

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**Erken Başlangıçlı Bipolar Bozukluk Tanısı Olan
Hastalarda Antidepresan Tedavisi İle Ortaya
Çıkan Mani Gelişimine Katkıda Bulunan Risk
Faktörlerinin Araştırılması**

**Dr. Doğukan Koç
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR – 2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**Erken Başlangıçlı Bipolar Bozukluk Tanısı Olan
Hastalarda Antidepresan Tedavisi İle Ortaya
Çıkan Mani Gelişimine Katkıda Bulunan Risk
Faktörlerinin Araştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Doğukan Koç

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Neslihan EMİROĞLU

Prof.Dr. Aynur AKAY

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
2019.KB.SAG.039 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1 Giriş.....	5
1.2 Amaç.....	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1 Bipolar Bozukluğun Tanımı ve Epidemiyolojisi	10
2.2 Bipolar Bozukluğun Nörobiyolojisi.....	12
2.2.1 Genetik ve Çevresel Risk Faktörleri	12
2.3 Sınıflandırma.....	15
2.3.1 Bipolar Bozukluk I	15
2.3.2 Bipolar Bozukluk II	16
2.3.3 Siklotimi	16
2.3.4 Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluklar ve Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluklar.....	16
2.3.5 Madde Kaynaklı ve İlaça Bağlı Bipolar Ve İlgili Bozukluklar	17
2.3.6 Bipolar ve İlişkili Bozukluk Belirleyicileri.....	17
2.4 Tanısal Yaklaşım ve Araçlar	17
2.5 Tedavi	18

2.6 Antidepresan Tedavisi ile Ortaya çıkan Mani (ATOM).....	19
2.6.1 ATOM Fenomeninin Nörobiyolojisi	19
2.6.2 ATOM'un Klinik Belirleyicileri ve Önemi.....	21
2.6.3 Hormonal sistem değişiklikleri ve ATOM	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Dizaynı ve Örneklem	24
3.2. Veri Toplama Araçları	26
3.2.1 Aydınlatılmış Gönüllü ve Ebeveyn Bilgilendirme ve Onam Formu	26
3.2.2 Sosyodemografik Veri Kayıt Formu	26
3.2.3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Olgu Kayıt Formu.....	26
3.2.4 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli–DSM–5 (ÇDŞG–ŞY–DSM–5–T) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (6-18 Years) - Present and Lifetime Version, K-SADS-PL-DSM-5 November 2016].....	27
3.2.5 Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ) (CGAS: Children's Global Assessment Scale)	27
3.2.6 Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ)	28
3.3 Laboratuvar Yöntemleri.....	28
3.3.1 Kan alımı, saklanması ve analizi	28
3.4 İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1 Sosyodemografik Özellikler.....	30
4.2 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon grubunun Tıbbi Özgeçmiş ve Soygeçmiş ile İlgili Özellikleri açısından karşılaştırılması	32
4.4 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Klinik Özellikleri	35
4.5 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Geçirilmiş Depresyon Alt tiplerinin ve Uygulanan Antidepresan Tedavi Klinik Özellikleri	37

4.6 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Çocukluk Çağı Travması Ölçeği Alt Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması.....	39
4.7 ATOM Grubunun ve Unipolar Depresyon Grubunun Tiroid Fonksiyon ve Otoantikör Düzeylerinin Karşılaştırılması	41
4.8 ATOM ve Unipolar Depresyon Grubundaki Kız Olguların Gonadal Streoid Hormon Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....	42
4.9 ATOM ve Unipolar Depresyon Grubundaki Erkek Olguların Gonadal Streoid Hormon Düzeyleri açısından Karşılaştırılması	43
4.10 ATOM Olgularındaki Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	44
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Stres sisteminin uzun vadeli programlanması kritik gelişimsel zaman pencereleri sırasında gerçekleşir. Erken yaşamdaki çevre, temel genlerin ekspresyon seviyelerini epigenetik işaretleme ile kalıcı olarak değiştirebilir, böylece davranış, nöroendokrin ve strese karşı duyarlılıkta sonraki yaşam boyunca etkisi devam eder [52] 13

Şekil 2 Bipolar bozuklukların duyarlılık modelinde, HPA eksenin hiperaktivasyonuna ve monoamin fonksiyon bozukluğuna ek olarak, antidepresan kullanımı monoamin aşırı aktivitesi ile mani / hipomaniyi indükler [86]. 22



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 ATOM grubu ile Unipolar Depresyon grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması analizleri	31
Tablo 2. ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Tıbbi Özgeçmişleri ve Soygeçmişleri ile İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 3 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Çocuk Endokrin Muayene ile İlgili Özelliklerin karşılaştırılması	34
Tablo 4 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması Tanımlayıcı Analizleri	36
Tablo 5 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Geçirilmiş Depresyon Alt tiplerinin ve Uygulanan Antidepresan Tedavinin Karşılaştırılması	38
Tablo 6 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Çocukluk Çağı Travması Ölçeği (ÇÇTÖ) Alt Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması	40
Tablo 7 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Tiroid Fonksiyon ve Otoantikör Düzeylerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 8 ATOM ve Unipolar Depresyon Grubundaki Kız Olguların Gonadal Streoid Hormon Düzeyleri açısından Karşılaştırılması	42
Tablo 9 ATOM ve Unipolar Depresyon Grubundaki Erkek Olguların Gonadal Streoid Hormon Düzeyleri açısından Karşılaştırılması	43
Tablo 10 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun En İyi Şekilde Sınıflandıran Değişkenlerin Kombinasyonunun Geriye Doğru Aşamalı Lojistik Regresyon Analizi	45

KISALTMALAR

5-HT : Serotonin

AB : Anksiyete Bozukluğu

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

APA : Amerikan Psikoloji Birliği

ATOM : Antidepresan tedavisi ile ortaya çıkan mani

Anti-TPO : Anti-tiroid peroksidaz

BPB : Bipolar bozukluk

BTA : Başka türlü adlandırılmayan

CGAS : Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (Children's Global Assessment Scale)

CRH : Kortikotropin salgılatan hormon

ÇDŞG-ŞY : Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-Lifetime Version (K-SADS-PL))

DB : Davranım Bozukluğu

DEHB : Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DHEA : Dehidroepiandrosteronun

DSM : Mental Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

HPA : Hipotalamopitüiter aks

HPT : Hipotalamik-pitüiter-tiroid aks

HPG : Hipotalamik-pitüiter-gonadal

MDB : Majör Depresif Bozukluk

SPSS : The Statistical Package for Social Sciences

FSH : Foliküler stimulan hormon

LH : Luteinizan hormon

TEŞEKKÜR

Her zaman bana destek olan, bu tezin oluşumunun her aşamasında bana göstermiş olduğu yoğun destek, emek ve yardımları için minnettar olduğum ve her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Neslihan EMİROĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca her zaman yanımda olup tecrübesi, birikimi ve sağduyusu ile yol gösterici olan, kıymetli hocam Prof. Dr. Aynur AKAY'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, gelişimime büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Süha MİRAL, Prof. Dr. Şahbal ARAS , Prof. Dr. Özlem GENCER, Doç. Dr. Burak BAYKARA, Doç. Dr. Taner GÜVENİR, Doç. Dr. Aylin ÖZBEK, Doç. Dr. Sevay ALŞEN GÜNEY, Uzm. Dr. Burcu SERİM DEMİRGÖREN'e ve bölümümüzün kurucusu olan değerli hocam Prof. Dr. Ayşen BAYKARA'ya,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli psikologları, hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Psikiyatri rotasyonum sırasında desteklerini ve yardımlarını her zaman hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem, Prof. Dr. Beyazıt Yemez, Prof. Dr. Ayşegül Yıldız, Prof. Dr. Berna Binnur Akdede, Prof. Dr. Elif Onur Aysevener, Prof. Dr. Emre Bora, Doç. Dr. Halis Ulaş, Doç. Dr. Tolga Binbay, Doç. Dr. Neşe Direk'e ve tüm psikiyatri asistanlarına,

Tez çalışmam boyunca kıymetli tecrübelerini ve laboratuvarlarının tüm imkanlarını sunan Prof. Dr. Pınar AKAN ve ekibine,

Asistanlık sürecim boyunca onlarla çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, Çağatay, Oğulcan, Emin ve Mustafa'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince zor anlarda desteklerini hep yanımda hissettiğim, her zaman yardımlarıyla beni yalnız bırakmayan ve bu süreci daha katlanır kılan çok değerli meslektaşlarım Fatih, Bilge ve Elif'e,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, tez sürecimde desteklerini esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme,

Anlayış ve sabrını benden hiç esirgemeyen, bana sürekli umut aşılayan, tez sürecim boyunca desteğini hep hissettiğim yol arkadaşım, eşim Dr. Gönül Hazal KOÇ'a teşekkür ederim.

Dr.Doğukan Koç

ÖZET

Erken Başlangıçlı Bipolar Bozukluk Tanısı Olan Hastalarda Antidepresan Tedavisi İle Ortaya Çıkan Mani Gelişimine Katkıda Bulunan Risk Faktörlerinin Araştırılması

Dr. Doğukan Koç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Erken başlangıçlı Bipolar bozukluk (BPB) ciddi bir hastalık seyri ve kötü prognoz ile ilişkilidir. BPB'ın ortaya çıkması %60 oranında 20 yaş altında olmakla birlikte prepubertal başlangıçlı BPB olan çocuklar, puberte sonrası başlangıçlı BPB olanlara göre hastalık seyri yaklaşık 2 kat daha şiddetlidir. Buna göre, çocuk ve ergen olgu grubunda BPB'yi başlatıcı faktörlerin tespit edilmesi önem kazanmıştır. Bu faktörlerin içerisinde kanıtlanmış en önemli bulgu ailede BPB öyküsünün olmasıdır. Ayrıca Antidepresan Tedavisi ile Ortaya çıkan Mani (ATOM) gelişimi de önemli bir risk faktörü olarak düşünülmüş olup DSM 5' te bipolar bozukluğun bir belirtisi olarak antidepresan ilaç kaynaklı BPB'in kavramlaştığı görülmektedir. Çocuk ve ergen yaş grubunda ATOM gelişimine yol açan biyolojik faktörler daha önce araştırılmamış olup bu projede özellikle hipotalamo-pitüiter-tiroid ve hipotalamo-pitüiter-gonadal eksenler değerlendirilerek bu duruma yol açan biyolojik bir öngördürücü bulunması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş ve BPB tanısı ve majör depresif bozukluk tanısı almış 9-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenler dahil edilmiştir. Olgular 2 gruba ayrılacak şekilde seçilmiştir. Bu gruplar; ATOM ve Unipolar Depresyon olarak adlandırılmış olup toplamda 60 çocuk ve ergen alınmıştır. Bu olgulara Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği ve Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği uygulanmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı tarafından çalışmaya dahil edilen olguların puberte ve genel gelişim evrelemesi yapılmıştır. Hipotalamik-pitüiter-tiroid eksenini değerlendirmek için tiroid hormon düzeyleri ve tiroid otoantikorları düzeyleri bakılmıştır. Sex steroidlerinin dahil olduğu hipotalamik-pitüiter-gonadal eksenin değerlendirilmesinde ayrıntılı puberte muayenesi yapılmış ve puberte ile ilişkili hormonların (FSH, LH, Total Testesteron, Serum Estradiol, DHEA-S) kan düzeyi belirlenmiştir.

Bulgular: ATOM oluşumunda tespit edilen risk faktörleri olarak; otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroidi) (OR=3.6; %95 GA:1.1-12.2; p=0.035), eşlik eden panik bozukluk öyküsü (OR=10.9; %95 GA:1.9-62.6; p=0.007), postpartum depresyon (OR=5.5; %95 GA:1.6-18.5; p=0.005) ve otoimmün tiroid hastalığı (OR=3.6; %95 GA:1.1-11.1; p=0.022) olması tespit edilmiştir. ATOM grubunda cinsel (p=0.001) ve fiziksel istismar (p=0.049) puanlarının ve genel toplam travma puanlarında (p=0.011) anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Pubik kıllanma başlangıç yaşı incelendiğinde ATOM grubundaki hastalarında pubik kıllanmanın daha erken yaşta başladığı tespit edilmiştir (p=0.001). Ayrıca gonadal steroid düzeylerinde, ATOM grubu Unipolar Depresyon grubu ile cinsiyete göre karşılaştırıldığında kız cinsiyet grubunda total testostosterone (p=0.020) ve DHEA-S (p=0.035) düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken, erkek grubunda ise sadece DHEA-S (p=0.029) düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Sonuç: Anti-TPO antikorlarının ve puberte ile ilişkili hormonlardaki saptanan dengesizliklerin ATOM fenotipinin oluşumu ile ilişkilidir. Otoimmün tiroid hastalığı ve puberte değerlendirmesinin özellikle riskli gruplarda antidepresan tedavisi öncesinde yapılmasını içeren, farklı sosyodemografik özelliklere sahip örneklemelerde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: antidepresan; bipolar bozukluk; hipotalamo-pitüiter-tiroid eksen; hipotalamo-pitüiter-gonadal eksen; puberte; otoimmün tiroid hastalığı

ABSTRACT

Investigation of Risk Factors Contributing to Mania Development with Antidepressant Treatment in Patients with Early Onset Bipolar Disorder

Dr. Doğukan Koç

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

Objective: Early onset Bipolar disorder (BPD) is associated with a severe disease course and poor prognosis. Although the occurrence of BPD is 60% below the age of 20, the course of the disease is approximately 2 times more severe in children with prepubertal-onset BPD compared to those with postpubertal-onset BPD. Accordingly, it has become important to identify the factors that initiate BPD in the child and adolescent patient group. The most important finding proven among these factors is the history of BPD in the family. In addition, the development of Mania (ATOM) with Antidepressant Treatment is also considered as an important risk factor, and it is seen that antidepressant drug-induced BPB is conceptualized as a symptom of bipolar disorder in DSM 5. The biological factors that lead to the development of ATOM in the pediatric and adolescent patient group have not been investigated before, and in this project, it is aimed to find a biological predictor that causes this situation by evaluating the hypothalamo-pituitary axes.

Method: In this study, patients aged 9-18 years who applied to the Child and Adolescent Psychiatry Outpatient Clinic of Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital and diagnosed with BPD and major depressive disorder were included. The patients were chosen to be divided into 2 groups. These groups are; It was named ATOM and Unipolar Depression, and a total of 60 patients were enrolled. Global Assessment Scale for Children and Childhood Trauma Scale were applied to these cases. The puberty and general developmental stages of the patients included in the study by Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology were performed. Thyroid hormone levels and thyroid

autoantibodies levels were measured to evaluate the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In the evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis including sex steroids, a detailed puberty examination was performed and the blood levels of hormones associated with puberty (FSH, LH, Total Testosterone, Serum Estradiol, DHEA-S) were determined.

Results: As risk factors identified in ATOM formation; autoimmune thyroid disease (OR = 3.6; 95% CI: 1.1-12.2; $p = 0.035$), history of accompanying panic disorder (OR = 10.9; 95% CI: 1.9-62.6; $p = 0.007$), postpartum depression (OR = 5.5 ; 95% CI: 1.6-18.5; $p = 0.005$) and autoimmune thyroid disease (OR = 3.6; 95% CI: 1.1-11.1; $p = 0.022$). It was shown that sexual ($p = 0.001$) and physical abuse ($p = 0.049$) scores were significantly higher in the ATOM group. When the age of onset of pubic hair was examined, it was found that it started at a younger age in patients in the ATOM group ($p = 0.001$). In addition, in gonadal steroid levels, when the ATOM group was compared with the Unipolar Depression group by gender, it was found that total testosterone ($p = 0.020$) and DHEA-S ($p = 0.035$) levels were significantly higher in the female gender group, whereas only DHEA-S ($p = 0.029$) levels were found to be significantly higher in male gender group.

Conclusion: It is thought that anti-TPO antibodies and imbalances in hormones associated with puberty play a role in the formation of the ATOM phenotype. There is a need for randomized controlled studies in samples with different sociodemographic characteristics, including evaluation of autoimmune thyroid disease and puberty before antidepressant treatment, especially in risky groups.

Keywords: antidepressant; bipolar disorder; hypothalamo-pituitary-thyroid axis; hypothalamo-pituitary-gonadal axis; puberty; autoimmune thyroid disease

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1 Giriş

İkiuçlu bozukluk olarak da adlandırılan bipolar bozukluk (BPB) düzensiz şekilde tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisinin de kapsayan karma (mikst) dönemlerle seyreden psikiyatrik bozukluktur [1]. Çocuk ve ergen yaş grubunda sıklığı %3,9 olarak saptanmıştır [2]. Erişkin grubunda sıklığı cinsiyetler arasında eşit dağılmaktadır. Ancak, BPB tip-2 ve erken başlangıçlı BPB 'da; kadın>erkek oranları (sırasıyla ; %3,3 vs %2,6) olarak saptanmıştır [3].

BPB "WHO leading cause of disability" listesinde 6. sırada yer alan ciddi ekonomik yükü olan bir hastalıktır [4]. Hastalığın ortaya çıkması yaklaşık %60 oranında 20 yaşın altındadır [5]. Erken başlangıçlı BPB, ciddi bir hastalık seyri ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şu an için bilinen en iyi ve tek öngördürücü faktör BPB aile öyküsü olmasıdır [6]. Prepubertal başlangıçlı BPB olan çocuklar, puberte sonrası başlangıçlı BPB olanlara göre iyileşme olasılığı yaklaşık 2 kat daha az olduğu uzunlamasına yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [7].

DSM'nin önceki sürümlerinde, antidepresan tedavisi ile ilişkili mani vakalarının bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmaması gerektiğini savunurken, DSM 5' te bipolar bozukluğun bir belirtisi olarak "ilaç kaynaklı bipolar bozukluk" un kavramlaştırdığını görülmektedir. Pediatrik popülasyonda literatürde bildirilen **Antidepresan Tedavisi ile Ortaya çıkan Mani (ATOM)** oranları yaklaşık % 5,8 ila % 7,5 aralığındadır [8]. ATOM için kullanılan farklı tanımlamalar çalışmaların karşılaştırmalarını zorlaştırmaktadır. ATOM'in altta yatan bipolar bozukluğun bir göstergesi olması muhtemel bir görüş birliği olduğu halde, bu vakalarının klinik popülasyonlarındaki sıklığı, ATOM olasılığını arttıran faktörler ve / veya "ATOM için risk profilleri", olguların ve kontrollerin alt popülasyonlarının cinsiyete göre sınıflandırılması durumuna göre farklılık göstermektedir.

Litaratür incelendiğinde, psikiyatrik bozukluğu olan çocuk ve ergenleri tedavi etmek için seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) artan kullanımı önemli

tartışmalara neden olmuştur [9]. Gençlerde antidepresan kullanımı 1987 ile 1996 yılları arasında üç katına çıktığı, reçete oranların ise 1000'de üçten 1000 çocuk ve ergen için 10'a yükseldiği gösterilmiştir [10]. Bazı SSRI'lar, randomize klinik çalışmalarda kontrollü koşullar altında etkinlik göstermiş olsalar da [11], bu ilaçların çoğunun genel klinik ortamlarda etkili olmayabileceğine dair kanıtlar vardır [12]. Reçete yazıp yazmamaya karar verirken antidepresan tedavinin potansiyel faydası, potansiyel maliyet ve risklere karşı tartılması gerektiği birçok yazar tarafından vurgulanmaktadır [13]. Belki de en belirgin endişe, SSRI'ların ergenlerde intihar düşüncesine veya davranışına neden olup olmadığı konusundaki tartışmalardır [14]. Literatürde daha az dikkat çeken bir başka endişe noktası da, SSRI'ların çocuklarda ve ergenlerde mani veya hipomaniye neden olup olmayacağı sorusudur. Mevcut kanıtlar, bunun daha ileri deneysel çalışmaya değer bir konu olduğunu ve önemli klinik endişelerden biri olduğunu göstermektedir [15, 16]. Mani, intihardan daha az şiddetli bir sonuç olmasına rağmen, çok daha yaygın bir yan etki olması ve halk sağlığı yükünün benzer olabileceğini düşündürmektedir.

