



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

**BİPOLAR BOZUKLUKTA FİBROBLAST BÜYÜME
FAKTÖRÜ-2 (FGF-2) VE FİBROBLAST BÜYÜME
FAKTÖRÜ-9 (FGF-9) DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül KESKİN

Antalya, 2025



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

**BİPOLAR BOZUKLUKTA FİBROBLAST BÜYÜME
FAKTÖRÜ-2 (FGF-2) VE FİBROBLAST BÜYÜME
FAKTÖRÜ-9 (FGF-9) DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül KESKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burak KULAKSIZOĞLU

**“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir. (Proje No: TTU-2023-6438)”**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yoğun iş temposu arasında tez sürecimde destek olan Doç. Dr. Ali Erdoğan'a,

Asistanlık sürecimde bilgi ve deneyimiyle eğitimimde büyük payı olan, mesleki tecrübesiyle yol gösteren, tez sürecindeki desteği için minnettar olduğum tez danışmanım Doç. Dr. Burak Kulaksızoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, farklı akademik alanlarda bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran Doç. Dr. Buket Cinemre, Dr. Öğr. Üyesi Özmen Metin, Doç. Dr. Sercan Karabulut ve yakın zamanda emekli olan hocamız Prof. Dr. Gülsüm Özge Baysal'a,

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sadıka Halide Akbaş ve Dr. Öğr. Üyesi İkbâl Özen Küçükçetin'e

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, asistanlık yıllarımı güzelleştiren, deneyimlerini benimle paylaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm arkadaşlarıma,

Ekip olarak birlikte çalışma fırsatı bulduğum Klinik, Poliklinik, Gündüz Hastanesi, AMBAUM hemşireleri ve tüm çalışanlarına,

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen çok sevgili annem ve babama; yanımdan hiç ayrılmayan, hayatıma mutluluk katan canım kedim Lokum'a,

Bu süreçte yanımda olan ve bana bir şeyler katan herkese çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bipolar Bozukluk	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tanı Ölçütleri ve Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.5. Genetik	5
2.1.6. Nörobiyoloji ve Nöroinflamasyon	7
2.1.7. Klinik Gidiş ve Prognoz	8
2.1.8. Tedavi	10
2.1.9. Nörotrofik Faktörler	11
2.2. FGF Ailesi	12
2.2.1. FGF-2	13
2.2.2. FGF-2 ve Psikiyatri	13
2.2.3. FGF-9	15
2.2.4. FGF-9 ve Psikiyatri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Araştırmanın Tipi	18
3.2. Örneklem	18
3.3. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	18
3.3.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	18
3.3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	18
3.3.3. Sağlıklı Kontrol Grubu	19
3.4. Prosedür	19

3.4.1. Örneklerin Toplanması	19
3.5. Kullanılan Ölçekler ve Formlar	20
3.5.1. Bilgilendirilmiş Onam Formu	20
3.5.2. Sosyodemografik Veri Formu	20
3.5.3. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-5-CV) ..	20
3.5.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	20
3.5.5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)	21
3.6. Biyokimyasal Verilerin Ölçümü	21
3.7. FGF-2 ve FGF-9 Analizleri	21
3.8. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
4.1. Ölçek Puanlarının Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	27
4.2. Korelasyon Katsayıları İçin Ekstra Açıklamalar	32
4.3. ROC Analizi	32
5. TARTIŞMA	34
5.1. Sosyodemografik Verilerin Tartışılması	34
5.2. Klinik Verilerin Tartışılması	35
5.3. FGF-2 ve FGF-9 Verilerinin Tartışılması	37
5.4. FGF-2 Verilerinin Tartışılması	37
5.5. FGF-9 Verilerinin Tartışılması	40
5.6. Araştırmanın Güçlü Yönleri	42
5.7. Araştırmanın Kısıtlılıkları	42
6. SONUÇLAR	44
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	50
10. EKLER	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AP	Antipsikotik
BB	Bipolar Bozukluk
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BPS	Bipolar Spektrumu
CRP	C-Reaktif Protein
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DD	Duygudurum
DDD	Duygudurum Düzenleyici
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ERK	Ekstraselüler Sinyal Bağımlı Kinaz
EAA	Eğri Altındaki Alan
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FGFR	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
GA	Güven Aralığı
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması
HAM-D	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
KBB	Kan-Beyin Bariyeri
KNS	Kraniyal Sinir Sistemi
MDB	Majör Depresif Bozukluk
mRNA	Mesajcı RNA
NF-a1	Nörotrofik Faktör-a1
NG2	Nöral/Glial Antijen 2
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
NMDA	N-Metil-D-Aspartat

NPV	Negatif Prediktif Değer
NT-3	Nörotrofin-3
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PI3K	Fosfatidilinositol-3'-OH-Kinaz
PLCY	Fosfolipaz C- γ
PPD	Pozitif Prediktif Değer
RNA	Ribonükleik Asit
ROC	Receiver Operating Characteristics
SCID-5-CV	DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyonu
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
STEP-BD	Bipolar Bozukluk için Sistemik Tedavi Geliştirme Programı
Trk	Trombiyozin İlişkili Kinaz
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YMDÖ	Young Mani Derecelendirme Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa**

Şekil 4.1. Atak Grubunda (Depresyon ve Mani) FGF-2 ve FGF-9 Değerleri İçin ROC Eğrisi Grafiği	33
---	-----------



ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.1. Gruplara Ait Bazı Sosyodemografik Özellikler	24
Çizelge 4.2. Hasta Grubuna Ait Bazı Klinik Özellikler	25
Çizelge 4.3. Grupların FGF2, FGF9, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği Puanları Açısından Karşılaştırılması	27
Çizelge 4.4. Hasta Alt Grupları ile Kontrol Grubunun FGF2 ve FGF9 Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması	28
Çizelge 4.5. Hasta Alt Grupları ile Kontrol Grubunun FGF2 ve FGF9 Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması	29
Çizelge 4.6. Hastalarda (Mani+Depresyon+Ötimik) FGF2, FGF9 ile Yaş, Başlangıç Yaşı, İlk Tedavi Yaşı, Epizod Sayısı, Manik Epizod Sayısı, Karma Epizod Sayısı, Hipomanik Epizod Sayısı, Depresif Epizod Sayısı, Ortalama Epizod Süresi, Toplam Hastane Yatışı Arasındaki Korelasyon	30
Çizelge 4.7. Depresyon Grubunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Puanı ile FGF2, FGF9 Arasındaki Korelasyon	31
Çizelge 4.8. Mani Grubunda Young Mani Derecelendirme Ölçeği Puanı ile FGF2, FGF9 Arasındaki Korelasyon	31
Çizelge 4.9. Atak Grubunda (Depresyon ve Mani) FGF2 ve FGF9 Değerleri İçin Kesim Değerleri ve ROC Analizi Sonuçlar	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB); akut duygudurum dönemleri (manik, hipomanik, depresif veya karma) bulunan ve akut dönemler arası şikayetlerin olmadığı veya eşik altı belirtilerin bulunduğu kronik, ataklarla seyreden psikiyatrik bir hastalıktır (1). Yakın zamana kadar bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığının yaklaşık %1 olduğu düşünülüyordu ancak yeni yapılan çalışmalarda eşik altı belirtilere sahip yetişkinlerin de %4 ile %6'sının aslında bu koşulları gösterebileceğini ortaya koymaktadır (2). Bipolar bozukluğun etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, epigenetik, nörokimyasal ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) sistemi, çok sayıda ligand ve reseptör arasındaki karmaşık bir etkileşim olup dinamik olarak düzenlenir. Bu sistem, erken gelişim döneminden yetişkinlik boyunca hücre proliferasyonu, göçü, farklılaşması ve hayatta kalması gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynar. Bu fizyolojik süreçler; beyindeki nöronlar, glia hücreleri ve vasküler endotelial hücreleri üzerinde FGF sistemi tarafından düzenlenir (4).

FGF'lerin duygudurum bozukluklarındaki rolüne olan ilgi, ölüm sonrası insan örneklerindeki gözlemlere dayanarak 10 yıldan fazla bir süre önce başlamıştır (5). O zamandan beri, hem insan çalışmalarında hem de hayvan modellerindeki çok sayıda kanıt bir araya gelerek FGF ailesinin birçok nöropsikiyatrik hastalığa sebep olabileceğini düşündürmüştür (6).

FGF-2 fareden klonlanan ilk FGF'dir ve temel fibroblast büyüme faktörü olarak da bilinir (7); hücre proliferasyonu, farklılaşması, büyümesi, hayatta kalması ve anjiyogenez üzerindeki rolleri açısından çeşitli hücre modellerinde gösterilmiştir (8).

FGF-9, oligodendrositler ve çoğunlukla nöronal ekspresyon paterni üzerindeki aktivitesi için bir glial aktive edici faktör olarak karakterize edilmiştir (9). FGF-9, birçok beyin bölgesinde, özellikle hipokampal ve kortikal alanlarda eksprese edilir. Kraniyal sinir sistemi (KNS)'deki FGF-9 ile ilgili önceki çalışmalar, bazal ön beyin kolinerjik nöronları ve dopaminerjik nöronlar üzerindeki koruyucu

etkisine odaklanmıştır (9,10) bu da FGF-9'un KNS için koruyucu bir faktör olduğunu gösteriyor gibi görünmektedir.

Daha önceki çalışmalarda Şizofreni ve Depresif Bozukluk hasta gruplarında FGF-2 ve FGF-9 molekülünün çalışıldığı görülmüştür ancak literatür detaylı incelendiğinde Bipolar Bozukluk hasta grubunda FGF-9 molekülüyle ilgili yeterli veri olmadığı saptanmıştır. Bu sebeple bu çalışmada Bipolar Bozukluk ile takipli hastaların Ötimik/Depresif/Manik Epizod dönemlerindeki FGF-2 ve FGF-9 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu sayede FGF-2 ve FGF-9'un hastalığın patogenezindeki rolü ve hastalığın atak dönemleri ile ilişkili bir biyomarker olup olmadığı ortaya koyulacaktır. Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk; akut duygudurum dönemleri (manik, hipomanik, depresif veya karma) bulunan ve akut dönemler arası şikayetlerin olmadığı veya eşik altı belirtilerin bulunduğu kronik, ataklarla seyreden psikiyatrik bir hastalıktır (1). Manik ve hipomanik dönemler, önceki döneme göre gözle görülür bir değişikliği temsil eden, taşkın veya kabarmış ruh hali, özgüven artışı, büyüklenmeci düşüncelerde artış, uyku ihtiyacında azalma, artmış enerji ve amaca yönelik aktivite dönemleri ile karakterize edilir (11,12).

2.1.2. Tanı Ölçütleri ve Sınıflandırma

Bipolar Bozukluk tanısı Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Gözden Geçirilmiş Beşinci Baskı (DSM-5-TR)'da tanımlanmış olduğu tanı kriterlerine göre konulur.

Bipolar tip I'de manik, hipomanik ve depresif dönemler görülebilir; tanı koymak için hastanın tek bir mani dönemi geçirmiş olması gerekli ve yeterlidir. Bipolar tip II ise yineleyen depresif dönemler arasında zaman zaman hipomani dönemlerinin görüldüğü bir duygudurum bozukluğudur; Bipolar tip I'den farklı olarak hiç mani dönemi yoktur. Bipolar tip II tanısı koymak için hastanın hiç mani dönemi geçirmemiş olması ama biri hipomani biri çökkünlük dönemi olmak üzere en az iki duygudurum dönemi geçirmiş olması zorunludur (12,13).

Mani, en az 1 hafta süren, sıklıkla hastanede yatmayı gerektirecek önemli sonuçlar doğuran, coşkulu, taşkın veya kabarmış bir duygudurum ile karakterizedir (Bipolar I). Mani belirtileri arasında duygudurumda elevasyon, büyüklenmeci düşüncelerde artış, dürtüsellik ve risk alma davranışında artış, huzursuzluk, düşüncelerde hızlanma, uyku ihtiyacının azalması, üretkenliğin artması, kendine güvenin artması, muhakeme yeteneğinin bozulması, agresyon ve ajitasyon yer alır. Bipolar II'yi tanımlayan hipomani; art arda en az 4 gün, yüksek veya kabarmış ruh

hali ve artan enerji ile hedefe yönelik davranış gerektiren daha hafif bir mani şeklidir (11,13).

Depresif dönem ise en az iki hafta süren çökkün bir ruh hali veya belirgin ilgi ve zevk kaybı ile karakterizedir. Bu temel belirtilere ek olarak, bireyde iştah artışı ya da azalması, uyku bozuklukları, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama, enerji kaybı, değersizlik ya da aşırı suçluluk duyguları, düşünme veya odaklanma güçlüğü, yineleyen ölüm ya da intihar düşünceleri gibi belirtilerden en az beşinin bulunması gerekir (13).

Her ne kadar hipomanik veya manik dönemler bipolar bozukluğun tanımlayıcı özelliği olsa da, hastalar genellikle depresif dönemler sırasında tedaviye başvururlar ve depresyon genellikle ilk belirtidir (14).

Depresif belirtiler bipolar depresyon ile majör depresif bozukluk arasında benzerdir ancak bazı klinik özellikler depresyon bağlamında bipolar bozukluğa işaret edebilir. Bipolar bozukluk tanısını koymak için klinisyenlerin, depresyonla başvuran tüm hastalarda daha önceki enerji artışı ve yüksek veya kabarmış ruh hali dönemlerini sorması gerekir. Aile üyelerinden bilgi almak önemlidir çünkü hipomanik ve manik semptomlar, hastanın olağan davranışlarına aşına olan kişiler için daha belirgin olabilir (11).

2.1.3. Epidemiyoloji

Yakın zamana kadar bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığının yaklaşık %1 olduğu düşünülüyordu ancak yeni yapılan çalışmalar eşik altı belirtilere sahip yetişkinlerin de %4 ile %6'sının aslında benzer belirtileri gösterebileceğini ortaya koymaktadır (15–19). Dünya Ruh Sağlığı Araştırması Girişimi tarafından yapılan çalışmada yaşam boyu yaygınlık oranları: BP-I bozukluğu için %0.6, BP-II için %0.4, eşik altı Bipolar Bozukluk için %1.4 ve Bipolar Spektrumu (BPS) için %2.4 olarak bulunmuştur. 12 aylık takiplerdeyse yaygınlık oranları BP-I bozukluğu için %0,4, BP-II için %0,3, eşik altı Bipolar Bozukluk için %0,8 ve BPS için %1,5 olarak saptamıştır (19). Bipolar bozukluğun görülme sıklığındaki uluslararası farklılıkların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etnik köken, kültürel faktörler, tanı kriterleri ve yapılan çalışmaların metodlarındaki farklılıklardan etkilendiği düşünülmektedir (2).

Bipolar bozuklukların ilk atağı her yaşta ortaya çıkabilse de çoğu vaka (%45) erken başlangıçlıdır; ortalama yaş 17'dir ve diğer iki ortalama zirve noktası 26 yaşında (orta başlangıç) ve 42 yaşındadır (geç başlangıç) (1,20).

Cinsiyetle ilgili olarak, önceki çalışmalar bipolar I bozukluğunun erkeklerde ve kadınlarda eşit derecede yaygın olduğunu, bipolar II ve diğer bipolar spektrum bozukluklarının ise kadınlarda daha yaygın olduğunu ileri sürmüştür. Bununla birlikte, yeni kanıtlar tüm bipolar bozukluk türlerinde kadın hastaların oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir; bu da kadınlarda bipolar bozuklukların artan tanısına ilişkin hipotezi desteklemektedir (1,21). Ayrıca kadınlarda bipolar bozuklukların klinik seyri ve tedavisi, hamilelik, doğum sonrası ve menopoz gibi farklı yaşam evrelerindeki hormonal değişikliklerin tedavi kararlarını ve sonuçlarını etkileyebilecek etkisi nedeniyle özel dikkat gerektirir (1,22).

2.1.4. Etiyoloji

Şu anda bipolar bozukluğun etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, epigenetik, nörokimyasal ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

2.1.5. Genetik

Aile ve ikiz çalışmaları bipolar bozuklukların kalıtsallığının %90 olduğunu tahmin etmektedir (23). İkiz çalışmalarından elde edilen kanıtlar kalıtılabilirlik oranlarını %89-93 olarak bildirmektedir (12,23-25). Aile çalışmaları, bipolar bozukluğun bazı ailelerde kalıtsal olarak görüldüğünü göstermiştir. Bipolar bozukluğu olan bireylerin birinci derece akrabalarında duygu durum bozukluğu riski %10-15 olarak bulunmuştur ancak bu çalışmalar ortak çevresel faktörlerin mi yoksa genetik faktörlerin mi bu riski artırdığını net bir şekilde ayırt edememektedir (26,27). BB tanıılı kişilerin birinci derece akrabalarında BB görülme riski %8,7 iken unipolar depresyon görülme riski %14,1 olarak bildirilmiştir. İkiz çalışmaları, paylaşılan ailesel riskin çoğunun gerçekten de paylaşılan genler tarafından açıklanabileceğini ve kalıtım tahminlerinin %70-90 civarında olduğunu göstermiştir (27). Evlat edinme çalışmaları da Bipolar Bozukluğun büyük ölçüde genetik bir etiyolojiye sahip olduğunu desteklemiştir. Bu çalışmalarda, bipolar

bozukluğu olan yetişkin evlatlık bireylerin sadece biyolojik ebeveynlerinde BB sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, çevresel faktörlerden ziyade genetik faktörlerin BB'nin ortaya çıkmasında belirleyici bir rol oynadığına işaret etmektedir (26,27). Genetik etiyolojiyi destekleyen güçlü ve tutarlı kanıtlara rağmen, segregasyon analizleri Mendelian bir kalıtım modeli ortaya koyamamıştır. Bunun yerine, bipolar bozukluğun daha karmaşık kalıtım modelleriyle geçtiğini düşündüren bulgular elde edilmiştir. Bu durum, bipolar bozukluğun tek bir gen tarafından değil, birden fazla genin etkileşimi ve çevresel faktörlerin katkısıyla ortaya çıkan poligenik ve multifaktöriyel bir hastalık olabileceğini göstermektedir (26,28).

Bugüne kadar yapılan en büyük Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması (GWAS), Bipolar Bozukluklarla ilişkili genom genelinde 64 bağımsız lokus belirlemiştir (29). Bu bulgular, bipolar bozuklukların biyolojik süreçlerine dair önemli bilgiler sunmakta olup, iyon kanalı düzenlenmesi (*örneğin, CACNA1C, ANK3*), sinaptik iletim ve nörotransmitter sinyalleşmesi (*örneğin, GRIN2A, ODZ4*), nöroplastisite (*örneğin, NCAN, SYNE1*) ve hücrel sinyal iletimi ile nörogelişimsel yollar (*örneğin, TRANK1*) gibi mekanizmaları içermektedir (1).

