



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA OKSİTOSİN RESEPTÖR GENİ TEK
NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ VE CİNSEL
İŞLEVLER VE AGRESYON İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Figen ÜNAL

KAYSERİ-2016



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA OKSİTOSİN RESEPTÖR GENİ TEK
NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ VE CİNSEL
İŞLEVLER VE AGRESYON İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Figen ÜNAL

Danışman

Prof. Dr. M. Tayfun TURAN

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2016-6468 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen başta tez hocam Prof. Dr. M. Tayfun Turan olmak üzere tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm Psikiyatri Servisi çalışanlarına, onlardan çok şey öğrendiğim hastalarım, iyi ki psikiyatristim dedirten herkese, sevgi, yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme ve arkadaşlarıma hayatımda oldukları için çok teşekkür ederim...

Dr. Figen ÜNAL

Kasım 2016, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Tanı.....	3
2.2.1. DSM- 5'e Göre Majör Depresif Atak Tanı Ölçütleri	4
2.2.2. DSM-5'e Göre Manik Atak Tanı Ölçütleri.....	5
2.2.3. DSM-5'e Göre Hipomanik Atak Tanı Ölçütleri	6
2.2.4. BB I ve BB II için bazı belirleyiciler	7
2.3. Epidemiyoloji	9
2.4. Etiyoloji	9
2.4.1. Biyolojik Faktörler.....	10
2.4.1.1. Genetik Etkenler.....	10
2.4.1.2. Nöroendokrin Düzenleme	10
2.4.1.3. Nöroanatomik Faktörler	11
2.4.1.4. Nörotransmitter Çalışmaları.....	12
2.4.1.5. İyon Sistemleri	12
2.4.1.6. İmmünolojik Etkenler	13
2.4.2. Psikososyal Nedenler	13
2.4.3. Psikodinamik Etkenler	14

2.4.4. Bilişsel Kuram	14
2.4.5. Davranışçı Görüş	14
2.5. Ayırıcı Tanı	14
2.6. Bipolar bozukluk ve agresyon.....	15
2.7. Bipolar bozukluk ve cinsel işlevler	15
2.8. Oksitosin ve psikiyatrik bozukluklar.....	16
2.9. DNA ve Genetik Polimorfizmler	18
2.10. Oksitosin Reseptör Gen Polimorfizmleri ve Psikiyatrik Bozukluklar	18
3. DENEKLER VE YÖNTEM.....	21
3.1. DENEKLER	21
3.2. YÖNTEM	22
3.2.1. Genetik analiz	23
3.2.2. Çalışmada Kullanılan Psikometrik Testler	31
3.2.2.1. Buss-Perry Agresyon Ölçeği (BPAÖ)	31
3.2.2.2. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ)	31
3.2.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D).....	32
3.2.2.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A).....	32
3.2.2.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	32
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR	34
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri.....	34
4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	35
4.3. Hasta ve Kontrollerde Genom Dağılımları	38
4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Psikometrik Testlerinin Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	40
4.4.1. Hasta ve kontrol gruplarının psikometrik testlerinin genel özellikleri	40
4.4.2. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre psikometrik testlerinin karşılaştırılması.....	40

4.4.3. Hasta ve kontrol gruplarının genom ve cinsiyetlere göre psikometrik testlerinin değerlendirilmesi	41
4.4.4. Hasta grubunda rs53576 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi.....	45
4.4.5. Kontrol grubunda rs53576 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi.....	45
4.4.6. Hasta grubunda rs2254298 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi.....	46
4.4.7. Kontrol grubunda rs2254298 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi.....	47
4.4.8. Hasta grubunda rs2268494 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi.....	47
4.4.9. Kontrol grubunda rs2268494 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi.....	48
4.5. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin hastaların BB belirleyicileri bakımından karşılaştırılması	49
4.6. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin ilaç etkisiyle olan ilişkisi	53
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	64
EKLER.....	76
Ek 1. ETİK KURUL KARARI	76
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Hastaları İçin)	77
EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Sağlıklı Kontrol Grubu İçin)	79
EK 4. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Hastalarının Birinci Derece Yakınları İçin).....	81
EK 5. BİPOLAR BOZUKLUK VERİ TOPLAMA FORMU.....	83

EK 6. SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ VERİ TOPLAMA FORMU	84
EK 7. BUSS-PERRY AGRESYON ÖLÇEĞİ	85
EK 8. ARİZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) (KADIN FORMU)	86
EK 9. ARİZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) (ERKEK FORMU)	87
EK 10. HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	88
EK 11. HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	91
EK 12. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)	93
TEZ ONAY SAYFASI	95

KISALTMALAR

A	: Adenin
AAP	: Atipik antipsikotik
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ACYÖ	: Arizona Cinsel Yasantılar Ölçeği
AD	: Antidepresan
ADHD	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
BB	: Bipolar Bozukluk
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPAÖ	: Buss-Perry Agresyon Ölçeği
C	: Sitozin
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DDD	: Duygudurum Düzenleyici
DSM III	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Üçüncü Baskı
DSM III-R	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Üçüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmesi
DSM IV	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Dördüncü Baskı
DSM-5	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Beşinci Baskı
D	: Dopamin
D-2	: Dopamin-2 Reseptörü
EKT	: Elektrokonzülf tedavi
G	: Guanin
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GRK3	: G-protein reseptör kinaz 3
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
LH	: Luteinizan Hormon
MR	: Magnetik Rezonans
MRS	: Magnetik Rezonans Spektroskopi
OXT	: Oksitosin
OXTR	: Oksitosin Reseptörü
PCR	: Polimerize Zincir Reaksiyonu
PVN	: Paraventriküler Nükleus
SNP	: Single Nucleotide Polimorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)
SON	: Supraoptik Nükleus
SNRI	: Serotonin- Noradrenalin Gerialım İnhibitörü
SSRI	: Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörü
T	: Timin
TAP	: Tipik antipsikotik
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1.	Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	34
Tablo 4.2.	Hasta grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 4.3.	Hasta grubunun ilaç kullanım özellikleri.....	37
Tablo 4.4.	Hasta ve kontrol gruplarında genom dağılımları	38
Tablo 4.5.	Hasta ve kontrol gruplarında birleştirilmiş genom dağılımları.....	39
Tablo 4.6.	Hasta ve kontrol gruplarında allel frekansları.....	39
Tablo 4.7.	Hasta ve kontrol gruplarının psikometrik testleri.	40
Tablo 4.8.	Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol gruplarının psikometrik testleri.....	41
Tablo 4.9.	Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet bakımından denekler erkek ve kadın grubu olarak ayrıldıktan sonra rs53576 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.	42
Tablo 4.10.	Hasta ve kontrol gruplarında rs2254298 GG ve GA/AA'ya sahip olanlarda psikometrik test puanlarının cinsiyetlere göre karşılaştırılması.	43
Tablo 4.11.	Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet bakımından denekler erkek ve kadın grubu olarak ayrıldıktan sonra rs2268494 TT ve TA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.12.	Hasta grubunda rs53576 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik testlerin değerlendirmesi.	45
Tablo 4.13.	Kontrol grubunda rs53576 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik testlerin değerlendirmesi.	46
Tablo 4.14.	Hasta grubunda rs2254298 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.15.	Kontrol grubunda rs2254298 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.16.	Hasta grubunda rs2268494 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.17.	Kontrol grubunda rs2268494 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.....	48

Tablo 4.18. Psikotik mani açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi	49
Tablo 4.19. Mevsimsel özellik açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.	50
Tablo 4.20. Son atak açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.	50
Tablo 4.21. Şimdiki durum açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.	51
Tablo 4.22. Psikotik depresyon açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.	52
Tablo 4.23. Hızlı döngülü olma açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.	52
Tablo 4.24. Postpartum başlangıç açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.	53
Tablo 4.25. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin antidepresan kullanımı açısından değerlendirilmesi.	54
Tablo 4.26. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin antipsikotik kullanımı açısından değerlendirilmesi.	54
Tablo 4.27. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin kullandıkları DDD açısından değerlendirilmesi.	55
Tablo 4.28. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin fayda gördükleri DDD açısından değerlendirilmesi.	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1.	Genomların PCR görünümü.....	29
Şekil 3.2.	rs2254298 OXTR A>G Dönüşümü PCR Görüntüsü	30
Şekil 3.3.	rs53576 OXTR geni A>G Dönüşümü PCR Görüntüsü	30
Şekil 3.4.	rs2268494 OXTR geni A>G Dönüşümü PCR Görüntüsü	31

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA OKSİTOSİN RESEPTÖR GENİ TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ VE CİNSEL İŞLEVLER VE AGRESYON İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Yapılmış bir çalışmada bipolar bozuklukta (BB) oksitosin düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da BB'nin etyolojisinde oksitosin reseptör gen polimorfizmlerinin rolünün olup olmadığının ve bu polimorfizmlerin cinsel işlevler ve agresyon ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: BB I tanısı alan 100 hasta ve 96 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllülerden alınan kan örneklerinde, PCR yöntemi ile oksitosin reseptör (OXTR) geni rs53576, rs2254298, rs2268494 tek nükleotid polimorfizmleri bakılmıştır. Cinsel işlevleri değerlendirmek için Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, agresyonu değerlendirmek için Buss Perry Agresyon Ölçeği, depresyonu değerlendirmek için Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, anksiyeteyi değerlendirmek için Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ve maniye değerlendirmek için Young Mani Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Hastalar BB belirleyicilerine göre psikotik özellikli, mevsimsellik gösteren, hızlı döngülü ve peripartum başlangıçlı olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızın önemli bulguları rs2268494 A alleli sıklığının hasta olanlarda sağlıklı olanlardan daha az, psikotik mani sıklığının rs53576 GG olanlarda A alleli taşıyıcılarından daha fazla, mevsimsellik özelliğinin rs2268494 A alleli taşıyanlarda GG taşıyanlardan daha fazla olmasıdır.

Sonuç: OXTR gen polimorfizminin BB'nin en azından bazı belirleyicileri üzerine ve bazı belirtilerinin oluşmasında rolünün olabileceği muhtemeldir. Bu bulguların doğrulanması için daha çok deneğin katıldığı ve farklı bölgelerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, oksitosin reseptörü, tek nükleotid polimorfizmleri, oksitosin, agresyon, cinsel işlevler

OXYTOCIN RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER AND ASSOCIATION WITH AGRESSION AND SEXUAL FUNCTION

ABSTRACT

Aim: Recently, in a study increased oxytocin levels were found in bipolar disorder (BD). This study aims to investigate whether oxytocin receptor-gene polymorphisms play a role in the etiology of BD and to evaluate if these polymorphisms have a relation with sexual functions and aggression.

Materials and methods: One hundred patients who were diagnosed as BD I and 96 healthy controls were included in this study. Single-nucleotid polymorphisms of oxytocin receptor (OXTR) genes rs53576, rs2254298 and rs2268494 were analysed via PCR method in voluntary individuals. Arizona Sexual Experiences Scale, Buss Perry Aggression Scale, Hamilton Depression Scale, Hamilton Anxiety Scale and Young Mania Rating Scale were used to evaluate sexual functions, aggression, depression, anxiety and mania, respectively. The patients group seperated into subgroups such as seasonal pattern, psychotic features, rapid cycling and peripartum onset according to specifiers for BD.

Findings: Significant findings of our study were that A allele of rs2268494 was less common in BD patients comparing to healthy individuals; pshychotic mania rate was higher in patients with rs53576 GG comparing to A allele carriers; and seasonality feature was more common in carriers of rs2268494 A allele comparing to GG carriers.

Conclusion: It is possible that OXTR gene polymorphism at least may have a role in some clinical determinants of BD and presentation of some symptoms. Further multicenter studies with bigger samples are required to verify these findings.

Key Words: Bipolar disorder, oxytocin reseptor, single-nucleotid polymorphisms, oxytocin, aggression, sexual functions

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB), belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan manik ve hipomanik ataklara depresif atakların da eşlik edebildiği bir duygudurum bozukluğudur. BB; intihar, hayat kalitesinde bozulma, hastaneye yatışlar, iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açabilmekte ve sakatlayıcı olabilmektedir. Şimdiye kadar yapılmış olan birçok çalışmaya rağmen BB'nin etiyolojisinin aydınlatılması mümkün olmamıştır.

Oksitosin (OXT), doğum ve emzirmede rol oynayan bir hormon olmakla birlikte insan psikolojisi ve davranışlarıyla da ilişkisi olması nedeniyle psikiyatrik bozukluklarda da çalışılmıştır. Bazı psikiyatrik bozukluklarda genetik faktörlerin de katkısı olduğu düşünüldüğünden son zamanlarda depresyon, şizofreni, otizm gibi psikiyatrik hastalıklarda oksitosin reseptör (OXTR) gen tek nükleotid polimorfizminin rolünün bulunup bulunmadığı araştırılmaktadır.

Daha önce, bölümümüzde BB hastalarında yapılan bir araştırmada, sağlıklı kontroller ile BB hastalarındaki serum OXT seviyeleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda BB'nin tüm dönemlerindeki OXT düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu nedenle bu çalışmada, BB'de OXTR gen polimorfizminin (rs53576, rs2254298, rs2268494) sıklığı, OXTR gen polimorfizmi ile BB'de görülebilen cinsel işlev bozukluğu ve agresyon arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Bipolar bozukluk, belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan manik, hipomanik ve depresif ataklarla seyreden, bu ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline dönebildiği bir duygulanım bozukluğudur (1). BB manik atak döneminde kabarmış duygudurum, psikomotor etkinlikte artış, iritabilite ve saldırgan davranış, çok konuşma, hiperseksüalite (2) görülürken; mental işlevlerdeki yavaşlama, bellek sorunları, artmış ya da azalmış uyku ve cinsel isteksizlik depresif atağın temel belirtilerindendir (3).

2.1. Tarihçe

Duygudurum bozukluklarına ilişkin gözlemler, insanlık tarihi boyunca, değişik çağlarda, değişik toplumlarda, çeşitli mitolojilerde, eski ve semavi dinlerde yer almıştır (4). Tarihteki ilk depresyon vakasından Homer'in İlyada'sında söz edilmiştir. M.Ö. 400 yılında Hipokrat, muhtemelen eski Mısırlı'lardan kalma bilgilere dayanarak beden sıvıları ve insanın duygu durumu arasında ilişki olduğunu düşünmüş, kara safra anlamına gelen melankoli ve maniye sistematik olarak tarif ederek bu durumları hastalık ve iyileşmelerle seyreden durumlar olarak tanımlamıştır (5).

Mani ve melankoli arasında ilişki olduğunu öne süren ilk kişi ise M.S. birinci yüzyılda yaşayan Kapadokyalı Areteus olmuştur (6). Jules Falret 1854'te hastaların dönüşümlü depresyon ve mani yaşadıkları folie circulaire adlı bir durum tanımlamıştır. 19. yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini ve klinik belirtilerini tarif etmiş ve hepsini psikoz manyak depresif adı altında toplamışlardır.

Hastalığın belirtilerini, gidiş ve sonlanışının tanımlanmasını ise Kraepelin (1896) yapmıştır. Kraepelin 1913'te tüm melankolilerin aynı hastalık olduğunu, hastalığın periyodik ve epizodik bir gidiş gösterdiğini ve gidişin yıkımla giden dementia precox'tan (şimdiki şizofrenik bozukluk) farklı olduğunu bildirmiştir (4).

1980 yılında DSM III sınıflama sisteminin kullanıma girmesiyle "affektif bozukluklar" tanımı kabul edilmiş ve temel ayrım major depresyon ve bipolar bozukluk arasında yapılmıştır. DSM III-R (1987) sınıflandırmasında dört tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk yer almıştır. 2000 yılında kullanıma giren DSM IV-TR sınıflandırmasında ek olarak genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygudurumu bozukluğu vardır (1). DSM-5'e, DSM IV-TR'de yer almayan tanımlanmış diğer bipolar ve ilişkili bozukluk eklenirken, DSM IV-TR'de yer alan karma atak ayrı bir atak dönemi olmaktan çıkarılmış ve belirleyici olarak eklenmiştir (7).

2.2. Tanı

2013'te yayınlanan DSM 5 ile daha önce duygudurum bozuklukları başlığı altında yer alan BB için ayrı bir başlık oluşturularak "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" olarak tanımlanmıştır. Bu başlık altında "BB I, BB II, Siklotimi Bozukluğu, Madde/İlaç Kullanımıyla Beliren Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk" tanımlanmıştır (7).

Bipolar tip I Bozukluğu: Bir ya da birden fazla manik atak, mani atağın öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da majör depresyon atakları bulunabilir.

Bipolar tip II Bozukluğu: Bir ya da birden fazla majör depresif atak ve bunun yanı sıra en az bir hipomanik atak olması ile belirlidir.

Siklotimik Bozukluk: En az 2 yıl süreyle bir hipomanik atağın tanı ölçütlerini karşılamayan, hipomani belirtilerinin olduğu birçok dönem ve majör depresif atak için tanı ölçütlerini karşılamayan, depresyon belirtilerinin olduğu birçok atak döneminin olması ile belirlidir.

Madde/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Klinik görünümüne belirgin ve sürekli bir duygudurum bozukluğu egemendir ve bu klinik durum, madde intoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında veya ertesinde, ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmiştir.

Başka Bir Sağlık Duruma Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğunun, başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyolojisi ile ilgili bir sonucu olduğuna yönelik kanıtlar vardır.

Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Kısa süren hipomani ve major depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemleri ve major depresyon dönemleri, major depresyon öyküsü olmaksızın hipomani ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.

Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Klinisyen tarafınca karşılamamanın özel nedeni belirlenmek istenmediğinde ya da daha özgül tanı koymak için yeterli zaman olmadığında kullanılır.

Duygudurum Atakları; Majör Depresif Atak, Manik Atak, Hipomanik Atak olarak adlandırılır.

2.2.1. DSM- 5'e Göre Majör Depresif Atak Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık bir dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi ya da daha fazlası bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az birinin ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

1- Hastanın kendisinin bildirdiği ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, neredeyse her gün, yaklaşık gün boyu süren çökkün duygudurum.

2- Neredeyse her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma.

3- Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden fazlası olmak üzere) ya da neredeyse her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.

4- Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyku olması.

5- Neredeyse her gün, psikodevinsel ajitasyon ya da retardasyonun olması.

6- Neredeyse her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması.