SSRI'larla tedavinin yetişkinlerde mani veya hipomaniye neden olabileceğini öne süren önemli bir literatür bulunmasına rağmen [17-19], çocuk ve ergenlerde bu fenomen hakkında nispeten daha az şey bilinmektedir. Daha da önemlisi, epidemiyolojik kanıtlar yaş ile antidepresan kaynaklı mani riski arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir [8]. Başka bir deyişle, antidepresan ilaçlarla maniyi indüklenme riski, özellikle 14 yaş ve altındaki çocuklar ve adölesanlar için yüksek olabilir [20]. Bipolar bozukluk için ilk tedavi başlangıcında erken başlangıcın, antidepresan kaynaklı hızlı döngülülüğe karşı yatkınlığın bir göstergesi olarak da bildirilmiştir [21].

Antidepresan kaynaklı mani, erişkinlerde iyi bilinen bir klinik fenomendir [17]. Literatür incelendiğinde, yapılan bir meta-analizde, unipolar depresyonu olan bireylerin yaklaşık % 3.7'sinin bir SSRI'ye maruz kaldıktan sonra maniyeye geçiş yaşayabileceğini [22], bipolar bozukluğu olan bireylerin de % 24-44'ünün bir SSRI alırken maniyeye geçiş yaşayabileceğini göstermektedir [23]. Daha da önemlisi, bipolar bozukluğu olan yetişkinler (ve çocuklar) tipik olarak manik / hipomanik döneme göre

depresif dönemde zamanın daha büyük bir yüzdesini geçirirler, bu da depresyon tedavisinin bipolar bozukluğun psikofarmakolojik yönetiminin en önemli yönü olabileceğini düşündürmektedir [24, 25].

Tiroid fonksiyon bozuklukları ile nöropsikiyatrik bulgular arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir [26, 27]. BPB'daki nöropsikiyatrik belirtileri açıklamada hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) ekseninin rol oynayabileceği uzun zamandır çalışılmaktadır [28]. Aynı zamanda yakın zamanda ortaya çıkan kanıtlar, immün-inflamatuar yolların aktivasyonu ile bipolar bozukluk da dahil olmak üzere psikiyatrik sendromlar arasındaki etyopatogenetik ilişkinin önemine işaret etmektedir [29, 30]. Genel popülasyona oranla bipolar bozukluğu olan hastalarda yüksek oranda otoimmün tiroid disfonksiyonu saptanmıştır [31]. Birçok çalışma, tiroid hormon düzeyi anormallikleri bulunmayan durumlarda bile anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) dahil olmak üzere dolaşımdaki tiroid oto-antikorlarının varlığı ile affektif bozukluklar arasında muhtemel bir ilişki olduğunu göstermektedir [32]. Bipolar bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarının, psikiyatrik bozuklukları geliştirmesine yatkın olduklarından bağımsız olarak, tiroid otoimmünitesini geliştirme yönünden daha yatkın oldukları bulunmuştur [33]. Böylelikle otoimmün tiroid değişiklikleri bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiş olup bunların rolünün ne olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır.

Hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen (HPG eksen), üreme ve bağışıklık sistemleri gibi bir dizi vücut sisteminin geliştirilmesi ve düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu eksenindeki dalgalanmalar, her bir bezin ürettiği hormonlarda değişikliklere neden olur ve vücut üzerinde çeşitli lokal ve sistemik etkilere sahiptir. Erken başlangıçlı BPB' un gelişimsel modelinde, ilk (hipo)manik / depresif atak riskini artıran pubertal hormonal değişiklikleri hipotezi ortaya atılmıştır. Ergenlik döneminde ortaya çıkan dramatik sex steroidlerinin artışı, ilk atak başlangıç yaşını belirleyici olabileceği düşünülmüştür [3, 34]. Cinsiyete özgü endokrin değişiklikler, 8 ile 17 yaş arasında ortaya çıkan bu geçiş fazı için anahtar belirleyicidir [35]. Yapılan çalışmalarda, BPB'da değişen androjen (örn., testosteron veya dehidroepiandrosteron) seviyelerinin varlığı gösterilmiştir. Testosteron, manik atak sayısı ve özkıyım girişimi ile pozitif korelasyon

gösterdiği ayrıca BPB'da dehidroepiandrosteron düzeyleri de yüksek olarak bulunmuştur [36, 37].

ATOM olasılığını arttıran faktörlerin tespiti çocuk ve ergen grubu hastalarda erken tanı ve tedavi seçimi açısından gittikçe önem kazanmaktadır. Erişkin BPB grubunda otoimmün tiroid hastalığı olanların ATOM gelişme riski değerlendirilmiş ancak çocuk ve ergen yaş grubunda araştırılmamıştır [38]. Bu çalışmada, HPT ve HPG eksenlerin çocuk ve ergen yaş grubunda ATOM gelişimi ile olan ilişkisi ilk kez değerlendirilmiştir. Ayrıca, önceki tedavileri sırasında antidepresan kullanılan ve sonrasında manik atak gelişen ve BPB tanısı alan çocuk ve ergenlerin erken tanısı ve tedavisindeki risk faktörleri Unipolar Depresyon olgu grubu ile karşılaştırılarak araştırılmıştır.

1.2 Amaç

DSM-5'in yayınlanmasını takiben ATOM gelişimindeki etyolojiye yönelik boşluklar ve bu konuya olan ilgi artışı göz önüne alındığında, bu çalışmanın amacı; erken başlangıçlı BPB tanısı olan hastalardaki ATOM gelişim öyküsüne katkıda bulunabilecek hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) eksenine dahil olan tiroid oto-antikorları, sex steroidlerinin dahil olduğu hipotalamik-pitüiter-gonadal (HPG) eksenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır [33, 38]. Ayrıca, ATOM gelişim öyküsüne katkıda bulunabilecek aile öyküsü, cinsiyet, madde kullanım öyküsü, suisid öyküsü ve psikiyatrik komorbidite öyküsü gibi faktörlerin de araştırılması planlanmıştır.

Bu doğrultuda araştırmanın hipotezleri;

1. Bozulmuş HPT eksenine erken başlangıçlı BPB'a sahip olan hastalarda ATOM için bir risk faktörüdür.
2. Otoimmün tiroid hastalığı (serum anti-TPO ve serum anti-TG pozitifliği) erken başlangıçlı BPB'a sahip olan hastalarda ATOM için bir risk faktörüdür.

3. Erken puberte (HPG eksenin erken olgunlaşmasının göstergesi serum FSH, serum LH, serum Total Testesteron, serum Estradiol, serum DHEA-S düzeyi yüksekliği) erken başlangıçlı BPB'a sahip olan hastalarda ATOM için bir risk faktörüdür.
4. Ailede bipolar öyküsü, önceden tekrarlayan depresyon öyküsü, cinsiyet, suisid girişimi, madde kullanım bozukluğu ve tüm eştanılı bozuklukların eşlik etmesi erken başlangıçlı bipolar bozukluğa sahip olan hastalarda ATOM için bir risk faktörüdür.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bipolar Bozukluğun Tanımı ve Epidemiyolojisi

BPB, mani veya hipomani ve depresyonun bifazik duygudurum atakları ile karakterize edilen ve enerji seviyeleri ve davranışlarında tekrarlayan değişiklik epizodlarına eşlik eden çeşitli duygu, enerji ve düşünce bozukluklarını içerir [1, 39]. BPB geleneksel olarak ya psikoz spektrumunun bir parçası olarak (özellikle klasik manik-depresif psikoz kavramına karşılık gelen spektrumun en şiddetli ucunun bir parçası olarak) veya potansiyel olarak bir duygudurum bozukluğu (afektif bir bozukluk) olarak sınıflandırılmıştır [39]. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskısında (DSM - 5) 'Bipolar Bozukluk ve İlgili Bozukluklar' için bir kategori oluşturdu; bu nedenle, BPB psikotik bozukluklar ya da afektif bozukluklar altında sınıflandırılmaz [40]. DSM-5'te, BPB-I, BPB-II, siklotimi ve yukarıda belirtilen alt tiplere uymayan atipik formların artık kategorileri olarak alt sınıflara ayrılır [40]. Bu alt sınıflandırma manik (veya hipomanik) ve depresif atakların şiddetine ve süresine bağlıdır. Manik ataklar sırasında hiperaktivite, artan benlik saygısı, grandiyözite, azalmış uyku ihtiyacı, riskli davranış ve psikotik belirtiler yaygındır, oysa depresif ataklar sırasında azalmış enerji, üzüntü, sosyal geri çekilme, hipersomnia ve düşük benlik saygısı kardinal özelliklerdir. Psikotik bulgular, depresif ataklar sırasında da ortaya çıkabilir, ancak mani sırasında daha sık görülür. Hipomani daha hafif ve daha kısa bir mani şeklidir ve hipomani olan bireylerin nispeten sağlam bir yargısı vardır. Genellikle, akut duygudurum değişiklikleri bölümleri her iki kutuptaki semptomları (yani miks semptomlar) içerebilir. BPB olan hastalarda, tam remisyon elde edebilir ve hastalığın gizli olduğu varsayılan semptomların en uygun tedavi ile semptomsuz dönemleri olabilir. Bununla birlikte, birçok durumda, rezidüel ve eşik altı semptomlar yaygın bir şekilde devam eder ve özellikle ikinci, üçüncü ve sonraki ataklardan sonra fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak oldukça zordur. Tedavi, manik (veya hipomanik) ve depresif ataklardaki akut fazlar için farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavileri ve atak tekrarını önlemek için uzun süreli müdahaleleri içerir.

BPB küresel popülasyonun %1'den fazlasını etkiler [41]. Tahmini ömür boyu yaygınlık BPB I için % 0.6, BPB II için % 0.4, bipolar bozuklukların eşik dışı belirtileri için % 1.4 ve bipolar bozuklukluğun daha geniş bipolar spektrumu için % 2.4'tür [41]. BPB'un başlangıcı etnik köken, milliyet ve sosyoekonomik durumdan bağımsızdır. BPB I prevalansı erkeklerde ve kadınlarda benzerdir, ancak BPB II kadınlarda daha yaygındır [42]. BPB'un ortalama başlangıç zamanı 20 yaştır [39]. Erken başlangıç yaşı, daha fazla komorbidite ve depresyon ile başlayan başlangıç ile ilişkilendirilmiştir. Tanı ve tedavi genellikle genç erişkinlikte başlar. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda değişken veriler bildirilmesine rağmen, semptomların başlangıcından itibaren 5 yıllık bir tanı gecikmesi gösterilmiştir [43]. Ek olarak, komorbiditesi olan ve depresif başlangıç polaritesi olan hastalarda tanı süresi daha uzundur. Ayrıca, tedavi edilmeden geçen hastalık süresi (yani, ilk atak ile yeterli tedavi arasındaki süre) prognozu etkiler ve bu süresinin uzaması, artan sayıda intihar girişimi ve daha uzun hastalık süresi ile ilişkilendirilmiştir [44].

Küresel hastalık yükünün tahminleri, ilk 20 özürlülük nedeninin 5'inin zihinsel hastalıklardan kaynaklandığını göstermiştir. Bipolar bozukluklar, depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve distimi sonrası küresel hastalık yükünün 17. önde gelen nedenidir [45]. Gerçekten de, yaşam boyu ve tekrarlayan bir hastalık olarak, BPB sıklıkla fonksiyonel bozukluğa ve düşük yaşam kalitesine yol açar [46]. Bu yük aile üyelerine kadar uzanır, bakıcı yükü ve depresyon yaygındır [47]. Ek olarak, BPB ekonomik olarak aktif nüfusu etkilediğinden, doğrudan sağlık bakımı maliyetleri ve engellilik maliyetleri açısından topluma yüksek maliyetler ortaya çıkmaktadır [48]. BPB yaşa özgü gelişimsel, eğitimsel ve mesleki kilometre taşlarına ulaşmayı bozduğundan, bu etki muhtemelen genç bireylerde en yüksektir [49].

2.2 Bipolar Bozukluğun Nörobiyolojisi

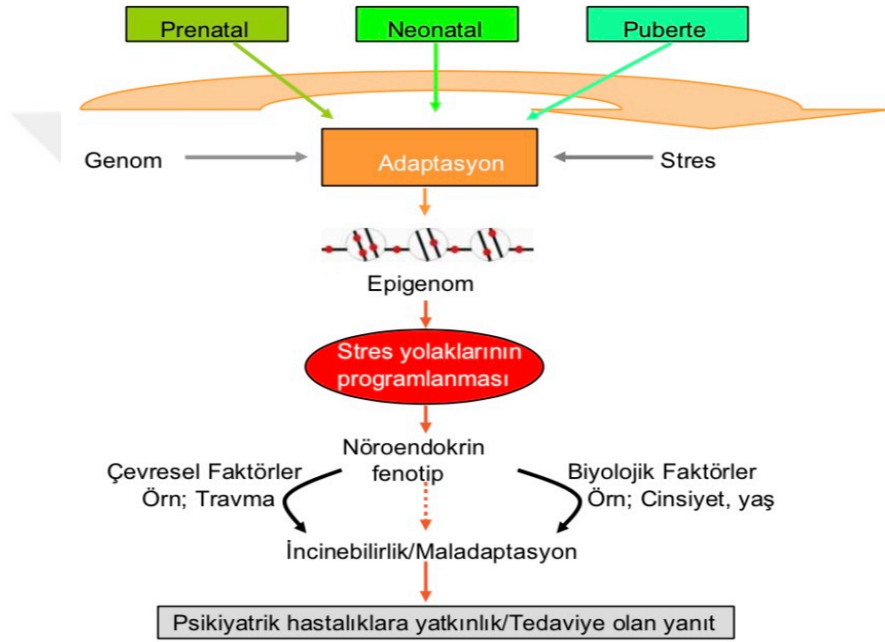
2.2.1 Genetik ve Çevresel Risk Faktörleri

BPB, çok faktörlü genezi olan genetik olarak karmaşık bir bozukluktur: patogeneze hem yaygın hem de nadir varyantlar gibi genetik faktörler ve çevresel faktörler katkıda bulunur (Şekil 1) [50]. BPB'un kalıtımının, psikiyatrik bozukluklar içinde en yüksek oranlardan biri olan % 85'e kadar olduğu tahmin edilmektedir, ancak çok faktörlü bir gen-çevre etkileşimi modelinin bu bozukluğa en uygun olduğuna da inanılmaktadır [39]. Öncül yolak analizleri, kalsiyum sinyal iletimi, glutamaterjik sistem, hormon regülasyonu, microRNA'lar ve histon ve bağışıklık yollarını içeren önemli ipuçları içermektedir, ancak bu veriler başlangıç niteliğindedir [50-52].

BPB üzerine 20 yıldır süren yoğun genetik araştırma, etiyoloji ve bozuklukların şizofreni veya majör depresif bozukluk gibi diğer ruhsal bozukluklarla nasıl örtüştüğünü saptamaya odaklanmıştır [53]. Şu anda, BPB ilişkili genetik varyantlar, bireysel riski, bozukluğun seyrini veya ilaca olan yanıtının etkilerini tahmin etmek için kullanımından uzaktır [54].

BPB yüksek genetik kalıtıma sahip olmasına rağmen, hastalığın başlangıcını ve seyrini değiştirebilen çevresel faktörler de dikkate alınmalıdır. Genel olarak, BPB' da çevresel faktörlerin rolü hakkındaki literatür sınırlıdır. Ancak çeşitli çevresel faktörler tanımlanmıştır. Örneğin, sezaryen doğum, maternal influenza enfeksiyonu, hamilelik sırasında maternal sigara içimi ve baba yaşının ileri olması gibi perinatal risk faktörleri BPB riskini artırmaktadır [55-57]. Yaşam olayları, özellikle çocukluk çağı travmaları, BPB' u seyrinin yordayıcıları olarak tanımlanmışlardır [58, 59]. Madde kötüye kullanımı da aynı role sahiptir. Gerçekten de, ergenlik döneminde esrar veya diğer maddelerin tüketimi, BPB' ın erken başlamasına ve daha şiddetli bir seyir izlemesine yol açabilir [60]. Ek olarak, BPB' u olan hastaların çoğu depresif bir atak ile başvurdıklarından, hipomanik veya manik atakları indükleyebilen antidepresanlarla tedavi olma olasılıkları yüksektir [61]. Böylece, antidepresanların kullanımı BPB' un "maskesini" kaldırabilir. BPB' da duygudurum değişiklikleri ile ilişkili diğer farmakoterapiler; kortikosteroidler, androjenler, elektrokonvülsif tedavi (ECT), izoniazid ve klorokindir [39]. BPB riski ile ilişkili tıbbi durumlar ise multipl skleroz, inme, sistemik lupus eritematozus ve endokrin

bozukluklardır (Cushing sendromu ve Addison hastalığı gibi) [39]. Eşik altı hipotiroidizmin hızlı döngü BPB ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [62]. Buna ek olarak, mevsim, özellikle kıştan ilkbahara ve yazdan sonbahara geçiş ve ışığa maruziyetin artması da duygudurum ataklarının tetikleyicileri olarak tanımlanmıştır [63, 64].



Şekil 1: Stres sisteminin uzun vadeli programlanması kritik gelişimsel zaman pencereleri sırasında gerçekleşir. Erken yaşamdaki çevre, temel genlerin ekspresyon seviyelerini epigenetik işaretleme ile kalıcı olarak değiştirebilir, böylece davranış, nöroendokrin ve strese karşı duyarlılıkta sonraki yaşam boyunca etkisi devam eder [65].

BPB'un patogenezi ve patofizyolojisi ile ilgili kanıtlar, moleküler teknolojilerdeki ilerlemelerle birlikte hızla artmıştır. Tarihsel olarak, duygudurum bozukluklarının, serotonerjik (5-HT), noradrenerjik ve özellikle de dopaminerjik yollar dahil olmak üzere monoamin nörotransmitter sistemlerindeki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir [1, 39]. Ancak, bu sistemlerde tekil bir işlev bozukluğu tespit edilmemiştir. Değişen endokrin fonksiyonları, kan ve idrardaki hormon seviyelerinin analizi ve nöroendokrin sistemlerin, özellikle HPT eksenini ve HPA eksenini değerlendirilmesi dahil olmak üzere duygudurum bozukluklarında yaygın olarak araştırılmıştır. Dekametazon supresyon testinde kortizolün erken rebound oluşturması genellikle afektif hastalıkta bildirilmiştir [39, 66].