Bazı lokuslar, şizofreni, depresyon, çocukluk başlangıçlı psikiyatrik bozukluklar ve yoğun alkol kullanımı ile ilişkili risk faktörleriyle örtüşmekte olup, bu durum ortak bir genetik yapıyı işaret etmektedir (29). Ancak, bipolar bozuklukların genetik yapısı poligeniktir ve her bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP) yalnızca küçük bir etki sağlamakta veya düşük penetrans göstermektedir. SNP'lere dayalı kalıtım oranı yalnızca %25 olarak tahmin edilmekte olup, bu da diğer faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Gen-çevre etkileşimleri kritik bir rol oynamaktadır. Tanımlanmış risk faktörleri arasında perinatal etkiler (*örneğin, maternal enfeksiyonlar, gebelik sırasında sigara kullanımı*), erken yaşam olayları (*örneğin, çocukluk çağı travmaları, ergenlik döneminde esrar kullanımı*) ve bazı tıbbi durumlar (*örneğin, multipl skleroz, endokrin bozukluklar*) yer almaktadır (30). Çevresel tetikleyiciler arasında mevsimsel değişiklikler, özellikle ışığa maruz kalmadaki dalgalanmalar, bipolar bozuklukların seyrine etki eden faktörler arasında gösterilmiştir (31). Son dönemdeki tartışmalar, iklim değişikliğinin psikiyatrik

bozukluklar (32), özellikle de bipolar bozukluklar üzerindeki olası rolüne dikkat çekmektedir.

Epigenetik mekanizmalar, Deoksiribonükleik Asit (DNA) metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan Ribonükleik Asit (RNA) aktivitesi gibi süreçler aracılığıyla gen-çevre etkileşimlerini düzenler. Bu mekanizmalar, DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu kontrol ederek beyin gelişimi ve işlevi üzerinde etkili olmaktadır (33). Uzunlamasına beyin görüntüleme çalışmaları, bipolar bozuklukların kortikal incelme ve azalmış gri madde hacmi gibi ilerleyici beyin değişiklikleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (34). Bu değişimler özellikle prefrontal, temporal ve parietal korteks, amigdala ve hippokampus bölgelerinde belirgin olarak gözlemlenmektedir (35).

2.1.6. Nörobiyoloji ve Nöroinflamasyon

Duygudurum düzenlenmesinde kilit rol oynayan limbik ağın hasarı, bipolar bozuklukların ana nedenlerinden biri olarak öne sürülmüştür (36). Bu hasar, özellikle dopamin ve serotonin gibi duygudurum düzenlenmesinde kritik rol oynayan nörotransmitter sistemlerini etkilemektedir. Kronik stres ve hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksının düzensizliği, inflamasyonu ve oksidatif stresi artırarak stres duyarlılığını yükseltmekte ve nüks riskini artırmaktadır. Bu süreçler nörotoksiteyi tetikleyerek nöronal fonksiyonları da olumsuz yönde etkilemektedir (37).

Nöroendokrin sistem, duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde sıklıkla üzerinde çalışılan bir alandır (12). En fazla çalışmanın bulunduğu bölüm ise hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) eksenidir. Bipolar bozuklukta Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH)'a Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) ve kortizol yanıtlarında düzensizlik bildirilmiştir; bu düzensizlik daha sık depresif ve karma epizodda görülmektedir (38). BB yüksek kortizol ve ACTH düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (12,39).

Kanıtlar, ötimik bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla kortizol uyanma yanıtı seviyelerinin yükseldiğini göstermektedir. Ayrıca, ötimik ve manik hastalarda C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin arttığına, manik hastalarda insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerinin yükseldiğine ve bipolar hastalarda

N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörüne karşı antikor seviyelerinin arttığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (40). Ancak, bu belirteçler bipolar bozukluklara özgü değildir, çünkü diğer psikiyatrik ve inflamatuvar hastalıklarda da benzer değişiklikler gözlenmektedir. Bu sebeple ek bir biyobelirteç arayışı açısından yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Biyobelirteçler, erken tanıya yardımcı olmanın yanı sıra tedavi yanıtını öngörme ve hastalık seyrini izleme açısından önemli bir rol oynamaktadır (41). Ancak, şimdiye kadar araştırılan birçok biyobelirtece rağmen, hiçbiri klinik kullanım için yeterli güvenilirliğe ulaşamamıştır. Bipolar bozukluklarla ilişkili genetik varyantlar, bireysel risk, hastalık seyri veya tedavi yanıtını güvenilir bir şekilde öngörememekte ve yalnızca birkaç periferik biyobelirteç bipolar bozukluklar için yüksek kanıt düzeyi göstermektedir (1).

2.1.7. Klinik Gidiş ve Prognoz

Bipolar bozukluk, mani, hipomani ve depresyon dönemleriyle karakterize, kronik seyirli ve ataklarla seyreden bir duygudurum bozukluğudur. Ortalama başlangıç yaşı erken erişkinlik dönemi olmakla birlikte daha nadir de olsa çocukluk ve yaşlılık döneminde de ortaya çıkabilmektedir (42).

Bipolar Bozukluk tip I sıklıkla depresyon ile başlar (kadınlarda %75, erkeklerde %67 oranında). Hastaların çoğunda her iki depresif ve manik dönem görülürken, %10-20 arası kesim sadece manik atak geçirirler. Tek bir manik atak geçiren kişilerin %90'ında bir başka manik atak daha olması muhtemeldir. Hastaların %40-50'si ilk 2 yıl içinde ikinci manik atağı geçirebilirler. Hastalık ilerledikçe ataklar arasındaki zaman genellikle azalır. Yaklaşık 5 atak sonra ataklar arası süre 6 ile 9 ay arasında kalır. Bipolar bozukluk hastalarının %5-15'i yılda 4 veya daha fazla atak geçirirler ve hızlı döngülü olarak sınıflandırılırlar (42).

Bipolar bozukluk tip I için yaşam boyu geçirilen manik dönem sayısı ortalama 9 olmakla birlikte bu sayının 2 ile 30 arasında değişebildiği bildirilmiştir. Hastaların %40'ında 10'dan fazla duygudurum dönemi görülür. Uzun süreli takipte hastaların %15'inde tam düzelme, %45'inde birden fazla depresme (relaps), %30'unda kısmi düzelme olduğu gözlenirken, %10 vakanın ise kronikleştiği belirtilmiştir(42). Bipolar Bozukluk için Sistemik Tedavi Geliştirme Programı

(STEP-BD) çalışmasında BB'de yinelemenin en güçlü yordayıcısı olarak ara dönemlerde rezidü belirtilerin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (43).

Bipolar bozuklukların epizodik doğası gereği, karakteristik duygu durum dalgalanmalarını (depresif ve manik ya da hipomanik dönemler arasındaki geçişleri) yakalamak için uzunlamasına değerlendirme büyük önem taşımaktadır (1,44). BB tanısının konulması ortalama yedi yıl kadar gecikebilmektedir (45) ve bu gecikme bireylerin işlevselliğinin bozulmasına, kişilerarası ilişkilerinde zorluklara sebep olabilir; daha yüksek tedavi direnci ve artmış intihar riskiyle sonuçlanabilir (1).

Bipolar bozuklukta baskın duygudurum kutbuna (depresif veya manik) bağlı olarak öngörülerde bulunulabilir (46). Depresif epizodların baskın olduğu grupta; hastalığın depresif epizodlar ile başlangıcının daha sık olduğu (47–49), BB tanısında gecikmelerin görüldüğü (47,49), BB tip II tanısının daha sık görüldüğü ve intihar girişimi riskinin artmış olduğu saptanmıştır (49–51). Buna karşılık, manik epizodların baskın olduğu grupta hastalığın daha erken yaşlarda başladığı (49,51), manik/psikotik ilk epizod öyküsünün daha sık eşlik ettiği (48,49) ve ilk epizod öncesinde daha yüksek oranda madde kullanımı olduğu saptanmıştır (50,52).

Bipolar bozuklukta manik dönemlerin çoğunlukta olması, geç başlangıç, tedaviye uyum, belirtisiz dönemlerin uzun olması, ailede duygu dışı vurumunun düşük olması, iş/uğraşı koşullarının varlığı (üniversite mezunu olma, çalışıyor olma), olumlu aile/arkadaş/sosyal ilişkilerin varlığı gidişi olumlu etkilerken; erken başlangıç yaşı, erkek cinsiyet, ileri yaş, rezidü belirtilerin varlığı, psikiyatrik ve tıbbi eş tanılarının varlığı, aile öyküsü, depresif dönemlerin sık ve uzun olması, hızlı döngü varlığı, karma dönemlerin varlığı, 10'dan fazla mani dönemi ve psikotik belirtilerin olması ise olumsuz etkilemektedir (12,42).

Bipolar bozukluklar, yüksek oranda psikiyatrik ve tıbbi komorbidite ile ilişkilidir. Bipolar bozukluğu olan bireylerin yaklaşık %65'inde en az bir psikiyatrik ek tanı bulunmaktadır. Bu ek tanıların arasında anksiyete bozuklukları, madde kullanımı, kişilik bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) yer almaktadır (53). Bipolar bozukluğu olan kadınlar, erkeklere kıyasla daha yüksek oranda anksiyete ve yeme bozukluklarına sahipken, erkekler madde kullanımı ve alkol kötüye kullanımı açısından daha

yüksek risk taşımaktadır (54). Bu komorbiditeler, semptomların şiddetlenmesine, hızlı döngülerin ortaya çıkmasına neden olmakta ve tedavi sürecini zorlaştırmaktadır (1).

Bipolar bozukluğu olan bireylerde ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve diyabet gibi tıbbi durumların görülme oranı daha yüksektir. Bu durum, erken ölüme katkıda bulunabilir (55). Her ne kadar kullanılan ilaçlar kardiyovasküler riski artırabilse de, bipolar bozukluk ilaç etkilerinden bağımsız olarak orta düzeyde bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (56).

Bipolar bozukluklarda intihar davranışı belirgin şekilde artmıştır (1). Bipolar bozukluğu olan bireyler, tüm intihar ölümlerinin %3.4 ile %14'ünü oluşturmaktadır ve en yaygın intihar yöntemleri arasında zehirlenme (özellikle ilaçlarla) ve ası yer almaktadır (57). Bipolar bozukluğu olan yetişkinlerin yaklaşık %30–50'si yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunmuş, %5–20'si ise intihar sonucu hayatını kaybetmiştir (58). Karma özellikli epizodlar, hipomanik/manik ve depresif semptomların eş zamanlı olarak ortaya çıktığı dönemlerdir ve intihar riski artışı ile ilişkilidir. Bu nedenle, intihar düşünceleri açısından dikkatli değerlendirme ve izlem gerektirir (59,60).

2.1.8. Tedavi

Bipolar bozukluklardaki temel tedavi hedefleri, akut hipomani, mani ve depresyonun tedavisinin yanı sıra, epizotlar arası dönemde görülen subklinik semptomların yönetimini ve duygudurum nükslerinin önlenmesini kapsar (1).

Farmakolojik müdahale, bu hedeflere ulaşmada temel yapı taşı olarak hizmet eder ve psikososyal müdahaleler, yaşam tarzı değişiklikleri ile desteklenir (1). Bipolar bozuklukların hem akut hem de uzun vadeli yönetimi için duygu durum düzenleyiciler ve atipik antipsikotik ilaçlar önerilmektedir. Antidepresanlar; duygu durum düzenleyiciler veya antipsikotiklerle birlikte ya da güçlendirme tedavisi olarak bipolar depresyonun tedavisinde kullanılabilir de bu konuda tartışmalar devam etmektedir (61). Bununla birlikte, bipolar bozuklukların karmaşık ve çok yönlü doğası göz önünde bulundurulduğunda, tedavi yalnızca duygudurum epizotlarını ele almakla sınırlı kalmamalıdır. Ek terapötik hedefler arasında bilişsel işlevin artırılması, sirkadiyen ritim bozukluklarının ele alınması, psikiyatrik ve tıbbi

komorbiditelerin yönetimi, işlevselliğin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve intihar riskinin azaltılması yer almaktadır (1).

2.1.9. Nörotrofik Faktörler

Bipolar bozukluk, inflamasyon, oksidatif stres ve nörotrofik faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır (62). Tüm bu faktörler nöroplastisiteyi etkiler ve nöroplastisitedeki bozulma, bipolar bozukluğun patofizyolojisi ve tedavisinde merkezi bir rol oynar (63).

Ortaya çıkan kanıtlar, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), sinir büyüme faktörü (NGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi çoklu nörotrofik ve/veya büyüme faktörü sistemlerinin olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda "anjionörinler" olarak adlandırılan bu çoklu nörotrofik ve/veya büyüme faktörlerinin; duygudurum modülasyonu ve nöroplastisitede etkili olduğu ve bunların disfonksiyonunun duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde ve tedavisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Geniş anlamda anjionörinler; anjiyogenez, kan-beyin bariyeri (KBB) bütünlüğü, nöroproteksiyon, nörorejenerasyon ve nöroplastisitenin düzenlenmesinde rol oynayabilir. Burada Fibroblast Büyüme Faktörleri, bu tür çoklu nörovasküler özelliklerden dolayı özellikle dikkat çekmektedir (64).

Nörotrofinler, nöroplastisiteyi etkileyen temel düzenleyicilerdir ve bu proteinler, nöronal hayatta kalma, büyüme ve işlevsellik açısından kritik öneme sahiptir (65). BDNF, NGF ve Nörotrofin-3 (NT-3) gibi nörotrofik faktörler, proneörotrofin olarak sentezlenir ve bölünme yoluyla olgun nörotrofinlere dönüştürülür. Bu proneörotrofinler, Tromiyozin ilişkili kinaz (Trk) ve P75 Nörotrofin Reseptörüne bağlanarak Ras/Ekstraselüler Sinyal Bağımlı Kinaz (ERK), Fosfatidilinositol-3'-OH-Kinaz (PI3K)/AKT ve Fosfolipaz C- γ (PLC γ) gibi sinyal yollarını aktive eder ve böylece nöronal hayatta kalma, büyüme ve plastisiteyi düzenler (66). Bu nörotrofik faktörlerdeki homeostaz bozuklukları, bipolar bozuklukta gözlemlenen serebral atrofi ve ilerleyici bilişsel bozukluğa katkıda bulunabilir (67-69).

Bipolar bozukluğun manik durumunda serum FGF-2, NGF ve IGF-1 düzeylerindeki artışın, dengeleyici nöroproteksiyon ve anjiyogenez rolleri ile ilişkili olabileceği ve bu anjiyogenezin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (64).

2.2. FGF Ailesi

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) sistemi, insanlarda şu anda yirmi iki ligand (70) ve beş reseptörden oluşmaktadır ve merkezi sinir sistemi boyunca dağılmıştır. Yapısal olarak ilişkili olmasına rağmen, FGF'ler farklı eylem modelleri, salgılama mekanizmaları ve biyolojik etkiler gösterir. Böylece birkaç alt aileye ayrılırlar ve her alt ailenin kendi genetik ve işlevsel benzerliği vardır. Reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) beş çeşit reseptör içerir (4).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) sistemi, çok sayıda ligand ve reseptör arasındaki karmaşık bir etkileşim olup dinamik olarak düzenlenir. Bu sistem, erken gelişim döneminden yetişkinlik boyunca hücre proliferasyonu, göçü, farklılaşması ve hayatta kalması gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynar. Beyinde ise FGF sistemi, bu süreçleri nöronlar, glia hücreleri ve vasküler endotelial hücreler üzerinde düzenler (4) .

FGF'ler nöronun işlevi, gelişimi ve metabolizmasında anahtar rol oynar. Gelişim sırasında, FGF'ler çeşitli beyin yapılarının büyümesini ve morfolojisini kontrol eder ve yaşamın sonraki aşamalarında nörojenezi, akson büyümesini, nöroproteksiyonu ve sinir dokusu bakım ve onarımını düzenlemeye devam ederler (71) (4,72).

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ailesinin rolü, sinirbilim bağlamında daha da kısa bir geçmişe sahiptir. Son otuz yılda, büyüme faktörlerinin, beyin yapısı ve fonksiyonunun gelişimi, yeniden şekillenmesi ve uzun süreli hayatta kalmasında kritik rolü olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak aynı zamanda, tam olarak anlaşılamamış veya keşfedilmeyi bekleyen diğer işlevleri de olduğu düşünülmektedir (6).

FGF'lerin duygudurum bozukluklarındaki rolüne olan ilgi, ölüm sonrası insan örneklerindeki gözlemlere dayanarak 10 yıldan fazla bir süre önce başlamıştır (5). O zamandan beri, hem insan çalışmalarında hem de hayvan modellerindeki çok

sayıda kanıt bir araya gelerek FGF ailesinin birçok nöropsikiyatrik hastalığa sebep olabileceğini düşündürmüştür (6).

2.2.1. FGF-2

FGF-2 fareden klonlanan ilk FGF'dir ve temel fibroblast büyüme faktörü olarak da bilinir (7); hücre proliferasyonu, farklılaşması, büyümesi, hayatta kalması ve anjiyogenez üzerindeki rolleri açısından çeşitli hücre modellerinde gösterilmiştir (8).

Erken beyin gelişimi sırasında FGF-2, nöral tüp tarafından eksprese edilir ve nöral indüksiyonda rol oynar (8). Daha sonraki aşamalarda, FGF-2 gelişmekte olan korteksin ventriküler bölgesinde ve kortikal plakta eksprese edilir. Ayrıca, FGF-2 gelişim süreci boyunca nöral öncül hücreler tarafından eksprese edilmekte ve nöral kök hücrelerin proliferasyonunu teşvik etmektedir (73,74).

Erişkin beyinde FGF-2, hem nöronlar hem de glial hücreler tarafından eksprese edilir ve en yüksek FGF-2 seviyeleri astrositlerde bulunur (75). FGF-2, en yüksek afiniteyle FGFR1'e bağlanır (71). Ayrıca, FGF-2 erişkin beyinde yaygın olarak eksprese edilmekte olup, en yüksek ekspresyon hipokampus ve kortikal bölgelerde gözlemlenmektedir (76).

2.2.2. FGF-2 ve Psikiyatri

FGF-2 dopaminerjik nöronların proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırır (77). Medikal tedavi gören şizofreni hastalarının serumunda yüksek seviyelerde FGF-2 bulunurken, tedavi almamış hastalarda FGF-2 seviyeleri düşüktür ve bu düşüklük negatif semptomların şiddetiyle ilişkilidir (78). Antipsikotik grubundan bir ilaç olan klopazin, striatumda FGF-2 mesajcı RNA(mRNA) ekspresyonunu artırır (79) FGFR geni eksik olan fareler, şizofreni benzeri davranışlar sergiler ve dopaminerjik işlev bozukluğu gösterir (80). Bu bulgular, FGF-2'nin şizofreninin patogeneğinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (81).

Son zamanlarda, oligodendrosit değişikliklerinin de şizofreninin patogeneğinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Şizofreni hastalarının beyinlerinde oligodendrositlerde belirgin bir azalma gözlemlenmiş olup, bu durum hatalı nöral iletişime ve bilişsel işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (82). İlginç bir şekilde,

FGF-2 oligodendrosit popülasyonunu ve miyelinizasyonu düzenler (77) bu da miyelin bozulması ve FGF düzensizliğinin, şizofreni hastalarının beyindeki oligodendrosit homeostazında rol oynayabileceğini desteklemektedir. Ancak, bu süreci kesin olarak ortaya koymak için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır (81).