7-Neredeyse her gün, değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8- Neredeyse her gün, düşünme ya da düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık.

9- Yineleyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

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

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.2.2. DSM-5'e Göre Manik Atak Tanı Ölçütleri

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağan dışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta süreyle (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre), neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

- 1- Benlik saygısında abartılı artış ya da büyüklük düşünceleri.
- 2- Uyku gereksiniminde azalma.
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
- 4- Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
- 5- Dikkat dağınıklığı (yani dikkat önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
- 6- Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.
- 7- Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma.

C. Duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

D. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (antidepresan veya EKT sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi hariç).

2.2.3. DSM-5'e Göre Hipomanik Atak Tanı Ölçütleri

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

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

- 1- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2- Uyku gereksiniminde azalma.

3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4- Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı.

5- Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6- Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.

7- Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma.

C. Bu atak sırasında, kişinin belirti olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevselliğinde belirgin bir değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarının da gözlenebilir bir düzeydedir.

E. Bu atak, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik özellikler varsa mani dönemi olarak tanımlanır.

F. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (antidepresan veya elektrokonvülsif tedavi (EKT) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi hariç).

2.2.4. BB I ve BB II için bazı belirleyiciler;

Psikoz özellikleri gösteren: Dönemin herhangi bir zamanında sanrılar ya da varsanılar vardır. Psikoz özellikleri varsa, duygudurumla uyumlu olup olmadığı belirtilir.

a) *Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren;* mani dönemleri sırasında bütün sanrılar ve varsanıların içeriği, büyüklük, incinemezlik gibi özgül mani konularıyla tutarlılık gösterir, ancak özellikle kişinin yeterlikleri, becerileri gibi konularda

başkalarının kuşkusu olduğu zaman, kuşkuculuk ya da paranoya gibi konuları da kapsayabilir.

b) Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren; sanrılar ve varsanılar içeriği, yukarıda tanımlanan üç dönem konularıyla tutarlılık göstermez ya da duygudurumla uyumlu ve duygudurumla uyumlu olmayan konuların bir karışımıdır.

Mevsimsel örüntü gösteren: Bu belirleyici, duygudurum dönemlerinin yaşam boyu örüntüsü için kullanılır. Başlıca özelliği, en az bir tür dönemin düzenli olarak mevsimsel örüntü göstermesidir.

a) BB I ya da BB II’de mani, hipomani ya da yeğin (majör) depresyon dönemlerinin başlaması ile yılın belirli bir zamanı arasında, düzenli olarak, zamansal bir ilişki olmuştur.

b) Yılın belirli bir zamanında da tam yatışma (ya da yeğin depresyondan maniye ya da hipomaniye geçiş ya da tam tersi) olur.

c) Son iki yıl içinde, kişinin mani, hipomani ya da yeğin depresyon dönemleri, yukarıda tanımlandığı gibi, zamansal olarak, mevsimsel bir ilişki göstermiştir ve bu iki yıl içinde, o uçtan mevsimsel olmayan dönemler ortaya çıkmamıştır.

d) Mevsimsel maniler, hipomaniler ya da depresyonlar, kişinin yaşam boyu ortaya çıkmış olan mevsimsel olmayan mani, hipomani ya da depresyonlarından sayıca daha çok olmuştur.

Peripartum başlayan: Duygudurum belirtileri, gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde ortaya çıkarsa, o sıradaki dönem için ya da bir duygudurum dönemi için tanı ölçütleri o sırada tam olarak karşılanmıyorsa, BB I ya da BB II’nin en son mani, hipomani ya da yeğin depresyon dönemi için bu belirleyici kullanılabilir.

Hızlı döngülü: Son 12 ay içinde mani, hipomani ya da yeğin depresyon dönemi için tanı ölçütlerini karşılayan, en az dört duygudurum dönemi varlığı. Dönemler, en az iki ay süren, tam olmayan ya da tam yatışmalarla ya da karşı uçta bir döneme geçmeyle birbirinden ayrılır (7).

2.3. Epidemiyoloji

Çeşitli ülkelerde yapılan istatistikler değerlendirildiğinde BB I'in yaşam boyu yaygınlığı %0-2.4, BB II'nin yaşam boyu yaygınlığı %0.3–4.8, siklotiminin yaşam boyu yaygınlığı % 0.5–6.3, hipomaninin yaşam boyu yaygınlığı %2.6-7.8, tüm bipolar spektrumun yaşam boyu yaygınlığı ise %2.6-7.8 arasında değişmektedir. Bir yıllık ve nokta yaygınlıkları için bildirilen oranlar daha düşüktür. BB I'in yıllık yaygınlığı %0.9-1.3, BB II'nin yıllık yaygınlığı %1.6, siklotiminin yıllık yaygınlığı %0.5-1.4 ve tüm BB spektrumunun yıllık yaygınlığı %0.5-1.4 arasındadır. Nokta yaygınlığı ise BB I için %0.4-0.5, BB II için %0.8, tüm BB spektrumu için %0.4-0.5 olarak bulunmuştur. Hipomaninin yıllık yaygınlığı ile siklotimi ve hipomani için nokta yaygınlığı konusundaki çalışmalar ise yetersizdir (3).

BB sıklıkla 15-24 yaş arasında başlamaktadır (8). Tanı konulması ve tedavi başlangıcı arasında yaklaşık altı yıl geçmektedir (9). 15 yaş öncesi BB ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu yaş döneminde BB tanısının konması, atipik özelliklerin varlığı ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (ADHD) eşlik etmesi nedeniyle zordur (10,11). Ailede BB öyküsü olması halinde BB daha erken yaşlarda başlayabilmekte, ileri yaşlarda başlaması mümkün iken bu durumda organik beyin hastalıklarının araştırılması gerekmektedir (12).

BB II kadınlarda belirgin şekilde fazla görülmekle birlikte BB I'in görülme sıklığı her iki cinsiyette de eşittir. BB tanılı kadınların, erkeklere oranla depresif atak geliştirme olasılıkları daha yüksek bulunmaktadır (13). İlk atağın erkeklerde mani, kadınlarda depresyon olarak ortaya çıkmasının daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hızlı döngülü BB vakalarının %70-90'ını kadınlar oluşturmaktadır (14).

2.4. Etiyoloji

BB'nin etiyojisi henüz net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik, çevresel ve nöroendokrin faktörler, doğum travmaları, kullanılan ilaç ve maddeler sorumlu tutulmuştur (4,15). Öte yandan, BB psikiyatrik bozukluklar içinde genetik geçişin en sık görüldüğü bozukluklardan biridir (16).

2.4.1. Biyolojik Faktörler

2.4.1.1. Genetik Etkenler

Yapılmış çalışmalar duygudurum bozukluklarının gelişmesinde genetik geçişin önemini göstermiştir. BB tanılı hastaların birinci derece akrabalarının, kontrol deneklerinin birinci derece akrabalarına kıyasla 8-18 kat daha fazla BB'ye sahip oldukları bildirilmiştir (17). Eğer ebeveynlerden birinde BB I varsa, çocuklardan birinde bir duygudurum bozukluğu olma olasılığı %25, eğer her iki ebeveyn de hasta ise bu oran %50-75 olarak bildirilmiştir. Yapılmış olan bir evlat edinme çalışmasında monozigot ikizlerde BB I için eş hastalanma oranının %33-90 olduğu saptanmıştır (15).

Araştırmalarda BB'nin polimorfik, poligenik ve çok etkenli bir kalıtım ile geçiş gösterdiği ileri sürülmüştür. Moleküler biyoloji çalışmalarında; 18., 21., 22. ve X kromozomu ile BB I arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de belli bir gen ile BB arasında bir ilişki şimdiye kadar ortaya konamamıştır (5, 17). BB'nin etiyolojisinde Dopamin (D) ve GABA sistemlerindeki düzensizliğin rolü olduğu düşüncesinden yola çıkarak yapılan genetik çalışmalarda Dopamin Beta Hidroksilaz geni, Dopamin Transporter 1 geni ve GABA'nın bazı reseptör alt tiplerini şifreleyen genlerle ilişkisi araştırılmıştır ve bu genlerle BB arasında ilişkili bulunmuştur (18). Yapılan bir çalışmada 22. Kromozomda bulunan G-protein reseptör kinaz 3 (GRK3) enzimini kodlayan gendeki düzensizliğin aşırı D duyarlılığına yol açtığı ve hastalığı ciddi seyredenlerde GRK3 protein düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (19).

2.4.1.2. Nöroendokrin Düzenleme

Nöroendokrin düzenlemede hipotalamus merkezde olup nörotransmitterleri kullanan çok sayıda nöronal girdi alır. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda çok sayıda nöroendokrin düzensizlik kaydedilmiştir. Nöroendokrin sistemin bozukluklarından en iyi belirlenmiş olan, hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasının artmasıyla birlikte, ACTH'ye karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir. Bipolar bozukluğu olan olgularda tirotropin releasing hormona (TRH) tiroid stimulan hormon (TSH) cevabı artmaktadır.

Depresyonda TRH'ye TSH yanıtı azalır ve serum T4 düzeyi yükselir. Hipertiroidide duyulanım kamçılanırken, hipotiroidide çökkünlük sık görölür (5).

Duygudurum bozuklukları ile ilişkili ana nöroendokrin eksenler adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenleri olmakla birlikte tanımlanan diğör nöroendokrin anormallikler; nokturnal melatonin salgılanmasının azalması, triptofan verilmesine prolaktin salınımının azalması, follikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) bazal değörlerinde azalma ve erkeklerde testosteron düzeyinde düşüş olarak tanımlanmıştır (20).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada BB'de OXT sisteminin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada manik ataktaki hastaların OXT seviyeleri depresif ataktaki, remisyondaki hastalarinkinden ve sağlıklı kontrollerinkinden, depresif ataktaki ve remisyondaki hastaların OXT seviyeleri de kontrol grubununkinden yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise hasta grupları arasında fark olmazken, hasta grubunun OXT seviyeleri kontrol grubuninkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (21).

2.4.1.3. Nöroanatomik Faktörler

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntölleme ile yapılan yapısal beyin görüntölleme çalışmalarında, BB'de serebral ventrikül hacminde genişleme, sol orta frontal korteks, sağ angular korteks, sağ fusiform korteks, bilateral postsentral korteks, singulat korteks hacminde ve glial hücrelerinde azalma, bazal gangliada hiperintens lezyon artışı, hipokampal alandaki hücre gruplarında atrofi ve yoğunluk azalması izlendiğı bildirilmiştir (1,17,22,23). BB'si olan ergen ve genç erişkinlerin sağlıklı bireylerden daha küçük amigdala hacmine ve genişlemiş putamene sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (24,25).

PET ve fMRI tarama çalışmalarında depresyonda izlenen hipofrontalitenin manieye geçişte tersine döndüğü ve depresyonda daha çok sol hemisferde görülen aktivite azalmasına karşın, manide sağ hemisferde aktivitenin azaldığı gözlenmiştir (26,27). Manik atağa eşlik eden psikotik belirtiler ise azalmış kan akımı ve küçük korpus kallosum alanları ile ilişkili bulunmuştur (28,29).

2.4.1.4. Nörotransmitter Çalışmaları

Son zamanlarda duygudurum bozukluklarında nörotransmitter etkinliğinin niceliğinden çok reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı (sensitivitesi) üzerinde durulmaktadır. Depresyon ve maninin patofizyolojisinde D, norepinefrin (NE), serotonin (5-HT), asetilkolin gibi nörotransmitterlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir. Beta adrenerjik reseptörlerin aşağı ayarlanması ile klinik antidepresan yanıt arasındaki ilişkinin olasılıkla depresyonda noradrenerjik sistemin rolüne işaret ettiği düşünülmektedir (17). Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların beyin omurilik sıvısında 3-metoksi-4-hidroksifeniletillenglikol (MHPG) ve idrar NE, vanilmandelik asit düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve lityum sağaltımıyla BOS MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (30).

5-HT öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır (31). 5-HT uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı gibi işlevlerin düzenlenmesinde önemlidir. NE ve D ile birlikte amaçlı motor işlevlerde, saldırgan davranışların bastırılmasında etkin rol alır (4).

Şimdiye kadar yapılmış çalışmaların sonuçları depresyonda D aktivitesinin azaldığını, manide ise arttığını düşündürmektedir. D ve depresyon hakkındaki iki kuramda, depresyonda dopaminerjik mezolimbik yolağın işlev düzensizliği ve D1 reseptörünün depresyonda hipoaktif olabileceği bildirilmiştir (17). Mani durumlarının kokain, L-Dopa gibi ajanlarla tetiklenmesi ve antipsikotik gibi antidopaminerjik ilaçların manide sağaltım sağlaması da D'nin etkisi olduğunu güçlendirmektedir (1).

Asetilkolinin sinaptik salınımının artmasının depresyon, azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir (1). Gama Amino Bütirik Asit (GABA) gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopressin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (3).

2.4.1.5. İyon Sistemleri

Manik atak sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü gözlenmiştir.

Kalsiyumun nöral iletide çok önemli bir rolü vardır. Kalsiyum kanal blokörlerinin antimanik etkinliğinin olması da, kalsiyumun etyolojideki rolünü desteklemektedir (1).

Depresyonda sodyum birikiminin, potasyum ve su atılımının arttığı, manik dönemlerde ise bunun tersi bir durumun gözleendiği, MAO ve COMT işlevlerinde de değişiklikler bulunduğu gösterilmiştir (32).

2.4.1.6. İmmünolojik Etkenler

İmmün sistem tarafından üretilen bazı sitokinler (örneğin; Interlökin-1 (IL-1), IL-6, TNF, interferon alfa, beta, gama vb.) bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler (1).

Yüksek IL-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir. Hastalık davranışı sendromunda hücrel bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. BB'de ise hem depresif hem de manik ataklarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir (1).

2.4.2. Psikososyal Nedenler

Psikiyatrik hastalıklarla yüklenme ve zorlanmaya neden olan yaşam olayları arasında zamansal bir ilişkinin varlığı uzunca bir süredir bilinmektedir (33).

Ateşlenme (kindling) modeline göre; ilk bir kaç manik ya da depresif atak stresli yaşam olaylarıyla tetiklenir ve kişinin beyinde bir takım biyokimyasal değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler hastalardaki duyarlılığı artırarak onları diğer stresör etkenlere karşı yatkın bir hale getirir. Bu duyarlaşma süreci, bir dış stresör olmadan da hastalık ataklarının kendiliğinden oluşmasına kadar devam eder. Bu durum, hastalığın ilerlemesine paralel olarak ataklardaki sıklığın da artmasını açıklamaktadır (34).

Çocukluk çağı travmatik yaşantıları BB'ye yatkınlığa neden olmakla kalmaz aynı zamanda hastalığın klinik sürecini de etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi travmatik yaşantısı olan duygudurum hastalarının hastalık seyri, travmatik yaşantısı olmayanlara göre daha olumsuz seyretmektedir (35,36).

2.4.3. Psikodinamik Etkenler

Duygudurum bozukluklarına ilişkin psikanalitik kuramlar, genelde depresyonu açıklamaya yöneliktir. Manik dönemlerin daha çok depresyona karşı geliştirilen bir savunma olduğu düşünülmektedir. Karl Abraham manik belirtilerin, gelişimsel bir trajediyi tolere etme yetisinin yokluğunu yansıttığını olabileceğini düşünür (3).

2.4.4. Bilişsel Kuram

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bilişsel görüşe göre depresyon temelde bir duygudurum bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Duygudurum bozukluğu bilişsel bozukluğa ikincil gelişir. Depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayan kendisine, geleceğe ve dış dünyaya karşı olumsuz kavramlar vardır (4).

2.4.5. Davranışçı Görüş

Depresyonun öğrenilmiş çaresizlik kuramı, kontrol edilemeyen yaşam olaylarını depresyonla ilişkilendirir. Bu görüşe göre depresyon, çocukluk döneminden beri olumsuz uyarılarla karşılaşp, bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (3,4).

2.5. Ayırıcı Tanı

Manik dönemi klinik olarak şizofreniden ayırmak güç olabilir. İşlevselliğin ara dönemlerde daha iyi olması ayırıcı tanıda önemlidir.

Kafa travmaları, enfeksiyonlar, ağır karaciğer yetmezliği, deliryum, hipertiroidi, beyin tümörleri ve amfetamin, steroid, meskalin, bazı tüberküloz ilaçlarının intoksikasyonları mani ile karışabilir. Ayırıcı tanıda ADHD ve borderline kişilik bozukluğu da akla gelmelidir. Karma ya da disforik atak geçiren bipolar hastaların bir kısmının yanlışlıkla borderline kişilik bozukluğu tanısı alabileceği bildirilmiştir (4,17,37,38).

2.6. Bipolar bozukluk ve agresyon

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre şizofreni ve duygudurum bozukluğu olanlarda şiddet gösterme eğilimi birbirine yakındır. Güleç ve arkadaşlarının BB'de dürtüsellik ve agresyonu inceleyen çalışmasında, BB'de, agresyon düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu belirtilmiştir (39). Çalışmaların çoğunda özellikle manik ataklarda ani ve ciddi şiddetin ortaya çıkabildiği saptanmıştır (40,41). Manik ya da karma özellik gösteren ataktaki hastalar çok küçük provokasyonlara yanıt olarak şiddet ve öfke davranışı sergileyebilirler (42,43). Graz ve arkadaşları, çalışmalarında manik hastaların hastaneden çıktıktan sonraki 7-12 yıl içinde %16'sının suç işlediğini saptamışlardır (44). Dean ve arkadaşları da 2007 yılında yaptıkları bir araştırma sonucunda manik hastalarda yüksek oranda şiddet davranışı bildirmişlerdir (45).

BB I olan olgularla yapılmış bir başka çalışmada, grandiyözite, yargılama bozukluğu, dürtüsellik, içgörü kaybı ve psikoz gibi manik belirtilerin suç işleme için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (46). Yaşam boyu suç işleme sayısını etkileyen en önemli etmenin, geçirilmiş manik atak sayısı ve hastaneye yatış sıklığı olduğu belirtilmiştir (47). Ciddi suç işlemiş, duygudurum bozukluğu olan olgularda duygudurum düzenleyici tedaviye uyumun iyi olmadığı, aynı zamanda bu olgularda alkol/madde kullanım bozukluğunun da bulunduğu ve klinik olarak tekrarlayan manik ataklarının olduğu saptanmıştır (48).