Son dönemde BPB üzerine yapılan çalışmalarda, prefrontal korteks, hipokampus, amigdala ve limbik sistemin diğer bölgeleri gibi beyin bölgelerinde sinaptik ve nöral plastisitenin modülasyonuna daha fazla odaklanılmaktadır [67, 68]. Gerçekten de, BPB olan hastalardan ölüm sonrası alınan beyin dokusundaki prefrontal kortekste dendritik omurga kaybı bildirilmiştir [69]. Nöronal ara bağlantıyı etkileyen hücresel ve moleküler değişiklikler mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi, nöroenflamasyon, oksidasyon, apoptoz ve epigenetik değişiklikler dahil olmak üzere BPB da incelenmektedir [29]. Bununla birlikte, bu araştırma alanı henüz erken aşamalarında olduğundan, bu yollardaki işlev bozukluklarının BPB'un gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu nörobiyolojik araştırma alanları, ilk olarak Kraepelin tarafından tarif edilen ve son zamanlarda nöroprogresyon kavramı tarafından kapsanan BPB'un ilerleyici seyri ile uyumludur [70].

Her bir duygudurum epizodunun tekrarından sonra ataklar arası aralığın kısalması ve belirli bir hasta grubunda nöroprogresyonla tedaviye yanıt olasılığının azalması, beyindeki nörobiyolojik hasar süreçlerinden kaynaklanır [71]. Nöroprogresyonu açıklamak için çeşitli hipotezler önerilmiştir. Örneğin, "kindling" (tutuşma) hipotezinde, beyin plastisitesindeki değişikliklerin strese yönelik kademeli bir duyarlılığa yol açtığını ve bu duyarlılığın ataklara karşı yatkınlığı arttırdığı öne sürülmüştür [72]. Ayrıca, allostatik hipotezinde, bir atak sırasında olduğu gibi tekrarlanan nörobiyolojik stresin, allostatik yükü arttırdığı, daha sonraki atakların riskini artırarak

ilerleyici hastalığı hızlandırdığını önermektedir [73]. Nöroprogresyon, BPB'ın seyri sırasında klinik ve nörobilişsel bozulmaya paralel olarak meydana gelen beynin patolojik 'yeniden bağlanmasını' kapsar. İnflamatuar sitokinler, kortikosteroidler, nörotrofinler, mitokondriyal enerji üretimi, oksidatif stres ve nörojenezdeki değişikliklerin neden olduğu artmış nörodejenerasyon, nöronal apoptoz, nörotoksik duyarlılık ve değişen nöroplastisite dahil olmak üzere çeşitli değişiklikler nöroprogresyonda rol oynamaktadır [29, 70].

BPB'da beyin görüntüleme değişiklikleri de ilerleyicidir ve sol pars opercularis, sol fusiform girus, sol rostral orta frontal korteks ve hipokampusta gri madde kaybını içerir [74, 75]. Evreleme modelleri, şu anda klinik uygulamada kullanılmamasına rağmen, relaps sayısına ve fonksiyonel bozukluğa dayanan nöroprogresyon modeline göre önerilmiştir [76, 77].

2.3 Sınıflandırma

2.3.1 Bipolar Bozukluk I

BPB I, mani atakları ile karakterizedir [40]. Bipolar I bozukluk tanısı sadece mani öyküsü veya mani varlığı gerektirir; majör depresyon atakları gerekli değildir. Aslında, BPB I olan hastaların yaklaşık % 5'inin sadece manik atak (unipolar mani) yaşadığı tahmin edilmektedir, ancak bu hastaların bir kısmı yaşamın ilerleyen dönemlerinde majör depresyon atakları geliştirebilir ve subklinik depresyonun eşlik edebildiği gösterilmiştir. BPB I olan hastalarda hipomanik semptomlar ortaya çıkabilir ve bu durum hasta için artan instabiliteyi temsil ettiği gösterilmiştir. Bu durum, stabiliteyi artırmak için daha fazla müdahalenin gerekli olduğunu göstergesidir (örneğin, ilaç değişimi) [39]. Psikotik bulgular, BPB I olan bireylerde ortaya çıkabilir ve akut manik atak geçiren hastaların yaklaşık % 75'inde meydana geldiği tahmin edilmektedir [39]. 13 yıllık uzun süreli bir takip çalışmasında, BPB I olan hastaların takip haftalarının % 47.3'ünde semptomatik olduğu; takip haftalarının % 31.9'unda depresif semptomlar, takip haftalarının % 8.9'unda manik veya hipomanik semptomların eşlik ettiği gösterilmiştir. Eşik altı semptomlar ise sendromik ataklardan üç kat daha sık olarak tesbit edilmiştir [78].

2.3.2 Bipolar Bozukluk II

BPB II, en az bir hipomanik epizod ve bir majör depresif epizod ile karakterizedir [39]. Semptomlar madde veya ilaç kullanımı veya diğer psikiyatrik veya tıbbi durumlara bağlı olmamalıdır. Hastalığın seyri genellikle önemli ve sıklıkla uzun süreli depresyon ve periyodik hipomanik semptomlarla karakterizedir. Bu depresyon yükü nedeniyle, genel işlev bozukluğu ve intihar riski, BPB I olanlarla aynıdır [41]. BPB II ayırıcı tanısı genellikle depresif özelliklerin baskın olması nedeni ile karmaşıktır. Yapılan uzunlamasına izlem çalışmalarında, BPB II bireyin yaşamı boyunca devam eden stabil bir tanı olduğunu göstermiştir [79, 80]. BPB II' daki depresif ataklar sırasında psikotik belirtiler ortaya çıkabilir ve hastaların % 50'sine bu durum bildirilmiştir. Yapılan uzunlamasına izlem çalışmalarında, BPB II olan hastalar takip haftalarının % 53.9'unda semptomatik olarak geçirdikleri, hastaların takip haftalarının % 50.3'ünde depresyon ve takip haftalarının % 1.3'ünde ise hipomani semptomları olduğu gösterilmiştir [39]. Eşik altı semptomlar majör depresif semptomlardan ise üç kat daha sık olarak saptanmıştır [81].

2.3.3 Siklotimi

Siklotimi, mizaçtan BPB'ın prodromuna kadar her şeyi tanımlayan tarihsel olarak önemli bir tanıdır. Siklotimi, hipomanik veya depresif atak kriterlerini karşılamayan hem hipomanik hem de depresif belirtilerle > 2 yıldır devam eden duygudurum instabilitesi olarak tanımlanır. Bazı çalışmalar, siklotimi tanısı konan kişilerin $\geq$ % 30'unun BPB, ağırlıklı olarak BPB II geliştirdiğini tahmin etmektedir [82].

2.3.4 Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluklar ve Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluklar

Bu kategoriler, DSM-IV 'teki "Başka Türlü Adlandırılmayan" kategorisinin yerine geçer [39, 40]. Belirtilen "Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" kısa süreli hipomanik ataklar (2-3 gün) ve majör depresif ataklar, yetersiz semptomlu hipomanik ataklar ve majör depresif ataklar, önceden majör depresif atakları olmayan hipomanik ataklar ve kısa süreli siklotimi (<2 yıl) olarak tanımlanmaktadır. Kısa süreli hipomanik ataklar ve majör depresif atakları olan bireyler izlenmelidir. Aksine, "Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" kategorisi, yetersiz kanıt ve bilginin

bulunduğu acil durum ortamlarında olduğu gibi, bireyin davranışı ve öyküsü bipolar ve ilgili bozukluklar kategorisine giren bir öntanı durumunda geçici bir kullanım için tasarlanmıştır [40].

2.3.5 Madde Kaynaklı ve İlaça Bağlı Bipolar Ve İlgili Bozukluklar

Bu kategori, herhangi bir madde, ilaç veya tıbbi durumun neden olduğu duygudurum instabilitesi ve mani gibi bipolar bozukluk belirtilerini içerir. Örneğin; kokainin neden olduğu veya amfetamin kaynaklı bir manik dönem veya manik semptomlara neden olan tıbbi bir durum (hipertiroidizm gibi). Bu tanı grubu ve diğer kategoriler arasındaki fark, nedensel element kaldırıldığında bipolar semptomların tekrarlamamasıdır.

2.3.6 Bipolar ve İlişkili Bozukluk Belirleyicileri

Belirleyiciler, duygudurum epizodundaki semptomlarının doğası veya bozukluğun seyri hakkında bilgi sağlamak için kullanılır. DSM-5'te bipolar ve ilgili bozukluklar kategorisine “bunaltılı sıkıntılı” ve “miks karma özellikli” belirleyicileri eklenmiştir [40]. DSM-IV' ten DSM-5'e geçişte, “hızlı döngülü”, “melankolik özellikler”, “atipik özellikler” ve “psikotik özellikler” gibi diğer belirticiler devam etmiştir. Diğer belirleyiciler ise depresif ve hipomanik veya manik semptomlar için kullanılabilen “peripartum başlangıcı” ve “mevsimsel örüntü gösteren” şeklindedir.

DSM'nin gelecekteki güncellemelerine dahil edileceği düşünülen belirleyiciler arasında baskın polarite (manik veya depresif polarite), bilişsel bozukluk varlığı, bipolar bozuklukların aile öyküsü ve başlangıç yaşı bulunmaktadır [83].

2.4 Tanısal Yaklaşım ve Araçlar

BPB'un tanısında muhtemelen en önemli faktörlerden biri, bireylerin genellikle depresif semptomlarına yönelik çok bilinçli ve duyarlı olmalarına karşın hipomanik veya manik semptomlarını tanımamasıdır [39]. Hastalara sorulacak bir soru, aşırı enerjiye sahip oldukları depresif semptom dönemleri veya aşırı sinirlilik ve yüksek aktivite dönemleri olup olmadığıdır. Çünkü bu soru hastanın depresyon dışındaki semptomları tanımasına yardımcı olabilir. Gerçekten de, depresyon ile başvuran

hastalarda geçmiş veya şimdiki hipomanik veya manik semptomların tanımlanması kritik önem taşımaktadır. Bireylere sadece ruh hali değil, aktivite ve enerji seviyelerindeki değişiklikler hakkında soru sormak da önemlidir, çünkü enerji ve aktivite seviyelerindeki değişiklikler, ruh halindeki değişikliklerden çok BPB'nin bir göstergesi olabilir [84, 85]. Bu doğrultuda, DSM-5' teki bipolar mani tanılarını için aslında artan aktivite veya enerji gereklidir [40]. Hastaya kendi davranışları, enerjileri veya ruh halindeki değişiklikleri etkili bir şekilde gözlemleyemediği veya tanımlayamayabileceği göz önüne alındığında, hastaların öyküsü aile üyelerine de soru sormak çok önemlidir. BPB olan hastalarda yaşam boyu yüksek intihar potansiyeli nedeniyle, hastaların intihar niyeti veya planı açısından taranması da çok önemlidir [86]. Olası yarar sağlayabilecek çeşitli tarama araçları arasında yaşam şeması (mani, hipomani ve depresyon için kullanılabilir), Genç Mani Derecelendirme Ölçeği ve Hipomani / Mani Belirti Kontrol Listesi (HCL-32) bulunur [87-89]. Duygudurum Bozuklukları Anketi ve HCL-32 gibi BPB için tarama araçları sıklıkla kullanılır, ancak özellikle toplum taramasında düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir [90]. Majör depresif ataklar BPB ve majör depresif bozuklukta benzerdir, ancak bipolar bozukluğu olan hastalarda karma özellikler majör depresyonu olanlardan daha yaygındır [91]. Depresyonun değerlendirilmesi için, Hasta Sağlığı Anketi - 9 (PHQ - 9) veya Depresif Semptomatoloji Envanteri (IDS) dahil olmak üzere birçok öz bildirim anketi mevcuttur [92].

Ek olarak, Depresyon için Hamilton Derecelendirme Ölçeği ve IDS'nin klinisyen sürümü de dahil olmak üzere klinisyen tarafından yönlendirilen formlar mevcuttur [93]. Daha önce tartışıldığı gibi, hastalar depresif semptomların manik semptomlardan daha fazla farkında olma eğilimindedir; bu nedenle, mani ve hipomani için subjektif ve objektif formların kullanılması bu semptomları değerlendirmede anahtar rol oynamaktadır.

2.5 Tedavi

BPB, doğru teşhis ve tedavi edildiğinde bile oldukça tekrar etme potansiyeli olan bir rahatsızlıktır. Akut depresif ve (hipo)manik semptomların etkili tedavisi ve nükslerin önlenmesi, çeşitli uluslararası tedavi algoritmaları tarafından düzenlenmiştir [94-96].

Buna göre, BPB olan hastaların tedavisi, relapslar ve sonraki epizodları önlemek için idame tedavisine ek olarak manik veya (hipo)manik atakların akut tedavisini içerir.

Lityum, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından akut mani tedavisi için onaylanan ilk ilaç olup daha sonrasında akut mani tedavisi için üç ilaç (Lityum, karbamazepin ve divalproex), bipolar depresyon tedavisi için üç ve idame tedavisi için altı ilaç daha aynı kurum tarafından onaylanmıştır. Çocuklar ve ergenler için, beş ilaç (Lityum, Aripiprazol, Olanzapin, Ketiapin ve Risperidon) akut mani için FDA tarafından onaylanmıştır. Bu tedavilerin çoğunun onayları DSM-IV tanı ölçütlerini kullanan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır, ancak bazı ilaçlar FDA onayı olmadan da tedavi için kullanılmış veya incelenmiştir. Bununla birlikte, önemli klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar gerçek dünya nüfusu için genelleştirmek mümkün değildir, çünkü komorbiditesi olan çoğu hasta, özellikle madde kullanım bozukluğu olan hastalar bu çalışmaların dışında tutulmuşlardır [97]. BPB'da komorbidite sık görülür ve bu durumlar için uygun tedaviler acil karşılanmayan bir ihtiyacı temsil etmektedir. BPB için mevcut tedavilere rağmen, tedaviye uyum belirsiz olduğunda tedavi etkinliğini kaybeder. Bu nedenle, BPB olan hastaların yönetiminde aderansın artırılması temel taşlardan biridir. Ayrıca, bipolar bozukluğu olan hastalarda tüm ilaçların kısa ve uzun vadeli etkililiğinin ve güvenliğinin dengelenmesi esas olarak öne sürülmektedir [98].

2.6 Antidepresan Tedavisi ile Ortaya çıkan Mani (ATOM)

2.6.1 ATOM Fenomenin Nörobiyolojisi

Depresyondan mani veya hipomaninin zıt durumuna geçiş fenomeni, BPB'ı diğer tüm psikiyatrik bozukluklardan ayırır. Depresif ruh hali, uykusuzluk, paranoid düşünceler, anksiyete ve iştah değişikliği gibi belirtiler birçok psikiyatrik bozuklukta yaşanmakla birlikte, depresyondan mani veya hipomani durumuna geçme süreci BPB'nin benzersiz ve temel bir özelliğidir (Şekil 2) [99]. Tarihsel olarak, duygudurum polaritesindeki ani değişiklikler psikofarmakolojik dönemin başlangıcından çok önce tanımlanmıştır. Depresif bir ataktan sonra gözlenen manik özellikler yaygın olarak “melankolik reaktif hipertimi” olarak tanımlanırken, depresyona dönüşen mani ise “reaktif depresyon” olarak adlandırılmaktaydı [100]. 1920-1959 yılları arasında

hastaneye yatırılan hastalardan elde edilen retrospektif veriler, depresyondan hipomaniye spontan geçiş için % 29 oranında olduğunu göstermiştir [101]. Bununla birlikte, modern psikiyatride, “manik kayma” terimi, sadece BPB’nin temel bir özelliği olarak duygudurum polaritesindeki geçiş değil, aynı zamanda depresyondan mani/hipomaniye geçişte tedaviden kaynaklanan polarite (ATOM) anlamına da gelir. ATOM’un nörobiyolojisini ele alan modern çalışmaların eksikliğinin olası bir nedeni, şu anda, BPB hastaların çoğunun birden fazla ilaç içeren karmaşık tedavi rejimlerine sahip olmasıdır. ATOM konusu önemli tartışmaların merkezi olmaya devam etmektedir. Depresif ataklar sırasında antidepresanların kullanımıyla ilişkili potansiyel yarar veya zarar konusunda gerçek bir belirsizlik vardır. BPB’nin depresif fazı önemli morbidite ve artmış intihar riski ile ilişkili olduğundan, bu durumun etkin tedavi edilememesi önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. ATOM fenomeninin önemine rağmen, sürecin altında yatan kesin mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Ayrıca, geçiş sürecinin nörobiyolojisi ve uzun vadeli klinik sonuçları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Depresyondan mani/hipomaniye geçiş hastalık boyunca kendiliğinden ortaya çıkabilir, ancak stres, uyku yoksunluğu veya elektrokonvülsif tedavi (ECT) ve bazı antidepresanlar gibi bipolar depresyon için standart olan tedavilerle de ortaya çıkabilir [102, 103].

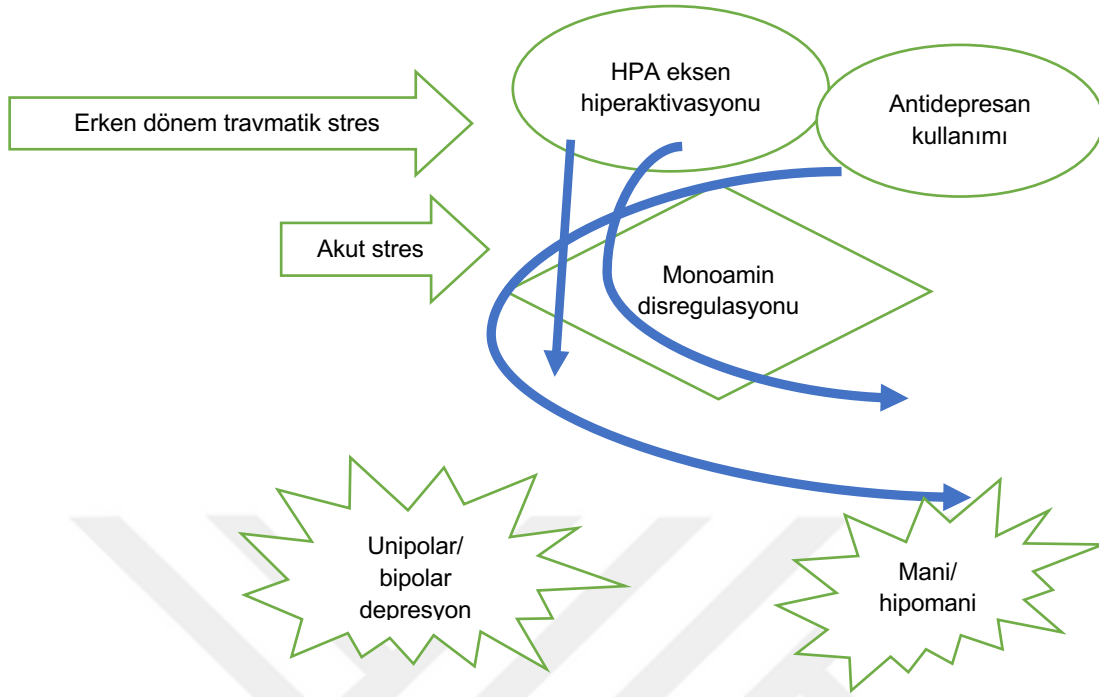
BPB spektrumu boyunca, tanı almış bireylerin ATOM fenomeni gösterme sıklığında geniş bireysel bir değişkenlik vardır. Klinik olarak, bu bilgi oldukça önemli olabilir, çünkü ATOM fenomenine sahip olmak birçok klinik sonuçla ilişkilidir. Örneğin, kanıtlar, ATOM fenomenine sahip olmayanlara kıyasla, ATOM grubunun psikiyatrik bozukluklar için daha yüksek bir genetik yüke sahip olduklarını, yaşamları boyunca daha fazla zaman hasta kaldıkları, önemli ölçüde daha fazla komorbidite yaşadıklarını ve madde bağımlılığı geliştirme veya intihar etme riski daha yüksek olduğunu göstermektedir [104-106]. ATOM’un, hızlı döngülülük de dahil olmak üzere kötüleşen klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [21, 72]. Bireylerin sadece belirli tetikleyicilere (örn. Antidepresanlar, glukokortikoidler, uyku yoksunluğu) maruz kaldıklarında kayma yaşayıp yaşamadıkları, ATOM grubunun, tetiklediği bilinen herhangi bir tedaviye yanıt olarak genel bir geçiş eğiliminin olup olmadığı veya bazı

kişilerin genetik olarak daha olası olup olmadığı da bilinmemektedir. Bu eşsiz süreci anlamak, BPB'nin patofizyolojisini anlamamız için çok önemlidir.