FGF sistemindeki değişiklikler, majör depresif bozukluğun (MDB) fizyopatolojisi ile de ilişkilendirilmiştir (83,84). MDB hastalarının anterior singulat ve dorsolateral korteks bölgelerinde FGF-1, FGF-2 ve bunların reseptörleri FGFR1/3'ün ekspresyonu azalırken, aynı bölgelerde FGF-9 ve FGF-12 seviyelerinin muhtemelen kompensatuvar bir mekanizma olarak arttığı gözlemlenmiştir (7).

Kronik FGF-9 uygulaması, sıçanlarda anksiyete ve depresif benzeri davranışları artırmıştır (83). Buna karşılık, çeşitli çalışmalar, intraserebroventriküler FGF-2 infüzyonlarının antidepresan benzeri etkiler oluşturduğunu bildirmiştir (7,85–87). Bu antidepresan etkilerin, hipokampusta nörotrofik faktör-a1 (NF-a1) varlığını ve ERK/Sp1 sinyal yolunun aktivasyonunu gerektirdiği belirlenmiştir (86).

Ayrıca, Nöral/Glial Antijen 2 (NG2) sekresyonu da FGF-2 aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır. NG2 sekrete eden glial hücrelerin ablasyonu yapılmış prefrontal kortekse sahip farelerde FGF-2 seviyelerinin düştüğü ve depresif benzeri davranışların ortaya çıktığı gösterilmiştir (88). Bu bulgular, FGF ailesi ve ilgili sinyal yollarının depresyon patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ve bu hastalığın bilişsel prognozunu öngörmede olası klinik kullanımları olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, MDB'deki rollerini tam olarak belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (81).

Büyüme faktörleri bipolar bozukluğun semptomları ve fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Manik epizod geçiren bipolar bozukluk (BB) hastalarında FGF-2, NGF, VEGF, EGF ve IGF-I serum seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (64,89–91).

Büyüme faktörleri (FGF-2, NGF, VEGF veya BDNF), anksiyete bozukluklarının oluşumu ve ilerlemesinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Hipokampusta FGF-2 mRNA ekspresyonu, yeniliğe verilen tepki olarak ortaya çıkan spontan anksiyete davranışı ile negatif korelasyon göstermektedir (92).

Prefrontal kortekse yapılan FGF-2 infüzyonu, kronik öngörülemez stresin neden olduğu anhedoni benzeri davranışı (93) ve sıçanlarda gözlemlenen spontan anksiyete benzeri davranışları engellemektedir (94,95). Öte yandan, erişkin sıçanların amigdalasına yapılan FGF-2 infüzyonu korku söndürme davranışını artırmaktadır (96).

2.2.3. FGF-9

FGF-9, oligodendrositler ve çoğunlukla nöronal ekspresyon paterni üzerindeki aktivitesi için bir glial aktive edici faktör olarak karakterize edilmiştir. FGFR1 aracılığıyla sinyal vermeyen FGF-9'un nöronlar üzerindeki etkisine çoğunlukla otokrin veya parakrin mekanizmalar aracılık ediyor gibi görünmektedir (9). FGF-9, birçok beyin bölgesinde, özellikle hipokampal ve kortikal alanlarda eksprese edilir. KNS'deki FGF-9 ile ilgili önceki çalışmalar, bazal ön beyin kolinerjik nöronları ve dopaminerjik nöronlar üzerindeki koruyucu etkisine odaklanmıştır (9,10) bu da FGF-9'un KNS için koruyucu bir faktör olduğunu gösteriyor gibi görünmektedir.

FGF-9, çoğunlukla nöronlar tarafından eksprese edilen mitojenik bir faktördür ve hipokampal ile kortikal bölgelerde yüksek düzeyde bulunur; ayrıca FGF-9 en yüksek afiniteyi astrositik reseptör FGFR3'e, özellikle de erişkin IIIc splice varyantına gösterir (97,98). İnsan post-mortem korteksinde yukarıda belirtilen değişiklikler göz önüne alındığında, FGF-9'un rolü büyük ilgi çekmektedir. Ancak, genel olarak FGF-9'un in vivo etkileri hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır (7).

2.2.4. FGF-9 ve Psikiyatri

FGF sistemindeki değişiklikler, majör depresif bozukluğun (MDB) fizyopatolojisi ile ilişkilendirilmiştir (83,84). MDB hastalarının anterior singulat ve dorsolateral korteks bölgelerinde FGF-1, FGF-2 ve bunların reseptörleri FGFR1/3'ün ekspresyonu azalırken, aynı bölgelerde FGF-9 ve FGF-12 seviyelerinin muhtemelen kompanse edici bir mekanizma olarak arttığı gözlemlenmiştir (7).

Kronik intraventriküler FGF-9 uygulaması, sıçanlarda anksiyete ve depresyon benzeri davranışları artırmıştır; Buna karşılık, lentiviral vektör kullanılarak hipokampusun dentat girusunda FGF-9 ekspresyonunun azaltılması anksiyete benzeri davranışların hafiflemesine yol açmıştır (83).

FGF-9'un duygusal düzenlemedeki işlevi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle, hayvan modelleri kullanılarak FGF-9'un duygusal işlev üzerindeki potansiyel rolü araştırılmıştır. Kronik sosyal yenilgi stresi modeli, MDB'nin bazı yönlerini yansıtan bir hayvan modeli olarak kullanılmış ve hipokampal FGF-9 ekspresyonunda anlamlı bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, postmortem insan beyni dokusunda görülen yükselmelerle paralellik göstermektedir (83).

FGF-9, özellikle hipokampal ve kortikal bölgelerde olmak üzere birçok beyin bölgesinde eksprese edilir. Merkezi sinir sistemindeki FGF-9 ile ilgili önceki çalışmalar, bazal ön beyin kolinerjik nöronları ve dopaminerjik nöronlar üzerindeki koruyucu etkisine odaklanmıştır (10,99). Bu bulgular, FGF-9'un KNS için koruyucu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (100). Ancak, FGF-9 ve depresyon ile ilgili yapılan klinik ve hayvan çalışmaları, FGF-9'un yüksek ekspresyonunun depresyon gelişimiyle yakından ilişkili olabileceğini göstermiştir (83). Bu bulgu, FGF-9'un bazal ön beyin kolinerjik ve dopaminerjik nöronlar üzerindeki koruyucu rolüyle çelişmektedir. Bu nedenle, FGF-9'un depresyon üzerindeki rolü daha fazla araştırılmalıdır (100).

Bu bulgular birlikte ele alındığında, yüksek hipokampal FGF-9 seviyelerinin, duygudurum ve anksiyete bozukluklarının gelişiminde veya ifadesinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. FGF ailesinin farklı üyeleri arasındaki göreceli FGF-9 seviyelerinin, duygudurum bozukluklarına karşı duyarlılığı veya direnci anlamada kilit bir faktör olabileceği düşünülmektedir (83).

FGF-9 düzeylerinin ilaç kullanmayan ilk atak şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere oranla anlamlı olarak düşük saptandığı, ancak kronik olarak ilaç kullanan şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla böyle bir azalma olmadığı gösterilmiştir. İlk atak ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında 8 haftalık antipsikotik tedavisi sonrası FGF-9 düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Buna istinaden Şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımının FGF-9 düzeyini

artırabileceği düşünölmüştür. Bu bulgular, ilk kez FGF-9'un şizofrenideki düzensizliğini ortaya koymakta ve FGF-9'un potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini göstermektedir (101).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma tek merkezli olarak yürütülen kesitsel Olgu-Kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/06/2023 tarih ve KAEK-458 numaralı karar ile etik kurul izni alınmıştır (Bkz. EK-1). Ayrıca çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 6438 numaralı tez projesi olarak desteklenmiştir. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Kurallarına uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. Örneklem

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'ne ve Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Duygudurum Bozukluğu tanısı olan toplam 121 hasta ve bu hastalarla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 67 sağlıklı kontrol ile toplam 188 katılımcı katılmıştır.

3.3. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

3.3.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk I ve II tanı kriterlerini karşılıyor olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek

3.3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. DSM-5'te yer alan psikiyatrik bozukluk komorbiditesi varlığı (örn, Psikotik bozukluk, Şizoafektif Bozukluk, Alkol Kullanım Bozukluğu, Madde Kullanım Bozukluğu, vb.)
2. Fiziksel hastalık varlığı (Örn karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, astım, kalp-damar hastalığı, kanser, enfeksiyon ve bulaşıcı hastalık)

3. 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak
4. Nörolojik hastalık öyküsü
5. Kadın hastalar için gebelik
6. Zekâ geriliği varlığı

3.3.3. Sağlıklı Kontrol Grubu

1. 18-65 yaş arasında olmak
2. Fiziksel rahatsızlık veya psikiyatrik bozukluğun olmaması
3. Alkol veya madde kullanım öyküsünün olmaması

3.4. Prosedür

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk tanısı almış 121 hasta alınmıştır. Tarafımıza yönlendirilen hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılmak için gönüllü olan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışmaya katılmak için gönüllü olan sağlıklı kontrollerden de yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve 11 maddeli Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) klinisyen tarafından uygulanmıştır. SCID-5-CV ile yeniden değerlendirilerek varsa ek tanıları tespit edilmiştir. Serum FGF-2 ve FGF-9 ölçümleri için hasta ve kontrol gruplarından en az 8-12 saat açlık sonrası sarı kapaklı jel içeren tüplere kan alınmış ve 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj edilen örnekler eppendorf tüplerine konulup, analiz zamanına kadar -80 C de bekletilmiştir. Analizler Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Birimi'nde yapılmıştır.

3.4.1. Örneklerin Toplanması

- Çalışmaya katılan tüm olgulardan en az 8-12 saatlik açlık sonrası sabah 10 mL venöz kan alındı.
- Taze kan örnekleri 4 °C'de 4000 devirde 10 dakika süresince santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

- Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alınarak analiz zamanına kadar -80 °C’de saklandı.
- Analiz gününde serumlar oda sıcaklığında bekletilerek çözüldü ve vortekslenerek ELİSA çalışmasında kullanıldı.

3.5. Kullanılan Ölçekler ve Formlar

3.5.1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Tüm katılımcıları bilgilendirme ve yapılacak işlemleri anlatma amaçlı, çalışmanın gönüllülük esası ile olduğunu belirten ve kişi tarafından imzalanan formdur (Bkz. EK-2).

3.5.2. Sosyodemografik Veri Formu

Klinisyen tarafından doldurulan bu form ile hastalara ait sosyodemografik ve klinik veriler ve sağlıklı kontrollere ait sosyodemografik veriler kaydedilmiştir (Bkz. EK-3).

3.5.3. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-5-CV)

DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5-CV), DSM-5 tanılarını koymak için geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme kılavuzudur. SCID-5, First ve arkadaşları tarafından 2015 yılında geliştirilmiştir. Bu kılavuz, DSM-5 sınıflandırmasını ve tanı ölçütlerini bilen klinisyenler ya da eğitilmiş ruh sağlığı uzmanları tarafından uygulanabilmektedir. SCID-5’in 2019 yılında Elbir ve ark. Tarafından Türk toplumu için uyarlama, geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılmıştır (102).

3.5.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve ark. tarafından 1978’de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış bir ölçektir (103). Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek

için kullanılır. En yüksek 58 puan alınır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve ark. tarafından yapılmıştır(104). Ölçek görüşmeci tarafından doldurulmaktadır (Bkz. EK-4).

3.5.5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

Hamilton tarafından, depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olup görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (105). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (106). Ölçek 17 sorudan oluşmakta olup görüşmeci tarafından doldurulmaktadır (Bkz. EK-5).

3.6. Biyokimyasal Verilerin Ölçümü

Çalışmamızda hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinden FGF-2 ve FGF-9 düzeyleri ölçülmüştür.

3.7. FGF-2 ve FGF-9 Analizleri

Serum FGF-2 Analizi: Sensitivitesi 5.16 pg/mL, ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/mL olan ELK Biotechnology markalı Human FGF-2 Elisa kit kullanılarak sandviç ELİSA yöntemi ile yapıldı (Cat No: ELK1258). Bu yöntemde monoklonal antikorla önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikrolaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen serum ve standartlarda bulunan FGF-2, 80 dakikalık bir inkübasyon ile bu antikorlarla bağlandı ve bağlanmayan kısım yıkamalar ile uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama Biotinle işaretlenmiş ikinci antikor eklendi ve 50 dakika inkübasyon sonrasında yıkama aşaması tekrarlandı. Daha sonra Streptavidin - horse radish peroksidaz konjugatı ortama eklenerek 50 dakika inkübasyon yapıldı. Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak substrat eklendi, 20 dakika inkubasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu, BIO-TEK ELx800 mikrolak okuyucuda, 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Serum örneklerindeki FGF-2 konsantrasyonları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

Serum FGF-9 Analizi: Sensitivitesi 5.5 pg/mL, ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/mL olan ELK Biotechnology markalı Human FGF-9 Elisa kiti kullanılarak

sandviç ELİSA yöntemi ile yapıldı (Cat. No: ELK1418) .Bu yöntemde monoklonal antikorla önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikrolaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen serum ve standartlarda bulunan FGF-9, 80 dakikalık bir inkübasyon ile bu antikorlarla bağlandı ve bağlanmayan kısım yıkamalar ile uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama Biotinle işaretlenmiş ikinci antikor eklendi ve 50 dakika inkübasyon sonrasında yıkama aşaması tekrarlandı. Daha sonra Streptavidin - horse radish peroksidaz konjugatı ortama eklenerek 50 dakika inkübasyon yapıldı. Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak substrat eklendi, 20 dakika inkubasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu, BIO-TEK ELx800 mikrolak okuyucuda, 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Serum örneklerindeki FGF-9 konsantrasyonları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve/veya median (min-maks), kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerin analizlerinde 2 grup için Bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılıma uymayan verilerin analizlerinde ise Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki-kare Testi (gerektiğinde Fisher'in Kesin Testi) kullanılmıştır. Ölçekler arası doğrusal ilişki Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak yapılmıştır. Atak grubunda (depresyon ve mani) FGF-2 ve FGF-9 değerlerinin tanıda kullanılabilecek bir değişken olup olmadığına yönelik Eğri Altındaki Alan (EAA) değerleri ve kesim (cut-off) değerleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sosyal destek ve febril konvulziyon varlığı açısından anlamlı fark yok iken ($p>0.05$), toplam öğrenim yılı, öğrenim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, yaşadığı yer, birlikte yaşadığı kişiler, akrabada psikiyatrik hastalık ve doğum şekli açısından anlamlı farklar bulunduğu belirlendi ($p<0.05$) (Çizelge 4.1).



Çizelge 4.1. Gruplara Ait Bazı Sosyodemografik Özellikler

	Kontrol grubu (n=67)	Hasta grubu (n=121)	p
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	41,12±9,18	41,11±12,05	0.994*
Toplam Öğrenim Yılı [median (min-maks)]	16 (3-23)	12 (0-18)	<0.001**
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	39 (58,2)	67 (55,4)	0.707***
Erkek	28 (41,8)	54 (44,6)	
Öğrenim Düzeyi (n,%)			
Yok	0 (0,0)	2 (1,7)	<0.001***
Okuryazar	0 (0,0)	1 (0,8)	
İlköğretim	2 (4,0)	36 (29,8)	
Lise	23 (46,0)	46 (38,0)	
Üniversite	18 (36,0)	34 (28,1)	
Master/doktora	7 (14,0)	2 (1,7)	
Medeni Durum (n,%)			
Bekar	17 (25,4)	53 (43,8)	0.017***
Evli	46 (68,7)	57 (47,1)	
Boşanmış	4 (6,0)	11 (9,1)	
Çalışma Durumu (n,%)			
Çalışıyor	61 (91,0)	52 (43,0)	<0.001***
İşsiz	2 (3,0)	52 (43,0)	
Öğrenci	0 (0,0)	5 (4,1)	
Emekli	4 (6,0)	12 (9,9)	
Yaşadığı Yer (n,%)			
Şehir	63 (94,0)	100 (82,6)	0.018***
İlçe	3 (4,5)	21 (17,4)	
Köy	1 (1,5)	0 (0,0)	
Birlikte Yaşadığı Kişiler (n,%)			
Anne-baba	5 (7,5)	52 (43,0)	<0.001***
Eş-çocuk	49 (73,1)	60 (49,6)	
1+2+4	0 (0,0)	1 (0,8)	
Kardeş	2 (3,0)	2 (1,7)	
Yalnız	11 (16,4)	6 (5,0)	
Sosyal Destek (N,%)			
Var	66 (98,5)	119 (98,3)	0.693***
Yok	1 (1,5)	1 (0,8)	
Yetersiz	0 (0,0)	1 (0,8)	
Akrabada Psikiyatrik Hastalık (N,%)			
Var	36 (53,7)	26 (21,5)	<0.001***
Yok	31 (46,3)	95 (78,5)	
Doğum şekli (n,%)			
Normal	57 (86,4)	98 (98,0)	0.007*** ^a
Sezaryen	9 (13,6)	2 (2,0)	
Febril konvulziyon (n,%)			
Var	0 (0,0)	2 (2,0)	0.517*** ^a
Yok	67 (100,0)	98 (98,0)	
* Bağımsız gruplarda T Testi ** Mann Whitney U Testi *** Ki-kare Testi (^a Fisher'in Kesin Testi)			

Hasta grubuna ait bazı klinik özelliklere bakıldığında; duygudurum bozukluğu başlangıç yaşı $26,40 \pm 8,35$, iki uçlu (Bipolar) bozukluk tanısıyla ilk tedavi alma yaşı $28,49 \pm 9,43$, toplam epizod sayısı $9,80 \pm 7,03$, manik epizod sayısı $2,76 \pm 2,45$, karma epizod sayısı $0,17 \pm 0,64$, hipomanik epizod sayısı $2,38 \pm 3,00$, depresif epizod sayısı $4,33 \pm 4,89$, ortalama epizod süresi $1,65 \pm 1,81$ ay, yıldaki epizod sıklığı $0,75 \pm 0,52$, toplam hastane yatışı $2,73 \pm 3,43$ iken, ilk hastalık dönemi mani olanların oranı %68,6, depresyon olanların oranı %26,4, kronik gidiş olanların oranı %5,8, hızlı döngülülük %1,7, postpartum özellik %6,6, mevsimsel özellik %23,1, Psikotik özellik Duygudurum(DD) uyumlu %19,8, DD uyumsuz %33,1, Epizodlar arası düzelme oranı %93,4, İntihar girişimi olanların oranı %19,0 (bunların %47,8'i ilaç, %21,7'si ası, %26,1'i atlama), adli olay öyküsü olanların oranı %15,7, mevcut aldığı sağaltımda kombinasyon tedavisi alanların oranı %78,3, sağaltıma uyumlu olanların oranı %79,8, ilaç dozunun yeterli olduğunu düşünenlerin oranı %84,9, ilaç serum düzeyleri yeterli olanların oranı %54,2 olduğu belirlendi (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Hasta Grubuna Ait Bazı Klinik Özellikler