2.7. Bipolar bozukluk ve cinsel işlevler

Duygudurum bozukluklarında görülen cinsel işlev bozukluğu belirtilerinin nedenlerinin belirlenmesi oldukça zor olabilmektedir. Libido azalması, depresyonun çekirdek semptomlarından olan anhedoniye veya kullanılan antidepresan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir (4,49). Ayrıca libido azalmasının ölçümü daha zor, daha öznel bir durum olması nedeniyle durum daha da karmaşıklaşmaktadır (50).

Manik ataklarda engellenme eşiğinin düşmesi ile sıklıkla hiperseksüalite ve riskli cinsel ilişki sıklığı artmaktadır. Manik dönemdeki hastalar, her çeşit dürtü artışı nedeniyle diğer tüm davranışlarında olduğu gibi cinsel tutum ve davranışlarını da kontrol altına alma güçlüğü çekerler (51).

Bipolar bozukluğu olan ve lityum sürdürüm tedavisi alan 24 hasta ile yapılan retrospektif bir araştırmada, hasta ve kontrol grubunda benzer oranda CİB saptanmasına rağmen, BB hastalarında kontrol grubuna göre şimdiki cinsel doyumun daha düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir (52).

2.8. Oksitosin ve psikiyatrik bozukluklar

Oksitosin doğum sırasında uterus kontraksiyonlarının uyarılması, laktasyonda süt salınımı gibi periferik etkilerinin yanı sıra annelik davranışının başlaması, bağlanma, sosyal tanınma, stres ve anksiyetenin düzenlenmesi gibi merkezi görevleri de olan, 9 aminoasitten oluşan bir hormondur (53). OXT başlıca hipotalamusun paraventriküler (PVN) ve supraoptik nükleuslarında (SON) magnoselüler nöronlarda sentezlenir, posterior hipofize taşıyıcı protein olan nörofizin ile taşınır ve burada salgılanmak üzere depolanır (54).

Kadınlarda periferik OXT düzeyleri kişiden kişiye, gebelikte, postpartum dönemde, hem de aynı kadında menstrual siklusun farklı dönemlerinde oldukça değişken olabilmektedir (55,56). Ebeveynin bebeğiyle oynarken duygusal ilişkinin ve dokunmanın sık olduğu bir ilişki kurması ebeveynde oksitosin salınımını arttırmaktadır (57). Bakire farelere dışarıdan OXT verilmesiyle annelik davranışı ortaya çıkmakta, OXT antagonisti verilmesiyle bu davranış kaybolmaktadır (58). Sıçanlardaki annelik davranışının beynin bazı bölgelerindeki OXTR düzeyi ile bağlantılı olduğu görülmüştür (59).

Sağlıklı kişilere intranasal OXT uygulamasının toplumsal duygu ve davranışları kolaylaştırdığı gözlenmiştir (60). Bu bulgudan yola çıkarak sosyal işlev bozukluğu ile karakterize olan otizm, sosyal anksiyete, şizofreni gibi hastalıklarda sentetik OXT analoglarının terapötik etkisi araştırılmıştır (61-63). Otistik hastalardaki bilişsel bozukluk ile periferik OXT eksikliği (64) ve bu eksikliğin giderilmesiyle bilişsel bozukluğun iyileşmesi arasında bağlantı bulan çalışmalar mevcuttur (65). Şizofrenide OXT sistemindeki işlev bozukluğunu gösteren birçok çalışma vardır (66-68). Damardan ve kas içine OXT enjeksiyonunun psikotik belirtileri ve hastaneye yatışı azalttığı rapor edilmiştir (63,69). Klozapin, D ve 5-HT reseptörlerine düşük ilgiye sahip olmasına rağmen en güçlü antipsikotiklerden biridir. Klozapin, OXT seviyelerini artırır. OXT

salınımının artması klozapinin tedavi edici etkilerine aracılık ediyor olabilir. Bu veriler, OXT'nin şizofreni için ilaç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (70).

İntraserebral OXT, strese bağlı HPA yanıtını engeller (71) ve amigdala üzerinden korku uyaranına otonomik yanıtı düzenler (72). Erken yaşam travmalarında, HPA dengesizliğinin OXT düzeylerini bozarak bireylerin kişisel uzlaşma yeteneklerini, duygusal düzenlemesini ve güvenli bağlanma oluşturma yeteneklerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (64). Sosyal anksiyetesi olan hastalarda anksiyete belirtileri şiddetlendikçe OXT düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (73). Bazı hayvan çalışmalarında serotonin geri alım engelleyicilerinin (SSRI) plazma OXT seviyelerini arttırdığı tespit edilmiştir (74).

Depresyonda OXT seviyeleri ile ilgili çalışmalar tutarlı değildir. Bazı çalışmalarda majör depresyonu olan insanlarda düşük plazma OXT seviyeleri rapor edilmiştir (75). Depresyon tanısı almış hastalarda yapılan bir çalışmada, antidepresan tedavi öncesi ve sonrası plazma OXT seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (76). BB'de yapılan bir çalışmada manik atak grubunda serum OXT seviyeleri depresif atak, remisyon ve kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca manik atak, depresif atak ve remisyon gruplarının serum OXT seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (21).

OXT cinsel işlevler üzerinde de etkilidir. Erkek ve dişi rodentlerde cinsel davranışta anahtar bir rol oynadığı keşfedilmiştir. Erkek rodentlerde OXT'nin erektile fonksiyon, ejakülasyon ve çiftleşme aktivitelerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Plazma OXT seviyesinin artışı seksüel uyarılma ve orgazm seviyelerini önemli derecede yükseltmektedir (77). Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi'ndeki ölçütlerden lubrikasyon ve uyarılma ile plazma oksitosin seviyeleri arasında güçlü ilişki saptanmıştır (56).

İnsanlarda saldırganlıkla OXT arasındaki ilişki hakkında az miktarda bilgi bulunmaktadır. Davranım bozukluğu olan erkeklerde kontrollerden farklı olarak OXT reaktif otoantikör seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (78). OXT'nin anksiyeteyi azaltarak saldırganlık üzerine iyileştirici etki yapabileceği düşünülebilir. Erkek ratlara akut ve tekrarlayan intraserebroventriküler ve intranazal OXT uygulamasının agresyonu

azaltıcı etkisi olduğu gözlenmiştir (79,80). Bir çalışmada anksiyetesi bulunan kadınlarda, intranazal OXT uygulamasının agresyonu azalttığı tespit edilmiştir (81).

2.9. DNA ve Genetik Polimorfizmler

İnsan genom dizilim çalışmaları, her insan genomunda DNA'nın %99,9 benzerlik gösterdiğini kanıtlamıştır. Geriye kalan %0,1'lik fark, bireysel genotip ve fenotipik değişikliklerin sorumlusudur (82).

Genel popülasyonda allellerde bir karakter için iki veya daha fazla varyasyon bulunuyorsa ve bu varyasyonların her biri toplumda %1'den daha fazla sıklıkla görülüyorsa bu bireyler arasında fiziksel, hastalıklara yatkınlık veya direnç açısından bir farklılık yaratıyorsa bu duruma “genetik polimorfizm”, bulunma sıklığı %1'den daha az sıklıkta ise bu genetik değişikliklere “genetik mutasyon” denir. Polimorfizmler, mutasyonlardan farklı olarak doğrudan hastalıklara neden olmayıp canlıların üreme kapasitelerini etkilemezler, bu nedenle nesilden nesile aktarılabildiklerinden frekansları fazladır (83).

Tek nükleotid değişimleri (Single nucleotide polymorphisms, SNP) insan genomunda en çok bulunan (ortalama her 1000 nükleotidde bir) DNA dizi değişimleridir (84). DNA'daki adenin (A), timin (T), guanin (G) ve sitozindeki (C) değişikliklerdir. Tek nükleotid polimorfizmlerinin etkisi DNA üzerinde bulunduğu nokta ve oluş şekline göre değişmektedir. Gen kodlayan bölgede meydana gelen bu farklılıklar protein dizisini etkileyebileceğinden, proteinin yapısı ve fonksiyonu değişebilir ya da fonksiyonel olmayan bir bölgede meydana gelmesi durumunda herhangi bir değişikliğe neden olmayabilir (85).

2.10. Oksitosin Reseptör Gen Polimorfizmleri ve Psikiyatrik Bozukluklar

Oksitosin, oksitosin reseptörü üzerinden etki etmektedir. OXTR, G protein ailesinden olup 388 aminoasit uzunluğundadır (86). Postmortem yapılan çalışmalara göre insanlarda merkezi sinir sistemindeki (MSS) reseptörler limbik sistem ile beyin sapında, özellikle emosyon ve otonomik kontrol ile ilgili alanlarda yoğunlaşmıştır. İmmunohistokimyasal yöntemlerle, OXTR'lerin amigdalanın santral ve basolateral alanları, medial preoptik alan, anterior ve ventromedial hipotalamus, olfaktor nukleus,

ventrolateral septum, anterior singulat, prefrontal korteks, hipoglossal ve soliter nucleusta yoğun olduğu gösterilmiştir (87,88). Bu OXTR'lerinin yoğun olduğu bölgelerin bir kısmında duygudurum bozukluklarında da anatomik değişiklikler gösterilmiştir (1,17,22,23). Oksitosin reseptörleri, MSS dışında timus, uterus gibi bazı organlarda da bulunmaktadır. Reseptörlerin yerleştiği bölgeler türler arası değişkenlik göstermektedir (89,90).

Bu reseptörü sentezleyen OXTR geni, insanlarda tek kopya halinde 3. kromozomda bulunmakta ve 4 ekson ile 3 intron içermektedir (91). OXTR bölgesinde çoğu intronlarda yerleşmiş yaklaşık 30 SNP bulunmaktadır (92). OXTR gen SNP'leri ile bazı psikiyatrik hastalıklar arasında ilişkiye işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (93). Bu çalışmalar incelendiğinde rs53576, rs2254298, rs2268494 en çok bakılan SNP'ler arasındadır.

Sağlıklı üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada rs53576 GG allelinin yüksek empati ve düşük stres reaktivitesi ile ilişkili olduğu (94), sosyal davranışların düzenlenmesine ve iyimserliğe olumlu katkısı olduğu saptanmıştır (95). Bu genotip taşıyıcılarından, çocukluk çağı kötü muamelesi görenlerin dezorganize bağlanma biçimleri ve yüksek düzeyde emosyonel disregülasyon ve stresle karşılaştıklarında da artmış duyarlılık gösterdikleri bulunmuştur (96). G alleli olanlarda sosyal destek sağlanan ve sosyal desteği olmayanlar karşılaştırıldığında, sosyal desteği olanlarda strese kortizol cevabının daha düşük olduğu gösterilmiştir ve bu sonuç oksitosin sistemindeki genetik varyasyonun strese yanıtta pozitif etkinliği düzenlediği şeklinde değerlendirilmiştir (97). Yine bu çalışmada G alleleline sahip olanların ise AA genomuna sahip olanlardan psikolojik ve fizyolojik olarak sosyal destekten daha çok yarar gördüğü bulunmuştur (97).

Psikotik bozukluklarda PANSS skorlarından emosyonel içe çekilme düzeyi ile rs53576 A alleli arasında anlamlı ilişki bulunmuş iken aynı çalışmada diğer PANSS skorları açısından bir ilişki gösterilememiştir (98). Montag ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada A allelini taşıyan OXTR rs2254298 polimorfizminde affektif, anksiyöz ve psikomotor semptomları yansıtan PANSS skorlarının yüksek olduğu bulunmuş ancak pozitif ve negatif skorlar açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuçlarla, bu polimorfizmin affektif hastalığı öngörebileceği ortaya atılmıştır (99). Bir başka çalışmada ise rs53576

A allel sıklığı şizofreni grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek oranda bulunurken, GG taşıyan şizofren hastalarında AA taşıyanlardan daha yüksek genel PANSS skorları bulunmuştur (100).

Depresif mizaç ve OXTR polimorfizmini inceleyen bir çalışmada rs11131149, rs2243370, rs2243369, rs13316193, rs2254298, rs2268493, rs2268491 haplotipleri arasında ilişki bulunmuştur (101). rs53576, rs2254298 ile unipolar depresyon arasında pozitif bağlantı bulunmuş ancak bipolar depresyon ile böyle bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar bipolar ve unipolar depresyonun farklı kalıtım özelliğine sahip olduğunu göstermektedir (102). Costa ve arkadaşları ise GG taşıyıcıları ve A taşıyıcıları arasında HAM-D ve HAM-A skorları açısından bipolar ve unipolar grupta anlamlı fark bulmamıştır (103). Olumsuz erken yaşam olaylarına ve rs2254298 AG genomuna sahip kadınlarda artmış depresyon, fiziksel ve sosyal anksiyete seviyeleri bildirilmiştir (104).

Otizmle ilgili veriler ise çelişkili olup en yüksek ilişki rs2254298 arasındadır. Liu ve arkadaşları 174 Japon'da en fazla rs2254298 A allelinin otizm riskini anlamlı derecede arttırabileceğini saptamışlardır (105). Amerikan beyaz ırka mensup 177 hasta ve ailesinden oluşan 527 kişi ile rs2268493 ile otizm yatkınlığı arasında bağlantı saptanmıştır (106). Wu ve arkadaşları 195 Çinli ailede rs53576 A ve rs2254298 A (107), Jacop ve arkadaşları Kafkaslarda rs2254298 G alleleline sahip olanlarda otizm riskinin yüksek olduğunu bulmuştur (108).

rs237889 polimorfizmi ile davranım bozukluğu arasında düşük bir ilişki eğilimi olduğu görülmüştür (109). Yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerle bulimia nervosa hastalar karşılaştırıldığında hasta grubunda rs53576 G alleli daha yüksek oranda bulunmuştur (110). Bunun dışında rs4564970, rs1488467 alkol tüketiminin agresyon davranışını etkilediği, rs9840864, rs2268494'ün CT haplotipleriyle öfke ve hızlı karşılık verme arasında ilişki olduğu bulunmuştur (111).

3. DENEKLER VE YÖNTEM

3.1. DENEKLER

Bu çalışmaya, 01.01.2016-01.06.2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, psikiyatri servisine yatırılarak ya da ayaktan takip edilen, DSM-5 teşhis kriterlerine göre BB I tanısı konulan, 18-65 yaşları arasında, 44'ü erkek, 56'sı kadın olmak üzere manik atak, depresif atak ve remisyonunda olan toplam 100 hasta alınmıştır. Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından klinik görüşme ile konulmuştur.

Hastalar için dışlama kriterleri:

- Okur-yazar olmayanlar,
- Demans, epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak durum ya da nörolojik hastalığı olanlar,
- Mental retardasyonu olanlar,
- Endokrinolojik hastalığa (cushing, addison, hipotroidi, hipertiroidi, diabetes mellitus gibi) sahip olanlar,
- Komorbid psikiyatrik hastalığı olanlar.

Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan, hasta grubu ile aynı yaş aralığında, bilinen herhangi bir psikiyatrik, nörolojik ve metabolik hastalığı olmayan, 46'sı erkek, 50'si kadın 96 sağlıklı kişi değerlendirilmeye alınmıştır.

Kontroller için dışlama kriterleri:

- Okur-yazar olmayanlar,
- Demans, epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalığı olanlar,
- Mental retardasyonu olanlar,
- Endokrinolojik hastalığa (cushing, addison, hipotroidi, hipertiroidi, diabetes mellitus gibi) sahip olanlar,
- Birinci derece akrabalarında BB, şizofreni, otizm öyküsü olanlar.

Hasta ve kontroller; fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçilmiştir.

Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No: 6468) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 25.12.2015 tarih ve 2015/596 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Ek 1).

Hastalara, hasta yakınlarına ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır (Ek 2-4).

3.2. YÖNTEM

Yapılan işlemler, hasta grupları ve kontrol grubu için şu şekilde idi;

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu için kişisel bilgi formu hazırlandı (Ek 5-6).

Hastalar BB belirleyicilerine göre psikotik özellikli, mevsimsellik gösteren, hızlı döngülü ve peripartum başlangıçlı olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.

Psikometrik ölçümler:

- Anlık agresiviteyi ölçmek için “Buss-Perry Agresyon Ölçeği” (BPAÖ) (Ek 7) uygulanmıştır (112).
- Cinsel işlevleri değerlendirmek için Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ) erkek ve kadın formu (Ek 8-9) uygulanmıştır (113).
- Depresyonun değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek 10) uygulanmıştır (114).
- Anksiyetenin değerlendirilmesi için Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) (Ek 11) uygulanmıştır (115).
- Mani şiddetinin ölçümü için “Young Mani Derecelendirme Ölçeği” (YMDÖ) (Ek 12) uygulanmıştır (116).

Hasta ve kontrollere psikometrik testler görüşmeci tarafından nasıl yapılacağı açıklanarak uygun çevre koşullarında uygulanmıştır. Uygulanan psikometrik testler aşağıda özetlenmiştir.

Hasta ve kontrol deneklerinin herbirinin periferik damarından yaklaşık 2 ml kan alınarak genetik laboratuvarında DNA izolasyonu ve gen polimorfizm çalışması yapılmıştır.

3.2.1. Genetik analiz

Gereçler

Demirbaş Malzemeler

1. Santrifüj Cihazı Mikro 22 (Hettich Zentrifugen)
2. Vorteks Cihazı (Heidolph)
3. Isıtıcı Blok TH2 (HLC Biotech)

4. Mikropipet (Gilson Eppendorf)
5. T-Shaker (Euroclone)
6. Mikropipet seti (0,5-10 µl, 10-100 µl ve 100-1000 µl ölçüm aralığında)
7. -20 Buzdolabı (Beko)
8. +4 Buzdolabı (Ariston)
9. LightCycler 480 II (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya)
10. NanoDrop 2000-Mikro-Hacim UV-Vis Spektrofotometre Cihazı (ThermoScientific, U.S.A.)
11. LightCycler 480 Multiwell Plate 96
12. Plate Perfect Spin (PepLab, Erlangen, Germany)

Sarf Malzemeleri

- 1- High Pure PCR Template Preparation Kit
- 2- LightCycler FastStart DNA Master HybProbe
- 3- Light SNP OXTR rs2254298 (Tıbbi Molbiol)
- 4- Light SNP OXTR rs53576 (Tıbbi Molbiol)
- 5- Light SNP OXTR rs2268494 (Tıbbi Molbiol)

DNA İzolasyonu

Kandan genomik DNA eldesi için High Pure PCR Template Preparation Kit kullanılmıştır.