2.6.2 ATOM'un Klinik Belirleyicileri ve Önemi

Çok az çalışma BPB'deki ATOM sürecinin klinik özelliklerini veya prognostik önemini karakterize etmeye çalışmıştır. Yapılan bir uzunlamasına izlem çalışmasında, ATOM grubunun daha fazla sayıda hastaneye yatışa sahip oldukları ve indeks duygudurum epizodunun daha uzun sürdüğü gösterilmiştir [106]. Bu çalışmada, depresyondan mani/hipomaniye geçişin daha kötü prognozla ve sonraki dönemlerde de mani/hipomaniden depresyona geçişte daha fazla risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

ATOM'un potansiyel prediktörleri olarak; cinsiyet, yaş, önceki mani ataklarının sayısı, önceki ATOM öyküsü ve başlangıç epizodunun polaritesi dahil olmak üzere çeşitli klinik değişkenler araştırılmıştır. ATOM ile hızlı döngülülük de ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, cinsiyet, aile öyküsü, başlangıç yaşı ve madde kötüye kullanımının ATOM'u öngörebileceği gösterilememiştir [19, 23, 107].



Şekil 2: Bipolar bozuklukların duyarlılık modelinde, HPA eksenini hiperaktivasyonuna ve monoamin fonksiyon bozukluğuna ek olarak, antidepresan kullanımı monoamin aşırı aktivitesi ile mani/hipomaniyi indükler [99].

2.6.3 Hormonal sistem değişiklikleri ve ATOM

1950'lerin başından beri, HPA eksenini ile ilgili ekzojen hormonlarının uygulanmasının, önceden psikiyatrik bozukluğu olmayan bazı hastalarda psikiyatrik semptomlar ürettiği bildirilmektedir. Özellikle, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizon duygudurumda yükselme ile ilişkilendirilmiştir [108, 109].

Bu psikiyatrik semptomlar, daha yüksek doz hormon alan hastalarda (> 80 mg / gün) ortaya çıkan manik semptomlardan sorumlu olabileceği düşünülmüştür [110]. Son çalışmalar ayrıca kortikosteroid uygulaması ile psikiyatrik semptomlar arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Örneğin, glukokortikoidlerin multipl skleroz, oftalmolojik hastalıklar, astım ve sağlıklı gönüllülerde duygudurumda elavasyon yaptığı gösterilmiştir [111, 112]. Ayrıca, BPB benzeri semptomların daha yüksek oranda

saptanan olguların genellikle aile psikiyatrik bozukluk öyküsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [113].

BPB olan hastaların, steroid aldıktan sonra hipomanik/manik semptomlar geliştirmeye özellikle duyarlı olduğu gösterilmiştir. Psikiyatrik konsültasyon için sevk edilen hastalardan elde edilen psikiyatrik klinik tabloları gözden geçiren yeni bir çalışmada, kortikosteroid (prednizon, betametazon, metilprednizolon) kullanılarak belirtileri ortaya çıkan BPB'li olguların % 77'sinde hızla manik/hipomanik semptom geliştiği gösterilmiştir [114].

BPB hastalarında hızlı döngülü veya ultra hızlı döngülü özellikler gösterenlerle yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, HPA eksen hiperaktivitesinin bu hastaların çoğunda mani'den depresyona geçiş için kritik olduğunu göstermektedir; bununla birlikte, HPA ekseninin depresyondan maniye geçişteki rolü halen tartışmalıdır [115].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Dizaynı ve Örneklem

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş ve BPB tanısı ve majör depresif bozukluk tanısı almış 9-18 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 2 gruba ayrılacak şekilde seçilmiştir. Bu gruplar; ATOM, ve Unipolar Depresyon olarak adlandırılmıştır. Çalışmaya ATOM için 29 ve Unipolar depresyon kontrol grubu için 31 hasta olarak toplamda 60 hasta alınmıştır.

Bu çalışma için dahil edilme kriterleri, hastaların: (i) 9-18 yaş arasında olması; (ii) BPB-1, BPB-2 ve BPB-Tanımlanmamış ve ilişkili bozukluklar için DSM-5 ölçütlerini karşılaması ve şu an ötimik fazda olması; (iii) son 1 yıl içinde ATOM + olguları ve Unipolar Depresyon olarak sınıflandırılabilir olmasıdır.

Antidepresan tedavisi ile ortaya çıkan mani (ATOM +) olguları için:

(i) Majör depresif epizod dönemi içinde bir antidepresan tedavi başladıktan sonraki 90 gün içinde (hipo)maninin oluşması ve ATOM sürecinde DSM-5 kriterlerine uyması; ve (ii) antidepresanın bir monoterapi olarak reçete edildiği veya bir duygudurum düzenleyici ve/veya antipsikotik ilaç ile birlikte verildiği durumlar olarak tanımlanmıştır.

Unipolar Depresyon kontrolleri için:

(i) BPB için DSM-5 ölçütlerini karşılamaması; (ii) bilinen bir duygudurum düzenleyicinin olmaksızın antidepresan tarafından tedavi edilen en az bir tane majör depresif epizod yaşamaması; ve (iii) Antidepresan monoterapisini takip eden 90 gün içinde (hipo) maninin belirtileri ile ilgili herhangi bir kanıt gösterilememesi olarak tanımlanmıştır.

Araştırma dışı bırakma kriterleri:

- Hipopituitarizm, primer gonadal yetmezlik, kraniofarengioma tanılarının olması
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit, glomerülonefrit, multiple skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, vaskülit, inflamatuvar spondiloartropati, psöriazis, liken planus, pemfigus tanısının bulunması
- Aktif kanser tanısı olması
- Sistemik ve topikal steroid, immünomodülatör, anti-koagülan ve anti-agregan ilaç kullanımının bulunması,
- Çalışmaya uyumu bozacak derecede görme ve işitme engelinin bulunması,
- Herhangi bir kronik tıbbi ya da nörolojik hastalığa sahip olmak
- Yaygın gelişimsel bozukluklar
- Okur-yazar olmamak ve yazılı onam vermesine engel teşkil edecek bilişsel bozukluğu olmak

Araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan katılımcılara araştırma ile ilgili bilgilendirme yapıp, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm çocuk, ergen ve ailelerine yarı yapılandırılmış bir görüşme olan Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) uygulanmıştır. Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği ile genel işlevsellik düzeyi değerlendirilmiştir.

Ayrıca, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı tarafından çalışmaya dahil edilen hastaların puberte ve genel gelişim evrelemesi yapılmıştır.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1 Aydınlatılmış Gönüllü ve Ebeveyn Bilgilendirme ve Onam Formu

Bu formda gönüllülere çalışma ve çalışmada uygulanacak yöntemler hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Gönüllüler ve ebeveynleri çalışma ile ilgili bu bilgileri öğrendikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri durumunda doldurulan ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

3.2.2 Sosyodemografik Veri Kayıt Formu

Bu form katılımcıların sosyodemografik özellikleri hakkında bilgi toplama amacıyla literatür temel alınarak, araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Araştırmacı tarafından hazırlanan veri formunda katılımcıya ilişkin; doğum tarihi, cinsiyet, öğrenim durumu, hastalık başlangıç yaşı, indeks epizodu, epizod sayısı ve özellikleri, aile BPB öyküsü, madde kullanımı, medikasyon öyküsü, tıbbi özgeçmiş ve suisid düşüncesi /girişimleri sorgulaması yer almaktadır.

3.2.3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Olgu Kayıt Formu

Bu form katılımcıların Çocuk Endokrinolojisi Uzman Doktoru tarafından puberte evrelemesi ve genel gelişim değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Ek olarak istenen kan tetkiklerinin sonuçları kaydedilmiştir.

3.2.4 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli–DSM–5 (ÇDŞG–ŞY–DSM–5–T) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (6-18 Years) - Present and Lifetime Version, K-SADS-PL-DSM-5 November 2016]

Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere çok sayıda yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunmaktadır. Bu görüşme ölçekleri arasında ÇDŞG-ŞY oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. ÇDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerin DSM-5 (APA 2013) tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (2016) tarafından DSM-5'e uygun olarak geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. DSM-5, 2013 yılında yayınlandıktan sonra Kaufman ve arkadaşları tarafından ÇDŞG-ŞY-PL' den uyarlanmıştır [116]. Form, sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı ilk bölüm, şimdi ve geçmiş psikiyatrik belirtilerin sorgulandığı ikinci bölüm ve çocuğun değerlendirme yapıldığı andaki genel işlevinin değerlendirildiği üçüncü bölümden oluşmaktadır. Görüşmede duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, dışa atım bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları, yeme bozuklukları ve tik bozukluklarını değerlendirilebilmektedir. ÇDŞG-ŞY'nin Türkçe çevirisi ve geçerlik ve güvenirlik çalışması Ünal ve ark (2019) tarafından yapılmıştır [117].

3.2.5 Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ) (CGAS: Children's Global Assessment Scale)

DSM-IV'ün beş eksenli tanılama sistemi temel alınarak işlevselliğin genel olarak değerlendirmesini yapar. Tedavi çalışmalarında yaygın olarak kullanılır. Tedavinin etkinliğine duyarlı bir ölçektir. ÇGDÖ, erişkinler için hazırlanan ve psikiyatrik bozukluğun şiddetini ölçmeye yarayan İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ve Sağlık-Hastalık Ölçeklerinin çocuk ve ergenlere uyarlanmış halidir [118]. ÇGDÖ, sağlık ve hastalık arasındaki düzlemde, çocuk ya da ergenin işlevselliğini en ağır şekilde bozan durumu göz önüne alarak klinisyenin yaptığı tahmini ölçmeyi içerir. 1'den 100'e kadir puanlanır ve en sağlıksızdan en sağlıklıya doğru giden 10 bölüm içinde incelenir. Her bölüm içinde belirtilen örnek durumlara uygunluğuna göre belirlenen bölüm aralığında bir puan verilir.

3.2.6 Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ)

Bernstein tarafından 1994 yılında 70 madde olarak geliştirilen, çocukluk ve ergenlik dönemindeki örselenme ve ihmal yaşantılarını taramaya yönelik olan bu ölçek, beşli likert tipi bir öz bildirim ölçeğidir [119]. Daha sonra 1995'te 54 maddeye düşürülmüş ve sorular beş alt ölçeğe ayrılmıştır. 1996 yılında Prof. Dr. Vedat Şar tarafından 28 madde olarak Türkçeye uyarlanmıştır [120]. Ölçeğin bu Türkçeye uyarlanmış şeklinde beş alt ölçek vardır. Bu alt ölçeklerde beş madde fiziksel istismarı, beş madde duygusal istismarı, beş madde cinsel istismarı, beş madde fiziksel ihmali ve beş madde duygusal ihmali ölçmektedir; ayrıca üç madde travmayı küçümsemeye yönelik sorulardan oluşmaktadır. Çocukluk ve ergenlikteki örselenme ve ihmal yaşantılarını geriye dönük olarak taramaya yönelik bu ölçekte seçenekler (1) hiçbir zaman, (2) nadiren (3) bazen, (4) sıklıkla ve (5) çok sık olarak verilmiştir. Elde edilecek yüksek puanlar çocukluk çağı travmalarının yaşantı sıklığına işaret eder.

3.3 Laboratuvar Yöntemleri

3.3.1 Kan alımı, saklanması ve analizi

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'ndan bilimsel araştırma amaçlı hizmet alımı yapılmıştır. Katılımcılardan 3'er tüp toplam 17 ml kan alınmış olup, kan örnekleri sabah saatlerinde aç olacak şekilde alınmıştır.

Kan alımı sonrası pıhtılaşmanın tamamlanması için bu tüp oda sıcaklığında 15-30 dk bekletilmiştir. Daha sonra pıhtının çöktürülmesi için soğutmalı santrifüjde 1500 g'de 10 dk çöktürülmüştür. Üstte kalan serum 0,5 ml'lik alikotlar halinde -80 C'de saklanmıştır. Serum örneklerinde ELISA yöntemiyle spesifik kitler kullanılarak kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda;

- Serum anti-TPO
- Serum anti-TG
- Serum fT4
- Serum TSH
- Serum FSH
- Serum LH
- Serum Total Testosterone
- Serum Estradiol
- Serum DHEA-S düzeyi bakılmıştır.

3.4 İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel analizleri için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows”; 24 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Sayısal değişkenlerin dağılım özelliği incelenecek ve normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapma ile normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenler ise ortanca ve aralık ile belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak belirlenmiştir. ATOM ve Unipolar depresyon grupları önceden belirlenmiş klinik özellikler üzerinde sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testleri ve kategorik değişkenler için ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çoklu değişkenlerin birbiri ile ilişkilerine yönelik regresyon analizi uygulanmış, risk oranları saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık göstermeyen analizler için, istatistiksel testi, cinsiyete ve puberte evrelerine göre alt gruplara ayrılmış şekilde tekrarlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Sosyodemografik Özellikler

Bu çalışmaya yapılan klinik görüşme sonucunda BPB tanısı ve majör depresif bozukluk tanısı almış 9-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenler dahil edilmiştir. Olgular 2 gruba ayrılacak şekilde seçilmiştir. Bu gruplar; ATOM ve Unipolar Depresyon grubu olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmada, 46 kız ve 14 erkek olmak üzere toplam 60 olgu dahil edilmiştir.

Değişkenlerin kategorik veya sayısal olmasına göre farklılık göstererek uygulanan t ve χ^2 testleri sonucunda ATOM ve Unipolar Depresyon grubunun sosyodemografik özellikleri birbiri ile karşılaştırılmıştır. ATOM ve Unipolar Depresyon grubunun yaş ortalaması ($p=0.073$), cinsiyet dağılımı ($p=0.640$), ortalama eğitim süresi ($p=0,205$) ve anne-babanın birliktelik durumu ($p=0,638$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sosyodemografik verilerin karşılaştırılmasında tek anlamlı farklılık evlat edinilmiş olma durumunda saptanmıştır ($p=0.035$). Bu değişkenler ve analiz sonuçları Tablo 1’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1 ATOM grubu ile Unipolar Depresyon grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması analizleri

	ATOM Grubu (n=29)	Unipolar Depresyon Grubu (n=31)	İstatistiksel Parametre $t(df) / \chi^2(df)$	p değeri
Yaş, yıl, ortalama (SS)	14.5 (3.3)	15.8 (1.9)	-1.826 (58)	0.073*
Cinsiyet, sayı (%)			0.219 (1)	0.640**
Kız	23 (79.3)	23 (74.2)		
Erkek	6 (20.7)	8 (25.8)		
Eğitim süresi, yıl, ortalama (SS)	9.3 (1.9)	9.9 (1.6)	-1.282(58)	0.205*
Anne-Babanın birliktelik durumu			0.221 (1)	0.638**
Boşanmış	5 (17.2)	4 (12.9)		
Evli	24 (82.8)	27 (87.1)		
Evlat edinilmiş olma, sayı (%)	6 (20.7)	1 (3.2)	4.434 (1)	0.035**

Kısaltmalar SS: standart sapma, df: serbestlik derecesi, *t test ** kıkare kullanılmıştır

4.2 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon grubunun Tıbbi Özgeçmiş ve Soygeçmiş ile İlgili Özellikleri açısından karşılaştırılması

ATOM grubu ve Unipolar Depresyon grubu olguların tıbbi özgeçmişleri ve soygeçmişleri ile ilgili özelliklerin karşılaştırmalı tanımlayıcı analizleri Tablo 2’de sunulmuştur. Gruplar arasında sigara, alkol ve madde kullanım özellikleri açısından herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca gruplar arasında birinci derece akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküsü olma durumu için anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Birinci derece akrabalarda tiroid bezi hastalık öyküsü bulunması açısından incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0.030$). Unipolar Depresyon grubunda 5 (% 16.1) kişi, ATOM grubunda ise 12 (% 41.4) çocuk ve ergenin birinci derece akrabasında tiroid bezi hastalık öyküsü saptanmıştır.

Evlat edinilme durumu olan ($n=7$) grup çıkarıldığında toplam 53 çocuk ve ergenin yer aldığı ATOM ve Unipolar Depresyon gruplarının aileleri ile yapılan geçmişe yönelik değerlendirmede postpartum depresyon tanısı değerlendirilmiştir. Gruplar arasında postpartum depresyon özelliğine yönelik anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.003$). ATOM grubunda ise 15 (% 51.7) olguda, Unipolar Depresyon grubunda 5 (% 16.1), çocuk ve ergenin primer bakım vereninde postpartum depresyon öyküsü saptanmıştır.

Tablo 2. ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Tıbbi Özgeçmişleri ve Soygeçmişleri ile İlgili Özelliklerinin Karşılaştırılması

	ATOM Grubu (n=29)	Unipolar Depresyon Grubu (n=31)	İstatistiksel Parametre $t(df) / \chi^2(df)$	p değeri
Sigara kullanımı, sayı (%)			0.019 (1)	0.919**
Hiç içmemiş	20 (69.0)	21(67.7)		
Aktif içici	9 (31.0)	10 (32.3)		
Alkol kullanımı, sayı (%)			0.010 (1)	0.920**
Hiç içmemiş	25 (86.2)	27 (87.1)		
Sosyal içici	4 (13.8)	4 (12.9)		
Madde kullanımı, sayı (%)			1.220 (1)	0.269**
Kullanmamış	26 (89.7)	30 (96.8)		
Kullanmış	3 (10.3)	1 (3.2)		
1. derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü, sayı (%)	24 (82.8)	20 (64.5)	2.550 (1)	0.110**
1. derece akrabalarda tiroid bezi hastalık öyküsü, sayı (%)	12 (41.4)	5 (16.1)	4.705 (1)	0.030**
Postpartum Depresyon, sayı (%) (n=53)	15 (51.7)	5 (16.1)	8.543 (1)	0.003**

Kısaltmalar SS: standart sapma, df: serbestlik derecesi, *t test ** kıkare kullanılmıştır

4.3 ATOM Grubunun ve Unipolar Depresyon Grubunun Çocuk Endokrin Muayene Değerlendirmesi ile İlgili Özellikler

ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon grubunu olgularının Çocuk Endokrin Muayene bulguları ile ilgili özelliklerin karşılaştırmalı tanımlayıcı analizleri Tablo 3'de sunulmuştur. Gruplar arasında beden kitle indeksi ve Tanner evre özellikleri açısından herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Pubik kıllanma başlangıç yaşı açısından incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0.001$). ATOM grubunda 9.3 yaşında, Unipolar Depresyon grubunda ise ortalama 11.1 yaşında pubik kıllanmanın başladığı saptanmıştır.