	N	Minimum	Maximum	Median	Ort±Ss
Duygudurum Bozukluğu Başlangıç Yaşı	121	14	49	25	$26,40 \pm 8,35$
İki Uçlu Bozukluk Tanısıyla İlk Tedavi Alma Yaşı	121	15	58	27	$28,49 \pm 9,43$
Toplam Epizod Sayısı	121	1	35	8	$9,80 \pm 7,03$
Manik Epizod Sayısı	121	0	15	2	$2,76 \pm 2,45$
Karma Epizod Sayısı	121	0	5	0	$0,17 \pm 0,64$
Hipomanik Epizod Sayısı	121	0	15	1	$2,38 \pm 3,00$
Depresif Epizod Sayısı	121	0	30	3	$4,33 \pm 4,89$
Ortalama Epizod Süresi (ay)	121	0,50	12	1	$1,65 \pm 1,81$
Yıldaki Epizod Sıklığı	121	0,06	3,5	0,66	$0,75 \pm 0,52$
Toplam Hastane Yatışı	121	0	23	2	$2,73 \pm 3,43$
	N	%			
İlk Hastalık Dönemi					
Mani	83	68,6			
Hipomani	6	5,0			
Depresyon	32	26,4			
Kronik Gidiş					
Var	7	5,8			
Yok	114	94,2			
Hızlı Döngülülük					
Var	2	1,7			
Yok	119	98,3			
Postpartum Özellik					
Var	8	6,6			
Yok	113	93,4			

Mevsimsel Özellik					
Var	28	23,1			
Yok	92	76,0			
Yetersiz bilgi	1	0,8			
Psikotik Özellik					
DD Uyumlu	24	19,8			
DD Uyumsuz	40	33,1			
Yok	57	47,1			
Epizodlar Arası Düzelmeye					
Var	113	93,4			
Yok	8	6,6			
Düzelme Varsa Ne ile					
Kendiliğinden	1	0,9			
Duygudurum Düzenleyici (DDD)	16	13,8			
Antipsikotik (AP)	4	3,4			
Kombinasyon	95	81,9			
Toplam	116	100,0			
İntihar Girişimi					
Var	23	19,0			
Yok	98	81,0			
İntihar Girişimi Biçimi					
İlaç	11	47,8			
Ası	5	21,7			
Atlama	6	26,1			
Diğer	1	4,3			
Toplam	23	100,0			
Adli Olay Öyküsü					
Var	19	15,7			
Yok	102	84,3			
Toplam	121	100,0			
Mevcut Aldığı Sağlık					
Tedavi Almıyor	8	6,7			
Diğer	1	0,8			
DDD Kullanıyor	14	11,7			
AP Kullanıyor	3	2,5			
Kombinasyon Tedavisi Alıyor	94	78,3			
Toplam	120	100,0			
Sağaltım kesintiye uğramış mı?					
Evet	24	20,2			
Hayır	95	79,8			
Toplam	119	100,0			
Sağaltıma Uyum					
İyi	95	79,8			
Bozuk	24	20,2			
Toplam	119	100,0			
İlaç dozu yeterli mi?					
Evet	101	84,9			
Hayır	18	15,1			
Toplam	119	100,0			
İlaç serum düzeyleri yeterli mi?					
Evet	64	54,2			
Hayır	29	24,6			
Yetersiz Bilgi	12	10,2			
Bakılamayan İlaç	13	11,1			
Toplam	118	100,0			

4.1. Ölçek Puanlarının Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

Hasta grubunda Serum FGF-2 düzeylerinin [30,85 (15,63-207,91)], kontrol grubuna göre [33,43 (17,91-324,14)] biraz daha düşük düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.198$).

Hasta grubunda Serum FGF-9 düzeylerinin de [15,63 (15,63-713,48)], yine kontrol grubuna göre [24,41 (15,63-647)] daha düşük düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.600$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Grupların FGF-2, FGF-9, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği Puanları Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=67)	Hasta grubu (n=121)	<i>p</i>
FGF-2 [median (min-maks)] (Ort±Ss)	33,43 (17,91- 324,14) [44,22±40,71]	30,85 (15,63- 207,91) [40,58±30,89]	0.198*
FGF-9 [median (min-maks)] (Ort±Ss)	24,41 (15,63-647) [69,62±119,85]	15,63 (15,63- 713,48) [111,85±181,84]	0.600*
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	0 (0-0) [0,0±0,0]	0 (0-28) [4,38±7,24]	<0.001*
Young Mani Derecelendirme Ölçeği	0 (0-0) [0,0±0,0]	0 (0-54) [8,12±14,46]	<0.001*

* Mann Whitney U Testi

Kontrol grubu, Ötimik hasta grubu ve Atak grubu (Manik+Depresif) arasında hem Serum FGF-2 düzeylerinin hem de Serum FGF-9 düzeylerinin anlamlı farklar ortaya koyduğu saptandı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.004$).

İleri analizlere bakıldığında; Hasta Atak (Manik+Depresif) grubunda Serum FGF-2 düzeylerinin [26,25 (15,63-197,11)], hem ötimik hasta grubuna göre [40,99 (15,63-207,91)], hem de kontrol grubuna göre [33,43 (17,91-324,14)] istatistiksel olarak anlamlı derecede **düşük** düzeylerde olduğu (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.003$),

buna karşın ötimik hasta grubu ve kontrol arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0.126).

Serum FGF-9 düzeylerine bakıldığında; Hasta Atak (Manik+Depresif) grubunda Serum FGF-9 düzeylerinin [15,63 (15,63-713,48)], ötimik hasta grubuna göre [46,11 (15,63-659,74)] istatistiksel olarak anlamlı derecede **düşük** düzeylerde olduğu (p=0.002), kontrol grubuna göre [24,41 (15,63-647)] yine düşük düzeyde olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı (p=0.031), ötimik hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0.063). (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Hasta Alt Grupları ile Kontrol Grubunun FGF-2 ve FGF-9 Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=67)	Hasta grubu (Ötimik) (n=47)	Hasta Atak grubu (Manik+Depresif) (n=74)	p
FGF-2 [median (min-maks)]	33,43 (17,91-324,14)	40,99 (15,63-207,91)	26,25 (15,63-197,11)	0.001*
(Ort±Ss)	[44,22±42,71]	[48,86±32,90]	[35,32±28,53]	
FGF-9 [median (min-maks)]	24,41 (15,63-647)	46,11 (15,63-659,74)	15,63 (15,63-713,48)	0.004*
(Ort±Ss)	[69,62±117,85]	[172,56±208,10]	[73,29±152,28]	

* Kruskal Wallis Testi (Posthoc:Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi)

FGF-2 için ileri analizler (ötimik-manik+depresif için **p=0.001**, ötimik-kontrol için p=0.126, manik+depresif-kontrol için **p=0.003**)

FGF-9 için ileri analizler (ötimik-manik+depresif için **p=0.002**, ötimik-kontrol için p=0.063, manik+depresif-kontrol için p=0.031)

Ötimik hasta grubunda Serum FGF-2 düzeylerinin [40,99 (15,63-207,91)], manik ve depresif hasta grubuna göre [sırasıyla 25,57 (15,63-112,15) ve 26,59 (15,63-197,11)] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu (sırasıyla p=0.004 ve p=0.005), buna karşın kontrol grubuna göre [33,43 (17,91-324,14)] aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0.126), yine manik hastalarda Serum FGF-2 düzeylerinin [25,57 (15,63-112,15)], kontrol grubuna göre [33,43 (17,91-324,14)] anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu

($p=0.011$), depresif hastalarda da kontrol grubuna göre düşük düzeylerde olsa da [26,59 (15,63-197,11)] aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi ($p=0.017$). Ötimik ve kontrol grubu ile manik ve depresif hastalar arasında da anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.126$ ve $p=0.909$).

Hasta grubunda Serum FGF-9 düzeylerine bakıldığında: Ötimik hasta grubunda [46,11 (15,63-659,74)] manik hastalara göre [15,63 (15,63-713,48)] istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu ($p=0.003$), diğer alt gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.012$) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Hasta Alt Grupları ile Kontrol Grubunun FGF-2 ve FGF-9 Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=67)	Hasta grubu (Ötimik) (n=47)	Hasta grubu (Manik) (n=37)	Hasta grubu (Depresif) (n=37)	p
FGF-2					
[median	33,43 (17,91-	40,99 (15,63-	25,57 (15,63-	26,59 (15,63-	
(min-	324,14)	207,91)	112,15)	197,11)	
maks)]	[44,22±42,71]	[48,86±32,90]	[35,06±25,08]	[35,57±31,96]	0.002*
(Ort±Ss)					
FGF-9					
[median	24,41 (15,63-	46,11 (15,63-	15,63 (15,63-	15,63 (15,63-	
(min-	647)	659,74)	713,48)	623,52)	
maks)]	[69,62±117,85]	[172,56±208,10]	[67,31±153,87]	[79,27±152,56]	0.007*
(Ort±Ss)					
* Kruskal Wallis Testi (Posthoc:Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi)					
FGF-2 için ileri analizler (ötimik-manik için $p=0.004$, ötimik-depresif için $p=0.005$, ötimik-kontrol için $p=0.126$, manik-depresif için $p=0.909$, manik-kontrol için $p=0.011$, depresif-kontrol için $p=0.017$)					
FGF-9 için ileri analizler (ötimik-manik için $p=0.003$, ötimik-depresif için $p=0.033$, ötimik-kontrol için $p=0.063$, manik-depresif için $p=0.291$, manik-kontrol için $p=0.020$, depresif-kontrol için $p=0.231$)					

Hastalarda (mani+depresyon+ötimik) FGF-2, FGF-9 düzeyleri ile yaş, başlangıç yaşı, ilk tedavi yaşı, epizod sayısı, manik epizod sayısı, karma epizod sayısı, hipomanik epizod sayısı, depresif epizod sayısı, ortalama epizod süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmezken ($p>0.05$), FGF-2 düzeyleri ile toplam hastane yatışı arasında negatif yönde, düşük veya önemsiz derecede kuvvetli, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu ($r=-0.189$, $p=0.038$), yine FGF-9 düzeyleri ile toplam hastane yatışı

arasında negatif yönde, düşük veya önemsiz derecede kuvvetli, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu saptandı ($r=-0.286$, $p=0.001$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Hastalarda (Mani+Depresyon+Ötimik) FGF-2, FGF-9 ile Yaş, Başlangıç Yaşı, İlk Tedavi Yaşı, Epizod Sayısı, Manik Epizod Sayısı, Karma Epizod Sayısı, Hipomanik Epizod Sayısı, Depresif Epizod Sayısı, Ortalama Epizod Süresi, Toplam Hastane Yatışı Arasındaki Korelasyon

		FGF-2	FGF-9
Yaş	r	-,067	-,091
	p	,465	,320
	N	121	121
Duygudurum bzk. başlangıç yaşı	r	-,047	,000
	p	,609	,997
	N	121	121
İki uçlu bozukluk tanısıyla ilk tedavi alma yaşı	r	-,049	,034
	p	,592	,714
	N	121	121
Toplam epizod sayısı	r	-,099	-,064
	p	,280	,486
	N	121	121
Manik epizod sayısı	r	,037	-,134
	p	,688	,144
	N	121	121
Karma epizod sayısı	r	-,044	-,036
	p	,631	,696
	N	121	121
Hipomanik epizod sayısı	r	-,035	,025
	p	,699	,785
	N	121	121
Depresif epizod sayısı	r	-,135	-,097
	p	,141	,290
	N	121	121
Ortalama epizod süresi (ay)	r	-,173	,056
	p	,058	,543
	N	121	121
Toplam hastane yatışı	r	-0.189*	-0.286*
	p	0.038	0.001
	N	121	121
* Spearman's rho			

Depresyon grubunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanı ile FGF-2 ve FGF-9 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Depresyon Grubunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Puanı ile FGF-2, FGF-9 Arasındaki Korelasyon

		FGF-2	FGF-9
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	r	-,224	,146
	p	,183	,387
	N	37	37
* Spearman's rho			

Mani grubunda Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı ile FGF-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmezken ($p>0.05$), Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı ile FGF-9 düzeyleri arasında negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu saptandı ($r=-0.358$, $p=0.029$) (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Mani Grubunda Young Mani Derecelendirme Ölçeği Puanı ile FGF-2, FGF-9 Arasındaki Korelasyon

		FGF-2	FGF-9
Young Mani Derecelendirme Ölçeği	r	0.096	-0.358*
	p	0.570	0.029
	N	37	37
* Spearman's rho			

4.2. Korelasyon Katsayıları İçin Ekstra Açıklamalar

Korelasyonun derecesi, korelasyon katsayısı (r) ile ölçülür. Değeri -1 ile +1 arasında değişir. Mutlak değeri 1'e ne kadar yakınsa korelasyon (değişkenler arası doğrusal ilişki) o kadar kuvvetlidir. Korelasyon katsayısı (r) değerinin mutlak değerine göre korelasyonun derecelendirilmesi aşağıdaki gibi olmalıdır:

Korelasyon Katsayısı	Anlamı
0.05-0.30	Düşük veya önemsiz korelasyon
0.30-0.40	Düşük orta derecede korelasyon
0.40-0.60	Orta derecede korelasyon
0.60-0.70	İyi derecede korelasyon
0.70-0.75	Çok iyi derecede korelasyon
0.75-1.00	Mükemmel korelasyon

4.3. ROC Analizi

Atak grubunda (depresyon ve mani) FGF-2 için kesim (cut-off) değeri ≤ 26.83 , sensitivite %56,8 spesifite %74,6, Pozitif Prediktif Değer(PPD) %71,2, NPD %61,0, ROC eğrisi altındaki alan $\pm$ standart hata = 0.646 ± 0.046 olarak saptanmıştır (p=0.003).

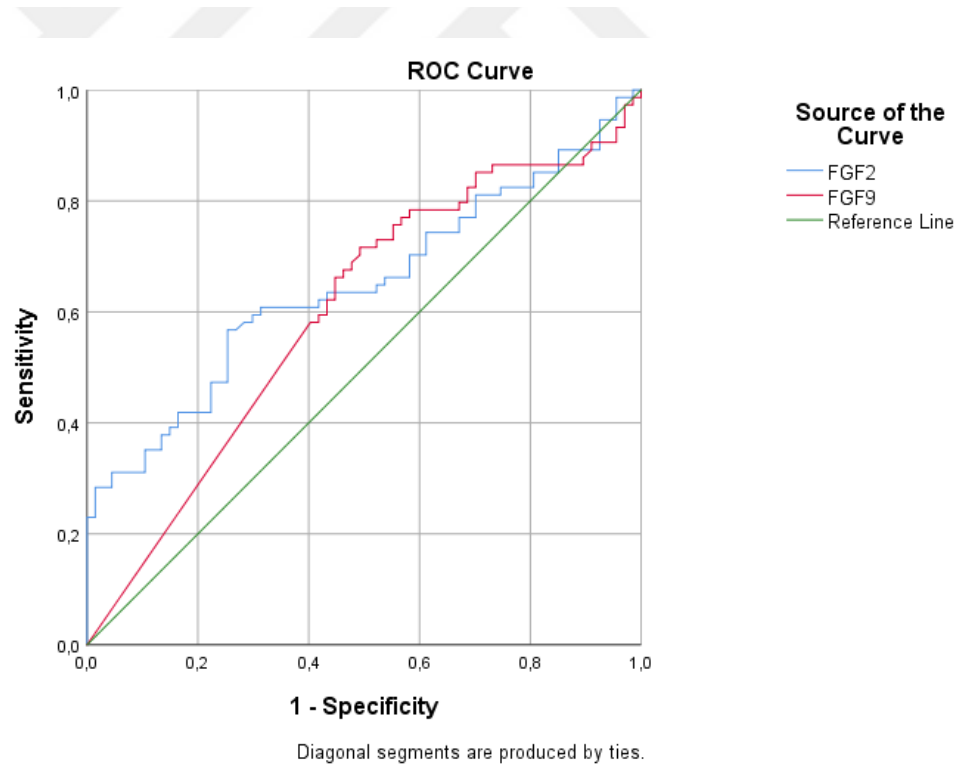
Atak grubunda (depresyon ve mani) FGF-9 için kesim (cut-off) değeri ≤ 24.15 , sensitivite %71,6, spesifite %50,7, PPD %61,6, NPD %61,8, ROC eğrisi altındaki alan $\pm$ standart hata = 0.599 ± 0.048 olarak saptanmıştır (p=0.043) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Atak Grubunda (Depresyon ve Mani) FGF-2 ve FGF-9 Değerleri İçin Kesim Değerleri ve ROC Analizi Sonuçları

	<i>Kesim değeri</i>	<i>Diagnostik test</i>				<i>ROC Eğrisi</i>		<i>p</i>
		<i>Sensitivite</i>	<i>Spesifite</i>	<i>PPD</i>	<i>NPD</i>	<i>EAA</i>	<i>%95 GA</i>	
FGF-2	≤ 26.83	56,8	74,6	71,2	61,0	0.646	0.555-0.737	0.003**
FGF-9	≤ 24.15	71,6	50,7	61,6	61,8	0.599	0.504-0.693	0.043**

* PPD: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı.

** ROC Analizi



Şekil 4.1. Atak Grubunda (Depresyon ve Mani) FGF-2 ve FGF-9 Değerleri İçin ROC Eğrisi Grafiği

5. TARTIŞMA

5.1. Sosyodemografik Verilerin Tartışılması

Sağlıklı kontroller araştırmaya dahil edilirken hasta grubu ile yaş ve cinsiyet parametreleri açısından, eşleştirme yapılmış ve inflamatuvar süreçler açısından karıştırıcı değişkenler azaltılmaya çalışılmıştır.

Güncel literatürde BB hasta grubu ile sağlıklı kişilerin eğitim düzeyleri arasında farklılık olmadığı (107,108) bildirilmekle birlikte çalışmamızda BB hasta grubunun, sağlıklı kontrol grubuna oranla daha önceki literatürün aksine (107,108) daha düşük eğitim düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki toplam eğitim yılları karşılaştırıldığında literatürle benzer şekilde BB grubunun, sağlıklı kontrollere göre daha az eğitim yılı tamamlamış olduğu görülmüştür (109).

Gruplar arasında medeni durum açısından karşılaştırma yapıldığında; kontrol grubuna kıyasla hasta grubunun evli olma oranları tıbbi literatürle uyumlu olarak daha düşük bulunmuştur (110,111). Grupların birlikte yaşadıkları kişilere baktığımızda sağlıklı kontrol grubunun daha sıklıkla eş-çocuk ile yaşarken, BB hasta grubunun sıklıkla anne-baba ile yaşadığını görmekteyiz; bu istatistiksel farklılığın iki grup arasında medeni durum farkına bağlı olarak görüldüğünü düşünmekteyiz. Her ne kadar iki grup arasında medeni durum, birlikte yaşadığı kişiler arasında anlamlı farklılıklar olsa da iki grup arasında sosyal destekler açısından anlamlı fark olmadığı da dikkat çekmektedir. Bu durum ülkemizdeki sosyokültürel yapı ve aile bağlarının olumlu etkisiyle açıklanabilir.

