00068.x
 234. Komai S, Matsuyama T, Matsumoto K, vd. Neuropsin regulates an early phase of Schaffer-collateral long-term potentiation in the murine hippocampus. *Eur J Neurosci.* 2000;12(4). doi:10.1046/j.1460-9568.2000.00035.x
 235. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science (80-).* 2001;294(5544). doi:10.1126/science.1067020
 236. Kawata M, Morikawa S, Shiosaka S, Tamura H. Ablation of neuropsin-neuregulin 1 signaling imbalances ErbB4 inhibitory networks and disrupts hippocampal gamma oscillation. *Transl Psychiatry.* 2017;7(3). doi:10.1038/tp.2017.20
 237. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2004;16(4). doi:10.1080/09540260400014401
 238. Badenhop RF, Moses MJ, Scimone A, vd. A genome screen of 13 bipolar affective disorder pedigrees provides evidence for susceptibility loci on chromosome 3 as well as chromosomes 9, 13 and 19. *Mol Psychiatry.* 2002;7(8). doi:10.1038/sj.mp.4001114
 239. Macgregor S, Visscher PM, Knott SA, vd. A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42. *Mol*

- Psychiatry*. 2004;9(12). doi:10.1038/sj.mp.4001544
240. Lek M, Karczewski KJ, Minikel E V., vd. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616). doi:10.1038/nature19057
 241. Firth H V., Richards SM, Bevan AP, vd. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet*. 2009;84(4). doi:10.1016/j.ajhg.2009.03.010
 242. Chang S, Bok P, Sun CP, Edwards A, Huang GJ. Neuropsin Inactivation Has Protective Effects against Depressive-Like Behaviours and Memory Impairment Induced by Chronic Stress. *PLoS Genet*. 2016;12(10). doi:10.1371/journal.pgen.1006356
 243. Starnawska A, Tan Q, Soerensen M, vd. Epigenome-wide association study of depression symptomatology in elderly monozygotic twins. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41398-019-0548-9
 244. Shimizu-Okabe C, Yousef GM, Diamandis EP, Yoshida S, Shiosaka S, Fahnestock M. Expression of the kallikrein gene family in normal and Alzheimer's disease brain. *Neuroreport*. 2001;12(12). doi:10.1097/00001756-200108280-00031
 245. Herring A, Münster Y, Akkaya T, vd. Kallikrein-8 inhibition attenuates Alzheimer's disease pathology in mice. *Alzheimer's Dement*. 2016;12(12). doi:10.1016/j.jalz.2016.05.006
 246. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4^a ed.). Washington, DC. Published online 1994.
 247. Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Gutkind D, Gilbert EA. Symptom dimensions in recent-onset schizophrenia and mania: A principal components analysis of the 24-item Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychiatry Res*. 2000;97(2–3). doi:10.1016/S0165-1781(00)00228-6
 248. Karadağ F, Oral T, Yalçın FA, Erten E. [Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002;13(2).
 249. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37(2):112–119. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014

250. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4). doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
251. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2005;583(1). doi:10.1016/j.mrgentox.2005.01.014
252. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, vd. Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian J Psychiatry.* 2020;42(5). doi:10.1590/1516-4446-2019-0732
253. Romo-Nava F, McElroy SL. Neurobiology of Bipolar Disorder. İçinde: *Bipolar Disorder.* Oxford University Press; 2020:141–154. doi:10.1093/med/9780190908096.003.0010
254. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, vd. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry.* 2017;22(5). doi:10.1038/mp.2017.16
255. Vega-Núñez A, Gómez-Sánchez-Lafuente C, Mayoral-Cleries F, vd. Clinical Value of Inflammatory and Neurotrophic Biomarkers in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2022;10(6):1368. doi:10.3390/biomedicines10061368
256. Magklara A, Scorilas A, Katsaros D, vd. The human KLK8 (neuropsin/ovasin) gene: Identification of two novel splice variants and its prognostic value in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(4).
257. Huang GJ, Ben-David E, Tort Piella A, Edwards A, Flint J, Shifman S. Neurogenomic evidence for a shared mechanism of the antidepressant effects of exercise and chronic fluoxetine in mice. *PLoS One.* 2012;7(4). doi:10.1371/journal.pone.0035901
258. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: Vigilance and emotion. *Mol Psychiatry.* 2001;6(1). doi:10.1038/sj.mp.4000812
259. Bannerman DM, Deacon RMJ, Offen S, Friswell J, Grubb M, Rawlins JNP.