Tablo 3 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Çocuk Endokrin Muayene ile İlgili Özelliklerin karşılaştırılması

	ATOM Grubu (n=29)	Unipolar Depresyon Grubu (n=31)	İstatistiksel Parametre $t(df) / \chi^2(df)$	p değeri
Beden kitle indeksi, kg/m ² , ortalama (SS)	22.7(6.2)	24.1(6.5)	-0.787 (58)	0.435*
Beden kitle indeksi, persentil (%)	65 (31.9)	58.3 (36)	0.776 (58)	0.441*
Pubik kıllanma yaşı	9.3 (1.4)	11.1 (1.2)	-4.961 (58)	0.001*
Tanner ever, sayı (%)			2.218 (3)	0.528**
3	1 (3.4)	1 (3.2)		
4	6 (20.7)	5 (16.1)		
5	22 (75.9)	25 (80.6)		

Kısaltmalar SS: standart sapma, df: serbestlik derecesi, *t test **kikare kullanılmıştır

4.4 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon grubunun geçmişteki ve çalışmaya dahil edilme sırasındaki klinik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Araştırmaya dahil edilen 60 çocuk ve ergenin 31' inde MDB tanısı, 17'inde BPB-I ve geri kalan 12'sindeBPB-II tespit edilmiştir.

Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar incelendiğinde ATOM grubunda %55.2 oranında DEHB eş tanısı ön plana çıkmaktadır. Unipolar Depresyon grubunda ise en sık %38 oranında yaygın anksiyete bozukluğu tanısının olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında eşlik eden psikiyatrik bozukluklar karşılaştırıldığında; Distimi, YAB, Davranım Bozukluğu, OKB ve Tik Bozukluğu sıklığı açısından herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak, Panik Bozukluk ve DEHB tanılarının ATOM grubuna anlamlı olarak daha sık eşlik ettiği saptanmıştır. Panik Bozukluk ATOM grubunda 10 (34.5) çocuk ve ergende Unipolar Depresyon grubunda 2 (%6.5) çocuk ve ergende, tespit edilmiştir ($p=0.007$). Eşlik eden DEHB tanısı ise ATOM grubunda 16 (%55.2) iken Unipolar Depresyon grubunda 8 (%25.8) olarak saptanmıştır ($p=0.020$).

Gruplar arasında hastalık başlangıç yaşı incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.275$). Geçmiş depresif ve (hipo)manik epizod sayıları karşılaştırıldığında ATOM grubunun Unipolar Depresyon grubuna göre anlamlı olarak daha çok epizod geçirmiş olduğu tespit edilmiştir ($p=0.001$). Benzer olara geçmiş suisid sayısı ve hastane yatış sayısı ATOM grubunda Unipolar Depresyon grubuna göre anlamlı olarak daha çok sayıda olduğu bulunmuştur.

Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği puanları incelendiğinde ATOM grubunda işlevsellik puanının istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.001$).

Tablo 4 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması Tanımlayıcı Analizleri

	ATOM Grubu (n=29)	Unipolar Depresyon Grubu (n=31)	İstatistiksel Parametre $t(df) / \chi^2(df)$	p değeri
Mevcut psikiyatrik hastalık, sayı (%)				
MDB	-	31 (100)		
BPB-I	17 (58.6)	-		
BPB-II	12 (41.4)	-		
Eşlik eden psikiyatrik hastalık türü, sayı (%)				
Distimi	0	3 (9.7)	2.954(1)	0.086**
YAB	8 (27.6)	12 (38.7)	0.834(1)	0.361**
Panik Bozukluk	10 (34.5)	2 (6.5)	7.358(1)	0.007**
Davranım Bozukluğu	8 (27.6)	3 (9.7)	3.210(1)	0.073**
DEHB	16 (55.2)	8 (25.8)	5.384(1)	0.020**
OKB	3 (10.3)	5 (16.1)	0.434 (1)	0.510**
Tik Bozukluğu	1 (3.4)	1 (3.2)	0.002 (1)	0.962**
Hastalık başlangıç yaşı, yıl, ortalama (SS)	12.3 (2.4)	13.1 (3.2)	-1.102 (58)	0.275*
Geçmiş depresif epizod sayısı, ortalama (SS)	3.0 (1.1)	1.97 (0.7)	4.032(58)	0.001*
Geçmiş (hipo)manik epizod sayısı, ortalama (SS)	1.5 (0.9)	0	9.346(58)	0.001*
Geçmiş suid sayısı, ortalama (SS)	1.86 (1.8)	0.39 (0.6)	4.247(58)	0.001*
Geçmiş hospitalizasyon sayısı, ortalama (SS)	0.52 (0.6)	0.10 (0.3)	3.104(58)	0.003*
ÇGDÖ puanı, ortalama (SS)	61.7(3.2)	71.3 (5)	-8.763(58)	0.001*

*Kısaltmalar: MDB: majör depresif bozukluk, YAB: yaygın anksiyete bozukluğu, BPB: bipolar bozukluk, OKB: obsesif kompulsif bozukluk, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, ÇGDÖ : Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği, SS: standart sapması, *t test ** kıkare kullanılmıştır*

4.5 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Geçirilmiş Depresyon Alt tiplerinin ve Uygulanan Antidepresan Tedavi Klinik Özellikleri

ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon grubunun geçirilmiş depresyon alt tiplerinin ve uygulanan antidepresan tedavi klinik özellikleri tanımlayıcı analizleri Tablo 5'de sunulmuştur.

DSM-5'e göre yapılan depresyon alt tipi belirlemesine göre Unipolar Depresyon grubunun %19.4'ü melankolik alt tip tanısı alırken ATOM grubunda bu oran %13.4 olarak saptanmıştır. Melankolik alt tip tanısı incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Atipik alt tip incelendiğinde ATOM grubunda 15 (%51.7), Unipolar Depresyon grubunda ise 3 (9.7) olgu saptanmıştır. ATOM grubunda atipik alt tip anlamlı olarak daha sık olduğu tespit edilmiştir ($p=0.0001$). Psikotik özelliklerin eşlik ettiği depresyon da benzer olarak ATOM grubunda daha fazla saptanmıştır ($p=0.0001$). Unipolar Depresyon grubunda geri kalan 21 (%67.7) çocuk ve ergenin herhangi bir alt tip kriterini karşılamadığı bulunmuştur.

Geçmiş depresif epizot tedavi incelendiğinde ATOM grubun daha sıklıkla antidepresan ve antipsikotik kombinasyonu ile tedavi edildiği bulunmuştur ($p=0.005$). Gruplar arasında geçmiş depresif epizodun tedavisinde kullanılan antidepresan tipi karşılaştırıldığında herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.304$).

Tablo 5 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Geçirilmiş Depresyon Alt tiplerinin ve Uygulanan Antidepresan Tedavinin Karşılaştırılması

	ATOM Grubu (n=29)	Unipolar Depresyon Grubu (n=31)	İstatistiksel Parametre $t(df) / \chi^2(df)$	p değeri
Depresyon alt tipi, sayı (%)			32.952	0.0001
Melankolik	4 (13.8)	6 (19.4)		
Atipik	15 (51.7)	3 (9.7)		
Psikotik	9 (31)	1 (3.2)		
Diğer	1 (4.5)	21 (67.7)		
Geçmiş depresif epizod tedavi tipi, sayı (%)			8.014 (1)	0.005
AD	10 (34.5)	22 (71)		
AD + AP	19 (65.5)	9 (29)		
Geçmiş depresif epizod kullanılan AD tipi, sayı (%)			3.634 (3)	0.304
Sertralin	10 (34.5)	10 (32.3)		
Fluoksetin	17 (58.6)	16 (51.6)		
Essitalopram	1 (3.4)	5 (16.1)		
Venlafaksin	1 (3.4)	0		

*Kısaltmalar SS: standart sapma, df: serbestlik derecesi, AD: antidepresan, AP: antipsikotik, *t test ** kıkare kullanılmıştır*

4.6 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Çocukluk Çağı Travması Ölçeği Alt Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

ATOM ve Unipolar Depresyon grubu olguların Çocukluk Çağı Travması Ölçeği (ÇÇTÖ) alt ölçek puan analizleri Tablo 6'da sunulmuştur. Gruplar arasında duygusal istismar, fiziksel ihmal ve duygusal ihmal puanları açısından herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Cinsel istismar puanları incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0.001$). ATOM grubunda ortalama 11, Unipolar Depresyon grubunda 6.1 puan olarak saptanmıştır. Benzer olarak, Fiziksel istismar puanları incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0.049$). ATOM grubunda ortalama 7.5, Unipolar Depresyon grubunda ortalama 6 puan olarak saptanmıştır.

Son olarak Çocukluk Çağı Travması Ölçeği toplam puanı incelendiğinde ATOM grubunda anlamlı düzeyde fazla olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p=0.011$).

Tablo 6 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Çocukluk Çağı Travması Ölçeği (ÇÇTÖ) Alt Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

	ATOM Grubu (n=29)	Unipolar Depresyon Grubu (n=31)	İstatistiksel Parametre <i>U</i>	p* değeri
Cinsel istismar, ortanca (SS)	11 (2.2)	6 (3.3)	192.0	0.001
Fiziksel istismar, ortanca (SS)	7.5 (3.8)	6 (2.1)	339.0	0.049
Duygusal istismar, ortanca (SS)	12.8 (5)	9.4 (4)	328.0	0.071
Fiziksel ihmal, ortanca (SS)	7.7 (2.4)	6.6 (1.9)	326.0	0.063
Duygusal ihmal, ortanca (SS)	12.4 (5.3)	10.7 (4.4)	365.0	0.210
ÇÇTÖ toplam, ortanca (SS)	51.6 (16.7)	38.9 (10.9)	278.0	0.011

**Mann Whitney U testi kullanılmıştır.*

4.7 ATOM Grubunun ve Unipolar Depresyon Grubunun Tiroid Fonksiyon ve Otoantikör Düzeylerinin Karşılaştırılması

ATOM grubu ve Unipolar Depresyon grubunun tiroid fonksiyon ve otoantikör düzeylerinin analizleri Tablo 7’de sunulmuştur. Gruplar arasında sT4, TSH, Anti-TG düzeylerinde herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anti-TPO düzeyleri incelendiğinde ATOM grubunda Unipolar Depresyon grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.009$). Anti-TPO düzeyi >60 U/mL olarak belirlenen olgular incelendiğinde ATOM grubunda 15 (%51.7), Unipolar Depresyon grubunda ise 7 (%22.6) çocuk ve ergen tespit edilmiştir ($p=0.019$).

Tablo 7 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun Tiroid Fonksiyon ve Otoantikör Düzeylerinin Karşılaştırılması

	ATOM Grubu (n=29)	Unipolar Depresyon Grubu (n=31)	İstatistiksel Parametre $U, \chi^2 (df)$	p^* değeri
sT4, ng/dL, ortanca (SS)	0.71(0.1)	0.73 (0.07)	427.5	0.744
TSH, m[IU]/L, ortanca (SS)	3.6 (1.9)	2.53 (1.1)	405.5	0.515
Anti-TPO,U/mL, ortanca (SS)	148.5 (63)	53.3 (6.7)	272.0	0.009
Anti-TG, U/mL, ortanca (SS)	15.2 (8.7)	16.5 (5.3)	407.0	0.529
Otoimmün tiroid hastalığı, sayı (%)	15 (51.7)	7 (22.6)	5.480(1)	0.019

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.8 ATOM ve Unipolar Depresyon Grubundaki Kız Olguların Gonadal Streoid Hormon Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon grubu kız çocuk ve ergenlerin gonadal streoid hormon düzey analizleri Tablo 8’de sunulmuştur. Gruplar arasında FSH, LH ve Estradiol düzeyleri incelendiğinde herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Total testostosterone düzeyleri incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0.020$). ATOM grubunda 68.2 ng/dL, Unipolar Depresyon grubunda ortalama düzeyi 28 ng/dL, olarak saptanmıştır. Benzer olarak, DHEA-S düzeyleri incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0.035$). ATOM grubunda 398 ug/dL, Unipolar Depresyon grubunda ise ortalama 224 ug/dL, olarak tespit edilmiştir.

Tablo 8 ATOM ve Unipolar Depresyon Grubundaki Kız Olguların Gonadal Streoid Hormon Düzeyleri açısından Karşılaştırılması

	ATOM Grubu (n=23)	Unipolar Depresyon Grubu (n=23)	İstatistiksel Parametre <i>U</i>	p değeri
FSH, m[IU]/L, ortalama (SS)	5.6(2.4)	6.1 (1.8)	223.5	0.419
LH, m[IU]/L, ortalama (SS)	7.2 (4.5)	6.7 (3.1)	251.0	0.842
Estradiol, pg/mL, ortalama (SS)	110 (63)	86.4 (43)	230.0	0.506
Total Testosterone, ng/dL, ortalama (SS)	68.2 (16)	28 (10)	407.0	0.020
DHEA-S, ug/dL, ortalama (SS)	398 (100)	224 (88)	343.5	0.035

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.9 ATOM ve Unipolar Depresyon Grubundaki Erkek Olguların Gonadal Streoid Hormon Düzeyleri açısından Karşılaştırılması

ATOM ve Unipolar Depresyon grubu erkek olguların gonadal streoid hormon düzey analizleri Tablo 8’de sunulmuştur. Gruplar arasında FSH, LH, Estradiol ve Total testostosterone düzeyleri incelendiğinde herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

DHEA-S düzeyleri incelendiğinde ise her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0.029$). ATOM grubunda 401 ug/dL Unipolar Depresyon grubunda ise ortalama 247 ug/dL, olarak tespit edilmiştir.

Tablo 9 ATOM ve Unipolar Depresyon Grubundaki Erkek Olguların Gonadal Streoid Hormon Düzeyleri açısından Karşılaştırılması

	ATOM Grubu (n=6)	Unipolar Depresyon Grubu (n=8)	İstatistiksel Parametre <i>U</i>	<i>p</i> * değeri
FSH, m[IU]/L, ortalama (SS)	2.8 (1.3)	3.9 (1.5)	13.0	0.240
LH, m[IU]/L, ortalama (SS)	3.1 (1.8)	3.7 (1.4)	18.0	0.606
Estradiol, pg/mL, ortalama (SS)	51.5 (12)	55.9 (13.6)	14.0	0.298
Total Testosterone, ng/dL, ortalama (SS)	491 (156)	542 (169)	6.0	0.438
DHEA-S, ug/dL, ortalama (SS)	401 (148)	247 (127)	16.5	0.029

**Mann Whitney U test kullanılmıştır.*

4.10 ATOM Olgularındaki Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

ATOM grubu olgular Unipolar Depresyon grubu ile karşılaştırılarak olası risk faktörleri ile lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur (Tablo 10). Bu modele göre; birinci derece akrabada otoimmün tiroid hastalığı öyküsünün olması, birinci derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsünün olması, eşlik eden panik bozukluk öyküsü, eşlik eden DEHB öyküsü, postpartum depresyon ve araştırma grubunda saptanan otoimmün tiroid hastalığının olması analize dahil edilmiştir.

Tablo 10'da gösterildiği üzere, birinci derece akrabada otoimmün tiroid hastalığı (OR=3.6; %95 GA:1.1-12.2; p=0.035), eşlik eden panik bozukluk öyküsü (OR=10.9; %95 GA:1.9-62.6; p=0.007), postpartum depresyon (OR=5.5; %95 GA:1.6-18.5; p=0.005) ve otoimmün tiroid hastalığı (OR=3.6; %95 GA:1.1-11.1; p=0.022) olması ATOM fenotipi oluşumunda istatistiksel olarak ilişkili olduğu lojistik regresyon modelinde gösterilmiştir.

Tablo 10 ATOM Grubu ve Unipolar Depresyon Grubunun En İyi Şekilde Sınıflandıran Değişkenlerin Kombinasyonunun Geriye Doğru Aşamalı Lojistik Regresyon Analizi

ATOM vs. Unipolar Depresyon (n=60)	OR	B	%95 GA	p değeri
1. derece akrabalarda otoimmün tiroid hastalığı öyküsü	3.671	1.300	1.1-12.2	0.035
1. derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü	1.400	0.336	0.3-5.2	0.606
Eşlik eden Panik Bozukluk	10.987	2.397	1.9-62.6	0.007
Eşlik eden DEHB	3.173	1.555	0.8-11.4	0.078
Postpartum Depresyon	5.571	1.718	1.6-18.5	0.005
Otoimmün tiroid hastalığı	3.673	1.301	1.2-11.1	0.022

Kısaltmalar OR: odds oranı, %95 GA: %95 güven aralığı

5.TARTIŞMA

Bu klinik araştırmaya MDB ve BPB tanılı çocuk ve ergen yaş grubundan olgular dahil edilmiştir. Unipolar Depresyon ve ATOM grubu; sosyodemografik ve klinik özellikler, çocukluk çağı travma özellikleri, tiroid fonksiyon ve otoantikör düzeyleri, gonadal steroid hormon düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

Araştırmanın sonuçlarına göre, ATOM grubu ve Unipolar Depresyon grubu arasında evlat edinilmiş olma durumu dışında sosyodemografik özellikler bağlamında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çok az çalışma, BPB'daki ATOM oluşumunu klinik özelliklerini veya prognostik önemini karakterize etmeye çalışmıştır. BPB olan olgularda ATOM olgusunun klinik ve prognostik ilişkilerini incelemek için Maj ve meslektaşları, duygudurum pelerite değişikliği yaşayan bir hasta grubunu, en azından gözlemsel bir süre boyunca herhangi bir değişiklik yaşamayan hastaları içeren bir karşılaştırma grubuyla ileriye dönük olarak karşılaştırmışlardır [106]. Bu çalışmada, ATOM grubunun bizim çalışmamıza benzer olarak daha fazla sayıda hastaneye yatma olasılığının daha yüksek olduğunu ve iyileşme süresi için daha fazla zamana ihtiyaç duyduklarını göstermiştir. Bu çalışmada, depresyondan (hipo)maniye geçiş, daha kötü prognozunu yanı sıra (hipo)maniden depresyona geçişe göre sonraki ataklar sırasında daha yüksek bir kayma riski ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, ATOM grubunun, kontrol grubuna göre psikomotor retardasyon gösterme olasılığının daha yüksek olduğu, bununla birlikte, yaş, cinsiyet, birinci derece akrabada BPB öyküsünün, ATOM fenotipi ile olan ilişkisini gösterememişlerdir. Aile psikiyatrik öyküsünün olması bizim çalışmamızda da benzer olarak Unipolar Depresyon grubu ile benzer olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ek olarak evlat edinilmiş olma durumunun ATOM ile ilişkisi literatürde ilk kez gösterilmiştir. ATOM fenomeni ile ilgili literatür incelendiğinde, evlat edinilmiş olma durumunun incelendiği benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Erken dönemde yaşanan travmatik olayların emosyonel regülasyonda bozulmaya yol açtığı ve psikiyatrik hastalıklara yatkınlık sağlamasının ATOM fenotipi ile ilişkisini açıklayabileceğini düşündürmektedir [121].