Çalışma durumu açısından gruplar karşılaştırıldığında hasta grubunda çalışma oranları daha düşük bulunmuştur. Nitekim tıbbi literatürde de hastalarda yüksek işsizlik durumu sıkça bildirilmektedir (110,112). Bipolar bozuklukta iş kaybının incelendiği bir derleme çalışmasında BB hastalarda hastalığın, kişinin iş bulma ve sürdürme becerisini büyük ölçüde etkilemesi nedeniyle bu hastaların çoğunun çalışmadığı ya da yarı zamanlı olarak istihdam edildiği, işle ilgili zorluklar yaşadıkları, daha yüksek devamsızlık oranları olduğu bildirilmiştir (113).

Literatürde bildirilen yayınlara göre BB için en önemli risk faktörlerinden biri genetik faktörlerdir (114,115), bu yayınların aksine çalışmamızda sağlıklı kontrol

grubunda BB hasta grubuna göre akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. BB hasta grubunda aile öyküsünün düşük saptanmasının altında damgalanma korkusu, aile mahremiyeti ve henüz tanı almamış psikopatolojilerin olabileceği gibi güncel literatürde (116) psikiyatrik hastalık sıklığının toplumda artması sebebiyle sağlıklı kontrol grubunda hasta grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek aile öyküsü saptanmış olabileceği de düşünülmüştür.

Gruplar arasında doğum şekli karşılaştırıldığında hasta grubunun %98, kontrol grubunun ise %86,4 oranında normal doğum ile doğmuş olduğu görüldü. Literatür incelendiğindeyse doğum şekli (normal vajinal doğum, sezaryen) ile bipolar bozukluk (BB) gelişimi arasında doğrudan nedensel ilişkiyi net bir şekilde ortaya koyan bir çalışma olmadığı görüldü.

5.2. Klinik Verilerin Tartışılması

Hasta grubuna ait bazı klinik özelliklere bakıldığında; duygudurum bozukluğu başlangıç yaşı literatürde en sık pik görülen (20) yaş grubuna (26 yaş) uyumlu olarak $26,40 \pm 8,35$ yıl saptanmıştır. Akkaya ve arkadaşlarının (110) 2011 yılında Türkiye’de yaptıkları HOME çalışmasında da benzer şekilde BB hastalarının doktora ilk başlangıç yaşının benzer şekilde 26.1 yıl olduğu görülmüştür. İki uçlu bozukluk (Bipolar Bozukluk) (BB) tanısıyla ilk tedavi alma yaşı $28,49 \pm 9,43$ yıl olarak saptanmış olup BB tanısı alana kadar geçen sürenin yaklaşık 2 yıl olduğu görülmüştür.

Hasta grubunda toplam epizod sayısı $9,80 \pm 7,03$ olarak saptanmış olup mevcut literatürle karşılaştırıldığında (117) minimal daha yüksek sayıda epizod sayısı olduğu görülmüştür. Akkaya ve arkadaşlarının (110) 2011 yılında Türkiye’de yaptıkları HOME çalışması ile karşılaştırıldığında çalışmamızda BB hasta grubunun manik epizod sayısı ($2,76 \pm 2,45$), hipomanik epizod sayısının ($2,38 \pm 3,00$) ve karma epizod sayısının ($0,17 \pm 0,64$) daha düşük olduğu; depresif epizod sayısının ($4,33 \pm 4,89$) ise mevcut literatürden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Ortalama epizod süresine ($1,65 \pm 1,81$ ay) bakıldığında ise literatürde BB hastalarının ortalama epizod sürelerine yönelik farklı veriler olduğu görülmüş olup bunun hastalığın dönemi (mani, hipomani, depresyon), hastanın tedavi alıp

almadığı, hastalık süresi ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmıştır. Yıldaki epizod sıklığı $(0,75 \pm 0,52)$ 'na bakıldığında literatür (117) ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Toplam hastane yatışı $(2,73 \pm 3,43)$ 'na bakıldığında literatürde farklı veriler olduğu görülmüş olup Akkaya ve arkadaşlarının (110) 2011 yılında Türkiye'de yaptıkları HOME çalışmasında BB nedeniyle en az bir kez hastaneye yatırılmış hastaların oranı %61.1 olduğu görülmüştür.

BB'da ilk epizodunun mani veya depresyon olarak başlaması, çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmekle birlikte çalışmamızda ilk hastalık dönemi mani olanların oranı %68,6, depresyon olanların oranı ise %26,4 saptanmıştır. Güncel literatürde ilk hastalık dönemi olarak depresyonun daha sık görüldüğü (1,118,119) kaynaklar olmakla birlikte; çalışmamızı destekleyen ilk hastalık döneminin mani baskın olduğunu gösteren çalışmalar (117,120,121) da bulunmaktadır.

Hasta grubumuzda postpartum özellik %6,6 olarak saptanmış olup literatürle (122) kıyaslandığında çok düşük oranda olduğu görülmüştür, buna sebep olarak çalışmaya gebe ve emziren kadın hastaların dahil edilmemesi olabileceği düşünülmüştür.

Bipolar bozuklukta mevsimsel özellik belirli dönemlerde epizodların ortaya çıkması anlamına gelir. Tıbbi literatürde bu özellik BB hastalarının önemli bir alt grubunda görülmektedir; çalışmamızda da literatürle benzer şekilde (123,124) mevsimsel özellik %23,1 olarak saptanmıştır.

Psikotik özellik DD uyumlu %19,8, DD uyumsuz %33,1 olarak BB hasta grubunda toplam %52,9 olarak saptanmış olup güncel literatürle (125) uyumlu olduğu görülmüştür. BB hasta grubunda intihar girişimi olanların oranı %19,0 olup mevcut literatüre (57,58,126) bakıldığında daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Bu durum ülkemizdeki sosyokültürel yapı ve aile bağlarının olumlu etkisiyle açıklanabilir.

Adli olay öyküsü olan BB hastaların oranı %15,7 olup literatürde de BB'da adli olaylara karışma oranları genel popülasyona kıyasla daha yüksek (127,128) bulunduğu görülmüştür. Ancak bu durumun çeşitli etkenlerle ilişkili olduğu ve tek başına bipolar bozukluğa atfedilmemesi gerektiği literatürde (129) vurgulanmaktadır.

BB hastaların mevcut aldığı sağaltımda kombinasyon tedavisi alanların oranı %78,3 olarak saptanmış olup mevcut literatür (130,131) ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu duruma sebep olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların; yatan hasta ve polikliniğimizde ‘Duygudurum Bozuklukları’ özel polikliniğinde takipli hastalar, tedaviye dirençli hastalar olmasının dolayısıyla sebep olmuş olabileceği düşünülmüştür. BB hasta grubunda sağaltıma uyumlu olanların oranı %79,8 olup mevcut literatüre göre daha yüksek (132–134) oranda olduğu tespit edilmiştir. Bu duruma sebep olarak hasta grubunun takip süresinin mevcut çalışmalara göre daha kısa olması ve parametrenin hasta beyanına göre değerlendirilebilmesinin sebep olmuş olabileceği düşünülmüştür. BB hasta grubunda ilaç dozunun yeterli olduğunu düşünülenlerin oranı %84,9 olarak saptanmıştır. İlaç serum düzeyleri yeterli olanların oranı %54,2 olduğu belirlenmiş olup mevcut literatür ile karşılaştırıldığında daha yüksek (135) tedavi uyumu olduğu gözlenmiştir. Bu duruma sebep olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların; yatan hasta ve polikliniğimizde ‘Duygudurum Bozuklukları’ özel polikliniğinde takipli hastalar olmasının dolayısıyla sebep olmuş olabileceği düşünülmüştür.

5.3. FGF-2 ve FGF-9 Verilerinin Tartışılması

Literatürdeki daha önce yapılan çalışmalara baktığımızda bu çalışmaların büyük çoğunluğunun Major Depresif Bozukluk (MDB) (6,83,84,100,136–138) için, çok az bir kısmının Bipolar Bozukluk (64) için yapılmış olduğunu gördük. Bu çalışmaların ise büyük çoğunluğu hayvan deneyleri (6,7,83,85,93,100,138) ve post mortem beyin dokusu (7,83) üzerinden gerçekleştirilmişti, çalışmamıza benzer şekilde yapılan serum düzeylerinin incelendiği çok az çalışma olduğu görüldü.

5.4. FGF-2 Verilerinin Tartışılması

Çalışmamızda BB hasta grubunda Serum FGF-2 düzeylerinin kontrol grubuna göre biraz daha düşük düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Güncel literatür incelendiğinde BB hasta grubunun farklı dönemlerini değerlendiren ve serum FGF-2 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışma görememiş olmakla birlikte daha önce yapılmış olan He ve arkadaşlarının 2014 (84) yılında yapmış oldukları MDB hasta grubunda FGF-2

düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük saptandığı, 8 haftalık antidepresan tedavisinden sonra anlamlı düzeyde yükselmiş olduğu görüldü. Çalışmamızda da BB hasta grubunun aktif psikiyatrik tedavi alıyor olması ve 3 farklı dönemin birlikte değerlendirilmiş olması dolayısıyla ötimik hasta grubunun BB hasta grubunun FGF-2 düzeylerini yükseltmiş olabileceği; bu sebeple de BB hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiş olabileceği düşünülmüştür.

Ötimik hasta grubunda ise serum FGF-2 düzeylerinin, manik ve depresif hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu, buna karşın kontrol grubuna göre aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu durumun da yukarıda tartışılan He ve arkadaşlarının 2014 (84) yılında yapmış oldukları çalışmaya benzer şekilde atak döneminde psikiyatrik tedavi düzenlemesi yapılması sonrası remisyona giren ötimik hasta grubunda FGF-2 düzeylerinde artışa sebep olmuş olabileceği, bu sebeple de ötimik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkmamasına sebep olmuş olabileceği düşünülmüştür. Bu durumdan yola çıkılarak BB hastaların psikiyatrik tedavi ile remisyon yani ötimik dönem sağlandığında serum FGF-2 düzeylerinin sağlıklı kişilerle benzer seviyelerde seyredebileceği ve bu konuda psikiyatrik tedavinin önemli olduğu düşünülmüştür.

BB hasta grubunda manik hastalarda serum FGF-2 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu saptanmış olup literatüre bakıldığında bu alanda yapılmış olan sınırlı çalışma olduğu ve farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Çalışmamızın aksine Liu ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu 70 BB-manik epizod hastası ve 50 sağlıklı kontrolü karşılaştırdığı çalışmada, BB manik hastalarda FGF-2 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu saptadığı görülmüştür (64) ancak Tunçel ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu çalışmaya bayıldığındaysa 45 BB-manik epizod hastası ve 45 sağlıklı kontrolün karşılaştırılması sonucu FGF-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı (139) dikkat çekmiştir. Çalışmalar arasında örneklem büyüklüğü, hasta grubunun klinik özellikleri (epizod şiddeti, hastalık süresi, ilaç kullanımı durumu), kullanılan biyokimyasal analiz yöntemleri

(örneğin ELISA kit tipi vb.) gibi değişkenlerin farklı sonuçlara sebep olmuş olabileceği düşünülmüştür.

BB depresif hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında FGF-2 düşük düzeylerde olsa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlenmiştir. Daha önceki çalışmalar çoğunlukla MDB ile yapılmış olup çalışmalarda depresyon hastalarında FGF-2 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilen çalışma (84) olmakla birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi iki grup arasında anlamlı fark olmadığını gösteren çalışma (140) da mevcuttur ancak bahsedilen iki çalışmanın da MDB hasta grubunda yapılmış olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

FGF-2 düzeylerinin BB ötimik ve kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark tespit edilmediği görülmüş olup daha önce yukarıda tartışılan He ve arkadaşlarının 2014 (84) yılında yapmış oldukları çalışmaya benzer şekilde atak döneminde psikiyatrik tedavi düzenlemesi yapılması sonrası remisyona giren ötimik hasta grubunda FGF-2 düzeylerinde artışa sebep olmuş olabileceği, bu sebeple de ötimik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark çıkmamasına sebep olmuş olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple BB hastaların psikiyatrik tedavi ile remisyon yani ötimik dönem sağlandığında serum FGF-2 düzeylerinin sağlıklı kişilerle benzer seviyelerde seyredebileceği ve bu konuda psikiyatrik tedavinin önemli olduğu düşünülmüştür.

FGF-2 düzeylerinin BB mani ve BB depresyon grupları arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiş olup güncel literatür incelendiğinde BB mani ve BB depresyon dönemleri arası FGF-2 düzeylerini karşılaştıran bir çalışma olmadığı görülmüştür. Bu durum BB atak dönemlerinde depresyon ya da mani fark etmeksizin benzer moleküler mekanizmalar olabileceğini düşündürmekle birlikte; BB ve MDB depresif epizodlar arasındaki olası etyopatogeneze farklılığına ışık tutmak açısından da FGF-2 gibi nörotrofik faktörlerin dinamiklerini ele alan karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlar kontrol grubu, ötimik hasta grubu ve atak grubu (Manik+Depresif) arasında değerlendirildiğinde serum FGF-2 düzeyleri açısından anlamlı farklar olduğu saptandı. İleri analizlere bakıldığında; hasta atak (Manik+Depresif) grubunda serum FGF-2 düzeylerinin, hem ötimik hasta grubuna göre hem de

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu, buna karşın ötimik hasta grubu ve kontrol arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş olup BB atak dönemlerini erken saptamak için kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak ilerleyen dönemde kullanabilmek için daha geniş çalışmalarla ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. Daha önceki çalışmaların çoğunla MDB hasta grubunda yapılmış olması, BB hasta grubuyla ilgili yeterli çalışma olmaması, mevcut BB hasta grubu çalışmalarının büyük çoğunluğunun post mortem beyin dokusu& hayvan deneyi çalışmaları olması, BB hasta grubu ile ilgili yapılan çalışmalarda çoğunlukla manik epizod hasta grubunun çalışmalara dahil edildiğinin görülmesi sebebiyle FGF-2 düzeylerinin BB atak dönemlerini öngörmede kullanılabilecek bir parametre olarak değerlendirebilmek için daha geniş örneklem büyüklüğünde ve BB hasta grubunda farklı epizod dönemlerini kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

5.5. FGF-9 Verilerinin Tartışılması

BB hasta grubunda serum FGF-9 düzeylerinin de yine kontrol grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Literatürde benzer BB hasta grubuyla yapılmış çalışma görülemediği olsa da Li ve arkadaşlarının 2022 yılında Şizofreni hastalarıyla yaptıkları çalışmada FGF-9 düzeylerinin tedavi gören şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark göstermediği (101) görülmüştür. Çalışmamızda da BB hasta grubunun aktif psikiyatrik tedavi alıyor olması ve 3 farklı dönemin birlikte değerlendirilmiş olması dolayısıyla ötimik hasta grubunun BB hasta grubunun FGF-9 düzeylerini yükseltmiş olabileceği; bu sebeple de BB hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiş olabileceği düşünülmüştür.

BB hasta grubundaki serum FGF-9 düzeylerine ayrı ayrı bakıldığında; ötimik hasta grubunda manik hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu ve korelasyon analizlerine bakıldığında Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı ile FGF-9 düzeyleri arasında negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu görülmüş olup güncel literatür incelendiğinde BB hasta grubunda serum FGF-9 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışma görülmemiştir. Bununla birlikte FGF-9

düzeylerinin BB manik epizod grubunda ötimik gruba göre anlamlı düzeyde düşük saptanmış olması sebebiyle BB manik epizodu öngörmede bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için ilerideki çalışmalara kaynak olabileceğini ve bu konuda daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip ileri araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

BB hasta grubunda serum FGF-9 düzeyleri açısından diğer alt gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Güncel literatür incelendiğinde BB hasta grubunda serum FGF-9 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışma görülmemiş olmakla birlikte daha önce Wang ve arkadaşları (137) tarafından 2020 yılında yapmış oldukları MDB tanılı 10 hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada FGF-9 düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek saptandığı görüldü. Çalışmamızda BB depresyon hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark elde edememiş olmamızın Wang ve arkadaşlarının çalışmasındaki verilerden farklı olmasına sebep olarak; BB ve MDB depresif epizodlar arasındaki olası etyopatogenez farklılığı, iki çalışma arasındaki örneklem büyüklüğünün farklı olması düşünülmüştür.

Sonuçlar kontrol grubu, ötimik hasta grubu ve atak grubu (Manik+Depresif) olarak incelendiğinde serum FGF-9 düzeylerinin anlamlı farklar ortaya koyduğu saptandı. BB hasta atak (Manik+Depresif) grubunda serum FGF-9 düzeylerinin, ötimik hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu, kontrol grubuna göre yine düşük düzeyde olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı görülmüş olup yukarıda da belirttiğimiz gibi FGF-9 ile ilgili BB hasta grubunda yeterli çalışma bulunmaması sebebiyle FGF-9'un BB atak öngörmede bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için ilerideki çalışmalara kaynak olabileceğini ve bu konuda daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip ileri araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. FGF-9 düzeyleri ötimik hasta grubu ve kontrol grubu arasında değerlendirildiğindeyse farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmış olup literatürde benzer BB hasta grubuyla yapılmış çalışma görülemediği olsa da Li ve arkadaşlarının 2022 yılında Şizofreni hastalarıyla yaptıkları çalışmada FGF-9 düzeylerinin tedavi gören şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark göstermediği (101) görülmüştür. Bu sebeple çalışmamızda BB ötimik hasta grubunun aktif psikiyatrik

tedavi alıyor olması sebebiyle BB hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiş olabileceği düşünülmüştür.

5.6. Araştırmanın Güçlü Yönleri

Bilindiği kadarıyla bu çalışma BB etiyolojisinde FGF-2 ve FGF-9 ilişkisini inceleyen ve atak dönemlerini öngörmeye bir biyobelirteç olarak tanımlamayı hedefleyen ilk araştırmadır.

Bu çalışma kontrollerin yaş, cinsiyet açısından eşleştirilmiş olması, bu demografik değişkenlerin araştırılan göstergelere etkisinin kontrol edilmesini sağlamıştır.

5.7. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Hasta grubunun BB tip I ve II birlikte alınmış olup değerlendirmeler sırasında BB tip I ve II olacak şekilde alt grupların incelenmemesi önemli kısıtlılıklarımızdan biridir. Araştırmanın kısıtlılıklarından bir diğeri kesitsel olmasıdır. Bu nedenle saptanan anlamlı ilişkiler için doğrudan nedensellikten söz edilemez. Farklı yaş gruplarını da değerlendirmeye imkan verebilecek, duygudurum dönemleri, prognoz ve tedavi yanıtı gibi değişkenleri incelemeye yönelik izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Çalışma süresince hastalardan tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere FGF düzeyleri görülmemiştir. FGF-2 ve FGF-9'un erken ve geç dönemde ekspresyonunu ve bu hastalardaki sirkadian ritmini daha iyi anlamak için çalışma süresince aynı hastadan daha fazla FGF-2 ve FGF-9 seviyesi çalışmanın faydalı olacağını düşünmekteyiz. Hasta örneklemimizin büyük çoğunluğu farmakolojik bir tedavi kullanmaktaydı. Doğal izleme çalışması olduğu için ilaç tedavileri kontrol edilememiş bu sebeple de biyokimyasal ölçümlere aynı anda birden çok psikotrop ilaç kullanımının karıştırıcı etkisi olmuştur. Hastaların kullandığı psikotrop ilaçların türü ve dozajları çalışmamızda tartışılmamıştır, hangi ilacın FGF-2 ve FGF-9 seviyesini ne oranda etkilediği bu çalışmada öngörülemediği.