Hasta (100) ve Kontrol grubu (96)'ndan EDTA'lı tüpe 2 ml periferik kan alınmıştır ve DNA eldesi için aşağıda sıralanan aşamalar uygulanmıştır.

Liyofilize haldeki Proteinaz K'ya 5 ml distile su ilave edildi. Inhibitör Removal Buffer 20 ml etanol eklenerek, yıkama solüsyonu (wash buffer) 80 ml etanol eklenerek hazırlandı. Ön hazırlık aşamasından sonra aşağıdaki işlem sıralaması uygulandı;

1. 1,5 ml lik ependorf tüplere 200 µl kan örneği alındı.
2. Üzerlerine 200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinaz K eklenerek iyice karıştırıldı.
3. Karışım 10 dakika 70 °C'de inkübasyona bırakıldı.
4. DNA'ların çökmesini sağlamak için, daha sonra her tüpe 100 µl isopropanol eklendi ve pipetle karıştırıldı.
5. Hasta sayısı kadar toplama tüpü çıkartıldı ve her birine filtreli tüp yerleştirildi. Hazırlanan bu karışım toplama tüplerine aktarıldı.
6. Tüplerdeki karışım 8000xg'de 1 dk santrifüj edildi.
7. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.
8. Her tüpe 500 µl inhibitör removal buffer eklendi ve 8000xg'de 1 dk santrifüj edildi.
9. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.
10. Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklendi ve 8000xg'de 1 dk santrifüj edildi.
11. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.
12. Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklendi ve 8000xg'de 1 dk santrifüj edildi.
13. Toplama tüplerindeki sıvı döküldü ve tekrar 13000xg'de 10 saniye karıştırıldı.
14. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1,5ml'lik ependorf tüplerine alındı.

15. Her tüpe önceden ependorflara bölünerek hazırlanmış ve 70 °C’de bekleyen elution buffer dan 200 µl eklendi.

16. Ependorf tüplerindeki karışım 8000xg’de 1 dk santrifüj edildi.

17. Elde edilen DNA örneklerini nano dropta konsantrasyonu ölçüldü her bir örneğin üzerine yazıldı.

18. DNA örnekleri sonra çalışılmak üzere -20 derecede saklandı.

LightCycler® 480 Real-Time PCR kiti OXTR gen polimorfizmi genotiplemesi,

LightCycler® 480 Real-Time PCR sisteminde (RocheDiagnostics, Vienna, Austria) LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe, kullanılarak yapılmıştır. DNA örneği Amplikon PCR döngüsünün annealing basamağında hibridize olan spesifik problemler kullanılarak floresan ışımayla belirlenmiştir.

Reaksiyon Karışımının Hazırlanması ve Örneklerin LightCycler Cihazına Yüklenmesi

Reaksiyon karışımı hazırlanmadan önce LightCycler 480 cihazı açıldı ve cihazın self-test yapması sağlandı. Daha sonra sisteme çalışılacak polimorfizmlerin analizinde kullanılacak olan protokol yüklendi. Hasta listesi girişi yapıldı ve sistem çalışma için hazır duruma getirildi. Reaksiyon karışımı için gerekli olan reaksiyon karışımı ve kontrol solüsyonu aşağıdaki işlem basamakları uygulanarak hazırlandı.

Kit kullanılıncaya kadar –20°C’de bekletildi. Malzeme tekrar tekrar dondurulup çözündürülme işlemlerinden uzak tutuldu.

PCR Master karışımları hazırlanmaya başlanmadan önce LightCycler 480 açıldı ve cihazın self-test yapması sağlandı. Cihaza aşağıdaki PCR programı yüklendi.

Örneklerin PCR İçin Hazırlanışı

PCR mix aşağıdaki miktarlar eklenerek hazırlandı;

1- LightCycler Fast-Start Enzim (1a) ve LightCycler Fast-Start Reaksiyon Karışımı Hyprobe (1b) karıştırıldı ve karışıma LightCycler Fast-Start DNA Master Hyprobe yeni ismi etiketlendi.

LightCycler Fast-Start DNA Master Hyprobe	2 µl
MgCl ₂ stok solüsyonu (Mavi Kapak)	1,6 µl
SNP Primer/Probe	1 µl
PCR-grade su (renksiz kapak)	13,4 µl

2- 18µl mix plate üzerine dağıtıldı ve 2 µl DNA eklendi.

3- Platelerin üzeri LightCycler480 sealing foil ile sıkıca kapatıldı. Plateler 1000rpm’de 10 sn santrifüj edildikten sonra aşağıdaki SNP PCR programında LightCycler480 cihazına yüklendi.

- Denatürasyon basamakları**

Döngü Program Verisi	Değer
Döngü	1
Analiz modu	Yok
Sıcaklık hedefleri	Segment I
Hedef sıcaklık (°C)	95
İnkübasyon süresi (sn)	10
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn)	20
İkinci hedef sıcaklık (°C)	0
Basamak boyutu (°C)	0
Basamak gecikmesi (döngü)	0
Yakalama modu	Yok

- Amplifikasyon basamakları**

Döngü Program Verisi	Değer		
Döngü	45		
Analiz modu	Kantifikasyon		
Sıcaklık hedefleri	1	2	3
Hedef sıcaklık (°C)	95	60	72
İnkübasyon süresi (sn)	10	10	10
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn)	20	20	20
İkinci hedef sıcaklık (°C)	0	0	0
Basamak boyutu (°C)	0	0	0
Basamak gecikmesi (döngü)	0	0	0
Yakalama modu	Yok	Tek	Yok

- **Erime Eğrisi Analizi**

Döngü Program Verisi	Değer		
Döngü	1		
Analiz modu	Erime Eğrisi		
Sıcaklık hedefleri	1	2	3
Hedef sıcaklık (°C)	95	40	85
İnkübasyon süresi (sn)	20	20	00
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn)	20	20	0.2
İkinci hedef sıcaklık (°C)	0	0	0
Basamak boyutu (°C)	0	0	0
Basamak gecikmesi (döngü)	0	0	0
Yakalama modu	Yok	Yok	Sürekli

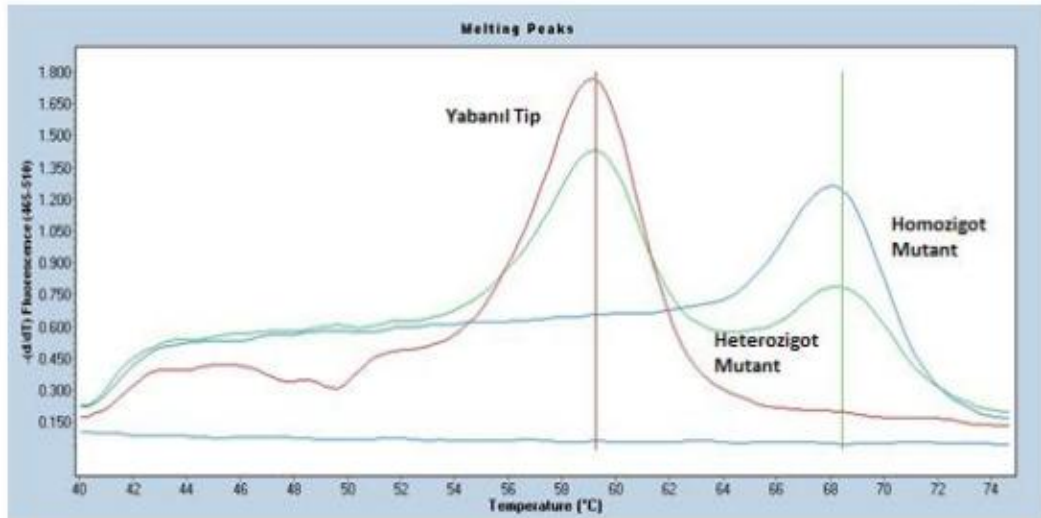
- **Soğutma**

Döngü Program Verisi	Değer
Döngü	1
Analiz modu	Yok
Sıcaklık hedefleri	1
Hedef sıcaklık (°C)	40
İnkübasyon süresi (sn)	30
Sıcaklık geçiş oranı (°C/sn)	20
İkinci hedef sıcaklık (°C)	0
Basamak boyutu (°C)	0
Basamak gecikmesi (döngü)	0
Yakalama modu	Yok

Hasta listesi girişi yapıldı ve sistem hazır duruma getirildi.

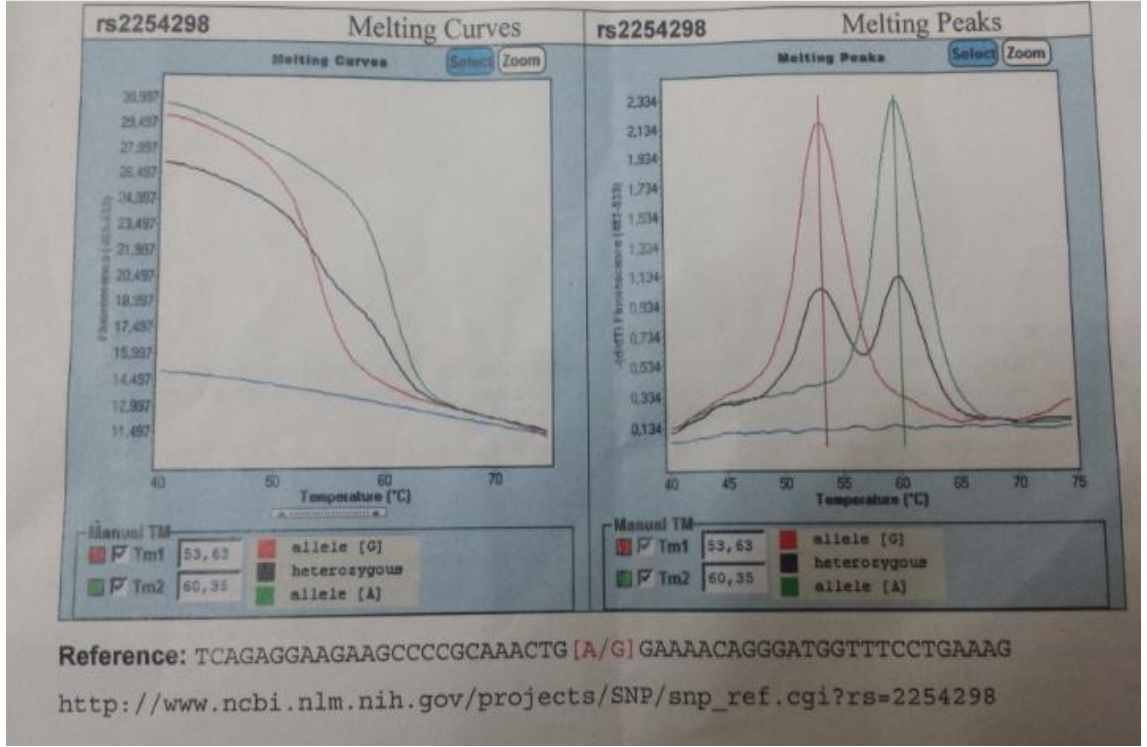
- 1.5 ml’lik reaksiyon tüpünde reaksiyon sayısına göre çizelgede verildiği şekilde reaksiyon miksi hazırlandı.
- İçinde master miksin bulunduğu 1B (beyaz renkli kapak) tüpünün tamamı içerisinde FastStart enziminin bulunduğu 1A (kırmızı renkli kapak) tüpüne aktarıldı. Bu karışım hafif el hareketleriyle karıştırıldıktan sonra spin yapıldı.
- Reaksiyon miksi çalışılacak reaksiyon sayısına göre plate kuyucuklarına dağıtıldı.
- Platedeki her kuyucuğa 18µl reaksiyon karışımı dağıtıldı.
- Platedeki kuyucuklarda hava kabarcığı olup olmadığı kontrol edildi. Hava kabarcığı oluşmuşsa plate uygulanan vibrasyon hareketiyle meydana gelen hava kabarcığı yok edildi.
- Her çalışmada bir negatif ve bir pozitif kontrol kullanıldı. Negatif kontrol için ilk kuyucuğa 2 µl PCR grade su, pozitif kontrol için ise son kuyucuğa heterozigot genotipe sahip olduğu bilinen DNA örneğinden 2 µl eklendi.

- Diğer kuyucuklara analiz edilecek örnekler sırasıyla 2'şer µl dağıtıldı. Platedeki kuyucuklarda hava kabarcığı olup olmadığı tekrar kontrol edildi. Hava kabarcığı oluşmuşsa plate uygulanan vibrasyon hareketiyle meydana gelen hava kabarcığı yok edildi.
- Platein üzeri özel film tabakası ile hava almayacak şekilde kapatıldı.
- Plate Light Cyclers 480 cihazına yerleştirilerek kapak dikkatlice kapatıldı ve program başlatıldı.
- Analiz işlemi, 45 döngü sonunda Light Cyclers 480'e ait 2 versiyonda analiz programı kullanılarak yapıldı.
- T_m (melting temperature)'deki $\pm 1,5^{\circ}\text{C}$ 'lik sapmalar kabul edildi.
- Sonuçlar aşağıda verilen bilgilere göre değerlendirildi (Şekil 3.1- 3.4).

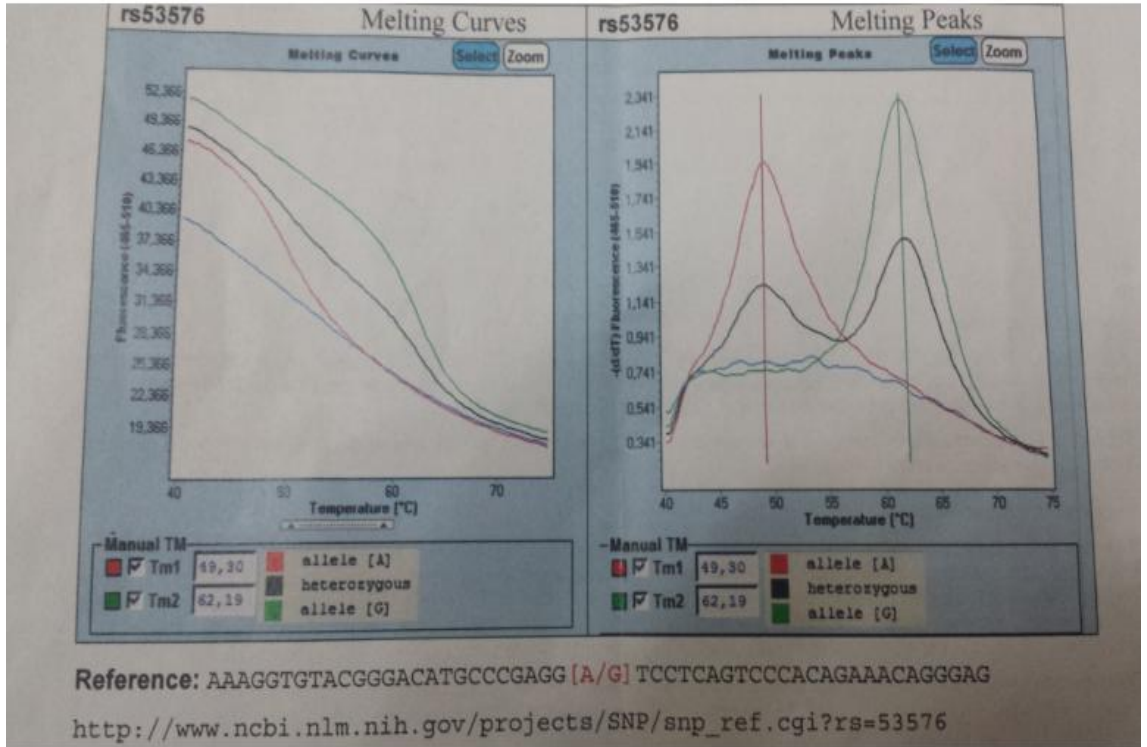


Pik No	Genotip	Erima Pik Renkleri
1	Yabanıl Tip (CC)	Kırmızı
2	Heterozigot mutant (CG)	Mavi
3	Homozigot mutant (GG)	Yeşil

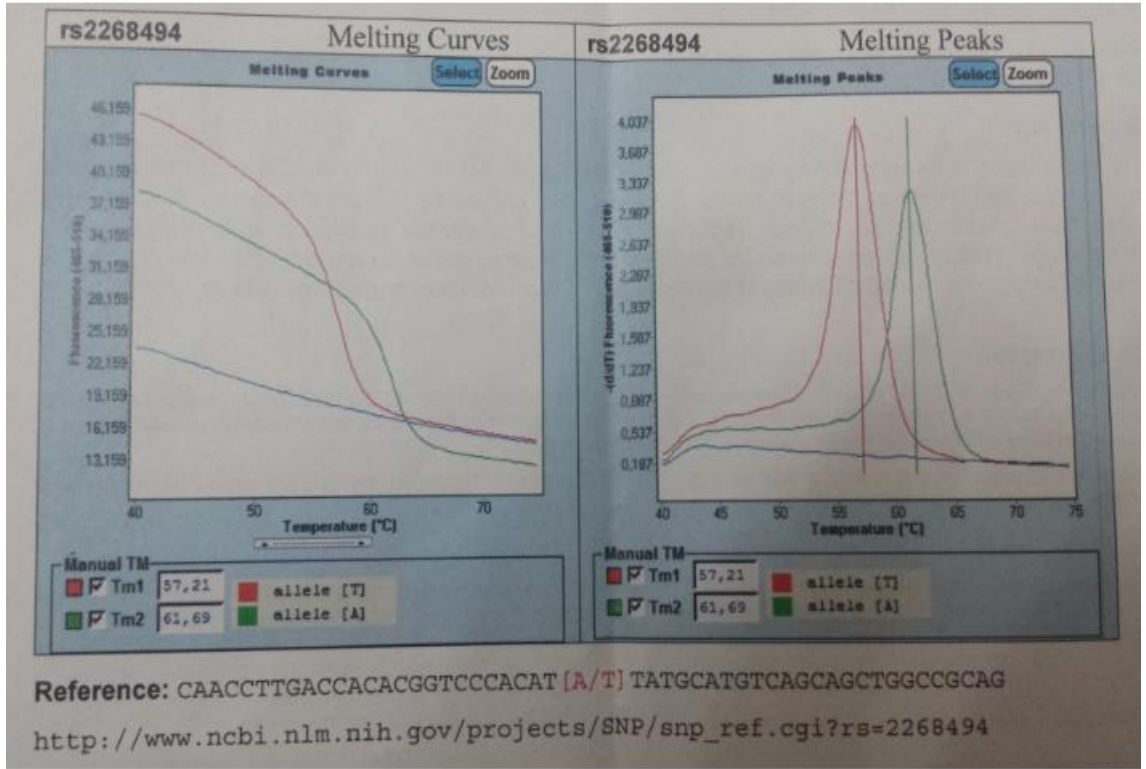
Şekil 3.1. Genomların PCR görünümü



Şekil 3.2. rs2254298 OXTR A>G Dönüşümü PCR Görüntüsü



Şekil 3.3. rs53576 OXTR geni A>G Dönüşümü PCR Görüntüsü



Şekil 3.4. rs2268494 OXTR geni A>G Dönüşümü PCR Görüntüsü

3.2.2. Çalışmada Kullanılan Psikometrik Testler

3.2.2.1. Buss-Perry Agresyon Ölçeği (BPAÖ)

Buss ve Durkee tarafından 1957 yılında geliştirilmiş olan ölçek, Buss ve Perry tarafından 1992 yılında tekrar gözden geçirilmiştir (112). Agresyon ölçeği, “fiziksel agresyon”, “sözel agresyon”, “öfke” ve “düşmanlık” olmak üzere 4 farklı alt boyuttan oluşmaktadır. Toplam 29 maddeden oluşan soruların her biri 5 dereceli Likert tipi ölçek üzerinden değerlendirilmektedir.