Tıbbi özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri incelendiğinde ATOM grubu ve Unipolar Depresyon grubu arasında sigara, alkol ve madde kullanımı parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. ATOM fenomeni ile ilgili literatür incelendiğinde, alkol ve madde kullanım bozukluğunun olması erişkin erkek grubunda risk faktörü olabileceği geriye dönük yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [38]. Bizim çalışmamızdaki gruplar arasında fark olmamasının sebebi örneklem büyüklüğü ve örneklemin çocuk ve ergen yaş grubundan seçilmiş olması bu durumu etkilediği düşünülmüştür.

Ayrıca, duygudurum bozuklukları için risk faktörü olarak kabul edilen postpartum depresyon öyküsü ATOM grubu olgularda daha sık saptamıştır. Postpartum depresyon, depresyonun bakım verme üzerindeki etkisi nedeniyle daha sonraki çocuk gelişimindeki sorunlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır [122]. Bugüne kadar, postpartum depresyon ve bu kişilerin çocuklarının ergenlik döneminde yaşadıkları depresyon arasındaki ilişki uzunlamasına takip çalışmaları ile gösterilmiştir [123]. Bizim çalışmamızda ise Unipolar Depresyon kontrollerine ile kıyaslandığında ATOM grubu için postpartum depresyonun bir risk faktörü olduğu ilk kez gösterilmiştir.

Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilen puberte evreleme ve antropometrik ölçümleri içeren muayene ile gruplar; beden kitle indeksi, beden kitle indeksinin persentil değeri, pubik kıllanma yaşı ve tanner evrelemesi ile karşılaştırılmıştır. Pubik kıllanma yaşı ATOM grubu olgularda daha erken olduğu ve erken puberteye girmenin ATOM fenotipi gelişimi açısından risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. İleriye dönük, temsili 9 ila 16 yaş arası 630 kız çocuk ve ergen katılımcıları kapsayan Great Smoky Mountains Study çalışmasından elde edilen verilere göre, erken pubertal zamanlama kızlarda depresyonunun gelişmesi için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir [124]. Bizim çalışmamızda ise Unipolar Depresyon kontrollerine ile kıyaslandığında ATOM grubu için pubik kıllanma yaşının erken olmasının bir risk faktörü olduğu ilk kez gösterilmiştir.

Unipolar Depresyon ve ATOM grubunun klinik özellikleri değerlendirildiğinde eşlik eden Panik bozukluk ve DEHB tanısının ATOM grubu olgularda daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ATOM grubunda klinik kötü gidiş ile uyumlu olarak toplam epizod sayıları, hastaneye yatış oranları, intihar girişiminde bulunma sıklığı daha fazla olduğu ve işlevsellik göstergelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Erişkin yaş grubunu içeren ATOM çalışmaları incelendiğinde, en sık psikiyatrik komorbiditenin anksiyete bozuklukları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, çalışmamızla uyumlu olarak ATOM grubunun toplam epizod sayıları, hastaneye yatış oranları, intihar girişiminde bulunma sayıları da kontrollere göre yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [125, 126].

Unipolar Depresyon ve ATOM olgularının geçirilmiş oldukları son depresif epizodun DSM 5 'e göre alt tipleri ve uygulanan tedaviler incelendiğinde, ATOM grubunun kontrol grubuna göre daha çok atipik alt tipe sahip olduğu ve tedavide daha çok antidepresan ile antipsikotiğin bir arada kullandığı saptanmıştır. Kullanılan antidepresan tipi değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır. Litaratür incelendiğinde, trisiklik antidepresanların ATOM fenotipine en sık yol açan antidepresan tipi olduğu gösterilmiştir [127]. Bizim çalışmamızda trisiklik antidepresan kullanan olgu olmadığı için bu karşılaştırma yapılamamıştır.

Çocukluk çağında yaşanan travmalar değerlendirildiğinde ATOM grubunda cinsel istismar ve fiziksel istismara yönelik değerlendirme puanları daha yüksek saptamıştır. Sonuç olarak, toplam travma puanı da Unipolar Depresyon olgularında göre daha yüksek tespit edilmiştir. Çocukluk travmatik olayları, BPB gelişmesi için bir risk faktörü olabileceği uzun zamandır çalışılmaktadır. Daha şiddetli bir klinik gidişata ek olarak, daha erken başlangıç yaşı, artan intihar girişimi ve madde kötüye kullanımı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağı travması, daha sonraki stres faktörleriyle başa çıkma becerisini azaltabilecek duygu düzenleme, dürtü kontrolü ve bilişsel işlevde değişikliklere yol açar [128]. Çalışmamız litaratürde ilk kez ATOM fenotipi için de bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın ana hipotezlerinden olan tiroid otoantikorlarının ATOM oluşum fenomenine olan ilişkisi değerlendirilmiş olup tiroid hormon düzeyinden bağımsız olarak tiroid otoantikorlarından Anti-TPO düzeyi ATOM grubunda daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca ATOM grubunda Unipolar Depresyon grubuna göre otoimmün tiroid hastalığının daha çok olduğu saptanmıştır (%51 vs %22). Birinci derece akrabalarındaki psikiyatrik bozukluk öyküsü bulunma durumu her iki grup için de benzer olmakla birlikte otoimmün tiroid hastalığının varlığı ATOM grubunda literatürde ilk kez anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Otoimmünite, otoreaktif T lenfositler ve oto-antikorlar olarak adlandırılan kendi antijenlerini tanıyan antikorların neden olduğu vücuda karşı bir bağışıklık tepkisi olarak tanımlanır. Otoimmün süreçlerin BPB'da bir rol oynayıp oynamadığını daha fazla değerlendirmek için, bir dizi oto-antikoru seroprevalansı ve titre seviyeleri araştırılmıştır [129]. Genel popülasyonda duygudurum bozuklukları ve dolaşımdaki tiroid antikorları çok yaygın olduğundan, çoğu çalışma tiroid peroksidaz antikorlarına (Anti-TPO) odaklanmıştır. Tiroid peroksidaz antikorları, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalığına neden olabilir. Bununla birlikte, TPO-abs varlığı, tiroid otoimmün bozukluğuna özgü değildir, çünkü antikorlar genel popülasyonda da mevcuttur (özellikle kadınlarda ve yaşlılarda) [130].

Anti-TPO antikorlarının BPB patogenezinin varlığını tanımlamak için birkaç teori öne sürülmüştür: Anti-TPO'nun kendisi, beyinde bipolar benzeri manik psikotik epizod reaksiyonu indüklemesi (örn. TSH'yi yükseltip, fT4'ü düşürmesi) [131], tiroid disfonksiyonu, depresyon ve duygudurum değişkenliği gibi semptomlarla ilişkili olması [132] ve lityum kullanımı, tiroid bezindeki otoimmün süreçlerini etkileyebileceği gösterilmiştir [133].

BPB ile ilişkili olarak Anti-TPO antikorlarının seroprevalansını veya titresini araştırarak çeşitli vaka-kontrol çalışmaları mevcuttur [134].Yapılan ilk çalışmalarda, kontrollere kıyasla BPB'da anti-TPO seroprevalansının arttığını ortaya koymuştur [135]. Barbuti ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir derlemede, BPB

hastalarında Anti-TPO antikorlarının prevalansının artabileceğini, ancak yalnızca depresif veya karışık duygudurum dönemlerinde artabileceğini göstermiştir [134].

Ek olarak, önceki çalışmalar BB hastalarının birinci derece aile üyelerinde artan Anti-TPO antikorlarının seroprevalans oranlarını göstermiştir, bu da otoimmün tiroidit ve BPB'nin artan bir kalıtsal riski paylaştığını düşündürmektedir [136]. Bununla birlikte, yakın zamanda yayınlanan iki çalışma bu bulguları tekrarlayamamıştır [137, 138].

Özetle, BPB hastalarında Anti-TPO antikorlarının seroprevalansına ilişkin sonuçlar tutarsızdır. Şimdiye kadar çeşitli metodolojik sorunlar çalışmaları engellemiştir; Çalışmalar arasındaki farklılıklar, küçük örneklem büyüklüklerinin ve / veya yaş, cinsiyet, çalışma ortamı ve metodolojik farklılıklar gibi değişkenlere ilişkin heterojenliğin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu çalışmada gösterilen ATOM grubu ve Anti-TPO antikorları arasındaki ilişki daha önce literatürde gösterilmemiştir.

Araştırmamızda ATOM ve Unipolar Depresyon grubu kız ve erkek olgu grubu olarak cinsiyete göre ayrıldıktan sonra gonadal steroid hormon düzey analizlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Kız olgu grubunda ATOM fenotipi gösterenlerde total testostosterone ve DHEA-S hormon düzeylerinin Unipolar Depresyon grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Erkek olgu grubu incelendiğinde ise benzer olarak sadece DHEA-S hormon düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Puberte, ergenlik döneminde BPB gelişimi için en riskli dönemlerden biridir [34], bu da gonadal steroid hormon konsantrasyonlarındaki değişiklikler ve BPB gelişimi arasındaki herhangi bir nedensel bağlantı için araştırma gerekliliğini düşündürmektedir. Yetişkinlerde, BPB'da değişen steroid hormon konsantrasyonları (androjenler ve glukokortikoidler) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [139]; henüz, özellikle, steroid hormon sekresyonundaki ergenlikle ilişkili değişiklikler ve BPB arasındaki ilişkiyi araştıran hiçbir çalışma yoktur.

Androjenler erkeklerde kadınlarda olduğundan çok daha fazla bulunur. Cinsiyete göre BPB'daki bahsedilen farklılıklar, gonadal steroidlerinin BPB gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği gösterilmiştir. Seks steroidlerindeki değişiklikler de depresyonla ilişkilendirilmiştir [140, 141]. Farklı çalışmalarda, BPB'da değişen androjen seviyelerinin (örneğin, testosteron veya dehidroepiandrosteron) olduğunu göstermektedir. BPB'da testosteron düzeyi ile manik atak sayısı ve intihar sayısı ile pozitif korelasyon gösterirken [139], DHEA-S seviyelerinin de yükseldiği gösterilmiştir [142]. Ayrıca, yüksek testosteron düzeylerinin ergenlerde intihar davranışı ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır [143]. Bizim çalışmamızda ise literatürde ilk kez testosteron ve DHEA-S düzeyleri ile ATOM fenotipi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Son olarak çoklu lojistik regresyon modeli oluşturulmuş olup ATOM grubu Unipolar Depresyon kontrol grubu bu modele dahil edilmiştir. ATOM oluşumunda tespit edilen risk faktörleri olarak; birinci derece akrabada otoimmün tiroid hastalığı, eşlik eden panik bozukluk öyküsü, postpartum depresyon ve otoimmün tiroid hastalığı olması tespit edilmiştir.

Bu araştırmanın güçlü yanlarından bir tanesi klinisyenler tarafından yapılandırılmış görüşme ile MDB ve BPB tanısı konulmuş çocuk ve ergen yaş grubunun dahil edilmesidir. Tanı aşamasında klinisyenler tarafından tanımlar DSM-5'e göre titizlikle belirlenmiştir. Ayrıca puberte evrelemesi de Çocuk Endokrinoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmiş olup hormon analizleri Biyokimya Anabilim Dalı tarafından tek seferde aynı cihazda çalışılmıştır. Kız olguların grubunun örnek alım zamanları menstürasyon periodunun üç ile beşinci günü arasında alınacak şekilde belirlenmiştir. ATOM olguları sağlıklı kontroller yerine Unipolar Depresyon grubu ile kıyaslanarak translasyonel klinik aktarımda değerli bilgiler elde edilmiştir. Çalışmamız çocuk ve ergen yaş grubunda duygudurum bozukluk prevalansının yüksek olduğu Türkiye'de henüz pek üzerinde durulmamış bir alan olan antidepresanlarla BPB ilişkisine ışık tutar niteliktedir.

Araştırmamızın kısıtlılıkları arasında kesitsel bir dizayna sahip olması, düşük sayıda katılımcı içermesi ve katılımcıların büyük bir oranının kadınlardan oluşması sayılabilir. Sosyodemografik özellikler sonuçların genellenebilirliğinin önünde bir miktar engel oluşturmaktadır. Çalışmamızın çıktıları değerlendirilirken tüm bu kısıtlılıklarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

BPB, hem patogenezinde çeşitli biyolojik süreçleri barındırması hem de klinik olarak farklı biçimlerde ortaya çıkması nedeniyle oldukça heterojen bir hastalıktır. BPB'un öncül bulguları en sık çocuk ve ergen yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Bu süreçte puberte ve otoimmün hastalıkların patogeneze olan katkısı tam olarak aydınlatılamamıştır. 20 yılı aşkın süredir gonadal steroidlerin ve tiroid otoimmünetisinin BPB oluşumunda rol alıyor olabileceği ile ilgili çalışmalar yoğun biçimde sürmektedir. Ancak bu çalışma ile literatürde ilk defa antidepresan ile ortaya çıkan BPB fenomeni ile gonadal steroidlerin ve otoimmün tiroid hastalığının ilişkisi çocuk ve ergen yaş grubunda gösterilmiştir.

Antidepresan ilaçların kayma fenomeni ile ilişkisini değerlendiren daha fazla sayıda hasta içeren randomize kontrollü çalışmalar ile klinik, tedavi, yaşam kalitesi ve bilişsel işlevler açısından ne tür farklılıklar olduğunu değerlendiren karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. BPB ve otoimmün tiroid arasındaki ilişkinin incelenmesi sırasında bu ilişkinin sebebi olabilecek HPA ve HPG aksı için biyolojik belirteç veya fiziksel ölçümlerin kullanılması hem BPB patogenezinin anlaşılmasına ışık tutabilecek hem de klinikteki uygulanabilirliğini arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Vieta, E., et al., *Bipolar disorders*. Nature Reviews Disease Primers, 2018. **4**(1): p. 18008.
2. Van Meter, A., A.L.R. Moreira, and E. Youngstrom, *Updated Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder*. J Clin Psychiatry, 2019. **80**(3).
3. Merikangas, K.R., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(5): p. 543-52.
4. Kleinman, L., et al., *Costs of bipolar disorder*. Pharmacoeconomics, 2003. **21**(9): p. 601-22.
5. Perlis, R.H., et al., *Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study*. Bipolar Disord, 2009. **11**(4): p. 391-400.
6. David Axelson, M.D. , et al., *Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study*. American Journal of Psychiatry, 2015. **172**(7): p. 638-646.
7. Birmaher, B., et al., *Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study*. Am J Psychiatry, 2009. **166**(7): p. 795-804.
8. Martin, A., et al., *Age effects on antidepressant-induced manic conversion*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004. **158**(8): p. 773-80.
9. Raz, A., *Perspectives on the efficacy of antidepressants for child and adolescent depression*. PLoS Med, 2006. **3**(1): p. e9.
10. Olfson, M., et al., *National trends in the use of psychotropic medications by children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002. **41**(5): p. 514-21.
11. Emslie, G.J., et al., *Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002. **41**(10): p. 1205-15.
12. Michael, K.D. and S.L. Crowley, *How effective are treatments for child and adolescent depression? A meta-analytic review*. Clin Psychol Rev, 2002. **22**(2): p. 247-69.
13. Renaud, J., D. Axelson, and B. Birmaher, *A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents*. Drug safety, 1999. **20**(1): p. 59-75.
14. Bridge, J.A., et al., *Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Jama, 2007. **297**(15): p. 1683-96.
15. Baumer, F.M., et al., *A pilot study of antidepressant-induced mania in pediatric bipolar disorder: Characteristics, risk factors, and the serotonin transporter gene*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(9): p. 1005-12.
16. Hellander, M., *Medication-induced mania: ethical issues and the need for more research*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2003. **13**(2): p. 199.
17. Goldberg, J.F. and C.J. Truman, *Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies*. Bipolar Disord, 2003. **5**(6): p. 407-20.
18. Papolos, D.F., *Switching, cycling, and antidepressant-induced effects on cycle frequency and course of illness in adult bipolar disorder: a brief review and commentary*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2003. **13**(2): p. 165-171.
19. Truman, C.J., et al., *Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD)*. J Clin Psychiatry, 2007. **68**(10): p. 1472-9.

20. Baldessarini, R.J., G.L. Faedda, and J. Hennen, *Risk of mania with antidepressants*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2005. **159**(3): p. 298; author reply 298-9.
21. Altshuler, L.L., et al., *Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(8): p. 1130-8.
22. Peet, M., *Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants*. Br J Psychiatry, 1994. **164**(4): p. 549-50.
23. Henry, C., et al., *Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors*. J Clin Psychiatry, 2001. **62**(4): p. 249-55.
24. Birmaher, B., et al., *Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(2): p. 175-83.
25. Hirschfeld, R.M., *Bipolar depression: the real challenge*. Eur Neuropsychopharmacol, 2004. **14 Suppl 2**: p. S83-8.
26. Sidhom, O., et al., *Spectrum of autoantibodies in Tunisian psychiatric inpatients*. Immunol Invest, 2012. **41**(5): p. 538-49.
27. Siwek, M., et al., *Associations of Serum Cytokine Receptor Levels with Melancholia, Staging of Illness, Depressive and Manic Phases, and Severity of Depression in Bipolar Disorder*. Mol Neurobiol, 2017. **54**(8): p. 5883-5893.
28. Chakrabarti, S., *Thyroid functions and bipolar affective disorder*. Journal of thyroid research, 2011. **2011**: p. 306367.
29. Berk, M., et al., *Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors*. Neurosci Biobehav Rev, 2011. **35**(3): p. 804-17.
30. Grande, I., et al., *Bipolar disorder*. Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1561-1572.
31. Bauer, M., et al., *The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders*. J Neuroendocrinol, 2008. **20**(10): p. 1101-14.
32. Leyhe, T. and K. Müssig, *Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis*. Brain Behav Immun, 2014. **41**: p. 261-6.
33. Hillegers, M.H.J., et al., *Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents*. European Neuropsychopharmacology, 2007. **17**(6): p. 394-399.
34. Lewinsohn, P.M., D.N. Klein, and J.R. Seeley, *Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample*. Bipolar Disord, 2000. **2**(3 Pt 2): p. 281-93.
35. Mantzoros, C.S., J.S. Flier, and A.D. Rogol, *A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(4): p. 1066-70.
36. Marx, C.E., et al., *Neuroactive Steroids are Altered in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Relevance to Pathophysiology and Therapeutics*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(6): p. 1249-1263.
37. Sher, L., et al., *Testosterone levels in suicide attempters with bipolar disorder*. Journal of Psychiatric Research, 2012. **46**(10): p. 1267-1271.
38. Scott, J., et al., *A re-examination of antidepressant treatment-emergent mania in bipolar disorders: evidence of gender differences*. Acta Psychiatr Scand, 2017. **135**(5): p. 479-488.
39. Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Vol. 2. 2007: Oxford University Press.
40. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013.
41. Merikangas, K.R., et al., *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(3): p. 241-51.