Bu nedenle Bipolar Bozuklukta FGF-2 ve FGF-9 düzeylerinin hastalığındaki rolünü anlamak için FGF-2 ve FGF-9 düzeylerini etkileyebilecek tüm olası karıştırıcı faktörlerin kontrol edilebileceği, daha büyük örneklem grubu, daha fazla

FGF-2 ve FGF-9 ölçümü ve ilaç türleri ile ilişkisini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamız Bipolar bozuklukta FGF-2 ve FGF-9 serum düzeylerini incelemek amacıyla tasarlanmıştır. Hastalığın biyolojik sebeplerinden biri olabileceğini düşündüğümüz FGF-2 ve FGF-9 incelenmiş ve aynı zamanda bu değerler sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılmıştır.

Hasta grubunda Serum FGF-2 ve FGF-9 düzeylerinin, kontrol grubuna göre biraz daha düşük düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Hasta grubunda Serum FGF-2 düzeylerine bakıldığında: Ötimik hasta grubunda, manik ve depresif hasta grubuna göre ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu, buna karşın kontrol grubuna göre aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Yine manik hastalarda Serum FGF-2 düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu, depresif hastalarda da kontrol grubuna göre düşük düzeylerde olsa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi. Ötimik ve kontrol grubu, BB manik ve BB depresif hastalar arasında da anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Hasta grubunda Serum FGF-9 düzeylerine bakıldığında: Ötimik hasta grubunda manik hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeylerde olduğu, diğer alt gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

Kontrol grubu, ötimik hasta grubu ve atak grubu (Manik+Depresif) arasında hem Serum FGF-2 düzeylerinin hem de Serum FGF-9 düzeylerinin anlamlı farklar ortaya koyduğu saptandı. İleri analizlere bakıldığında;

- Hasta Atak (Manik+Depresif) grubunda Serum FGF-2 düzeylerinin; hem ötimik hasta grubuna göre, hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede **düşük** düzeylerde olduğu, buna karşın ötimik hasta grubu ve kontrol arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.
- Serum FGF-9 düzeylerine bakıldığında Hasta Atak (Manik+Depresif) grubunda serum FGF-9 düzeylerinin; ötimik hasta grubuna göre istatistiksel

olarak anlamlı derecede **düşük** düzeylerde olduğu, kontrol grubuna göre yine düşük düzeyde olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı, ötimik hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Depresyon grubunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanı ile FGF-2 ve FGF-9 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Mani grubunda Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı ile FGF-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmezken, Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı ile FGF-9 düzeyleri arasında negatif yönde, düşük orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu saptandı.

Bu çalışma ülkemizde Bipolar Bozukluk ile FGF-2 ve FGF-9 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk kontrollü araştırma olma özelliğini taşımaktadır. Örneklem büyüklüğünün yeterli olması ve çalışmanın kontrollü tasarımı, elde edilen bulguların literatüre anlamlı katkılar sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımızın FGF ailesinden FGF-2 ve FGF-9 ile Bipolar Bozukluk patogenezi arasındaki etkileşimi aydınlatmaya yönelik literatüre önemli veriler sunacağına inanmaktayız. Bununla birlikte, FGF ailesinin rolünü daha kapsamlı biçimde ortaya koymak ve Bipolar Bozukluk patofizyolojisini daha derinlemesine açıklayabilmek amacıyla, gelecekte daha büyük örneklem gruplarıyla yürütülecek prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÖZET

Bipolar bozukluk (BB); akut duygudurum dönemleri (manik, hipomanik, depresif veya karma) bulunan ve akut dönemler arası şikayetlerin olmadığı veya eşik altı belirtilerin bulunduğu kronik, ataklarla seyreden psikiyatrik bir hastalıktır. Fibroblast Büyüme Faktörlerinin (FGF'lerin) duygudurum bozukluklarındaki rolüne olan ilgi, ölüm sonrası insan örneklerindeki gözlemlere dayanarak 10 yıldan fazla bir süre önce başlamıştır. O zamandan beri, hem insan çalışmalarında hem de hayvan modellerindeki çok sayıda kanıt bir araya gelerek FGF ailesinin birçok nöropsikiyatrik hastalığa sebep olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın amacı, Bipolar Bozukluk (BB) ile takipli hastalarda FGF-2 ve FGF-9 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması ve bu moleküllerin atak için (manik/depresif) bir biyobelirteç olup olamayacağının ortaya koyulmasıdır.

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre BB tanısı almış 121 hasta (47 ötimik, 37 manik, 37 depresif) dahil edilmiştir. Hastalarla benzer sosyodemografik özelliklere sahip 67 sağlıklı kontrol alınmıştır. Sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyonu (SCID-5-CV) uygulanmıştır. Tüm katılımcılardan 8-12 saat açlık sonrası FGF-2 ve FGF-9 düzeyleri için periferik kan alınmıştır.

Hastaların yaş ortalaması $41,11 \pm 12,05$ yıl, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması $41,12 \pm 9,18$ yıldır. Hastaların %55,4'ü, sağlıklı kontrollerin %58,2'si kadındır. Hasta atak (manik+depresif) grubunda FGF-2 düzeylerinin, hem ötimik hasta grubuna göre, hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu, buna karşın ötimik hasta grubu ve kontrol arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Hasta atak (manik+depresif) grubunda FGF-9 düzeylerinin, ötimik hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu, kontrol grubuna göre yine düşük düzeyde olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı,

ötimik hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Manik hastalarda ve depresif hastalarda FGF-2 ve FGF-9 düzeyleri benzer saptanmıştır. ROC analizi yapıldığında; atak grubunda (depresyon+mani) FGF-2 için kesim (cut-off) değeri $\leq 26,83$ pg/mL, sensitivite %56,8, spesifite %74,6, PPD %71,2, NPD %61,0, ROC eğrisi altındaki alan±standart hata=0,646±0,046 olarak saptanmıştır. FGF-9 için ise kesim (cut-off) değeri $\leq 24,15$ pg/mL, sensitivite %71,6, spesifite %50,7, PPD %61,6, NPD %61,8, ROC eğrisi altındaki alan±standart hata 0,599±0,048 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak FGF-2 ve FGF-9'un BB'da depresif ya da manik atak için bir biyobelirteç olabileceği, özellikle belli kesim noktalarında atak tahmini için kullanılabileceği söylenebilir. Çalışmamız BB grubunda FGF-2 ve FGF-9'u birlikte değerlendiren ilk çalışma olup, FGF'lerin BB etiyolojisindeki yerini belirlemek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu, Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), FGF-2, FGF-9

8. ABSTRACT

Bipolar Disorder (BD) is a chronic psychiatric illness characterized by episodic mood disturbances—including manic, hypomanic, depressive, or mixed episodes—with either symptom-free intervals or the presence of subthreshold symptoms between acute episodes. Interest in the role of Fibroblast Growth Factors (FGFs) in mood disorders began more than a decade ago, based on observations in postmortem human brain samples. Since then, a growing body of evidence from both human studies and animal models has suggested that the FGF family may be involved in the pathogenesis of various neuropsychiatric disorders.

This study aimed to compare serum FGF-2 and FGF-9 levels in patients with BD under follow-up and in healthy controls and to evaluate whether these molecules may serve as biomarkers for mood episodes (manic or depressive) in BD.

A total of 121 patients diagnosed with BD according to DSM-5 diagnostic criteria (47 euthymic, 37 manic, and 37 depressive) who presented to the Psychiatry Clinic and Outpatient Unit of Akdeniz University Faculty of Medicine were included in the study. Additionally, 67 healthy controls with similar sociodemographic characteristics were recruited. A sociodemographic data form, the Hamilton Depression Rating Scale, the Young Mania Rating Scale, and the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders – Clinical Version were administered. Peripheral blood samples were collected from all participants after an 8-12 hours of fasting period for the assessment of serum FGF-2 and FGF-9 levels.

The mean age of patients was 41.11 ± 12.05 years, and that of healthy controls was 41.12 ± 9.18 years. Women comprised 55.4% of the patient group and 58.2% of the control group. FGF-2 levels in the acute episode group (manic + depressive) were significantly lower than those in both the euthymic group and the control group; however, no significant difference was observed between the euthymic and control groups. FGF-9 levels were significantly lower in the acute episode group compared to the euthymic group, but the difference compared to the control group,

although lower, was not statistically significant. No significant difference was found between the euthymic and control groups. FGF-2 and FGF-9 levels were similar between manic and depressive subgroups.

In the ROC analysis for the acute episode group (mania + depression), the cut-off value for FGF-2 was determined as ≤ 26.83 pg/mL, with a sensitivity of 56.8%, specificity of 74.6%, positive predictive value of 71.2%, negative predictive value of 61.0%, and an area under the curve $\pm$ standard error of 0.646 ± 0.046 . For FGF-9, the cut-off value was ≤ 24.15 pg/mL, with a sensitivity of 71.6%, specificity of 50.7%, positive predictive value of 61.6%, negative predictive value of 61.8%, and an area under the curve $\pm$ standard error of 0.599 ± 0.048 .

In conclusion, FGF-2 and FGF-9 may be potential biomarkers for identifying manic or depressive episodes in BD, particularly at specific cut-off points for predicting acute episodes. This study is the first to evaluate FGF-2 and FGF-9 concurrently in a BD sample, and further research is warranted to clarify the role of FGFs in the etiology of bipolar disorder.

Keywords: Bipolar Disorder, Mood Disorder, Fibroblast Growth Factor (FGF), FGF-2, FGF-9

9. KAYNAKLAR

1. Oliva V, Fico G, De Prisco M, Gonda X, Rosa AR, Vieta E. Bipolar disorders: an update on critical aspects. Vol. 48, The Lancet Regional Health - Europe. Elsevier Ltd; 2025.
2. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. Vol. 8, Therapeutic Advances in Psychopharmacology. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 251–69.
3. Lin JC, Chan A, Zaman H, Sundram F. Bipolar Disorder. Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy [Internet]. 2023 Feb 20 [cited 2025 Feb 12];655–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558998/>
4. Turner CA, Akil H, Watson SJ, Evans SJ. The Fibroblast Growth Factor System and Mood Disorders. Vol. 59, Biological Psychiatry. 2006. p. 1128–35.
5. Evans SJ, Choudary P V, Neal CR, Li JZ, Vawter MP, Tomita H, et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression [Internet]. 2004. Available from: www.bioconductor.org
6. Turner CA, Eren-Koçak E, Inui EG, Watson SJ, Akil H. Dysregulated fibroblast growth factor (FGF) signaling in neurological and psychiatric disorders. Vol. 53, Seminars in Cell and Developmental Biology. Academic Press; 2016. p. 136–43.
7. Turner CA, Watson SJ, Akil H. The Fibroblast Growth Factor Family: Neuromodulation of Affective Behavior The Role of Growth Factors in Emotionality.
8. Ford-Perriss M, Abud H, Murphy M. Fibroblast growth factors in the developing central nervous system. Vol. 28, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2001. p. 493–503.
9. Kanda T, Iwasaki T, Nakamura S, Kurokawa T, Ikeda K, Mizusawa H. Self-secretion of fibroblast growth factor-9 supports basal forebrain cholinergic neurons in an autocrine/paracrine manner. Brain Res [Internet]. 2000 Sep 8 [cited 2025 Jan 13];876(1–2):22–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973589/>

10. Huang JY, Hong YT, Chuang JI. Fibroblast growth factor 9 prevents MPP+-induced death of dopaminergic neurons and is involved in melatonin neuroprotection in vivo and in vitro. *J Neurochem*. 2009 Jun;109(5):1400–12.
11. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. Vol. 330, *JAMA*. American Medical Association; 2023. p. 1370–80.
12. Öztürk O UA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2023. 259–327 p.
13. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Gözden Geçirilmiş Beşinci Baskı (DSM-5-TR), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Ankara: Esenkal Yayıncılık; 2022. 65–93 p.
14. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in Bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2018 May 1;175(5):411–26.
15. ANGST J, GAMMA A, LEWINSOHN P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* [Internet]. 2002 Oct [cited 2025 Apr 2];1(3):146. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1489851/>
16. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: Re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* [Internet]. 2003 Jan [cited 2025 Apr 2];73(1–2):123–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12507745/>
17. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2007 May [cited 2025 Apr 2];64(5):543–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485606/>
18. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU, et al. Heterogeneity of DSM-IV Major Depressive Disorder as a Consequence of Subthreshold Bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2025 Apr 2];66(12):1341–52. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/210481>

19. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241–51.
20. Bolton S, Warner J, Harriss E, Geddes J, Saunders KEA. Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution. Vol. 23, *Bipolar Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 341–56.
21. 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* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 12];9:3. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00207-z>
22. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2025 Feb 12];6(1):2–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1399-5618.2003.00089.x>
23. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 May 1;60(5):497–502.
24. Craddock N, Sklar P. Bipolar Disorder 1 - Genetics of bipolar disorder. Vol. 381, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1654–62.
25. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 2];161(10):1814–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15465978/>
26. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. Vol. 25, *Molecular Psychiatry*. Springer Nature; 2020. p. 544–59.
27. Smoller JW, Finn CT. Family, Twin, and Adoption Studies of Bipolar Disorder. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*. 2003 Nov 15;123 C(1):48–58.
28. Rice J, Cloninger CR, Reich T. Multifactorial inheritance with cultural transmission and assortative mating. I. Description and basic properties of the unitary models. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1978 [cited 2025 Apr 2];30(6):618. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1685878/>

29. Mullins N, Forstner AJ, OConnell KS, Coombes B, I Coleman JR, Qiao Z, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet* [Internet]. [cited 2025 Feb 18]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
30. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord*. 2017 Mar 1;19(2):84–96.
31. Fico G, de Toffol M, Anmella G, Sagué-Vilavella M, Dellink A, Verdolini N, et al. Clinical correlates of seasonality in bipolar disorder: A specifier that needs specification? *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 18];143:162–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.13251>
32. Radua J, De Prisco M, Oliva V, Fico G, Vieta E, Fusar-Poli P. Impact of air pollution and climate change on mental health outcomes: an umbrella review of global evidence. *World Psychiatry*. 2024 Jun 1;23(2):244–56.
33. Fries GR, Li Q, McAlpin B, Rein T, Walss-Bass C, Soares JC, et al. The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Sep 1;68:474–88.
34. Zhu Z, Zhao Y, Wen K, Li Q, Pan N, Fu S, et al. Cortical thickness abnormalities in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022 Mar 1;300:209–18.
35. Ahmed YB, Al-Bzour AN, Alzghoul SM, Ibrahim RB, Al-Khalili AA, Al-Majali GN, et al. Limbic and cortical regions as functional biomarkers associated with emotion regulation in bipolar disorder: A meta-analysis of neuroimaging studies. *J Affect Disord*. 2023 Feb 15;323:506–13.
36. Magioncalda P, Martino M. A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2021 27:1 [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2025 Feb 18];27(1):202–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01091-4>
37. Weiss RB, Stange JP, Boland EM, Black SK, Labelle DR, Abramson LY, et al. Kindling of Life Stress in Bipolar Disorder: Comparison of Sensitization and Autonomy Models NIH Public Access. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(1):4–16.

38. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2005 Jun;28(2):469–80.
39. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Vol. 63, *Psychoneuroendocrinology*. Elsevier Ltd; 2016. p. 327–42.
40. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, Machado MO, Stubbs B, Ajnakina O, et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry*. 2020 Dec 1;10(1):152.
41. Lorenzon N, Dierssen M. Diving into the precision psychiatry debate: How deep can we go? *European Neuropsychopharmacology*. 2024 Jul 1;84:57–8.
42. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11th ed. Bozkurt A, editor. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2016. 347–386 p.
43. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):217–24.
44. Vieta E, De Prisco M. Cross-sectional studies: Is pressing the pause button worth it in research? Vol. 85, *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier B.V.; 2024. p. 32–3.
45. Scott J, Graham A, Yung A, Morgan C, Bellivier F, Etain B. A systematic review and meta-analysis of delayed help-seeking, delayed diagnosis and duration of untreated illness in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Mar 1];146(5):389–405. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acps.13490>
46. Carvalho AF, Quevedo J, McIntyre RS, Soeiro-De-Souza MG, Fountoulakis KN, Berk M, et al. Treatment implications of predominant polarity and the polarity index: A comprehensive review. Vol. 18, *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Cambridge University Press; 2015. p. 1–11.
47. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *J Affect*

- Disord [Internet]. 2008 Apr [cited 2025 Mar 1];107(1–3):45–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804081/>
48. Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, et al. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disord* [Internet]. 2009 [cited 2025 Mar 1];11(1):82–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19133970/>
49. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 Apr [cited 2025 Mar 1];125(4):293–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22188017/>
50. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2006 Jul [cited 2025 Mar 1];93(1–3):13–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650901/>
51. González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 Aug [cited 2025 Mar 1];124(3):250–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959240/>
52. Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, Cruz N, Sánchez-Moreno J, González-Pinto A, et al. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: A naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(5):366–74.
53. Léda-Rêgo G, Studart-Bottó P, Abbade P, Rabelo-Da-Ponte FD, Casqueiro JS, Sarmiento S, et al. Lifetime prevalence of psychiatric comorbidities in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2024 Jul 1;337:115953.
54. Loftus J, Scott J, Vorspan F, Icick R, Henry C, Gard S, et al. Psychiatric comorbidities in bipolar disorders: An examination of the prevalence and chronology of onset according to sex and bipolar subtype. *J Affect Disord*. 2020 Apr 15;267:258–63.

55. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2025 Mar 1];70(9):931–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1714400>
56. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuveer G, et al. Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Sep 8;132(10):965–86.
57. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder.
58. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020 Jan 1;29:e63.
59. Seo HJ, Wang HR, Jun TY, Woo YS, Bahk WM. Factors related to suicidal behavior in patients with bipolar disorder: the effect of mixed features on suicidality. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016 Mar 1;39:91–6.
60. Tondo L, Vázquez GH, Pinna M, Vaccotto PA, Baldessarini RJ. Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Mar 1];138(3):243–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acps.12911>
61. Fico G, Vieta E. Antidepressant use in bipolar disorder: Shifting focus from ‘Whether’ to ‘Whom.’ *European Neuropsychopharmacology*. 2024 Jul 1;84:1–2.
62. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):804–17.
63. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular Plasticity Cascades in the Pathophysiology and Treatment of Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan 3;33(1):110–33.