Türkçe’ye uyarlanan BPAÖ’nün geçerlik ve güvenirlik çalışması Evren ve arkadaşları tarafından, alkol ve madde bağımlısı hastalar ile yapılmıştır (117).

3.2.2.2. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ)

Hastaların cinsel alanda yaşadıkları sorunları kısa, kolay biçimde taramak ve saptamak amacıyla McGahuey ve ark. (113) tarafından geliştirilen bu ölçek, altılı Likert tipi öz

değerlendirme ölçeği olup, 5 maddeden oluşmakta, kadın ve erkek için ayrı formları bulunmaktadır. Yönergede, son bir haftanın değerlendirilmesi istenmektedir. Dokuzuncu ölçeğin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Soykan tarafından yapılmış olup son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kesme puanı 11 olarak bulunmuştur (118).

3.2.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

Depresyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Tanı koydurucu değildir, depresyonun seyrini izlemek ve şiddetini ölçmek amacıyla kullanılır. Hamilton tarafından 1960'da hazırlanan orijinal ölçek 17 maddelidir (114). HAM-D'nin en sık olarak kullanılan 17 maddeli formu dışında bulunan diğer formları da zaman zaman kullanımda kendine yer bulmaktadır. Her soru için 0-4 arası puan verilir. En yüksek puan 53'tür. Ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (119).

3.2.2.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından 1939'da geliştirilmiştir (115). Bu testin amacı deneklerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirleyerek şiddet değişimini ölçmektir. Son 72 saat içindeki anksiyete düzeyini değerlendirmekte kullanılır. Hem bedensel hem de ruhsal belirtileri sorgulayan 14 soru içermektedir. Her maddeden elde edilen puanlar toplanarak, toplam puan elde edilir. Her maddenin puanı 0-4 arasında, ölçeğin toplam puanı da 0-56 arasında değişmektedir. Görüşmecinin psikopatoloji bilmesi gereklidir. Ölçeğin Türk kültüründe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır. Türkiye'de kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır (120).

3.2.2.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşları tarafından 1978 yılında geliştirilmiştir. Oluşturulan birçok ölçeğe rağmen, günümüzdeki klinik araştırmalarda manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik en yaygın olarak kullanılan ölçektir (116). Young Mani Ölçeği 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. Ölçekteki maddeler, manik ataktaki tanımlanmış çekirdek belirtileri (hafiften ağıra doğru değerlendirebilecek şekilde)

kapsamaktadır. YMDÖ'nün ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (121).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin dağılımının normal olup olmadığı dağılım grafiklerine bakılarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri, klinik özellikleri ve psikometrik test sonuçları bağımsız örnekler t-testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Alt gruplar (cinsiyetler, genotip grupları vb.) arasındaki karşılaştırmalarda da benzer testler kullanılmıştır.

Her bir SNP için allel sıklığı iki oran t-testi ile karşılaştırılmıştır. Genotipler ve hastalık arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. Risk analizi için hastalık varlığı bağımlı değişken alınarak odds oranları %95 güven aralığı ile hesaplanmıştır. Minör allelin (A) homozigot taşıyıcılığı (AA) istatistiksel analiz yapılamayacak kadar az sayıda katılımcıda bulunduğu için heterozigot taşıyıcılığı (GA veya TA) olanlarla birleştirilip, A alleli taşıyıcılığı şeklinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, sigara içme oranı açısından anlamlı fark tespit edilmezken, günlük içilen sigara miktarı hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Demografik Özellik	Hasta Grubu (n=100)	Kontrol Grubu (n=96)	Karşılaştırma
	(Ort±SD)	(Ort±SD)	
Yaş (yıl)	38,37±11,78	36,28±10,70	t= 1,298; p= 0,196
Eğitim Süresi (yıl)	10,49±4,70	11,21±3,92	t= -1,159; p= 0,246
Sigara miktarı (adet/gün)	11,04±14,50	0±9,686	t= 2,843; p= 0,005
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	45(%45)	46(%47,9)	$\chi^2= 0,303$; p= 0,582
Kadın	55(%55)	50(%52,1)	
Eğitim			
Okur yazar	4(%4)	2(%2,1)	$\chi^2= 4,649$; p= 0,326
İlkokul	23(%23)	15(%15,6)	
Ortaokul	14(%14)	12(%12,5)	

Demografik Özellik	Hasta Grubu (n=100)	Kontrol Grubu (n=96)	Karşılaştırma
Lise	18(%18)	28(%29,2)	
Yüksekokul	41(%41)	39(%40,6)	
Medeni Durum			
Bekar	30(%30)	26(%27,1)	$\chi^2= 1,355$; $p= 0,774$
Evli	64(%64)	65(%67,7)	
Dul	3(%3)	1(%1)	
Boşanmış	3(%3)	4(%4,2)	
Meslek			
İşsiz	14(%14)	3(%3,1)	$\chi^2= 27,443$; $p< 0,001$
Ev hanımı	35(%35)	18(%18,8)	
Memur-işçi	27(%27)	58(%60,4)	
Ticaret	2(%2)	2(%2,1)	
Emekli	8(%8)	2(%2,1)	
Öğrenci	14(%14)	13(%13,5)	
Sigara			
Hayır	57(%57)	61(%63,5)	$\chi^2= 0,875$; $p= 0,350$
Evet	43(%43)	35(36,5)	

4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmamıza 32'si depresif atakta, 31'i manik atakta, 37'si remisyonda olmak üzere toplam 100 hasta alınmıştır. Hastaların ortalama yaşı 38,37 (SD±11,78), hastalığın ortalama başlangıç yaşı 24,02 (SD±8,05), tedavisiz süre 1,47 (SD±3,32) yıl, ortalama hastaneye yatış sayısı 4,16 (SD±6,27), ortalama manik atak sayısı 11,08 (SD±15,93), ortalama depresif atak sayısı 11,63 (SD ±14,85), ortalama toplam atak sayısı 22,98 (SD ±26,78) olarak bulunmuştur.

Hastaların 61'inde ilk atak depresif iken 39'unda manik ataktı. 43 hastada psikotik depresyon, 52 hastada psikotik mani, 30 hastada hızlı döngülülük, 31 hastada mevsimsellik ve 57 hastada aile öyküsü pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Hasta Grubu (n=100)
	<i>(Ort±SD)</i>
Hastalığın başlama yaşı	24,02±8,05
Tedavisiz süre (yıl)	1,47±3,32
Hastaneye yatış sayısı	4,16±6,27
Manik epizod sayısı	11,08±15,93
Depresif epizod sayısı	11,63±14,86
Toplam epizod	22,98±26,78
	<i>n</i>
İlk epizod	
Depresif	61
Manik	39
Son epizod	
Depresif	51
Manik	49
Şimdiki durum	
Depresif	32
Manik	31
Remisyon	37
Psikotik depresyon	
Hayır	57
Evet	43
Psikotik mani	
Hayır	48
Evet	52
Hızlı döngülülük	
Hayır	70
Evet	30
Mevsimsellik	
Hayır	69
Evet	31
Aile öyküsü	
Hayır	43
Evet	57

Çalışmaya katılan hastalar atipik antisikotik (AAP), tipik antipsikotik (TAP), antidepresan (AD), duygudurum düzenleyiciden (DDD) en az birini kullanmaktaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta grubunun ilaç kullanım özellikleri

	Hasta Grubu (n=100)
Kullandığı antipsikotik	
Kullanmıyor	10
Atipik Antipsikotik	82
Tipik Antipsikotik	2
Atipik+tipik antipsikotik	6
Kullandığı anksiyolitik	
Hayır	93
Evet	7
Kullandığı antidepresan	
Hayır	82
Evet	18
Kullandığı DDD	
Lityum	29
Valproat	26
Lamotrijin	2
Karbamazepin	3
Lityum ve valproat	19
Lityum ve lamotrijin	2
Valproat ve lamotrijin	6
Diğerleri	12
Fayda gördüğü DDD	
Lityum	31
Valproat	29
Lamotrijin	2
Karbamazepin	3
Lityum ve valproat	17
Lityum ve lamotrijin	1
Valproat ve lamotrijin	4
Diğerleri	13
Sadece DDD	8
Sadece AP	9
DDD+AP	65
DDD+AP+AD	14
AP+AD	2
DDD+AD	2

DDD: Duygudurum düzenleyici, AP: Antipsikotik, AD: Antidepresan

4.3. Hasta ve Kontrollerde Genom Dağılımları

Hasta ve kontrol grupları rs53576, rs2254298 ve rs2268494 SNP'lerindeki polimorfizmler için genomlarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında genom dağılımları

Gen Polimorfizmi	Hasta n(%)	Kontrol n(%)	Karşılaştırma
rs53576 GG GA AA	57(%57) 35(%35) 8(%8)	44(%45,8) 39(%40,6) 13(%13,5)	$\chi^2=3,0$; p= 0,223
rs2254298 GG GA AA	69(%69) 29(%29) 2(%2)	67(%69,8) 28(%29,2) 1(%1)	$\chi^2=0,299$; p= 0,861
rs2268494 TT TA AA	81(%81) 16(%16) 3(%3)	66(%68,8) 25(%26) 5(%5,2)	$\chi^2=3,926$; p= 0,140

AA taşıyanların sayısının az olması nedeniyle, daha önceki çalışmalarla uyumlu olacak şekilde GA ile AA'lar ve TA ile AA'lar bir grup olarak değerlendirilmiştir. Birleştirme sonrası bu SNP'ler için A alleli bulunması açısından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında rs2268494 için A alleli taşıma oranının sağlıklı grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (p= 0,048) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında birleştirilmiş genom dağılımları

Gen Polimorfizmi	Hasta n/(%)	Kontrol n/(%)	Karşılaştırma
rs53576			
GG	57(%57)	44(%45,8)	$\chi^2=2,445$; p= 0,118
GA/AA	43(%43)	52(%54,2)	
rs2254298			
GG	69(%69)	67(%69,8)	$\chi^2=0,014$; p= 0,904
GA/AA	31(%31)	29(%30,2)	
rs2268494			
TT	81(%81)	66(%68,8)	$\chi^2=3,920$; p= 0,048*
TA/AA	19(%19)	30(%31,3)	

*: p < 0,05

Hasta ve kontrol gruplarındaki A, T, G taşımalarına göre allel frekansları ise aşağıdaki tabloda verilmiştir. rs2268494 için A alleli taşıma sıklığı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur (p=0,042) (Tablo 4.6). Her bir SNP için ODDs oranları hesaplandığında da rs2268494 için A alleli taşıyanlarda hastalanma riskinin yaklaşık 1,92 kat daha az olduğu bulunmuştur (OR=1,919 güven aralığı= 0,557-1,057).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarında allel frekansları

	Hasta n/(%)	Kontrol n/(%)	Karşılaştırma
rs53576			
G	149(%74,5)	127(%66,2)	z= -1,82; p= 0,069
A	51(%25,5)	65(%33,8)	
rs2254298			
G	167(%83,5)	162(%84,4)	z= 0,24; p= 0,813
A	33(%16,5)	30(%15,6)	
rs2268494			
T	178(%89)	157(%81,8)	z= -2,03; p= 0,042*
A	22 (%11)	35 (%18,2)	

*: p < 0,05

4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Psikometrik Testlerinin Sonuçlarının Karşılaştırılması

4.4.1. Hasta ve kontrol gruplarının psikometrik testlerinin genel özellikleri

Hasta ve kontrol grubunun tamamına HAM-A, HAM-D, YMDÖ, ACYÖ, BPAÖ testleri yapılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında HAM-A, HAM-D, YMDÖ, ACYÖ ve fiziksel şiddet, öfke, düşmanlık alt testlerinde ve toplam BPAÖ’de anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p=0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplarının psikometrik testleri.

Klinik testler	Hasta grubu n=100 Ort±SS	Kontrol grubu n=96 Ort±SS	Karşılaştırma
HAM-A	12,47±8,95	1,78±2,03	t= 11,639; $p<0,001$
HAM-D	10,11±7,56	0,69±1,02	t= 12,354; $p<0,001$
YMDÖ	11,7±15,63	0,01±0,10	t= 7,480; $p<0,001$
ACYÖ	17,74±6,26	15,03±4,63	t= 3,453; $p= 0,001$
Fiziksel Şiddet	18,75±7,24	15,74±5,29	t= 3,333; $p= 0,001$
Sözel Şiddet	12,95±5,02	12,01±3,23	t= 1,565; $p= 0,119$
Öfke	17,57±7,32	14,91±5,14	t= 2,958; $p= 0,004$
Düşmanlık	19,7±7,97	16,43±6,43	t= 3,172; $p= 0,002$
BPAÖ	68,38±23,40	58,96±15,99	t= 3,302; $p= 0,001$

HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği, *: $p < 0,05$

4.4.2. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre psikometrik testlerinin karşılaştırılması

Hasta kadınların ACYÖ, fiziksel şiddet, öfke, düşmanlık, BPAÖ puanları kontrol grubundaki kadınlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti (sırasıyla; $t=2,113$ $p=0,037$; $t= 2,790$ $p=0,006$; $t=2,709$ $p=0,008$; $t=3,156$ $p=0,002$; $t=2,795$ $p=0,006$) (Tablo 4.8).

Hasta erkeklerin ACYÖ, fiziksel şiddet ve BPAÖ puanları kontrol erkeklerinkinden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla; $t=3.025$ $p=0,003$, $t= 2,203$ $p=0,030$, $t=2,085$ $p=0,040$) (Tablo 4.8).

Kontrol erkeklerin fiziksel şiddet, sözel şiddet, BPAÖ puanları kontrol kadınlarinkinden, hasta erkeklerin fiziksel ve sözel şiddet puanları ise hasta kadınlarinkinden anlamlı düzeyde fazlaydı (sırasıyla; $t= 3,377$ $p=0,001$; $t=2,784$ $p=0,006$; $t=3,034$ $p=0,003$; $t=2,063$ $p=0,042$; $t=2,701$ $p=0,008$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Cinsiyetlere göre hasta ve kontrol gruplarının psikometrik testleri.

	Hasta		Kontrol	
	Kadın n=56 Ort±SS	Erkek n=44 Ort±SS	Kadın n=50 Ort±SS	Erkek n=46 Ort±SS
ACYÖ	19,68±5,97 ^a	15,27±5,78	17,46±4,67 ^b	12,39±2,80
Fiziksel Şiddet	17,45±6,97 ^a	20,41±7,31 ^{b,c}	14,08±5,19	17,54±4,82 ^a
Sözel Şiddet	11,79±4,12	14,43±5,66 ^c	11,16±3,32	12,93±2,87
Öfke	17,23±6,96 ^a	18,00±7,80	14,00±5,03	15,89±5,11
Düşmanlık	19,75±8,16 ^a	19,64±7,79	15,36±5,79	17,59±6,92
BPAÖ	64,89±22,48 ^a	72,82±24,04 ^b	54,40±14,91	63,91±15,80 ^a

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği

^a: kontrol kadınlarinkinden yüksek

^b: kontrol erkeklerinkinden yüksek

^c: hasta kadınlarinkinden yüksek

4.4.3. Hasta ve kontrol gruplarının genom ve cinsiyetlere göre psikometrik testlerinin değerlendirilmesi

rs53576GG ve GA/AA alleleline sahip olanlar cinsiyetlerine göre ayrıldığında psikometrik testlerinin ortalaması aşağıdaki tabloda verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda A alleleline sahip olan ve olmayan kadın ve erkekler arasında psikometrik test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet bakımından denekler erkek ve kadın grubu olarak ayrıldıktan sonra rs53576 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.

	Hasta		Kontrol	
	Kadın n=56 Ort±SS	Erkek n=44 Ort±SS	Kadın n=50 Ort±SS	Erkek n=46 Ort±SS
ACYÖ				
GG	19,94±5,85	14,64±3,46	17,50±4,96	11,83±2,79
GA/AA	19,33±6,22	16,11±7,92	17,43±4,54	13,00±2,76
Fiziksel Şiddet				
GG	18,41±6,69	21,76±8,12	13,50±4,96	17,29±4,75
GA/AA	16,17±7,28	18,63±5,82	14,47±5,38	17,82±5,00
Sözel Şiddet				
GG	12,63±3,94	14,72±5,54	11,30±3,51	12,50±2,62
GA/AA	10,67±4,18	14,05±5,94	11,07±3,25	13,41±3,12
Öfke				
GG	18,31±6,61	19,72±8,45	15,25±5,47	16,79±5,70
GA/AA	15,79±7,30	15,74±6,39	13,17±4,62	14,91±4,30
Düşmanlık				
GG	21,28±8,10	20,56±8,15	15,90±6,08	17,96±7,57
GA/AA	17,71±7,95	18,42±7,33	15,00±5,67	17,18±6,29
BPAÖ				
GG	68,31±21,59	76,76±26,63	55,45±15,47	64,46±15,69
GA/AA	60,33±23,29	67,63±19,33	53,70±14,75	63,32±16,26

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği

rs2254298 için hasta ve kontrol grubu GG ve GA/AA genomuna sahip olanlar olarak gruplandırıldığında, hasta erkeklerde A alleli taşıyanlarda GG taşıyanlara göre daha düşük öfke alt testi puanları ($p=0,029$), hasta kadınlarda ise ACYÖ’de A alleli taşıyanlarda GG genomu taşıyanlardan daha düşük puanlar saptanmıştır ($p=0,028$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol gruplarında rs2254298 GG ve GA/AA'ya sahip olanlarda psikometrik test puanlarının cinsiyetlere göre karşılaştırılması.