42. Nivoli, A.M., et al., *Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity*. J Affect Disord, 2011. **133**(3): p. 443-9.
43. Dagani, J., et al., *Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder*. Can J Psychiatry, 2017. **62**(4): p. 247-258.
44. Altamura, A.C., et al., *Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2010. **260**(5): p. 385-91.
45. Vigo, D., G. Thornicroft, and R. Atun, *Estimating the true global burden of mental illness*. Lancet Psychiatry, 2016. **3**(2): p. 171-8.
46. Oldis, M., et al., *Trajectory and predictors of quality of life in first episode psychotic mania*. J Affect Disord, 2016. **195**: p. 148-55.
47. Perlick, D.A., et al., *Impact of family burden and patient symptom status on clinical outcome in bipolar affective disorder*. J Nerv Ment Dis, 2001. **189**(1): p. 31-7.
48. Gardner, H.H., et al., *The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective*. J Clin Psychiatry, 2006. **67**(8): p. 1209-18.
49. Macneil, C.A., et al., *Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention*. Early Interv Psychiatry, 2011. **5**(2): p. 100-7.
50. Stahl, E.A., et al., *Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder*. Nature Genetics, 2019. **51**(5): p. 793-803.
51. *Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways*. Nat Neurosci, 2015. **18**(2): p. 199-209.
52. Forstner, A.J., et al., *Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder*. Transl Psychiatry, 2015. **5**(11): p. e678.
53. Budde, M., et al., *[Genetics of bipolar disorder]*. Nervenarzt, 2017. **88**(7): p. 755-759.
54. Goes, F.S., *Genetics of Bipolar Disorder: Recent Update and Future Directions*. Psychiatr Clin North Am, 2016. **39**(1): p. 139-55.
55. Chudal, R., et al., *Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland*. J Affect Disord, 2014. **155**: p. 75-80.
56. Parboosing, R., et al., *Gestational Influenza and Bipolar Disorder in Adult Offspring*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(7): p. 677-685.
57. Talati, A., et al., *Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring*. Am J Psychiatry, 2013. **170**(10): p. 1178-85.
58. Bortolato, B., et al., *Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. Bipolar Disord, 2017. **19**(2): p. 84-96.
59. Jiménez, E., et al., *Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2017. **19**(5): p. 363-374.
60. Tohen, M., et al., *The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review*. Harv Rev Psychiatry, 1998. **6**(3): p. 133-41.
61. Pacchiarotti, I., et al., *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders*. Am J Psychiatry, 2013. **170**(11): p. 1249-62.
62. Bauer, M.S., P.C. Whybrow, and A. Winokur, *Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism*. Arch Gen Psychiatry, 1990. **47**(5): p. 427-32.
63. Bauer, M., et al., *Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder*. Acta Psychiatr Scand, 2017. **136**(6): p. 571-582.
64. D'Mello, D.A., J.A. McNeil, and B. Msibi, *Seasons and bipolar disorder*. Ann Clin Psychiatry, 1995. **7**(1): p. 11-8.
65. Murgatroyd, C. and D. Spengler, *Epigenetic programming of the HPA axis: early life decides*. Stress, 2011. **14**(6): p. 581-9.

66. Vieta, E., et al., *Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients*. Psychol Med, 1999. **29**(4): p. 971-8.
67. Grande, I., et al., *The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder*. Psychiatry Investig, 2010. **7**(4): p. 243-50.
68. Grande, I., et al., *Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: an open-label trial*. Acta Psychiatr Scand, 2014. **129**(5): p. 393-400.
69. Konopaske, G.T., et al., *Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder*. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(12): p. 1323-31.
70. Berk, M., *Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder*. Int J Neuropsychopharmacol, 2009. **12**(4): p. 441-5.
71. Passos, I.C., et al., *Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder*. Acta Psychiatr Scand, 2016. **134**(2): p. 91-103.
72. Post, R.M., *Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena*. Neurosci Biobehav Rev, 2007. **31**(6): p. 858-73.
73. Grande, I., et al., *Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder*. Physiol Behav, 2012. **106**(1): p. 46-50.
74. Cao, B., et al., *Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder*. J Psychiatr Res, 2016. **73**: p. 102-107.
75. Hibar, D.P., et al., *Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group*. Mol Psychiatry, 2018. **23**(4): p. 932-942.
76. Berk, M., et al., *Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility*. World Psychiatry, 2017. **16**(3): p. 236-244.
77. Grande, I., et al., *Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates*. Acta Psychiatr Scand, 2014. **129**(6): p. 437-44.
78. Judd, L.L., et al., *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(6): p. 530-7.
79. Coryell, W., et al., *Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(3): p. 385-90.
80. Vieta, E. and T. Suppes, *Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity*. Bipolar Disord, 2008. **10**(1 Pt 2): p. 163-78.
81. Judd, L.L., et al., *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(3): p. 261-9.
82. Hantouche, E.G., et al., *Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP)*. J Affect Disord, 1998. **50**(2-3): p. 163-73.
83. Geoffroy, P.A., et al., *Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset*. J Physiol Paris, 2013. **107**(4): p. 278-85.
84. Angst, J., et al., *Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(8): p. 791-8.
85. Morris, G., et al., *A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder*. Neurosci Biobehav Rev, 2017. **74**(Pt A): p. 1-20.
86. Schaffer, A., et al., *International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2015. **17**(1): p. 1-16.
87. Angst, J., et al., *The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients*. J Affect Disord, 2005. **88**(2): p. 217-33.

88. Denicoff, K.D., et al., *Validation of the prospective NIMH-Life-Chart Method (NIMH-LCM-p) for longitudinal assessment of bipolar illness*. Psychol Med, 2000. **30**(6): p. 1391-7.
89. Young, R.C., et al., *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br J Psychiatry, 1978. **133**: p. 429-35.
90. Carvalho, A.F., et al., *Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies*. J Affect Disord, 2015. **172**: p. 337-46.
91. McIntyre, R.S., et al., *The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined "mixed feature specifier" in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project*. J Affect Disord, 2015. **172**: p. 259-64.
92. Rush, A.J., et al., *The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(5): p. 573-83.
93. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. **23**(1): p. 56-62.
94. Fountoulakis, K.N., et al., *The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines*. Int J Neuropsychopharmacol, 2017. **20**(2): p. 180-195.
95. Goodwin, G.M., et al., *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. J Psychopharmacol, 2016. **30**(6): p. 495-553.
96. Yatham, L.N., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2018. **20**(2): p. 97-170.
97. Grande, I., et al., *Patterns of pharmacological maintenance treatment in a community mental health services bipolar disorder cohort study (SIN-DEPRES)*. Int J Neuropsychopharmacol, 2013. **16**(3): p. 513-23.
98. Wu, R., et al., *Communication of potential benefits and harm to patients and payers in psychiatry: a review and commentary*. Clin Ther, 2011. **33**(12): p. B62-76.
99. Salvatore, G., et al., *The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review*. J Clin Psychiatry, 2010. **71**(11): p. 1488-501.
100. Angst, J. and R. Sellaro, *Historical perspectives and natural history of bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 2000. **48**(6): p. 445-57.
101. Angst, J., *Switch from depression to mania, or from mania to depression: role of psychotropic drugs*. Psychopharmacol Bull, 1987. **23**(1): p. 66-7.
102. Licht, R.W., et al., *Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration*. Acta Psychiatr Scand, 2008. **118**(5): p. 337-46.
103. Reeves, R.R. and M.E. Ladner, *Antidepressant-induced suicidality: an update*. CNS Neurosci Ther, 2010. **16**(4): p. 227-34.
104. MacKinnon, D.F., et al., *Rapid switching of mood in families with multiple cases of bipolar disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(9): p. 921-8.
105. MacKinnon, D.F., et al., *Association of rapid mood switching with panic disorder and familial panic risk in familial bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(9): p. 1696-8.
106. Maj, M., et al., *The prognostic significance of "switching" in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(10): p. 1711-7.

107. Serretti, A., et al., *Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. **27**(5): p. 751-7.
108. Clark, L.D., et al., *Further observations on mental disturbances associated with cortisone and ACTH therapy*. N Engl J Med, 1953. **249**(5): p. 178-83.
109. Ritchie, E.A., *Toxic psychosis under cortisone and corticotrophin*. J Ment Sci, 1956. **102**(429): p. 830-7.
110. *Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage*. Clin Pharmacol Ther, 1972. **13**(5): p. 694-8.
111. Brown, E.S., et al., *Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma*. J Clin Psychopharmacol, 2002. **22**(1): p. 55-61.
112. Minden, S.L., J. Orav, and J.J. Schildkraut, *Hypomanic reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis*. Neurology, 1988. **38**(10): p. 1631-4.
113. Wolkowitz, O.M., et al., *Prednisone effects on neurochemistry and behavior. Preliminary findings*. Arch Gen Psychiatry, 1990. **47**(10): p. 963-8.
114. Wada, K., et al., *Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: clinical characteristics and treatment*. J Clin Psychiatry, 2000. **61**(4): p. 261-7.
115. Doerr, P., et al., *Relationship between mood changes and adrenal cortical activity in a patient with 48-hour unipolar-depressive cycles*. J Affect Disord, 1979. **1**(2): p. 93-104.
116. Kaufman, J., et al., *Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 1997. **36**(7): p. 980-988.
117. ÜNAL, F., et al., *Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği*. Turk Psikiyatri Dergisi, 2019. **30**(1).
118. Shaffer, D., et al., *A Children's Global Assessment Scale (CGAS)*. Archives of General Psychiatry, 1983. **40**(11): p. 1228-1231.
119. Bernstein, D.P., et al., *Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire*. Child Abuse & Neglect, 2003. **27**(2): p. 169-190.
120. ŞAR, V., P.E. ÖZTÜRK, and E. İKİKARDEŞ, *Çocukluk çağı ruhsal travma ölçeğinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği*. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2012. **32**(4): p. 1054-1063.
121. De Bellis, M.D. and A. Zisk, *The biological effects of childhood trauma*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2014. **23**(2): p. 185-222, vii.
122. Murray, L., et al., *Maternal postnatal depression and the development of depression in offspring up to 16 years of age*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. **50**(5): p. 460-70.
123. Pearson, R.M., et al., *Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years*. JAMA Psychiatry, 2013. **70**(12): p. 1312-9.
124. Copeland, W.E., et al., *Early Pubertal Timing and Testosterone Associated With Higher Levels of Adolescent Depression in Girls*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2019. **58**(12): p. 1197-1206.
125. Benvenuti, A., et al., *Treatment-emergent mania/hypomania in unipolar patients*. Bipolar Disord, 2008. **10**(6): p. 726-32.
126. Frye, M.A., et al., *Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression*. Am J Psychiatry, 2009. **166**(2): p. 164-72.

127. Koszewska, I. and J.K. Rybakowski, *Antidepressant-Induced Mood Conversions in Bipolar Disorder: A Retrospective Study of Tricyclic versus Non-Tricyclic Antidepressant Drugs*. Neuropsychobiology, 2009. **59**(1): p. 12-16.
128. Aas, M., et al., *The role of childhood trauma in bipolar disorders*. International Journal of Bipolar Disorders, 2016. **4**(1): p. 2.
129. Padmos, R.C., et al., *A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder*. Biological Psychiatry, 2004. **56**(7): p. 476-482.
130. Vanderpump, M.P., *The epidemiology of thyroid disease*. Br Med Bull, 2011. **99**: p. 39-51.
131. Bocchetta, A., et al., *Bipolar disorder and antithyroid antibodies: review and case series*. Int J Bipolar Disord, 2016. **4**(1): p. 5.
132. Chakrabarti, S., *Thyroid functions and bipolar affective disorder*. J Thyroid Res, 2011. **2011**: p. 306367.
133. Wilson, R., et al., *The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1991. **34**(5): p. 357-61.
134. Barbuti, M., et al., *Thyroid autoimmunity in bipolar disorder: A systematic review*. Journal of Affective Disorders, 2017. **221**: p. 97-106.
135. Kupka, R.W., et al., *High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure*. Biological psychiatry, 2002. **51**(4): p. 305-311.
136. Vonk, R., et al., *Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder?* Biol Psychiatry, 2007. **62**(2): p. 135-40.
137. Cobo, J., et al., *Lack of confirmation of thyroid endophenotype in Bipolar Disorder Type I and their first-degree relatives*. Psychoneuroendocrinology, 2015. **51**: p. 351-364.
138. Snijders, G., et al., *The seroprevalence of antithyroid peroxidase antibodies in bipolar families and bipolar twins: results from two longitudinal studies*. Int J Bipolar Disord, 2017. **5**(1): p. 1.
139. Sher, L., et al., *Testosterone levels in suicide attempters with bipolar disorder*. J Psychiatr Res, 2012. **46**(10): p. 1267-71.
140. Schiller, C.E., et al., *Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior*. Compr Physiol, 2016. **6**(3): p. 1135-60.
141. Walther, A., et al., *Neuroendocrinology of a Male-Specific Pattern for Depression Linked to Alcohol Use Disorder and Suicidal Behavior*. Front Psychiatry, 2016. **7**: p. 206.
142. Marx, C.E., et al., *Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: relevance to pathophysiology and therapeutics*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(6): p. 1249-63.
143. Sher, L., *Low testosterone levels may be associated with suicidal behavior in older men while high testosterone levels may be related to suicidal behavior in adolescents and young adults: a hypothesis*. Int J Adolesc Med Health, 2013. **25**(3): p. 263-8.

EKLER

EK-1: Ebeveynler İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu

EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: "Erken Başlangıçlı Bipolar Bozukluk Tanısı Olan Hastalarda Antidepresan Tedavisi İle Ortaya Çıkan Mani Gelişimine Katkıda Bulunan Risk Faktörlerinin Araştırılması "

Hastane veya Enstitü: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Yukarıda ismi belirtilmiş olan çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce araştırmaların ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırmanın Amacı Nedir?

Değerli Veli;

DSM(*Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı*)'nin önceki sürümlerinde, antidepresan tedavisi ile ilişkili mani vakalarının bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmaması gerektiğini savunurken, DSM-5'te bipolar bozukluğun bir belirtisi olarak "ilaç kaynaklı bipolar bozukluk" un kavramlaştırdığını görmekteyiz.

Pediyatrik popülasyonda literatürde bildirilen **Antidepresan Tedavisi ile Ortaya çıkan Mani (ATOM)** oranları yaklaşık % 5,8 ila % 7,5 aralığındadır. ATOM için kullanılan farklı tanımlamalar çalışmaların karşılaştırmalarını zorlaştırmaktadır. ATOM'un altta yatan bipolar bozukluğun bir göstergesi olması muhtemel bir görüş birliği olduğu halde, bu vakalarının klinik popülasyonlarındaki sıklığı, ATOM olasılığını artıran faktörler ve / veya " ATOM için "risk profilleri", olguların ve kontrollerin alt popülasyonlarının cinsiyete göre sınıflandırılması durumuna göre farklılık göstermektedir. ATOM olasılığını arttıran faktörlerin tespiti çocuk ve ergen grubu hastalarda erken tanı ve tedavi seçimi açısından gittikçe önem kazanmaktadır.

DSM-5'in yayınlanmasını takiben ATOM gelişimindeki bu boşluklar ve bu konuya olan ilgi artışı göz üne alındığında, bu çalışmanın amacı; erken başlangıçlı bipolar bozukluk tanısı olan hastalardaki ATOM gelişim öyküsüne katkıda bulunabilecek Hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT)

eksenine dahil olan tiroid oto-antikorlarının değerlendirilmesi, ve sex steroidlerinin dahil olduğu hipotalamik-pitüiter-gonadal (HPG) eksenin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, ATOM gelişim öyküsüne katkıda bulunabilecek aile öyküsü, cinsiyet, madde kullanım öyküsü, suisid öyküsü ve psikiyatrik komorbidite öyküsü gibi faktörlerin de araştırılması planlanmaktadır.

Bu amaçla, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine başvuran ATOM için 30 ve Unipolar depresyon kontrol grubu için 30 hasta olarak toplamda 60 hasta alınması planlanmıştır. Çalışmamızın Ekim 2018'de başlaması ve Aralık 2019'da sonlanması beklenmektedir.

Nasıl Bir Uygulama Yapılacaktır?

- Öncelikle çocuğunuzla ruhsal durumunu gözden geçirmek amaçlı yapılandırılmış klinik görüşmeler yapılacak, bazı ölçekler doldurması istenecektir. Bu bağlamda çocuğunuza, sosyodemografik özelliklerine, varsa hastalık geçmişine, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öyküsüne, tıbbi hastalık öyküsüne ve varsa önceki tedavilere yönelik sorular sorulacaktır.
- Bu çalışma nedeniyle çocuğunuzun tedavisi ya da izlenme programı değişmeyecektir. Çocuğunuza herhangi bir tıbbi ya da deneysel bir girişim uygulanmayacaktır. Bu çalışmada hayati risk oluşturacak bir uygulama bulunmamaktadır. Bu çalışma çocuğunuz açısından rutin bir klinik görüşme ya da günlük yaşantısında olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız size ve çocuğunuza verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir.
- Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinizde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir.
- Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir. Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız gizli kalacaktır. Çalışmada elde edilen veriler, çalışma sürecinde gerek görüldüğü takdirde araştırma kapsamında farklı istatistiksel

karşılaştırmalar için kullanılabilir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında çocuğunuzun ismi kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

- Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği ile genel işlevsellik düzeyi değerlendirilecektir.
- Ayrıca, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı tarafından çalışmaya dahil edilen hastaların uzman hekimler tarafından puberte ve genel gelişim evrelemesi yapılacaktır.
- Ayrıca çocuklarınızla ve sizinle çocuklarınızın geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDGŞG-ŞY) ölçeği uygulanacaktır. Bu ölçek yaklaşık 90 dakika sürecektir.
- Çocuğunuzun kolundan 3 farklı tüpe toplam 12 ml (yaklaşık 3 tatlı kaşığı) kan alınacaktır.
- Standart kan alma işlemi ile ilgili risklerin dışında herhangi bir risk bulunmamaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, kan alınan yerde ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Kan alma işlemi uzman hekim gözetiminde ve deneyimli bir hemşire tarafından gerçekleştirilecek, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.
- Alınan kan örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarlarında saklanacak ve tüm örnekler toplandığında analiz edilecektir.
- Bu çalışmada çocuğunuza herhangi bir ilaç verilmeyecektir.
- Bu çalışmaya katılmanız, çocuğunuzun gelecekteki tıbbi bakımını herhangi bir şekilde etkilemeyecektir.
- Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, sizden de hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz;

reddetme veya vazgeçmeniz durumunda herhangi bir olumsuzluk ya da yaptırım ile kesinlikle karşılaşmayacaksınız.

- Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde çocuğunuzun kayıtları yanı sıra ilişkili sağlık kayıtları da kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir.
- Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında çocuğunuzun ismi kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.
- Kan örnekleriniz daha sonra başka araştırmalarda kullanılma ihtimaline karşı saklanması ya da saklanmaması kararı size bırakılmıştır. Buna dair onamınızı aşağıda Evet-Hayır kutucuklarını işaretleyerek belirtebilirsiniz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda 0 530 505 39 13 numaralı telefondan Dr. Doğukan Koç'a ulaşabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Katılımınız öncelikle çocuğunuzun tıbbi riskleri ve durumu hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla çocuğunuzla aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağınızı unutmayın. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınızla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz. Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

	Evet	Hayır
✓ <i>Bu çalışmada ve bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐
✓ <i>Bu çalışmada ve tekrar iznimi almak şartı ile bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐
✓ <i>Sadece bu araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.</i>	☐	☐

Hastanın;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Katılımcının Veli/Vasisi;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Araştırmayı Yapan Araştırmacının;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası:

Tarih:

İmzası:

EK-2: Hasta Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Olur Formu

HASTA GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Çalışma Başlığı: "Erken Başlangıçlı Bipolar Bozukluk Tanısı Olan Hastalarda Antidepresan Tedavisi İle Ortaya Çıkan Mani Gelişimine Katkıda Bulunan Risk Faktörlerinin Araştırılması "

Hastane veya Enstitü: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Sizi yukarıda adı bildirilen ilgili bu çalışmaya katılmaya davet ediyoruz. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırmanın Amacı Nedir?