- Double dissociation of function within the hippocampus: Spatial memory and hyponeophagia. *Behav Neurosci*. 2002;116(5). doi:10.1037/0735-7044.116.5.884
260. Attwood BK, Bourgognon JM, Patel S, vd. Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety. *Nature*. 2011;473(7347). doi:10.1038/nature09938
 261. Suzuki H, Kanagawa D, Nakazawa H, vd. Role of neuropsin in parvalbumin immunoreactivity changes in hippocampal basket terminals of mice reared in various environments. *Front Cell Neurosci*. 2014;8(DEC). doi:10.3389/fncel.2014.00420
 262. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009;33(6). doi:10.1016/j.pnpbp.2009.06.005
 263. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L, Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuroendocrinol Lett*. 2011;32(1).
 264. Kalelioglu T, Genc A, Karamustafalioglu N, vd. Initial and post-treatment total oxidant-antioxidant status and oxidative stress index in male patients with manic episode. *Psychiatry Res*. 2014;218(1–2). doi:10.1016/j.psychres.2014.04.021
 265. Akarsu S, Bolu A, Aydemir E, vd. The relationship between the number of manic episodes and oxidative stress indicators in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2018;15(5). doi:10.30773/pi.2016.12.31
 266. Cingi Yirun M, Unal K, Altunsoy Sen N, Yirun O, Aydemir C, Goka E. Evaluation of Oxidative Stress in Bipolar Disorder in terms of Total Oxidant Status, Total Antioxidant Status, and Oxidative Stress Index. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016;53(3). doi:10.5152/npa.2015.10123
 267. Akita H, Matsuyama T, Iso H, Sugita M, Yoshida S. Effects of oxidative stress on the expression of limbic-specific protease neuropsin and avoidance learning in mice. *Brain Res*. 1997;769(1). doi:10.1016/S0006-8993(97)00674-4
 268. Müller JK, Leweke FM. Bipolar disorder: Clinical overview. *Med Monatsschr Pharm*. 2016;39(9).

269. Bengesser SA, Lackner N, Birner A, vd. Peripheral markers of oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder - Gender and obesity effects. *J Affect Disord.* 2015;172. doi:10.1016/j.jad.2014.10.014
270. Kaya A, Uzunhasan I, Baskurt M, vd. Oxidative status and lipid profile in metabolic syndrome: Gender differences. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(1). doi:10.1089/met.2009.0004
271. Vassalle C, Novembrino C, Maffei S, vd. Determinants of oxidative stress related to gender: Relevance of age and smoking habit. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(9). doi:10.1515/CCLM.2011.622
272. Ozdemir O, Coskun S, Aktan Mutlu E, vd. Family History in Patients with Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatr Ars.* 2016;53(3). doi:10.5152/npa.2015.9870







İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALAR VE BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA KALLİCREİN-8'İN ROLÜ VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 14	% 3	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 6
2	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	daahk.org İnternet Kaynağı	<% 1

openaccess.ogu.edu.tr:8080

Yayınları/ Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

- 1- Covid-19: Moleküler ve Klinik Yaklaşım, Bölüm adı: (Chemosensory Involvement of SARS-CoV-2) (2020)., Orhan, N., Hacıosmanoğlu, T., Eskikurt, G., Sayın, İ., Istanbul University Press, Editör: Bedia Çakmakoglu, Sema Sırma Ekmekçi, Umut Can Küçüksezer, Vuslat Yılmaz, Günnur Deniz, Basım sayısı:1, Sayfa Sayısı 263, ISBN: 978-605-07-0742-7