64. Liu X, Zhang T, He S, Hong B, Chen Z, Peng D, et al. Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014 Aug 15;218(1–2):54–60.
65. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2001 [cited 2025 Feb 24];24:677. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2758233/>
66. Nikulina EM, Johnston CE, Wang J, Hammer JP. NEUROTROPHINS IN THE VENTRAL TEGMENTAL AREA: ROLE IN SOCIAL STRESS, MOOD DISORDERS AND DRUG ABUSE. *Neuroscience* [Internet]. 2014 Dec 12 [cited 2025 Feb 24];282:122. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4246027/>
67. Fernandes BS, Gama CS, Walz JC, Ceresér KM, Fries GR, Colpo G, et al. Increased neurotrophin-3 in drug-free subjects with bipolar disorder during manic and depressive episodes. *J Psychiatr Res.* 2010 Jul;44(9):561–5.
68. Kim HW, Rapoport SI, Rao JS. Altered expressions of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Feb 24];37(3):596. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2823851/>
69. Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, Janka Z, et al. Impaired nerve growth factor homeostasis in patients with bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Feb 24];12(3):228–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923384/>
70. Ornitz DM, Itoh N. Protein family review Fibroblast growth factors. *Genome Biol* [Internet]. 2001;2(3). Available from: <http://genomebiology.com/2001/2/3/reviews/3005>.
<http://genomebiology.com/2001/2/3/reviews/3005>
71. Reuss B, Von Bohlen Und Halbach O. Fibroblast growth factors and their receptors in the central nervous system. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 Jan 13];313(2):139–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12845521/>
72. van Scheltinga AFT, Bakker SC, Kahn RS. Fibroblast Growth Factors in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010 Nov 1;36(6):1157–66.

73. Dono R, Texido G, Dussel R, Ehmke H, Zeller R. Impaired cerebral cortex development and blood pressure regulation in FGF-2-deficient mice. *EMBO J* [Internet]. 1998 Aug 3 [cited 2025 Feb 27];17(15):4213. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1170755/>
74. Vaccarino FM, Schwartz ML, Raballo R, Nilsen J, Rhee J, Zhou M, et al. Changes in cerebral cortex size are governed by fibroblast growth factor during embryogenesis. *Nat Neurosci* [Internet]. 1999 [cited 2025 Feb 27];2(9):848. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10461229/>
75. Gonzalez AM, Berry M, Maher PA, Logan A, Baird A. A comprehensive analysis of the distribution of FGF-2 and FGFR1 in the rat brain. *Brain Res*. 1995 Dec 1;701(1–2):201–26.
76. Gómez-Pinilla F, Lee JWK, Cotman CW. Distribution of basic fibroblast growth factor in the developing rat brain. *Neuroscience*. 1994 Aug 1;61(4):911–23.
77. AP Association: Diagnostic and statistical manual... - Google Akademik [Internet]. [cited 2025 Feb 28]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Diagnostic%20and%20Statistical%20Manual%20of%20Mental%20Disorders%20DSM-V&author=Association%20AP&publication_year=2013
78. Gersner R, Gal R, Levit O, Moshe H, Zangen A. Inherited behaviors, BDNF expression and response to treatment in a novel multifactorial rat model for depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014 Jun 1;17(6):945–55.
79. Shen X, Qian M, Yuan Y, Sun J, Zhong H, Yang J, et al. Research on association of BDNF gene Val66Met polymorphism with efficacy of antidepressants and plasma BDNF level. *Chinese Journal of Medical Genetics*. 2014 Apr 10;31(2):196–200.
80. Hong W, Fan J, Yuan C, Zhang C, Hu Y, Peng D, et al. Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression. *Neuroreport* [Internet]. 2014 Jul 9 [cited 2025 Feb 28];25(10):753–5. Available from: https://journals.lww.com/neuroreport/fulltext/2014/07090/significantly_decreased_mrna_levels_of_bdnf_and.5.aspx

81. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordonez T, Lopez-Virgen V, Gomez-Plascencia J, Ramos-Zuniga R, Gonzalez-Perez O. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. Vol. 32, Cytokine and Growth Factor Reviews. Elsevier Ltd; 2016. p. 85–96.
82. Lee BH, Kim YK. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2010 Nov 23 [cited 2025 Feb 28];7(4):231–5. Available from: <http://psychiatryinvestigation.org/journal/view.php?doi=10.4306/pi.2010.7.4.231>
83. Aurbach EL, Inui EG, Turner CA, Hagenauer MH, Prater KE, Li JZ, et al. Fibroblast growth factor 9 is a novel modulator of negative affect. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 22;112(38):11953–8.
84. He S, Zhang T, Hong B, Peng D, Su H, Lin Z, et al. Decreased serum fibroblast growth factor - 2 levels in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 2014 Sep 5;579:168–72.
85. Turner CA, Gula EL, Taylor LP, Watson SJ, Akil H. Antidepressant-like effects of intracerebroventricular FGF2 in rats. *Brain Res*. 2008 Aug 11;1224:63–8.
86. Cheng Y, Rodriguiz RM, Murthy SRK, Senatorov V, Thouenon E, Cawley NX, et al. Neurotrophic factor- $\alpha 1$ prevents stress-induced depression through enhancement of neurogenesis and is activated by rosiglitazone. *Molecular Psychiatry* 2015 20:6 [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2025 Feb 28];20(6):744–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp2014136>
87. Elsayed M, Banasr M, Duric V, Fournier NM, Licznarski P, Duman RS. Antidepressant effects of fibroblast growth factor-2 in behavioral and cellular models of depression. *Biol Psychiatry*. 2012 Aug 15;72(4):258–65.
88. Birey F, Kloc M, Chavali M, Hussein I, Wilson M, Christoffel DJ, et al. Genetic and Stress-Induced Loss of NG2 Glia Triggers Emergence of Depressive-like Behaviors through Reduced Secretion of FGF2. [cited 2025 Feb 28]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.10.046>.
89. Lee BH, Kim YK. Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. *J Affect Disord*. 2012 Jan;136(1–2):181–4.

90. Yamamori H, Ishima T, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Ohi K, et al. Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 2016 Jan 26;612:167–71.
91. Fiedorowicz JG, Prossin AR, Johnson CP, Christensen GE, Magnotta VA, Wemmie JA. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2015 Nov 15;187:172–8.
92. Eren-Koçak E, Turner CA, Watson SJ, Akil H. Short-hairpin RNA silencing of endogenous fibroblast growth factor 2 in rat hippocampus increases anxiety behavior. *Biol Psychiatry*. 2011 Mar 15;69(6):534–40.
93. Elsayed M, Banasr M, Duric V, Fournier NM, Licznarski P, Duman RS. Antidepressant effects of fibroblast growth factor-2 in behavioral and cellular models of depression. *Biol Psychiatry*. 2012 Aug 15;72(4):258–65.
94. Perez JA, Clinton SM, Turner CA, Watson SJ, Akil H. A new role for FGF2 as an endogenous inhibitor of anxiety. *Journal of Neuroscience*. 2009 May 13;29(19):6379–87.
95. Turner CA, Clinton SM, Thompson RC, Watson SJ, Akil H. Fibroblast growth factor-2 (FGF2) augmentation early in life alters hippocampal development and rescues the anxiety phenotype in vulnerable animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 May 10 [cited 2025 Feb 28];108(19):8021–5. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1103732108>
96. Graham BM, Richardson R. Intraamygdala infusion of fibroblast growth factor 2 enhances extinction and reduces renewal and reinstatement in adult rats. *Journal of Neuroscience*. 2011 Oct 5;31(40):14151–7.
97. Cinaroglu A, Ozmen Y, Ozdemir A, Ozcan F, Ergorul C, Cayirlioglu P, et al. Expression and possible function of fibroblast growth factor 9 (FGF9) and its cognate receptors FGFR2 and FGFR3 in postnatal and adult retina. *J Neurosci Res* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2025 Feb 27];79(3):329–39. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jnr.20363>
98. Plotnikov AN, Eliseenkova A V., Ibrahimi OA, Shriver Z, Sasisekharan R, Lemmon MA, et al. Crystal Structure of Fibroblast Growth Factor 9 Reveals Regions Implicated in Dimerization and Autoinhibition. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Feb 9;276(6):4322–9.

99. Kanda T, Iwasaki T, Nakamura S, Kurokawa T, Ikeda K, Mizusawa H. Self-secretion of fibroblast growth factor-9 supports basal forebrain cholinergic neurons in an autocrine/paracrine manner. *Brain Res.* 2000 Sep 8;876(1–2):22–30.
100. Xu YH, Zhu Y, Zhu YY, Wei H, Zhang NN, Qin JS, et al. Abnormalities in FGF family members and their roles in modulating depression-related molecules. Vol. 53, *European Journal of Neuroscience*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 140–50.
101. Li XL, Yu Y, Hu Y, Wu HT, Li XS, Chen GY, et al. Fibroblast Growth Factor 9 as a Potential Biomarker for Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2022 Apr 25;13.
102. Bayad S, Topbaş ÖA, Cabaş TK, ElbİR M, Ulusoy DGök, Korkmaz U, et al. Adaptation and the Psychometric Properties of Turkish version of the Structured Clinical Interview for the DSM-5-Personality Disorders -Clinician Version (SCID-5-PD/CV). *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2021;32(4):267–74.
103. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 1978 [cited 2025 Mar 2];133(5):429–35. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/rating-scale-for-mania-reliability-validity-and-sensitivity/34DE3C8ED1EB65C54E87970C87BC0528>
104. Karadağ F, Timuçin ORAL E, Aran YALÇIN F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği.
105. HAMILTON M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1960 Feb 1 [cited 2025 Mar 2];23(1):56. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC495331/>
106. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. 1996 [cited 2025 Mar 2];4(4):251–9. Available from: [/tr/yayin/detay/41533/hamilton-depresyon-derecelendirme-olcegi-hddo-nin-gecerliligi-guvenirliligi-ve-klinikte-kullanimi](https://tr.yayin/detay/41533/hamilton-depresyon-derecelendirme-olcegi-hddo-nin-gecerliligi-guvenirliligi-ve-klinikte-kullanimi)
107. Sørensen HJ, Sæbye D, Urfer-Parnas A, Mortensen EL, Parnas J. Premorbid intelligence and educational level in bipolar and unipolar disorders: A Danish draft board study. *J Affect Disord.* 2012 Feb 1;136(3):1188–91.
108. Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Andreassen OA, et al. Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-

- economic status than the general population. J Affect Disord [Internet]. 2011 Mar [cited 2025 Apr 4];129(1–3):68–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832866/>
- 109.Glahn DC, Bearden CE, Bowden CL, Soares JC. Reduced educational attainment in bipolar disorder. J Affect Disord [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Apr 4];92(2–3):309–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16524631/>
- 110.Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, et al. Türkiye’de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. Clinical Psychopharmacology [Internet]. 2012 [cited 2025 Apr 4];22(1):22. Available from: www.psikofarmakoloji.org
- 111.Internalized Stigmatization in Bipolar Patients: Relationship with Clinical Properties, Quality of Life and Treatment Compliance 2 Mehmet Fatih ÜSTÜNDAĞ 1 , Sermin KESEBİR 2.
- 112.Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. J Clin Psychiatry [Internet]. 2002 [cited 2025 Apr 4];63(2):120–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874212/>
- 113.Bowden CL. Bipolar Disorder and Work Loss.
- 114.Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. J Med Genet [Internet]. 1999 [cited 2025 Apr 4];36(8):585–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10465107/>
- 115.Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. Bipolar Disord [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2025 Apr 4];9(8):828–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-5618.2007.00421.x>
- 116.Ferrari A. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Apr 13];9(2):137–50. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2215036621003953>
- 117.Grover S, Avasthi A, Chakravarty R, Dan A, Chakraborty K, Neogi R, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder course

and outcome study from India (BiD-CoIN study). *Compr Psychiatry*. 2021 Aug 1;109:152249.

118.Miola A, Tondo L, Salvatore P, Baldessarini RJ. Factors associated with onset-age in major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Nov 1;146(5):456–67.

119.Wang Z, Cao Y, Zhu Y, Li K, Jiang X, Zhuo C, et al. Differences in Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Depressive vs. Manic First Episode of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 Feb 4 [cited 2025 Apr 5];12:616415. Available from: www.frontiersin.org

120.Cavaleri D, Crocamo C, Riboldi I, Boniello F, Clerici B, Molendini M, et al. Exploring the predictive role of the first mood episode on the predominant polarity in bipolar disorder: insights from a path analysis. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2025 Mar 31 [cited 2025 Apr 5];24(1):19. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11959847/>

121.Grover S, Avasthi A, Chakravarty R, Dan A, Chakraborty K, Neogi R, et al. Factors associated with lifetime rapid cycling in bipolar disorder: Findings from the Bipolar Disorder Course and Outcome study from India (BiD-CoIN study). *J Affect Disord* [Internet]. 2025 Jun;378:13–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032725002319>

122.Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Apr 5];173(2):117–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514657/>

123.Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Gard S, et al. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences. *Chronobiol Int* [Internet]. 2013 Nov [cited 2025 Apr 5];30(9):1101. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5225270/>

124.Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2025 Apr 5];168:210–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063960/>

- 125.Chakrabarti S, Singh N. Psychotic symptoms in bipolar disorder and their impact on the illness: A systematic review. *World J Psychiatry* [Internet]. 2022 Sep 19 [cited 2025 Apr 5];12(9):1204. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9521535/>
- 126.Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Prevention of Suicidal Behavior in Bipolar Disorder. *Focus: Journal of Life Long Learning in Psychiatry* [Internet]. 2023 Oct [cited 2025 Apr 5];21(4):402. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11058958/>
- 127.Webb RT, Lichtenstein P, Larsson H, Geddes JR, Fazel S. Suicide, Hospital-Presenting Suicide Attempts, and Criminality in Bipolar Disorder: Examination of Risk for Multiple Adverse Outcomes Europe PMC Funders Group. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 6];75(8):809–16. Available from: www.bra.se/bra/bra-in-english/home.html
- 128.Baillargeon J, Binswanger IA, Penn J V., Williams BA, Murray OJ. Psychiatric disorders and repeat incarcerations: the revolving prison door. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 Apr 6];166(1):103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047321/>
- 129.Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Kjome KJ, Steinberg JL, Moeller FG. Criminal conviction, impulsivity, and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(2):173–81.
- 130.Quante A, Zeugmann S, Regen F, Engelhardt A, Anghelescu IG. Psychopharmacological Treatment Status in Outpatients with Bipolar Disorder: A Clinical Survey in Germany. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2010 [cited 2025 Apr 6];7:155–62. Available from: www.psychiatryinvestigation.org
- 131.Yocum AK, Singh B. Global Trends in the Use of Pharmacotherapy for the Treatment of Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2025 Mar 27 [cited 2025 Apr 6];1–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-025-01606-8>
- 132.Gaudiano BA, Weinstock LM, Miller IW. Improving Treatment Adherence in Bipolar Disorder A Review of Current Psychosocial Treatment Efficacy and Recommendations for Future Treatment Development. *Behav Modif* [Internet].

- 2008 [cited 2025 Apr 6];32:267–301. Available from: <http://bmo.sagepub.com><http://online.sagepub.com>
- 133.Chakrabarti Subho Chakrabarti S. Treatment-adherence in bipolar disorder: A patient-centred approach. 2016 [cited 2025 Apr 6];6(4):399–409. Available from: <http://www.wjgnet.com/esps/HelpDesk>:<http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
- 134.Lemos Rabelo J, Fiuza Cruz B, Diniz Rodrigues Ferreira J, de Mattos Viana B, Guimarães Barbosa ORCID number I, Lemos J, et al. Psychoeducation in bipolar disorder: A systematic review. *World J Psychiatry* [Internet]. 2021 Dec 19 [cited 2025 Apr 6];11(12):1407. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8717031/>
- 135.Scott J, Marie Pope Frpc. Self-Reported Adherence to Treatment With Mood Stabilizers, Plasma Levels, and Psychiatric Hospitalization. Vol. 159, *Am J Psychiatry*. 2002.
- 136.Turner CA, Watson SJ, Akil H. Fibroblast growth factor-2: An endogenous antidepressant and anxiolytic molecule? Vol. 72, *Biological Psychiatry*. 2012. p. 254–5.
- 137.Wang XQ, Li WH, Tang YH, Wu LF, Zeng GR, Wang YH, et al. The correlation between adiponectin and FGF9 in depression disorder. *Brain Res*. 2020 Feb 15;1729.
- 138.Deng Z, Deng S, Zhang MR, Tang MM. Fibroblast growth factors in depression. Vol. 10, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
- 139.Tunçel ÖK, Sarisoy G, Çetin E, Tunçel EK, Bilgici B, Karaustaoğlu A. Neurotrophic factors in bipolar disorders patients with manic episode. *Turk J Med Sci*. 2020;50(4):985–93.
- 140.Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Kunugi H. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm* [Internet]. 2010 Sep 6 [cited 2025 Apr 6];117(9):1119–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-010-0452-1>

10. EKLER

EK-1





AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı:

Bipolar Bozuklukta Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2) ve Fibroblast Büyüme Faktörü-9 (FGF-9) Düzeyleri

b. Araştırmanın İçeriği:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ve Kliniğine başvuran Bipolar Bozukluk tanılı 65 Depresif Epizodda, 65 Manik Epizodda ve 65 Ötimik olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilecek ve klinisyen tarafından görüşmeye alınıp ölçekleri uygulanıp, FGF-2 ve FGF-9 biyomarkerlarının çalışılması için venöz kanları alınacaktır. Kontrol grubuyla ise çalışma sürecinde herhangi bir zamanda görüşülüp ölçekleri uygulanıp, FGF-2 ve FGF-9 biyomarkerlarının çalışılması için venöz kanları alınacaktır. Venöz kanlardan santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri AÜ Merkez Laboratuvarında incelenecektir. Çalışma için gereken kan örnekleri, 8-12 saatlik açlık sonrasında sabah saatlerinde alınacaktır. Örnekler, analiz zamanına kadar -80 °C’de saklanacaktır. Hasta ve kontrol gruplarına ait kan örneklerinde ELISA yöntemiyle FGF-2 ve FGF-9 biyomarkerları çalışılacaktır.

c. Araştırmanın Amacı:

FGF-2 ve FGF-9'un fonksiyonel karşılık içinde çalıştığını; FGF faktörleri arasındaki dengenin, ruh halinin optimal düzenlenmesi için kritik olabileceğini varsayılmaktadır. Bugüne kadar, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve FGF-2 gibi duygudurum bozukluklarında yer alan sadece birkaç büyüme faktörü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ancak bu konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Daha önceki çalışmalarda Şizofreni ve Depresif Bozukluk hasta gruplarında FGF-2 ve FGF-9 molekülünün çalışıldığı görülmüştür ancak literatür detaylı incelendiğinde Bipolar Bozukluk hasta grubunda FGF-9 molekülüyle ilgili yeterli veri olmadığı saptanmıştır. Bu sebeple bu çalışmada Bipolar Bozukluk ile takipli hastaların Ötimik/Depresif/Manik Epizod dönemlerindeki FGF-2 ve FGF-9 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

d. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(X) Tez çalışması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi:

12 Ay

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:

195 Bipolar Bozukluk tanılı hasta (65 Depresif Epizodda, 65 Manik Epizodda, 65 Ötimik) ve 65 Kontrol grubu olmak üzere toplamda 260 kişi

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

Yok.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yok.