DSM (*Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı*)'nin önceki sürümlerinde, antidepresan tedavisi ile ilişkili mani vakalarının bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmaması gerektiğini savunurken, DSM-5'te bipolar bozukluğun bir belirtisi olarak "ilaç kaynaklı bipolar bozukluk" un kavramlaştırdığını görmekteyiz.

Pediyatrik popülasyonda literatürde bildirilen Antidepresan Tedavisi ile Ortaya çıkan Mani (ATOM) oranları yaklaşık % 5,8 ila % 7,5 aralığındadır. ATOM için kullanılan farklı tanımlamalar çalışmaların karşılaştırmalarını zorlaştırmaktadır. ATOM'un altta yatan bipolar bozukluğun bir göstergesi olması muhtemel bir görüş birliği olduğu halde, bu vakalarının klinik popülasyonlarındaki sıklığı, ATOM olasılığını artıran faktörler ve / veya " ATOM için "risk profilleri", olguların ve kontrollerin alt popülasyonlarının cinsiyete göre sınıflandırılması durumuna göre farklılık göstermektedir. ATOM olasılığını arttıran faktörlerin tespiti çocuk ve ergen grubu hastalarda erken tanı ve tedavi seçimi açısından gittikçe önem kazanmaktadır.

DSM-5'in yayınlanmasını takiben ATOM gelişimindeki bu boşluklar ve bu konuya olan ilgi artışı göz önüne alındığında, bu çalışmanın amacı ; erken başlangıçlı bipolar bozukluk tanısı olan hastalardaki ATOM gelişim öyküsüne katkıda bulunabilecek Hipotalamo-pitüiter –tiroid

(HPT) eksenine dahil olan tiroid oto-antikorlarının değerlendirilmesi, Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen ve sex steroidlerinin dahil olduğu hipotalamik-pitüiter-gonadal (HPG) eksenin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, ATOM gelişim öyküsüne katkıda bulunabilecek aile öyküsü, cinsiyet, madde kullanım öyküsü, suisid öyküsü ve psikiyatrik komorbidite öyküsü gibi faktörlerin de araştırılması planlanmaktadır.

Bu amaçla, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine başvuran ATOM için 30, ve Unipolar depresyon kontrol grubu için 30 hasta olarak toplamda 60 hasta alınması planlanmıştır.

Çalışmamızın Ekim 2018'de başlaması ve Aralık 2019'da sonlanması beklenmektedir.

Nasıl Bir Uygulama Yapılacaktır?

- Öncelikle sizinle ilgili bazı genel ve sağlık bilgilerini görüşme yoluyla edinmeyi planlıyoruz. Bu görüşmeler, görüşme konusunda eğitim almış görüşmeciler tarafından yapılacaktır. Bu giriş görüşmesinde kimlik bilgilerinizin yanı sıra, yaşadığınız bölge, eğitim durumunuz, maddi durumunuz, genel sağlık durumunuz, alışkanlıklarınız, geçmiş hastalık öykünüz ve ailenize yönelik bazı sorular sorulacaktır.
- Çocuklar için Global Değerlendirme Ölçeği ile genel işlevsellik düzeyi değerlendirilecektir.
- Ayrıca, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı tarafından çalışmaya dahil edilen hastaların uzman hekimler tarafından puberte ve genel gelişim evrelemesi yapılacaktır.
- Ayrıca sizinle geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDGŞG-ŞY) ölçeği uygulanacaktır. Bu ölçek yaklaşık 90 dakika sürecektir.
- Hipotalamo-pitüiter eksenleri incelemek amacıyla kolunuzdan 3 farklı tüpe toplam 12 ml (yaklaşık 3 tatlı kaşığı) kan alınacaktır.
- Standart kan alma işlemi ile ilgili risklerin dışında herhangi bir risk bulunmamaktadır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, kan alınan yerde ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Kan alma işlemi uzman hekim gözetiminde ve deneyimli bir

hemşire tarafından gerçekleştirilecek, olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

- Alınan kan örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarlarında saklanacak ve tüm örnekler toplandığında analiz edilecektir.
- Bu çalışmada size herhangi bir ilaç verilmeyecektir.
- Bu çalışmaya katılmanız, gelecekteki tıbbi bakımınızı herhangi bir şekilde etkilemeyecektir.
- Bu çalışmaya katıldığınız için size bir ücret ödenmeyecek, sizden de hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçmeniz durumunda herhangi bir olumsuzluk ya da yaptırım ile kesinlikle karşılaşmayacaksınız.
- Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir.
- Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.
- Kan örnekleriniz daha sonra başka araştırmalarda kullanılma ihtimaline karşı saklanması ya da saklanmaması kararı size bırakılmıştır. Buna dair onamınızı aşağıda Evet-Hayır kutucuklarını işaretleyerek belirtebilirsiniz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda 0 530 505 39 13 numaralı telefondan Dr. Doğan Koç'a ulaşabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Vereceğim kan örneklerinin ve bilgilerin:

- | | Evet | Hayır |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ✓ <i>Bu çalışmada ve bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i> | ☐ | ☐ |
| ✓ <i>Bu çalışmada ve tekrar iznimi almak şartı ile bundan sonraki psikiyatri ile ilgili çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.</i> | ☐ | ☐ |
| ✓ <i>Sadece bu araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.</i> | ☐ | ☐ |

Hastanın,

Adı Soyadı:
Telefon Numarası:
Tarih:
İmzası:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı Soyadı:
Telefon Numarası:
Tarih:
İmzası:

Araştırmayı Yapan Araştırmacının;

Adı Soyadı:
Telefon Numarası:
Tarih:
İmzası:

EK-3 : Veri Kayıt Formu

VERİ KAYIT FORMU

1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışma grubu: ATOM ☐

Unipolar Depresyon ☐

Yaş:

Cinsiyet:

Adres:

Eğitim durumu:

Boy:

Ağırlık:

BKİ (beden kitle indeksi):

2. ÖZGEÇMİŞ

Tıbbi hastalık öyküsü:

Geçirilmiş cerrahi öyküsü:

Kullanılmakta olunan ilaç tedavileri:

Sigara:

Alkol:

Madde:

3. SOYGEÇMİŞ

Tıbbi hastalık öyküsü:

Psikiyatrik hastalık öyküsü:

- Aile bipolar bozukluk öyküsü:

4. PSİKIYATRİK HASTALIKLAR

*** Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDGŞG-ŞY) görüşmesi sonrası psikiyatrik tanılar:**

- 1.
- 2.
- 3.

- İndeks epizodu:
- İlk depresif epizod tarihi:
- Geçirilmiş depresif epizodların sayısı:
- Son depresif epizod başlangıç tarihi:
- Suisid düşüncesi /girişimleri:
- Geçmiş dönemde kullanılan ilaç tedavileri:

- **Psikiyatri servisi hospitalizasyonu öyküsü:**

PRENATAL:

Düşük tehdidi : 1- Var 0-Yok

Sigara kullanımı : 1- Var 0-Yok

Alkol kullanımı : 1- Var 0-Yok

Madde kullanımı : 1- Var 0-Yok

Travma : 1- Var 0- Yok

Operasyon : 1- Var 0- Yok

İlaç kullanımı : 1- Var 0- Yok

Enfeksiyon öyküsü : 1- Var 0- Yok

DOĞUM :

1- NSVY
2- Sezaryen
3- Diğer

1- Term
2- Prematurite
3- Postmaturite

Doğum ağırlığı:

ÖLÇEK PUANLARI

ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ	
CGAS	

5. TOPLANAN BİYOLOJİK ÖRNEK BİLGİLERİ

Kan örneği:

- Örnek alınan bölge:
- Örnek alım tarihi ve saati:
- Alınan örnek miktarı:
- Örnek alan kişi:
- Örnek ağırlığı:
- Örnek alan kişi:

EK-4: Çocuk Endokrin Olgu Kayıt Formu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Olgu Kayıt Formu

Çalışma grubu: ATOM ☐

Unipolar Depresyon ☐

Tarih:

Protokol :

Telefon :

Doğum Tarih:

Şikayeti:

Cinsiyeti: kız ☐ erkek ☐

Bilinen Hastalığı : ☐ Var

☐ Yok

Kullandığı İlaç : ☐ Var

☐ Yok

Fizik Muayene (başvuru tarihi):.....

TY:

BY:

AY:

VA : (p) (SDS) Boy : (p) (SDS)

W/H : (p) (SDS) BMI : (p) (SDS)

Guatr : ☐ Var ☐ Yok

Pubik kıllanmanın başlangıç zamanı: yaşı:..... yıl, veya Tarih:..... (Dosya kaydı var ise)

Puberte: Aksiller: var ☐ yok ☐ Pubik kıllanma Evre, Meme gelişimi Evre.....

Testis volümü/.....

Tanner Evre;

Çalışmada kullanılacak Laboratuvar:

Değerlendirme (Tarih:)		
	Değer	Birim
FSH:		
LH:		
Östrodiol (kız)		
T.Testostesteron (E)		
DHEA-SO4		
sT4		
TSH		
Anti-TPO		
Anti-TG		

EK-5: Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği

COCUKLAR İÇİN GENEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Ara değerler kullanın (örn: 35, 58, 62). Tedavi ve sonlanımı dikkate almadan o sıradaki işlevselliği ölçün. Aşağıdaki örnekler yalnızca yol göstermek amacıyla verilmiştir, değerlendirme yapılırken aynı koşulların bulunması gerekli değildir.

- 100-91 Bütün alanlarda çok iyi işlevsellik (evde, okulda ve akran ilişkilerinde); çok çeşitli etkinliklerde bulunur ve bir çok ilgi alanı vardır (hobiler, okul dışındaki etkinliklere katılma ya da izcilik gibi bir organizasyonun içinde yer alma); sevilir, güvenlidir; "sıradan" kaygılar hiç bir zaman kontrol dışına çıkmaz; okulda iyidir; herhangi bir belirti yoktur.
- 90-81 Bütün alanlarda iyi işlevsellik: evde, okulda ve yaşatları ile ilişkileri güvenlidir; geçici zorluklar olabilir ve "sıradan" kaygılar nadiren kontrol dışına çıkabilir (önemli bir sınavı olduğunda hafif kaygılanma, nadiren kardeşlerine, ana babasına ya da yaşatlarına karşı yaşanan öfke patlamaları).
- 80-71 Evde, okulda ya da yaşat ilişkilerinde işlevsellikte yalnızca hafif bir bozulma; zorlu yaşam olayları (anne baba ayrılığı, ölüm, kardeş doğumu) karşısında hafif bir duygusal sıkıntı ya da davranışlarda bir miktar bozulma görülebilir; ancak bunlar kısa sürelidir ve işlevsellikteki engellenme geçicidir; bu çocuklar başkaları için yalnızca çok az rahatsız edicidir ve onları iyi tanıyan kişiler tarafından sorunlu olarak düşünülmezler.
- 70-61 Bir alanda bir miktar zorluk fakat genelde işlevselliği oldukça iyidir (nadiren okulu asma, önemsiz hırsızlıklar gibi tek tük antisosyal davranışlar; okul ödevlerinde süregelen hafif zorluklar; kısa süreli duygudurum değişimleri; belirgin kaçınma davranışına yol açmayan korku ve kaygılar; kendinden emin olmama); anlamlı bazı kişiler arası ilişkileri vardır; çocuğu iyi tanımayan bir çok kişi onda bir sorun olduğunu düşünmese de iyi tanıyanlar bu sorunları ciddiye alabilir.
- 60-51 Yer yer bozulmalarla giden değişken işlevsellik ya da sosyal alanların hepsinde olmasa da bir çoğunda belirtilerin olması; çocuğun işlevselliğini bozan bir ortamda ya da zamanda değerlendirme yapan için işlevsellikteki bozulma açıktır ama çocuğu diğer ortamlarda gözleyenler bunu fark etmezler.
- 50-41 Çoğu sosyal alanda işlevsellikte orta düzeyde bir engellenme ya da bir alandaki işlevsellikte ciddi bozulma (intihar düşünceleri, okul reddi ve diğer kaygı biçimleri, obsesif ritüeller, majör konversiyon belirtileri, sık anksiyete atakları, zayıf ya da yetersiz sosyal beceriler, anlamlı sosyal ilişkinin bir miktar korunması ile birlikte sık saldırgan ya da antisosyal davranış dönemleri).
- 40-31 Bir çok alandaki işlevsellikte belirgin bozulma vardır ve bu alanların birinde işlevsel değildir; okulda, evde, yaşat ilişkilerinde ya da topluluk içinde belirgin bir bozulma vardır (Örn: belli bir tehdit olmaksızın süren saldırganlık, belirgin sosyal içine kapanma ve duygulanım ya da düşünce bozukluğu nedeniyle davranışlarda izolasyon, ölüm niyetiyle olduğu açık intihar girişimlerinde bulunma); bu çocukların özel eğitim koşullarında okutulmasına, hastaneye yatırılmasına ya da okuldan alınmasına (bu durum bu kategoride yer alması için yeterli bir koşul değildir) gerek olabilir.
- 30-21 İşlevselliğinin hemen her alanında engelli (Örn: sosyal etkinliklere katılmadan bütün gününü evde, kurumda ya da yatağında geçirir; gerçeği değerlendirmesinde ya da iletişimde ciddi bozulma vardır, bazen enkoheran ve uygunsuz davranır).
- 20-11 Başkalarına ya da kendine zarar (Örn: sıklıkla saldırgan olma, yineleyen intihar girişimlerinin olması) yermesini önlemek için belirgin bir düzeyde yardıma gereksinim duyma; kişisel bakımını sürdürme ya da iletişimin tüm boyutlarında ciddi yetersizlik (Örn: sözel iletişim ve jestleri kullanmada ciddi sorunlar, belirgin sosyale kapalılık, stupor) nedeniyle yardıma gereksinim duyar.
- 10-1 Sürekli denetim gereklidir (24 saat bakım); şiddetli saldırganlık ya da kendine zarar verici davranışlar vardır; gerçeği değerlendirmede, iletişimde, öz bakım becerilerinde duygulanım ve bilişsel alanlarda ciddi bozulma gözlenir.

Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği (Children's Global Assessment Scale) yetişkinler için genel değerlendirme ölçeğinden (Global Assessment Scale for Adults) uyarlanmıştır (Shaffer, D., Gould, M., Brasic, J., Ambrosini, P., Fischer, P., Bird, H., Aluwahlia, S. A Children's Global Assessment Scale (CGAS), Arch Gen Psychiatry, 1983. 40:1228-1231).

EK-6: Çocukluk Çağı Travmalar Ölçeği

ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ

Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği'nin Türkçesi-2.0 (Çeviren: © Vedat Şar,1996, 2012)

Bu sorular çocukluğunuzda ve ilk gençliğinizde başınıza gelmiş olabilecek bazı olaylar hakkındadır. Her bir soru için sizin durumunuza uyan rakamı daire içersine alarak işaretleyiniz. Sorulardan bazıları özel yaşamınızla ilgilidir; lütfen elinizden geldiğince gerçeğe uygun yanıt veriniz. Yanıtlarınız gizli tutulacaktır.

Çocukluğumda ya da ilk gençliğimde...

1. Evde yeterli yemek olmadığından aç kalırdım.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

2. Benim bakımımı ve güvenliğimi üstlenen birinin olduğunu biliyordum.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

3. Ailemdelikler bana “salak”, “beceriksiz” ya da “tipsiz” gibi sıfatlarla seslenirlerdi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

4. Anne ve babam ailelerine bakamayacak kadar sıklıkla sarhoş olur ya da uyuşturucu alırlardı.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

5. Ailemde önemli ve özel biri olduğum duygusunu hissetmeme yardımcı olan biri vardı.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

6. Yırtık, sökükle ya da kirli giysiler içersinde dolaşmak zorunda kalırdım.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

7. Sevdiğimi hissediyordum.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

8. Anne ve babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

9. Ailemden birisi bana öyle kötü vurmuştu ki doktora ya da hastaneye gitmem gerekmişti.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

10. Ailemde başka türlü olmasını istediğim bir şey yoktu.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

11. Ailemdelikler bana o kadar şiddetle vuruyorlardı ki vücudumda morartı ya da sıyrıklar oluyordu.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

12. Kayış, sopa, kordon ya da başka sert bir cisimle vurularak cezalandırılıyordum.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

13. Ailemdelikler birbirlerine ilgi gösterirlerdi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

14. Ailedekiler bana kırıcı ya da saldırganca sözler söylerlerdi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

15. Vücutça kötüye kullanılmış olduğuma (dövülme, itilip kakılma vb.) inanıyorum.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

16. Çocukluğum mükemmeldi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

17. Bana o kadar kötü vuruluyor ya da dövülüyordum ki öğretmen, komşu ya da bir doktorun bunu fark ettiği oluyordu.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

18. Ailemde birisi benden nefret ederdi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

19. Ailedekiler kendilerini birbirlerine yakın hissederlerdi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

20. Birisi bana cinsel amaçla dokundu ya da kendisine dokunmamı istedi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

21. Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla ya da benim hakkımda yalanlar söylemekle tehdit eden birisi vardı.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

22. Benim ailem dünyanın en iyisiydi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

23. Birisi beni cinsel şeyler yapmaya ya da cinsel şeylere bakmaya zorladı.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

24. Birisi bana cinsel tacizde bulundu.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

25. Duygusal bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma (hakaret, aşağılama vb.) inanıyorum.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

26. İhtiyacım olduğunda beni doktora götürecek birisi vardı.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

27. Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

28. Ailem benim için bir güç ve destek kaynağı idi.

1. Hiç Bir Zaman 2. Nadiren 3. Kimi Zaman 4. Sık Olarak 5. Çok Sık

EK-7: Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erken Başlangıçlı Bipolar Bozukluk Tanısı Olan Hastalarda Antidepresan Tedavisi ile Ortaya Çıkan Mani Gelişimine Katkıda Bulunan Risk Faktörlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	462-SBKA EK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Aynur Akay			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.D			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.D			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.11.2018	Versiyon 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	Ebeveyn Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	01.11.2018	Versiyon 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	Hasta Gönüllü Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	01.11.2018	Versiyon 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	01.11.2018	Versiyon 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	26.11.2018 tarihli ıslak imzalı				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
	DİĞER:	☒	-Klinik Araştırmalar Başvuru Formu -Merkez Laboratuvarı Desteği ile Yapılacak Bilimsel Araştırma Başvuru Formu -Araştırma Akış Şeması, 01.11.2018, versiyon 1 -Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği -Özgeçmiş formları				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşe Gül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erken Başlangıç Bipolar Bozukluk Tanısı Olan Hastalarda Antidepresan Tedavisi ile Ortaya Çıkan Mani Gelişimine Katkıda Bulunan Risk Faktörlerinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	462-SBKA EK

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/21-01	Tarih:06.12.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Ayşegül Yıldız

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	kahraman
Prof.Dr.Bahar KUVAKI BALKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	kahraman
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	kahraman
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Tugba YAVUZŞEN	Onkoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Tıbbi Onkoloji B.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	kahraman
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	Kardiyoritm Kalp Hastalıkları Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.İlkay AKSU	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	kahraman
Av.Nevra ÖZBEK TANER	Hukuk	Avukat	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Ayşegül Yıldız
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.