	Hasta		Kontrol	
	Kadın n=56 Ort±SS	Erkek n=44 Ort±SS	Kadın n=56 Ort±SS	Erkek n=44 Ort±SS
ACYÖ				
GG	20,58±6,49*	15,93±6,23	17,72±4,82	12,23±2,85
GA/AA	17,44±3,68	14,00±4,73	17,00±4,47	12,91±2,73
Fiziksel Şiddet				
GG	17,15±6,96	20,69±7,91	14,19±5,37	18,23±4,31
GA/AA	18,19±7,19	19,87±6,20	13,89±4,99	15,36±5,87
Sözel Şiddet				
GG	11,48±4,22	14,76±5,30	10,69±3,61	12,77±2,80
GA/AA	12,56±3,89	13,80±6,43	12,00±2,63	13,45±3,17
Öfke				
GG	17,50±7,24	19,83±7,92*	13,22±4,14	16,14±5,29
GA/AA	16,56±6,38	14,47±6,43	15,39±6,21	15,09±4,65
Düşmanlık				
GG	20,35±8,46	20,38±8,09	15,25±5,74	17,69±7,38
GA/AA	18,25±7,39	18,20±7,21	15,56±6,05	17,27±5,53
BPAÖ				
GG	66,48±22,77	75,83±25,51	53,34±14,62	64,77±15,90
GA/AA	60,94±21,95	67,00±20,46	56,28±15,66	61,18±15,90

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği, *: $p < 0,05$

rs2268494 için hasta ve kontrol grupları, kadın ve erkek alt gruplarına ayrıldığında GG ve GA/AA genomlarında psikometrik test puanlarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet bakımından denekler erkek ve kadın grubu olarak ayrıldıktan sonra rs2268494 TT ve TA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.

	Hasta		Kontrol	
	Kadın n=56 Ort±SS	Erkek n=44 Ort±SS	Kadın n=56 Ort±SS	Erkek n=44 Ort±SS
ACYÖ				
TT	19,32±6,00	14,68±5,60	17,22±4,41	12,00±2,87
TA/AA	21,56±5,76	17,30±6,23	18,07±5,39	13,13±2,60
Fiziksel Şiddet				
TT	17,66±7,24	20,71±7,29	13,72±5,18	18,30±4,79
TA/AA	16,33±5,61	19,40±7,69	15,00±5,29	16,13±4,70
Sözel Şiddet				
TT	11,45±4,10	14,47±5,76	11,03±3,11	12,80±3,24
TA/AA	13,56±4,03	14,30±5,61	11,50±3,93	13,19±2,10
Öfke				
TT	16,91±7,15	17,35±8,04	13,50±5,11	15,93±4,77
TA/AA	18,89±6,00	20,20±6,86	15,29±4,76	15,81±5,86
Düşmanlık				
TT	19,17±8,12	18,74±8,03	14,81±5,09	18,40±7,05
TA/AA	22,78±8,15	22,70±6,30	16,79±7,34	16,06±6,62
BPAÖ				
TT	63,62±23,31	71,71±24,49	52,78±13,83	65,43±15,75
TA/AA	71,56±17,05	76,60±23,30	58,57±17,23	61,06±15,99

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği

4.4.4. Hasta grubunda rs53576 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi

rs53576'da öfke alt testinde GG genomu taşıyanlarda A alleli taşıyanlara göre anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır ($p=0,032$). ACYÖ ve BPAÖ'nün diğer alt testleri açısından ise genomlar arasında fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta grubunda rs53576 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik testlerin değerlendirilmesi.

	rs53576-Hasta		Karşılaştırma
	GG n=57 Ort±SS	GA/AA n=43 Ort±SS	
ACYÖ	17,61±5,58	17,91±7,12	t= -0,231; p= 0,818
Fiziksel Şiddet	19,88±7,47	17,26±6,72	t= 1,812; p= 0,073
Sözel Şiddet	13,54±4,78	12,16±5,26	t= 1,369; p= 0,174
Öfke	18,93±7,44	15,77±6,84	t= 2,179; p= 0,032
Düşmanlık	20,96±8,06	18,02±7,61	t= 1,851; p= 0,067
BPAÖ	72,02±24,09	63,56±21,81	t= 1,810; p= 0,073

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği

4.4.5. Kontrol grubunda rs53576 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi

rs53576'da öfke alt testinde GG genomu taşıyanlarda A alleli taşıyanlara göre anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır ($p=0,037$). ACYÖ ve BPAÖ'nün diğer alt testlerinde ise genomlar bakımından fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kontrol grubunda rs53576 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik testlerin değerlendirilmesi.

	rs53576-Kontrol		Karşılaştırma
	GG n=44 ort±SS	GA/AA n=52 ort±SS	
ACYÖ	14,41±4,82	15,56±4,45	t= -1,213; p= 0,228
Fiziksel Şiddet	15,57±5,16	15,88±5,44	t= -0,291; p= 0,772
Sözel Şiddet	11,95±3,08	12,06±3,38	t= -0,155; p= 0,877
Öfke	16,09±5,59	13,90±4,53	t= 2,117; p= 0,037*
Düşmanlık	17,02±6,94	15,92±5,98	t= 0,834; p= 0,407
BPAÖ	60,36±16,07	57,77±15,99	t= 0,790; p= ,431

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği, *: $p<0,05$

4.4.6. Hasta grubunda rs2254298 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi

rs2254298'da ACYÖ punları GG genomu taşıyanlarda A alleli taşıyanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek tespit edilmiştir ($p=0,035$). BPAÖ'nün alt testlerinde ise genomlar bakımından fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hasta grubunda rs2254298 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.

	rs2254298-Hasta		Karşılaştırma
	GG n=69 ort±SS	GA/AA n=31 ort±SS	
ACYÖ	18,62± 6,75	15,77 ±4,51	t= 2,143; p= 0,035*
Fiziksel Şiddet	18,64±7,53	19,00 ±6,68	t= -0,230; p= 0,818
Sözel Şiddet	12,86±4,95	13,16± 5,24	t= -0,281; p= 0,779
Öfke	18,48±7,57	15,55± 6,39	t= 1,874; p= 0,064
Düşmanlık	20,36±8,26	18,23± 7,19	t= 1,244; p= 0,216
BPAÖ	70,41±24,23	63,87±21,12	t= 1,296; p= 0,198

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği, *: $p<0,05$

4.4.7. Kontrol grubunda rs2254298 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi

rs2254298 GG genomu ve A alleli taşıyanların psikometrik test puanları karşılaştırılmış ve genomlar bakımından fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kontrol grubunda rs2254298 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.

	rs2254298-Kontrol		Karşılaştırma
	GG n=67 ort±SS	GA/AA n=29 ort±SS	
ACYÖ	14,85±4,77	15,45±4,35	t= -0,578; p= 0,564
Fiziksel Şiddet	16,30±5,23	14,45±5,29	t= 1,587; p= 0,116
Sözel Şiddet	11,78±3,36	12,55±2,89	t= -1,081; p= 0,282
Öfke	14,75±4,97	15,28±5,59	t= -0,462; p= 0,645
Düşmanlık	16,52±6,71	16,21±5,82	t= 0,220; p= 0,827
BPAÖ	59,31±16,24	58,14±15,66	t= 0,329; p= 0,743

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği

4.4.8. Hasta grubunda rs2268494 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi

rs2268494 TT genomu ve A alleli taşıyanların psikometrik testlerinin puanları karşılaştırılmış ve genomlar bakımından fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hasta grubunda rs2268494 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.

	2268494-Hasta		Karşılaştırma
	TT n=81 ort±SS	TA/AA n=19 ort±SS	
ACYÖ	17,37±6,24	19,32±6,25	t= -1,222; p= 0,225
Fiziksel Şiddet	18,94±7,38	17,95±6,79	t= -0,535; p= 0,594
Sözel Şiddet	12,72±5,06	13,95±4,81	t= -0,963; p= 0,338
Öfke	17,10±7,49	19,58±6,33	t= -1,334; p= 0,185
Düşmanlık	18,99±8,04	22,74±7,03	t= -1,870; p= 0,065
BPAÖ	67,01±24,01	74,72±20,18	t= -1,209; p= 0,229

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği

4.4.9. Kontrol grubunda rs2268494 polimorfizminin psikometrik test sonuçlarıyla ilişkisi

rs2268494 TT genomu ve A alleli taşıyanların psikometrik test puanları karşılaştırılmış ve genomlar bakımından fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kontrol grubunda rs2268494 GG ve GA/AA taşıyanlarda psikometrik test puanlarının karşılaştırılması.

	rs2268494-Kontrol		Karşılaştırma
	GG n=66 ort±SS	GA/AA n=30 ort±SS	
ACYÖ	14,85±4,59	15,43±4,78	t= -0,571p= 0,569
Fiziksel Şiddet	15,80±5,48	15,60±4,93	t= 0,173; p= 0,863
Sözel Şiddet	11,83±3,27	12,40± 3,16	t= -0,795; p= 0,428
Öfke	14,61±5,07	15,57±5,30	t= -0,848; p= 0,399
Düşmanlık	16,44±6,28	16,40±6,86	t= 0,028; p= 0,978
BPAÖ	58,53±15,94	59,90±16,34	t= -0,387; p= 0,699

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, BPAÖ: Buss Perry Agresyon Ölçeği

4.5. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin hastaların BB belirleyicileri bakımından karşılaştırılması

Psikotik mani

Psikotik mani oranları rs53576 GG genomu taşıyıcılarında A alleli taşıyıcılarından istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,003) (Tablo 4.18).

rs2254298 ve rs2268494 SNP'leri için ise genomlar arasında fark tespit edilmemiştir. (sırasıyla; p=0,628, p=0,653) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Psikotik mani açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi

	Psikotik Mani n=100		Karşılaştırma
	Yok n(%)	Var n(%)	
rs53576			
GG	20(%35,1)	37(%64,9)	$\chi^2=8,855$; p= 0,003*
GA/AA	28(%65,1)	15(%34,9)	
rs2254298			
GG	32(%46,4)	37(%53,6)	$\chi^2=0,235$; p= 0,628
GA/AA	16(%51,6)	15(%48,4)	
rs2268494			
TT	38(%46,9)	43(%53,1)	$\chi^2=0,202$; p= 0,653
TA/AA	10(%52,6)	9(%47,4)	

*: p<0,05

Mevsimsel özellik

Mevsimsel olma özelliğinin rs2268494 A alleli taşıyanlarda TT genomu taşıyanlardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 4.19).

rs53576 ve rs2254298 GG genomuna sahip olanlarla A alleli taşıyanlar arasında mevsimsel özellik açısından anlamlı derecede fark tespit edilmemiştir. (sırasıyla; p=0,146, p= 0,776) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Mevsimsel özellik açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.

	Mevsimsellik n=100		Karşılaştırma
	Yok n(%)	Var n(%)	
rs53576 GG GA/AA	36(%63,2) 33(%76,7)	21(%36,8) 10(%23,3)	$\chi^2=2,115$; p= 0,146
rs2254298 GG GA/AA	47(%68,1) 22(%71,0)	22(%31,9) 9(%29,0)	$\chi^2=0,081$; p= 0,776
rs2268494 TT TA/AA	63(%77,8) 6(%31,6)	18(%22,2) 13(%68,4)	$\chi^2=15,356$; p< 0,001*

*: p<0,05

Son atak

Son atağın depresif atak olma oranı rs53576 A alleleline sahip olanlarda GG genomuna sahip olanlardan anlamlı derecede yüksekti (p= 0,014) (Tablo 4.20).

rs2254298 ve rs2268494 SNP'ler arasında genomlar bakımından fark yoktu (sırasıyla; p=0,224, p=0,170) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Son atak açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.

	Son Atak n=100		Karşılaştırma
	Depresif n(%)	Manik n(%)	
rs53576 GG GA/AA	23(%40,4) 28(%65,1)	34(%59,6) 15(34,9)	$\chi^2=6,025$; p= 0,014*
rs2254298 GG GA/AA	38(%55,1) 13(%41,9)	31(%44,9) 18(%58)	$\chi^2=1,147$; p= 0,224
rs2268494 TT TA/AA	44(%54,3) 7(%36,8)	37(%45,7) 12(%63,2)	$\chi^2=1,881$; p= 0,170

*: p<0,05

Şimdiki durum

Şimdiki durum açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 için de genom ve A alleli taşınması açısından anlamlı derecede fark tespit edilmemiştir (sırasıyla; $p=0,158$ $p=0,486$ $p=0,104$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Şimdiki durum açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.

	Şimdiki durum n=100			Karşılaştırma
	Depresif n(%)	Manik n(%)	Remisyon n(%)	
rs53576				
GG	17(%29,8)	22(%38,6)	18(%31,6)	$\chi^2=3,716$; $p= 0,156$
GA/AA	15(34,9)	9(%20,9)	19(%44,2)	
rs2254298				
GG	20(%29)	21(%30,4)	28(%40,6)	$\chi^2=1,426$; $p= 0,490$
GA/AA	12(38,7)	10(32,3)	9(%29)	
rs2268494				
TT	28(%34,6)	21(%25,9)	32(%39,5)	$\chi^2=5,143$; $p= 0,076$
TA/AA	4(%21,1)	10(%52,6)	5(26,3)	

Psikotik depresyon özelliği

Psikotik depresyon açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 için de genom ve A alleli taşınması açısından anlamlı derecede fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,310$, $p=0,466$, $p=0,103$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Psikotik depresyon açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.

	Psikotik Depresyon n=100		Karşılaştırma
	Yok n(%)	Var n(%)	
rs53576 GG GA/AA	30(%52,6) 27(%62,8)	27(%47,4) 16(%37,2)	$\chi^2=1,032$; p= 0,310
rs2254298 GG GA/AA	41(%59,4) 16(%51,6)	28(%40,6) 15(%48,4)	$\chi^2=0,532$; p= 0,466
rs2268494 TT TA/AA	43(%53,1) 14(%73,7)	38(%46,9) 5(%26,3)	$\chi^2=2,664$; p= 0,103

Hızlı döngülülük özelliği

Hızlı döngülü olma açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 için genom ve A alleli taşıması açısından anlamlı derecede fark tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0,965, p=0,278, p=0,867) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Hızlı döngülü olma açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.

	Hızlı Döngülü n=100		Karşılaştırma
	Yok n(%)	Var n(%)	
rs53576 GG GA/AA	40(%70,2) 30(%69,8)	17(%29,8) 13(%30,2)	$\chi^2=0,002$; p= 0,965
rs2254298 GG GA/AA	46(%66,7) 24(%77,4)	23(%33,3) 7(%22,6)	$\chi^2=1,178$; p= 0,278
rs2268494 TT TA/AA	57(%70,4) 13(%68,4)	24(%29,6) 6(%31,6)	$\chi^2=0,028$; p= 0,867

Peripartum başlama

Peripartum başlangıç açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 için de genom ve A alleli taşıması açısından anlamlı derecede fark saptanmamıştır (p=0,728, p=0,513, p=0,229) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Postpartum başlangıç açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi.

	Peripartum Başlama n=56		Karşılaştırma
	Yok n(%)	Var n(%)	
rs53576			
GG	24(%75)	8(%25)	$\chi^2=0,121$; p= 0,728
GA/AA	17(%70,8)	7(%29,2)	
rs2254298			
GG	28(%70)	12(%30)	$\chi^2=0,738$; p= 0,513
GA/AA	13(%81,3)	3(%18,8)	
rs2268494			
TT	36(%76,6)	11(%23,4)	$\chi^2=1,705$; p= 0,229
TA/AA	5(%55,6)	4(%44,4)	

4.6. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin ilaç etkisiyle olan ilişkisi

Antidepresan kullanım oranları

Antidepresan kullanım oranları rs53576 A alleline sahip olanlarda GG genomuna sahip olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir (p=0,006) (Tablo 4.25).

Antidepresan kullanımı açısından rs2254298 ve rs2268494 SNP'lerinde A alleli taşıyanlar ve taşımayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,374, p=0,512) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin antidepresan kullanımı açısından değerlendirilmesi.

	Kullandığı Antidepresan n=100		Karşılaştırma
	Kullanmıyor n(%)	Kullanıyor n(%)	
rs53576 GG GA/AA	52(%91,2) 30(%69,8)	5(%8,8) 13(%30,2)	$\chi^2=7,648$; p= 0,006*
rs2254298 GG GA/AA	55(%79,7) 27(%87,1)	14(%20,3) 4(%12,9)	$\chi^2=0,791$; p= 0,374
rs2268494 TT TA/AA	65(%80,2) 17(89,5)	16(%19,8) 2(%10,5)	$\chi^2=0,888$; p= 0,512

*: p<0,05

Antipsikotik kullanımı

Antipsikotik kullanımı açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 için genomlar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0,320, p=1,000, p=0,201) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin antipsikotik kullanımı açısından değerlendirilmesi.

	Kullandığı Antipsikotik n=100		Karşılaştırma
	Kullanmıyor n(%)	Kullanıyor n(%)	
rs53576 GG GA/AA	4(%40) 6(%60)	53(%58,9) 37(%41,1)	$\chi^2=1,31$; p= 0,320
rs2254298 GG GA/AA	7(%70) 3(%30)	62(%68,9) 28(31,1)	$\chi^2=0,005$; p= 1,000
rs2268494 TT TA/AA	10(%12,3) 0(%0)	71(%87,7) 19(%100)	$\chi^2=2,606$; p= 0,201

DDD kullanımı

DDD kullanımı açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 için genomlar arasında anlamlı derecede fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,840$, $p=0,517$, $p=0,444$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin kullandıkları DDD açısından değerlendirilmesi.