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Herhangi bir risk veya zarar söz konusu değildir.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Bipolar Bozuklukla takipli hastalarda FGF-2 ve FGF-9 seviyelerinin saptanarak tanı/ayırıcı tanı/tedavi süreçlerine katkısının değerlendirilmesi.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Doç. Dr. Burak Kulaksızoğlu

Telefon:

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Doç. Dr. Burak Kulaksızoğlu tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

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

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

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

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

EK-3



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Adı-Soyadı: _____ Dosya tarihi: _____
2. Telefon: _____
3. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek
4. Doğum tarihi (GG/AA/YY): _____
5. Öğrenim düzeyi: 1.Yok 2. Okur-yazar 3. İlköğretim 4. Lise 5.Yüksek 6. Master/Doktora
6. Toplam öğrenim yılı:
7. Çalışabilirlik: 1. Çalışıyor 2. İşsiz 3. Öğrenci 4. Emekli
8. Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Boşanmış
9. Yaşadığı yer (kodlayınız): 1. Şehir Merkezi 2. İlçe 3. Köy
10. Birlikte yaşadığı kişi(ler): 1. Ana-baba 2. Eş-çocuk 3. 1 + 2 - 4 4. Kardeş 5. Akraba
6. Arkadaş 7. Partner 8. Geniş aile 9. Yalnız başına
11. Sosyal destekler: 1.Var 2. Yok 3. Yetersiz
12. Akrabalarda psikiyatrik hastalık: 1. Var__ 2. Yok__
- Soru "1.Var" olarak kodlandığında 13. soru yanıtlanmalıdır.
13. Aşağıda kodlanmış (kesinleşmiş olan) hastalıkları akrabalarındaki varlık durumlarına göre işaretleyiniz:
1. BPBoz 2. UPBoz 3. Siklotimi 4. Distimi 5.Şizofreni 6.Panik boz 7. Alkol Kullanım Bozukluğu
8. Madde Kullanım Bozukluğu 9. İntihar (girişimi) 10. İntihar (tamamlanmış) 13. OKB 14. Yeme boz
15. Sosyal fobi 16. Özgül fobi 17.Diğer(.....)
- 1° akrabalar: Anne _____ Baba _____ Erkek kardeş _____
i. Kız kardeş _____ Oğlu _____ Kızı _____
- 2° akrabalar(____;____)(____;____)(____;____)(____;____)
14. Ailede tıbbi hastalık (1 ise açıklayınız): __ 1.Var (.....) 2.Yok
15. Duygudurum bozukluğu başlangıç yaşı: __
16. İki uçlu bozukluk tanısı alana dek geçen süre: __ gün / hafta / ay / yıl (kullandığınız birimi seçiniz)
17. İki uçlu bozukluk tanısıyla ilk tedavi alma yaşı: __

18. Doğum 1.Normal 2. Müdahaleli 3. Sezaryen 4. Bilinmiyor
19. Doğumda: 1. Normal 2. Morarma 3. Sanlık 4. Bilinmiyor
20. Febril konvülsiyon 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor
21. Büyük hastalık, ameliyat: 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

Varsa:

- | | |
|-------------|--------|
| 1. Açıklama | Tarih: |
| 2. Açıklama | Tarih: |
| 3. Açıklama | Tarih: |
| 4. Açıklama | Tarih: |
| 5. Açıklama | Tarih: |

22. DUYGUDURUM BOZUKLUĞU KLİNİK GİDİŞ ÖZELLİKLERİ

23. Başlangıç yılı:

24. Başlangıç yaşı:

25. İlk hastalık dönemi (episod):

- | | | |
|--|------------------------|--------------|
| 1. Mani | 2. Karma episod | 3. Hipomani |
| 4. Depresyon | 5. Distimiyle başlamış | 6. Siklotimi |
| 7. Ayırd edilemedi (Açıklayın) | | |

26. Toplam episod sayısı..... Mani Karma..... Hipomani Depresyon

27. Ortalama episod süresigün (Tek episod varsa onun süresi buraya yazılmalıdır)

28. Sıklık (yılıda)episod (ardışık episodlar zıt kutuptan olmalı ya da 8 haftalık ötimi ile birbirinden ayrılmalı)

29. Kronik gidiş (episod>2 yıl): 1. Var 2. Yok 3. Yetersiz Bilgi

30. Hızlı döngülülük: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

31. Toplam hastaneye yatış: (yoksa 0 yazılmalıdır)

32. Postpartum özellik: 1.Var 2. Yok 3.Yetersiz Bilgi

33. Mevsimsel özellik: 1.Var 2.Yok 3.Yetersiz Bilgi

34. Psikotik özellik 1.DD uyumlu 2.DD uyumsuz 3.1+2 4. Belirlenemedi 5. Yok

35. Episodlar arası tam düzelme: 1. Var 2. Yok 3. Yetersiz Bilgi

36. Düzelme varsa neyle? (35. soru 1.Var olarak kodlandığında bu soru yanıtlanmalıdır)

1. Kendiliğinden
2. DDD ile (.....)
3. AP'le (.....)
4. AD'la (.....)
5. EKT
6. Kombinasyon (.....+.....+.....)
7. Diğer (.....)

37. İntihar girişimi: 1. Var 2. Yok

38. Varsa biçimi: __ 1. İlaç 2. Ası 3. Atlama 4. Ateşli silah 5. Diğer(.....)

39. Adli Olay Öyküsü: 1.Var 2.Yok

MEVCUT TEDAVİ SÜRECİ

40. Aldığı sağıaltım:.....
.....
.....

(İlaç adları generik olarak yazılmalı; psikoterapi ve EKT de burada belirtilmelidir)

41. Aldığı sağıaltım kesintiye uğramış mı? 1. Evet 2. Hayır 3.Yetersiz Bilgi

Evet ise süresi:.....gün Sonuç:.....

42. Sağıaltım uyum: 1. İyi 2. Bozuk

43. İlaç dozu yeterli mi? 1. Evet 2. Hayır 3.Yetersiz Bilgi

44. İlaç serum düzeyleri yeterli mi? 1. Evet 2. Hayır 3. Yetersiz bilgi 4. Bakılamayan ilaç



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI POLİKLİNİĞİ

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Doküman Kodu:PS.LS.09	Yayın Tarihi:18.02.2021	Revizyon Tarihi:--	Revizyon No:00	Sayfa No/Sayısı:1/2
-----------------------	-------------------------	--------------------	----------------	---------------------

Adı Soyadı:..... Dosya No:..... Tarih:...../...../.....

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

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5) İritabilite

0. Yok

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HAM-D)

Doküman Kodu: PS.FR.20	Yayın Tarihi: 14.09.2009	Revizyon Tarihi: 13.03.2018	Revizyon No: 03	Sayfa No/Sayısı: 1/7
------------------------	--------------------------	-----------------------------	-----------------	----------------------

Adı Soyadı: **Dosya No:** **Tarih:**/...../.....

1. DEPRESE DUYGUDURUM (keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik) & Son 7 gün içerisinde moraliniz nasıldı? & Kendinizi çöküntüde veya kötü hissediyor muydunuz? & Kederlilik, umutsuzluğunuz var mıydı? & Son 7 gün içinde ne kadar süreyle kendinizi böyle hissettiniz? Her gün? Bütün gün? & Hiç ağlıyor muydunuz?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor. 2= HAFİF Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var. 3= ORTA Hastanın bu hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor. Görüşmede ağlayabilir. 4= AĞIR Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz olarak ifade edişi görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.
2. İŞ VE ETKİNLİKLER (Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretleir. < takip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme veya diğerleri gibi değerlendirilir) & Son 7 gün içerisinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz (iş dışı zamanlarda)? & Bunları ilgi duyarak mı, yapmak zorunda olduğunuz için mi yaptınız? & Eskiden yapıp da şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? & Hevesle beklediğiniz herhangi bir şey var mı? (TAKİPTA: İlginiz eski normal haline döndü mü?)	0= Normal iş etkinlikleri. 1= Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersizlik duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir. 2= İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya işten erken ayrılmaya çalışır. İş yerinde veya evde yapılması gereken işlerle veya başka işlere karşı kayıtsızlığı, aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya bunları kendisi ifade eder. Yatan hastalarda: Tüm gün hastası ise gündüz hastası konumuna geçebilir durumdadır. Evde veya hastanede günlük etkinliklere 3-4 saat katılmaktadır. 3= Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklerine 3. saatten az katılmaktadır. 4= Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yardımsız yapamaz ya da yapsa bile bunlar dışında etkinliği yoktur.

Form – 70 01 40 00 25

Rev.No: 03

3. GENİTAL BELİRTİLER (CİNSEL İLGİ) (Bu konuda bilgi alınamazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir.) (Örneğin libido kaybı, menstruel bozukluk gibi) & Son 7 gün içerisinde cinsel isteğiniz nasıldı? (Cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, cinsel isteğinizi soruyorum, bu konuyu ne kadar düşünüyorsunuz?) & Cinsel isteğinizde bir değişiklik oldu mu? (Çökkün olmadığınız döneme göre) & Cinsellik sıkça düşündüğünüz bir konu mu? Hayır ise: Bu sizin için farklı bir durum mu?	0= Cinsel ilgi her zamanki gibi. 1= Şüpheli veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk. 2= Cinsel ilgide açık azalma Erkeklerde sıklıkla fonksiyonel impotans, kadınlarda uyarılma eksikliği veya açık iğrenme duyguları, adet düzensizlikleri.
4. SOMATİK BELİRTİLER (GASTROİNTESİNAL) Anksiyetenin GIS belirtileri, örneğin midesinde kelekler pır pır etmektedir vb. Hipokondriyaklık başlığı altında ele alınması gereken nihilistik sanrılardan, öm. barsaklarında haftalardır hareket yok – ayırt edilmelidir. Aşırı yemek yemek anksiyete bulgusudur. & Son 7 gün içerisinde iştahınız nasıldı? (Her zamanki iştahınızla karşılaştığınızda nasıl?) & Yemek için kendini zorlamak zorunda kaldınız mı? & Çevrenizdeki insanlar yemeniz için ısrar etmek zorunda kaldı mı?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ İştahsız, kendi kendine yemek yiyor, ama yediklerinde tat yok, bazen kabız. 2= VAR Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor, ancak bundan fayda görmüyor.
5. ERKEN UYKUSUZLUK (UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ) & Geçtiğimiz hafta boyunca uykunuz nasıldı? & Geceleri uykuya dalmakta zorluk çektiniz mi? (Yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmanız ne kadar süre alıyordu?) & Son 7 gün içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz.	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hasta, son üç gecedan en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır. 2= VAR Hasta son üç gece yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.

6. ORTA UYKUSUZLUK (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ) (Hasta gece yarısı ile saat 05:00 arasında bir veya birden fazla uyanıyor mu? Eğer idrar yapmak içinse ve ardından hemen uykuya dalıyorsa 0 işaretlenir.) & Son 7 gün boyunca gece yarısı uyanıyor muydunuz? EVET ise: Yataktan kalkıyor musunuz? & Kalkınca ne yaparsınız? (Sadece banyoya, tuvalete mi gidersiniz?) & Peki yatağa döndüğünüzde hemen uyuyabiliyor musunuz? & Bazı geceler uykunuzun rahatsız ve huzursuz olduğunu hissettiniz mi?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hasta son 3 gecede 1 veya 2 kere gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınır.. 2= VAR Her gece en az bir kere uyanırsa veya son üç gecedan herhangi birinde tuvalet gereksinim dışında yataktan kalkarsa.
7. GECE UYKUSUZLUK (ERKEN UYANMA) (Hasta planladığından ya da koşullarının gerektirdiğinden 1 saat önce veya daha erken uyanır.) & Son 7 gün içerisinde sabahları en geç olarak ne zaman uyanıyordunuz? ERKEN ise: Saatin alarmıyla mı yoksa kendi kendinize mi uyanıyordunuz? & Genellikle ne zaman uyanırsınız (yani, bu çökkün durumunuz ortaya çıkmadan önce)?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Uyanır ama tekrar uykuya dalar. 2= VAR Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz.
8. GENEL BEDENSEL BELİRTİLER (Yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı gibi duygular. Genel kas ağrıları) & Son 7 gün içerisinde gücünüz-kuvvetiniz nasıldı? & Her zaman yorgun muydunuz? & Bu hafta hiç sırt ağrınız, baş ağrısı ya da adale ağrınız oldu mu? & Bu hafta kol ve bacaklarınızda, sırtınızda veya başınızda herhangi bir ağırlık hissettiniz mi?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bedensel rahatsızlıklar. 2= VAR Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma..

9. SUÇLULUK DUYGULARI & Son 7 gün içerisinde, özellikle, bazı şeyleri yanlış yaptığınız veya insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz? EVET ise: Bu düşünceleriniz melerdi? & Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey için suçluluk hissediyor muydunuz? & Bu rahatsızlığı (çöküntüyü) bir şekilde kendi başınıza kendinizin getirdiğini düşündünüz mü? & Hasta olmakla cezalandırılmış gibi hissediyor muydunuz	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve/veya onları ihmal ettiğini düşünüyor. 2= HAFİF Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin geçmişteki küçük ihmalkarlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşüncesi. 3= ORTA Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu fark edebileceği sürece 3 işaretlenmelidir. 4= AĞIR Suçlulukla ilgili varsanılar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir ve her türlü karşı görüşe direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzeri temalarda görsel varsanılar tanımlayabilir.
10. İNTİHAR (İlk puanlamada herhangi bir intihar girişimi 4 puan olarak değerlendirilmelidir. İzleme değerlendirmelerinde bu dikkate alınmaz.) & Geçen hafta içerisinde hiç hayatın yaşamaya değer olmadığı şeklinde düşünceleriniz oldu mu? & Geçen hafta içerisinde ölsem daha iyi diye düşündüğünüz oldu mu? & Peki ya kendinize zarar verme veya hatta kendinizi öldürmeyle ilgili planınız oldu mu? EVET ise: Neler düşündünüz? & Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hayatın yaşamaya değmediğini düşünür ama ölsem isteğiyle ilgili bir düşüncesi yoktur. 2= HAFİF Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendisini öldürmekle ilgili planları yoktur. 3= ORTA İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır. 4= AĞIR Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir karar takip etse de 4 işaretlenmelidir.

11. RUHSAL ANKSİYETE (Gerginlik, tedirginlik, güvensizlik duyguları, nedensiz korku, kaygı, tasalanma, irritabilite) & Son 7 gün içerisinde kendinizi özellikle gergin veya sinirli hissediyor muydunuz? & Normalde kaygılanmayacağımız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandınız mı? Bunlar günlük hayatınızı etkiledi mi? EVET ise: Örneğin ne gibi?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli. 2= HAFİF Hasta anksiyetisini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu kontrol etmekteki güçlüğünü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez. 3= ORTA Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetisini kontrol edemez ve paniğe kapılır. Günlük hayatı etkilemektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir. 4= AĞIR Hasta daha sorulmadan korkularını anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilemektedir.
12. BEDENSEL ANKSİYETE Anksiyetelerin fizyolojik eşlik edenleri, örneğin: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal kramplar, geğirme. Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, baş ağrıları. Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme. Son 7 gün içerisinde aşağıdaki bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? (Listeyi oku, her birinden sonra cevap için durakla.) & Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu? (Ne kadar kötüydü, ne kadar zaman ve sıklıkta bunlar vardı?) NOT: Açık bir şekilde ilaca bağlı ise –örneğin, imipramine bağlı ağız kuruluğu- derecelendirmeyiniz.	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili yandaki belirtiler, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri fark etmektedir. Ancak bunları çok açık şekilde tanımlanmaz. 2= HAFİF Belirtiler hasta tarafından açık bir şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellemez. 3= ORTA Belirgindir ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler. 4= AĞIR Anksiyetenin birçok fizyolojik belirtisini birarada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.

13. HİPOKONDRIYAZİS (Bedensel hastalık yokluğunda vücut belirtileriyle kuruntulanma. Hipokondriyak kişilik eğilimleri ayrı tutulmalıdır.) & Son 7 gün içerisinde, düşünceleriniz ne kadar vücut sağlığınıza veya vücudunuzun nasıl çalıştığı üzerinde toplanmıştır? (Normal düşüncenize kıyasla) & Bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok şikayet eder miydiniz? & Aslında kendi başınıza yapabileceğiniz şeyler için başkalarından yardım istediniz mi? EVET ise: Örneğin ne gibi? Bu ne sıklıkta oldu?	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili. 2= HAFİF Fizik sağlığı konusunda açık kaygıları var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor. 3= ORTA Hasta bütün belirtilerini açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser vb.) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir. 4= AĞIR Kuruntulanması paranoid boyutlara ulaşmıştır. Hipokondriyak sanrıları nihilistik bir karakter taşır (iç çürümektedir, barsakları tıkanmıştır vb.). Hasta ikna edilemez.
14. İÇGÖRÜ (İÇGÖRÜ KAYBI) GÖZLEM ESASTIR & Hastalığınızı nasıl değerlendiriyorsunuz? & Hastalığınızı neye bağlıyorsunuz?	0= Hasta depresif belirtilerinin varlığını veya bir sinir hastalığı olduğunu kabul eder. 1= Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar. 2= Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastalar, tanım olarak içgörülerini kaybetmişlerdir.
15. RETARDASYON (Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, mimiklerinde konuşmaya eşlik eden el-kol hareketlerinde azalma.) GÖRÜŞME SİRASINDAKİ GÖZLEMESİNE DAYANARAK DERECELENDİRİN & Konuşmanız her zamanki hızında mı?	0= Normal konuşma ve motor etkinlik. Buna eşlik eden yüz mimikleri. 1= Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış. Hareketleri yavaşlamış olabilir. 2= Konuşma hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır. 3= Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraksamalar nedeniyle açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler ileri dercede yavaşlamıştır. 4= Görüşme tamamlanamaz. Stupor.

16. AJİTASYON (HUZURSUZLUK) GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANARAK DERECELENDİRİN	0= YOK 1= ŞÜPHELİ Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi. 2= HAFİF Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorda tur atarlar. 3= ORTA Hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorda dolaşır. 4= AĞIR Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb. Görüşmeyi sürdürmek zor.
17. KİLO KAYBI (ZAYIFLAMA) Mümkün olduğunca nesnel bilgi almaya çalışmalı, bu yapılamazsa tahminde tutucu davranarak mümkün olan en düşük puan işaretlenmelidir. Hastanın giysilerinin bollaşması sorulabilir. Hasta zayıflama diyeti yapıyorsa, daha önce yaptığı diyetlerin sonuçları araştırılmalıdır. Bazı hastalar aşırı yemek yedikleri için kilo alırlar; 0 işaretlenmeli ve sonraki değerlendirmeler için not edilmelidir.) & Bu çöküntü başladığından beri kilo kaybettiniz mi? EVET ise: Ne kadar? EMİN DEĞİL ise: & Giyeceklerinizin size bol gelmeye başladığını düşündünüz mü? TAKİPTE: Hiç geri kilo aldınız mı?	0= Kilo kaybı yok. 1= İlk değerlendirmede 1-2,5 kg kayıp. Takip değerlendirmelerinde haftada 0,5 kg kayıp. 2= İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takip değerlendirmesinde haftada 1 kg veya daha fazla kayıp.