	Kullandığı Duygudurum Düzenleyici n=100		Karşılaştırma
	Lityum n(%)	Diğerleri n(%)	
rs53576			
GG	28(%56)	29(%58)	$\chi^2=0,041$; $p= 0,840$
GA/AA	22(%44)	21(%42)	
rs2254298			
GG	36(%72)	33(%66)	$\chi^2=0,421$; $p= 0,517$
GA/AA	14(%28)	17(%34)	
rs2268494			
GG	42(%84)	39(%78)	$\chi^2=0,585$; $p= 0,444$
GA/AA	8(%16)	11(%22)	

DDD'den fayda görme

Fayda gördüğü DDD açısından rs53576, rs2254298 ve rs2268494 için genomlar arasında anlamlı derecede fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,707$, $p=0,344$, $p=0,874$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin fayda gördükleri DDD açısından değerlendirilmesi.

	Fayda Gördüğü Duygudurum Düzenleyici n=100		Karşılaştırma
	Lityum n(%)	Diğerleri n(%)	
rs53576 GG GA/AA	27(%55,1) 22(%44,9)	30(58,8) 21(%41,2)	$\chi^2=0,141$; p= 0,707
rs2254298 GG GA/AA	36(73,5) 13(%26,5)	33(%64,7) 18(%35,3)	$\chi^2=0,897$; p= 0,344
rs2268494 GG GA/AA	40(%81,6) 9(18,4)	41(80,4) 10(19,6)	$\chi^2=0,025$; p= 0,874

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın önemli bulguları aşağıda verildiği gibidir;

- 1- rs2268494 A alleli sıklığı sağlıklı olanlarda hastalardan daha yüksekti.
- 2- rs53576 GG olanlarda psikotik mani sıklığı daha yüksek, A alleli taşıyanlarda daha az idi.
- 3- rs2268494 A alleli taşıyanlarda mevsimsellik daha fazlaydı.
- 4- Öfke alt testi puanı rs53576 GG olanlarda hem hasta hem kontrol grubunda A alleli taşıyanlara göre daha yüksek, rs2254298 öfke alt testi puanları hasta erkeklerde A alleli taşıyanlarda GG genomuna sahip olanlardan daha düşüktü.
- 5- rs2254298 A taşıyan hastalarda ACYÖ puanları GG taşıyıcılarından daha düşüktü, ileri analizlerde erkeklerde bu fark gözlenmezken kadınlarda gözlendi.
- 6- rs53576 A alleli taşıyanlarda antidepresan kullanımı ve son ataklarının da depresyon olma sıklığı daha fazlaydı.

Literatürde psikiyatrik bozukluklarda oksitosin reseptör gen polimorfizmini araştırmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bipolar bozuklukta, oksitosin reseptör gen polimorfizmi ile cinsellik ve agresyon arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda BB olan hastalarda rs2268494 sıklığı arasında bir ilişki bulunurken, diğer iki SNP sıklığı ve bipolar bozukluk ilişkisi bakımından fark bulunmamıştır. Costa ve arkadaşları da depresyonlu hastalarda yaptıkları çalışmalarında rs53576 ve rs2254298

genom sıklığı açısından bipolar depresif hasta alt grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (103).

Şimdiye kadar psikiyatrik bozukluklarda yapılmış olan çalışmalarda rs2268494 ile sağlıklı kontroller ve hasta grupları arasında fark bulunmamışken bizim çalışmamızda A alleli taşıyanlarda BB riski daha az bulunmuştur. Literatürde rs2268494 ile çocuklarda yapılan çalışmalarda, ilerdeki psikopatoloji riskini öngören iletişim problemleri, hissizleşme durumları ilişkisi bakılmış ve bu SNP ile ilişki bulunmamıştır (122). Bir başka çalışmada ise rs2268494 ve ihanet sonrası hızlı karşılık verme semptomu arasındaki ilişki araştırılmış ve CT haplotipi yüksek öfke seviyeleri ve hızlı karşılık verme ilişkili bulunmuş (111). Nyffeler ve arkadaşlarının (2014) otizm hastalarında yaptıkları çalışmada rs2268494 ve diğer OXTR gen polimorfizmleri ile birlikte hastalanma riskinin fazla olduğunu bulmuşlardır (123).

rs2268494 ile ilgili bu bulgunun risk analizlerinde fayda sağlayabileceği, özellikle ailesinde BB bulunan sağlıklı bireylerde bu SNP'e bakılıp TT genomu taşıyanlarda ileride BB riskinin yüksek, başka bir deyişle A alleli taşıyanlarda riskin daha az olabileceği öngörülebilir. Ancak bu bulgunun bölgesel özelliklerden kaynaklanmış olabileceği, daha geniş gruplarda ve farklı bölgelerde yapılacak çalışmalarla bu durumun aydınlığa kavuşturulması gerekir.

rs53576'da GG'lerde psikotik mani sıklığı

Daha önce psikiyatrik bozukluklarda rs53576'ü araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Montag ve arkadaşlarının (2012) şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada genotip sıklığı bakımından sağlıklı kontroller ve hastalar arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada rs53576 ile empati skorları arasında da ilişki saptanmamıştır (99). Montag ve arkadaşları (2013) psikotik hastalarda yaptıkları başka bir çalışmalarında şizofreni hastalarında daha yüksek A allel sıklığı, GG genomuna sahip olanlarda ise daha yüksek genel PANSS skorları saptamışlardır (100). Haram ve arkadaşları (2015) ise psikoz grubu hastalıklarda, rs53576 A alleli ile emosyonel çekilme belirtisini ilişkili bulurken hastalık ve bu SNP arasında bir ilişki bulunmamışlardır (98). Empati ve OXTR ilişkini araştıran bir başka çalışmada ise rs53576 ile ilişki tespit edilmemiştir (124).

Liu ve arkadaşları (2015) yaptıkları bir çalışmada otizm spektrum hastalıklarının 53576 GG alleli ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. (105). Otizme benzer genetik köken taşıdığı düşünülen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan Çinli çocuklarda ise rs53576 A alleli taşıyanların daha iyi sosyallik gösterdikleri tespit edilmiştir (125). Wu ve arkadaşları (2005) ise Çinli çocuklarda rs53576 A alleli sıklığını fazla bulmuştur (107).

Anksiyete, OXTR ve nöral mekanizmalar ilişkisini araştıran bir çalışmada rs53576 G alleli taşıyan kadınların AA taşıyan kadınlardan daha küçük amigdala hacmine sahip olduğu gösterilmiştir (126). Psikotik hastalarda (127,128) ve BB'da da amigdala hacmi sağlıklı kişilere göre küçük bulunmuştur (24,25). Yukardaki bilgiler ışığında amigdala hacmi ve rs53576 arasında ilişki olabilir mi sorusu akla gelebilir; BB ve şizofreni hastalarında bu SNP ile amigdala hacmini araştırarak çalışmaların sonuçları bu soruya ışık tutacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızın bu bulgusundan hareketle rs53576 GG genomunun psikotik semptomlarda belirleyici bir faktör olduğu düşünülebilir. Koruyucu tedavinin daha erken belirlenmesi ve daha etkin bir tedavinin oluşturulmasında yararlı olabilir. Ayrıca prognozun öngörülmesi açısından da katkı sağlayabilir. Ancak bu SNP ve tedaviye cevabın araştırılacağı, geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmaların sonuçları bu hastalarda bireyselleştirilmiş tedavilerin oluşturulmasına önemli katkıda bulunabilir.

rs2268494 A alleli bipolar hastalarında mevsimsellik için yordayıcı olabilir mi?

rs2268494 A alleli taşıyanlarda BB sıklığı daha az olmakla birlikte ilginç olan bulgu ise bu alleli taşıyanlarda mevsimselliğin daha sık olmasıdır. Çalışmamızda A alleli taşıyanların çoğu (19 hastadan 13'ü) mevsimsellik göstermekteydi. BB'de mevsimsellik; ilaç seçiminde ve prognozu öngörmeye önemli olabilir. Mevsimsel özellikli manik hastalarda, ışığa daha hassas oldukları için melatonin salınımı azalmakta ve uykusuzluk gelişmekte; lityum ve valproatın da bu hastalarda, ışığa olan hassasiyeti azaltmak suretiyle, ışığın melatonin üzerine olan baskılayıcı etkisini hafifleterek etkili olduğu ileri sürülmektedir (129,130). Her ne kadar literatürde, tedavi seçeneklerinin mevsimsel özellikli BB üzerine etkisi şimdiye kadar yeterince araştırılmamış olsa da yukardaki bilgi ışığında en azından lityum ve valproatın bu vakalarda daha etkili olabileceği düşünülebilir. Ayrıca bir vaka sunusunda mevsimsel mani atağı geçiren bir hastada atak öncesinde EKT uygulamasının atağı engellediği tespit edilmiştir (131).

Mevsimsel özellik taşıyan bipolar vakaların taşımayanlara göre daha fazla atak geçirmesinden dolayı da mevsimselliğin erken tanınması atakların önlenmesi açısından önemli olabilir (132).

Çalışmamızın bu bulgusundan faydalanılarak vakaların mevsimsellik özelliği klinik olarak tanınmasından çok daha önce öngörülebilir ve tedavide atakların önlenmesi için daha etkin önlemler alınabilir.

rs53576 GG genomunun ve hasta erkeklerde rs2254298 A allelinin öfke ile bağlantısı

Hem sağlıklı kontrol grubunda hem de BB hasta grubunda rs53576 GG genomu taşıyanlarda öfke puanlarının yüksek olması ilginç bir bulgudur. Bu bulgu hastalıktan ziyade öfkeli olma durumuyla bağlantılı gibi görünmektedir.

Bir çalışmada rs53576 G'lerin sosyal duyarlı oldukları için engellenmeye de dışlanmaya da duyarlı oldukları, kendilik saygılarının düşük olduğu, AA'ların daha kontrollü (133), olumsuz erken yaşam olaylarına daha yatkın oldukları bulunmuştur (95). GG'lerin çevresel olaylara daha yatkın olmaları nedeniyle öfke puanlarının hem kontrol hem hastalarda fazla olduğu, çevresel yaşam olaylarını daha fazla yaşamış olabilecekleri bu nedenle öfkelerinin ve bipolariteye yatkınlığın fazla olabileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi travmatik yaşantısı olan duygudurum bozukluğu hastalarının hastalık seyri, travmatik yaşantısı olmayanlara göre daha olumsuz seyretmektedir (35,36). Ancak bizim çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda travmatik yaşantıya bakılmadığı için böyle bir ilişkiden söz etmek mümkün değildir. İlerde yapılacak çalışmalarda yaşam olayları, BB ve OXTR ilişkisi bakılmak suretiyle bu durum aydınlatılabilir.

Şimdiye kadar rs2254298 polimorfizmi ile şizofreni, otizm, depresyon ve anksiyete arasında bağlantı kurmuş çalışmalar vardır (99,101-105,107,108). Ancak bu polimorfizm ile öfke arasında bir bağlantı araştırılmış değildir. Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada rs2254298 A alleli taşıyanlarda PANSS skorlarında affektif uça yükseklik saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızda da GG genomuna sahip olan hastalarda öfke puanı daha yüksek olarak bulunmuştur. Öfkenin de bir affektif belirti olduğu düşünüldüğünde rs2254298 polimorfizminin öfke gibi affektif belirtiler açısından önemli bir SNP olduğu düşünülebilir.

rs2254298 A taşıyan kadın hastalarda cinsel işlevler daha az bozuluyor

Çalışmamızda hasta grubunda GG genomuna sahip olanlarla A alleli taşıyanlar arasında fark olduğu ve bunun da kadınlardan kaynaklandığı düşünülmüştü. Bildiğimiz kadarıyla oksitosin reseptör gen polimorfizmleri ve cinsel işlevler arasında bir bağlantının bulunup bulunmadığı araştırılmamıştır. Ancak OXT hormonunun cinsel işlevi etkilediğini gösteren çalışmalar vardır. Hem erkek hem de kadınlarda cinsel birleşme öncesi, boşalma ve orgazma genital organların hazırlanması için OXT seviyeleri artmaya başlar (134). Plazma OXT seviyesinin artışı da seksüel uyarılma ve orgazm seviyelerini önemli derecede yükseltir (77). Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi'ndeki ölçütlerden lubrikasyon ve uyarılma ile plazma OXT seviyeleri arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (56).

Cinsel işlevler ile ilgili beyin bölgeleri aynı zamanda OXTR'lerin de yoğun bulunduğu yerlerdir. Bu bölgelerden biri olan anterior singulat alanın görüntüleme çalışmalarında seksüel uyarılabilirlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (135,136). Soliter yolak ve ventromedial septal nukleusun seksüel uyarılarla aktive olduğu gösterilmiştir (137).

OXTR'lerinin bulunduğu bir başka beyin bölgesi olan prefrontal korteksteki OXTR'lerin antagonize edilmesiyle dişi farelerin erkek farelere olan cinsel ilgisinde azalma tespit edilmiştir (138,139). Bütün bu bilgilerin ışığında, bipolar hastalarda genelde OXTR'leri ile özelde de rs2254298'teki polimorfizmin özellikle kadınlarda cinsel işlevler ile ilgili olabileceği öne sürülebilir. Bu bulgunun da daha geniş hasta gruplarında araştırılması gerekmektedir.

rs53576 AA taşıyan hastalarda antidepresan kullanma oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu grupta son atakların ya da en son geçirilmiş atağın çoğunlukla depresyon atağı olması bu bulguyu açıklamaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları rs53576, rs2254298 ve rs2268494 polimorfizmlerinin tedavi ile ilişkisinin bulunmadığını göstermiştir ancak daha çok sayıda deneğin alındığı, daha farklı bölgelerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Sayının az olması, araştırılan SNP sayısının az olması, gen çevre etkileşiminin ihmal edilmiş olması, hastaların farklı atak dönemlerinde olmaları bu çalışmanın önemli kısıtlılıkları içindedir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak rs2268494 A alleli taşıyanlarda BB sıklığının daha düşük olması, yine bu alleli taşıyanlarda BB olması halinde mevsimsel özellik göstermesi ve rs53576 GG taşıyanlarda psikotik mani sıklığının yüksek olması bulgularının ilginç olduğu düşünülebilir. OXTR polimorfizminin BB'nin en azından bazı belirleyicileri üzerine ve bazı belirtilerinin oluşmasında rolünün olabileceği muhtemeldir. Ancak bölgelere ve ırklara bağlı olarak bulgular değişiklik gösterebilir. Bu bulguların doğrulanması için daha çok deneğin katıldığı ve farklı bölgelerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece, BB'nin erken tanı, daha doğru bireyselleştirilmiş tedavilerin uygulanması ile atakların önlenmesiyle kalıcı işlevsellik kayıplarının önlenmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Işık E. Duygudurum Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul Görsel Sanatlar Matbaası 2003, ss. 467-509.
2. Köroğlu E. Klinik Psikiyatri. Ankara 2012, ss. 145-48.
3. Akiskal H. Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry. In: Sadock BJ SV (ed) 2009, pp. 1630-840.
4. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. (11 ed), Tuna Matbaacılık, Ankara 2008, ss. 337-427.
5. Uğur M. Mizaç Bozuklukları. In: E I (ed). Cerrahpasa Psikiyatri, CTF Yayınları, İstanbul 2002, ss. 391-451.
6. Stein D, Kupfer D, Schatzberg A. The American Psychiatric Publishing Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. 2007, pp. 3-17.
7. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı In: E K (ed), Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2014, pp. 91-63.
8. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. Bipolar Disord 2013; 15: 306-13.
9. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, et al. Meta-Analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. Can J Psychiatry 2016.
10. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. Am J Psychiatry 1995; 152: 379-84.
11. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? J Affect Disord 1999; 52: 135-44.
12. Doğan O. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi:Psikiyatrik Epidemiyoloji. Esform Ofset, Sivas 2011, ss. 253-66

13. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 163-73.
14. Yazıcı O. Bipolar bozukluk. *Psikiyatri Temel Kitabı*. . Ankara: Hekimler Yayın Birliği 1997, ss. 429-42
15. Savaş A, Yumru M. Bipolar (iki uçlu) bozuklukta genetik çalışmalar. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri* ; 2006; 2: 10-16.
16. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30: 279-92.
17. Sadock B, Sadock V. *Klinik Psikiyatri*, Günes Kitabevi 2005.
18. Duffy A, Turecki G, Grof P, et al. Association and linkage studies of candidate genes involved in GABAergic neurotransmission in lithium-responsive bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 353-8.
19. Barrett TB, Hauger RL, Kennedy JL, et al. Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 546-57.
20. Sadock B, Abay E, H.I. Kaplan. *Klinik psikiyatri*, Nobel Tıp Kitabevleri 2004.
21. Turan T, Uysal C, Asdemir A, Kilic E. May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder? *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2890-6.
22. Harrison PJ. Neuropathological studies of bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr* 2000; 12: 96-8.
23. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 65-74.
24. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 43-52.
25. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, et al. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 570-6.

26. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. J Psychiatr Res 1997; 31: 393-432.
27. Vahip S. Bipolar Depresyon, Klinik Psikiyatri. 2004, ss. 41-44
28. Bhardwaj R, Chakrabarti S, Mittal BR, Sharan P. A single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. World J Biol Psychiatry 2010; 11: 334-43.
29. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. Biol Psychiatry 1990; 27: 1188-96.
30. Ceylan M, Oral E. Arastırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları. (1. Baskı ed), İstanbul, CSA Medikal Yayın 2001, ss. 1-71.
31. Yumru M, Savas HA, Kurt E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. J Affect Disord 2007; 98: 247-52.
32. Yazici O, Kora K, Uçok A, Tunalı D, Turan N. Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. J Affect Disord 1999; 55: 133-42.
33. Coşkun A, Savaş H, Tamar D, Arkonaç O, Erkoç Ş, Güveli M. İki Uçlu Mizaç Bozukluğu Hastalarında Yaşam Olayları. Düşünen Adam 1995; 8: 48-51.
34. Işık E, Işık U. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar Ziraat Grup Matbaacılık 2013, ss. 361-77.
35. Kessler RC, Davis CG, Kendler KS. Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. Psychol Med 1997; 27: 1101-19.
36. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. Psychol Med 2004; 34: 1475-82.
37. Öner Ö, Kılıç E. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Affektif Bozukluk ve Hiperaktivite Ayırıcı Tanısı. Türk Psikiyatri Dergisi. 2000; 11: 58-63.
38. Reichart CG, Nolen WA, Wals M, Hillegers MH. Bipolar disorder in children and adolescents: a clinical reality? Acta Neuropsychiatr 2000; 12: 132-5.

39. Güleç H, Tamam L, Usta H, et al. Bipolar bozuklukta dürtüsellik. Anadolu Psikiyatri Bülteni 2009; 10: 198-203.
40. Latalova K. Bipolar disorder and aggression. Int J Clin Pract 2009; 63: 889-99.
41. Tardiff K. Adult antisocial behavior and criminality; Sadock BJ, Sadock VA (Editors): Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Seventh Edition ed), Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000 pp. 1908-16.
42. Yager J, Gitlin M. Clinical manifestations of psychiatric disorders, Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry USA 2005, pp. 3894.
43. Dutra SJ, Reeves EJ, Mauss IB, Gruber J. Boiling at a different degree: an investigation of trait and state anger in remitted bipolar I disorder. J Affect Disord 2014; 168: 37-43.
44. Graz C, Etschel E, Schoech H, Soyka M. Criminal behaviour and violent crimes in former inpatients with affective disorder. J Affect Disord 2009; 117: 98-103.
45. Dean K, Walsh E, Morgan C, et al. Aggressive behaviour at first contact with services: findings from the AESOP First Episode Psychosis Study. Psychol Med 2007; 37: 547-57.
46. Wulach JS. Mania and crime: a study of 100 manic defendants. Bull Am Acad Psychiatry Law 1983; 11: 69-75.
47. Solomon P, Draine J. Explaining lifetime criminal arrests among clients of a psychiatric probation and parole service. J Am Acad Psychiatry Law 1999; 27: 239-51.
48. Frierson RL, Finkenbine RD. Psychiatric and neurological characteristics of murder defendants referred for pretrial evaluation. J Forensic Sci 2004; 49: 604-9.
49. Dell'Osso L, Carmassi C, Carlini M, et al. Sexual dysfunctions and suicidality in patients with bipolar disorder and unipolar depression. J Sex Med 2009; 6: 3063-70.
50. Şahin D. Psikiyatrik Bozukluklarda Cinsel İşlevler ve Cinsel İşlev Bozuklukları Türkiye Klinikleri, Psikiyatri Özel Sayısı 2004; 5: 35-42

51. Lehman H. Affective disorders: Clinical features. In: Sadock BJ, editor. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins; . 1985, pp. 798
52. Kristensen E, Jorgensen P. Sexual function in lithium-treated manic-depressive patients. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20: 165-7.
53. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629-83.
54. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS, 3rd. Vasopressin: behavioral roles of an "original" neuropeptide. *Prog Neurobiol* 2008; 84: 1-24.
55. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides* 2007; 28: 1162-9.
56. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, et al. Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 2005; 47: 164-9.
57. Feldman R, Gordon I, Schneiderman I, Weisman O, Zagoory-Sharon O. Natural variations in maternal and paternal care are associated with systematic changes in oxytocin following parent-infant contact. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 1133-41.
58. Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 726-35.
59. Pedersen CA, Boccia ML. Oxytocin links mothering received, mothering bestowed and adult stress responses. *Stress* 2002; 5: 259-67.
60. Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1187-90.
61. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 692-4.

62. Hall SS, Lightbody AA, McCarthy BE, Parker KJ, Reiss AL. Effects of intranasal oxytocin on social anxiety in males with fragile X syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 509-18.
63. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 132: 50-3.
64. Modahl C, Green L, Fein D, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 270-7.
65. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 498-503.
66. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37: 1077-87.
67. Keri S, Kiss I, Kelemen O. Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc Neurosci* 2009; 4: 287-93.
68. Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter CS. Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res* 2008; 98: 247-55.
69. Bujanow W. Letter: Is oxytocin an anti-schizophrenic hormone? *Can Psychiatr Assoc J* 1974; 19: 323.
70. Uvnas-Moberg K, Alster P, Svensson TH. Amperozide and clozapine but not haloperidol or raclopride increase the secretion of oxytocin in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 109: 473-6.
71. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, Lyons DM. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 924-9.
72. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 2005; 308: 245-8.
73. Hoge EA, Pollack MH, Kaufman RE, Zak PJ, Simon NM. Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 165-70.

74. Uvnas-Moberg K, Bjokstrand E, Hillegaart V, Ahlenius S. Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 142: 95-101.
75. Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, et al. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 407-10.
76. Ozsoy S, Esel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 2009; 169: 249-52.
77. Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 27-31.
78. Fetissov SO, Hallman J, Nilsson I, Lefvert AK, Orelund L, Hokfelt T. Aggressive behavior linked to corticotropin-reactive autoantibodies. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 799-802.
79. Calcagnoli F, Kreutzmann JC, de Boer SF, Althaus M, Koolhaas JM. Acute and repeated intranasal oxytocin administration exerts anti-aggressive and pro-affiliative effects in male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 112-21.
80. Calcagnoli F, de Boer SF, Althaus M, den Boer JA, Koolhaas JM. Antiaggressive activity of central oxytocin in male rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 229: 639-51.
81. Campbell A, Hausmann M. Effects of oxytocin on women's aggression depend on state anxiety. *Aggress Behav* 2013; 39: 316-22.
82. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
83. Carey J, White B. *Medical Genetics*. Third Edition Missouri: Mosby. 2006, pp. 29.
84. Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Smith JD, Kruglyak L, Nickerson DA. Additional SNPs and linkage-disequilibrium analyses are necessary for whole-genome association studies in humans. *Nat Genet* 2003; 33: 518-21.
85. Hajeer AH, Hutchinson IV. TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Microsc Res Tech* 2000; 50: 216-28.

86. Kimura T, Ito Y, Einspanier A, et al. Expression and immunolocalization of the oxytocin receptor in human lactating and non-lactating mammary glands. *Hum Reprod* 1998; 13: 2645-53.
87. Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, Marson L, Pedersen CA. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience* 2013; 253: 155-64.
88. Nakajima M, Gorlich A, Heintz N. Oxytocin modulates female sociosexual behavior through a specific class of prefrontal cortical interneurons. *Cell* 2014; 159: 295-305.
89. Tom N, Assinder SJ. Oxytocin in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 202-5.
90. Inoue T, Kimura T, Azuma C, et al. Structural organization of the human oxytocin receptor gene. *J Biol Chem* 1994; 269: 32451-6.
91. Kusui C, Kimura T, Ogita K, et al. DNA methylation of the human oxytocin receptor gene promoter regulates tissue-specific gene suppression. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 681-6.
92. Israel S, Lerer E, Shalev I, et al. Molecular genetic studies of the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) and the oxytocin receptor (OXTR) in human behaviour: from autism to altruism with some notes in between. *Prog Brain Res* 2008; 170: 435-49.
93. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 524-38.
94. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 21437-41.
95. McQuaid RJ, McInnis OA, Stead JD, Matheson K, Anisman H. A paradoxical association of an oxytocin receptor gene polymorphism: early-life adversity and vulnerability to depression. *Front Neurosci* 2013; 7: 128.

96. Bradley B, Westen D, Mercer KB, et al. Association between childhood maltreatment and adult emotional dysregulation in a low-income, urban, African American sample: moderation by oxytocin receptor gene. *Dev Psychopathol* 2011; 23: 439-52.
97. Chen FS, Kumsta R, von Dawans B, Monakhov M, Ebstein RP, Heinrichs M. Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 19937-42.
98. Haram M, Tesli M, Bettella F, Djurovic S, Andreassen OA, Melle I. Association between genetic variation in the oxytocin receptor gene and emotional withdrawal, but not between oxytocin pathway genes and diagnosis in psychotic disorders. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 9.
99. Montag C, Brockmann EM, Lehmann A, Muller DJ, Rujescu D, Gallinat J. Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated 'empathic concern' in schizophrenia. *PLoS One* 2012; 7: e51882.
100. Montag C, Brockmann EM, Bayerl M, Rujescu D, Muller DJ, Gallinat J. Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 500-8.
101. Kawamura Y, Liu X, Akiyama T, et al. The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 2010; 127: 31-7.
102. Hamet P, Tremblay J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism* 2005; 54: 10-5.
103. Costa B, Pini S, Gabelloni P, et al. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1506-14.
104. Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, Waugh CE, Gotlib IH. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 144-7.

105. Liu X, Kawamura Y, Shimada T, et al. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *J Hum Genet* 2010; 55: 137-41.
106. Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A, et al. Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 911-6.
107. Wu S, Jia M, Ruan Y, et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 74-7.
108. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH, Jr. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett* 2007; 417: 6-9.
109. Sakai JT, Crowley TJ, Stallings MC, et al. Test of association between 10 single nucleotide polymorphisms in the oxytocin receptor gene and conduct disorder. *Psychiatr Genet* 2012; 22: 99-102.
110. Kim YR, Kim JH, Kim CH, Shin JG, Treasure J. Association between the oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) and bulimia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2015; 23: 171-8.
111. Tabak BA, McCullough ME, Carver CS, Pedersen EJ, Cuccaro ML. Variation in oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms is associated with emotional and behavioral reactions to betrayal. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9: 810-6.
112. Buss A, Perry M. The Aggression Questionnaire, *J Pers Sos Psycho* 1992.
113. McGahuey C, Gelenberg A, Laukes C, Moreno F, Delgado P, McKnight K. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther.* 2000.
114. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-61.
115. Hamilton M. The assesment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959.
116. Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978.

117. Evren C, Çınar Ö, Güleç H, Çelik S, Evren B. The Validity and Reliability of the Turkish Version of the Buss-Perry's Aggression Questionnaire in Male Substance Dependent Inpatients, *Dusunen Adam* 244 Dec 2011; 24: 283-95.
118. Soykan A. The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *Int J Impot Res*; . 2004, pp. 531-34.
119. Akdemir A, Örsel S, Dağ av. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği' nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı; , *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 1996.
120. Yazıcı M, Demir B, Tanrıverdi N, Karaagaoğlu E, Yolaç P. . Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması., *Türk Psikiyatri Dergisi* 198, pp. 114-17.
121. Karadağ F, Oral E, ark. FAYv. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 107-14.
122. Dadds MR, Moul C, Cauchi A, et al. Polymorphisms in the oxytocin receptor gene are associated with the development of psychopathy. *Dev Psychopathol* 2014; 26: 21-31.
123. Nyffeler J, Walitza S, Bobrowski E, Gundelfinger R, Grunblatt E. Association study in siblings and case-controls of serotonin- and oxytocin-related genes with high functioning autism. *J Mol Psychiatry* 2014; 2: 1.
124. Wu N, Li Z, Su Y. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J Affect Disord* 2012; 138: 468-72.
125. Park J, Willmott M, Vetuz G, et al. Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 697-702.
126. Wang J, Qin W, Liu B, et al. Neural mechanisms of oxytocin receptor gene mediating anxiety-related temperament. *Brain Struct Funct* 2014; 219: 1543-54.
127. Zhu J, Zhuo C, Liu F, Xu L, Yu C. Neural substrates underlying delusions in schizophrenia. *Sci Rep* 2016; 6: 33857.

128. Rich AM, Cho YT, Tang Y, et al. Amygdala volume is reduced in early course schizophrenia. *Psychiatry Res* 2016; 250: 50-60.
129. Nurnberger JI, Jr., Adkins S, Lahiri DK, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 572-9.
130. Hallam KT, Olver JS, Norman TR. Effect of sodium valproate on nocturnal melatonin sensitivity to light in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1400-4.
131. Kramer BA. A seasonal schedule for maintenance ECT. *J ECT* 1999; 15: 226-31.
132. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med* 2007; 37: 1595-9.
133. McQuaid RJ, McInnis OA, Matheson K, Anisman H. Distress of ostracism: oxytocin receptor gene polymorphism confers sensitivity to social exclusion. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015; 10: 1153-9.
134. Borrow AP, Cameron NM. The role of oxytocin in mating and pregnancy. *Horm Behav* 2012; 61: 266-76.
135. Karama S, Lecours AR, Leroux JM, et al. Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* 2002; 16: 1-13.
136. Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, et al. Dynamics of male sexual arousal: distinct components of brain activation revealed by fMRI. *Neuroimage* 2005; 26: 1086-96.
137. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1012-30.
138. Lee HJ, Caldwell HK, Macbeth AH, Tolu SG, Young WS, 3rd. A conditional knockout mouse line of the oxytocin receptor. *Endocrinology* 2008; 149: 3256-63.
139. Dolen G, Darvishzadeh A, Huang KW, Malenka RC. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature* 2013; 501: 179-84.

EKLER

Ek 1. ETİK KURUL KARARI

ETİK KLINİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (EK 1) (EK 1.3.3)					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bipolar Affektif Bozukluğu Olan Hastalarda Oksitosin Polimorfizmleri ve Agresyon ve Cinsel İşlevleri ile İlişkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ			
	TELEFON	0 382 437 49 10 - 11			
	FAKS	0 382 437 62 66			
	E-POSTA	byancara@erciyes.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Prof Dr. Mustafa Tayfun Turan			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı/Kayseri			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/AD/ SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözetimsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz	Uzmanlık Tezi				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL
İmza:

ASLI GİBİDİR
E.C.

Bahri YANCAR
Fakülte Şefi

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

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Hastaları İçin)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nca yapılacak olan "Bipolar Affektif Bozukluğu olan hastalarda oksitosin reseptör polimorfizmleri ve agresyon, cinsel işlev ile ilişkisi" isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz.

Bu araştırmanın amacı, bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda oksitosin reseptör gen tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Bu çalışma sırasında depresyon şiddetinin değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), anksiyete şiddetinin değerlendirilmesi için Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği(HAM-A), mani şiddetinin değerlendirilmesi için Young Mani Ölçeği, Cinsel yaşamı değerlendirmek için Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, agresyonu değerlendirmek için Buss-Perry Agresyon Ölçeği uygulanacaktır. Uygulanan ölçekler dışında önkol toplar damarınızdan 2 ml kan alınacak, alınan kanlarda oksitosin reseptör gen tek nükleotid polimorfizmi için genetik laboratuvarında tetkik yapılacaktır. Ölçeklerden ve kan analizinden elde edilen veriler bilimsel amaçlarla analiz edilecek, analiz sonuçları kongre sunumu, poster, makale gibi araçlarla bilim dünyasıyla paylaşılacaktır. Ancak bireysel olarak tanınmanızı sağlayacak bilgiler gizli tutulacaktır. Çalışma sırasında elde edilen verilerin bipolar affektif bozukluğun altında yatan mekanizmaları aydınlatmasına, bu hastalığa yaklaşımın iyileştirilmesine ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir.

Bu araştırmaya sizinle birlikte 190 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 1 saat olup görüşmeler 1 seansta tamamlanacaktır. Uygun görüşme saatleri randevulaşarak ayarlanacaktır.

Bu çalışma sırasında, eğer var ise kullandığınız ilaçlarda bir değişiklik olmayacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Bu çalışma sırasında hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla siz ve gerekirse yakınlarınızla hastalık belirtileriniz konusunda konuşulacaktır. Bu konuşmalar sizi duygusal bakımdan rahatsız edebilir. Bir sorun olduğu takdirde; Dr. Figen Ünal (tel: 05330398649) u arayabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size ya da yakınlarınıza uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

Gönüllü Oluru:

Ben yukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Tarih:.....

Katılımcının

Adı-soyadı:.....

İmza:.....

Doğum Tarihi:

Adres:.....

.....

Araştırmacı

Adı-soyadı:

İmza:.....

EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Sağlıklı Kontrol Grubu İçin)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yapılacak olan “ Bipolar Affektif Bozukluğu olan hastalarda oksitosin reseptör polimorfizmleri ve agresyon, cinsel işlev ile ilişkisi” isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz.

Bu araştırmanın amacı, bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda oksitosin reseptör gen tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Bu çalışma sırasında depresyon şiddetinin değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), anksiyete şiddetinin değerlendirilmesi için Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği(HAM-A), mani şiddetinin değerlendirilmesi için Young Mani Ölçeği, Cinsel yaşamı değerlendirmek için Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, agresyonu değerlendirmek için Buss-Perry Agresyon Ölçeği uygulanacaktır. Uygulanan ölçekler dışında önkol toplar damarınızdan 2 ml kan alınacak, alınan kanlarda oksitosin reseptör gen tek nükleotid polimorfizmi için genetik laboratuvarında tetkik yapılacaktır. Ölçeklerden ve kan analizinden elde edilen veriler bilimsel amaçlarla analiz edilecek, analiz sonuçları kongre sunumu, poster, makale gibi araçlarla bilim dünyasıyla paylaşılacaktır. Ancak bireysel olarak tanınmanızı sağlayacak bilgiler gizli tutulacaktır. Çalışma sırasında elde edilen verilerin bipolar affektif bozukluğun altında yatan mekanizmaları aydınlatmasına, bu hastalığa yaklaşımın iyileştirilmesine ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir.

Bu araştırmaya sizinle birlikte 190 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 1 saat olup görüşmeler bir seansta tamamlanacaktır. Uygun görüşme saatleri randevulaşarak ayarlanacaktır.

Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Bir sorun olduğu takdirde; Dr. Figen Ünal'ı (tel: 05330398649) arayabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size ya da yakınlarınıza uygulanan veya uygulanabilecek tedavileri değiştirmeyecektir.

Ben yukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Tarih:.....

Katılımcının

Adı-soyadı:.....

İmza:

Doğum Tarihi:.....

Adres:.....

.....

Araştırmacı

Adı-soyadı:.....

İmza:

EK 4. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU **(İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Hastalarının Birinci Derece Yakınları İçin)**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na yapılacak olan "Bipolar Affektif Bozukluğu olan hastalarda oksitosin reseptör polimorfizmleri ve agresyon, cinsel işlev ile ilişkisi" isimli araştırmaya katılmaya yakınınız davet edilmektedir. Bu araştırmanın amacı, bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda oksitosin reseptör gen tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Bu çalışma sırasında hastalara depresyon şiddetinin değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), anksiyete şiddetinin değerlendirilmesi için Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), mani şiddetinin değerlendirilmesi için Young Mani Ölçeği, Cinsel yaşamı değerlendirmek için Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, agresyonu değerlendirmek için Buss-Perry Agresyon Ölçeği uygulanacaktır. Uygulanan ölçekler dışında yakınınızın önkol toplar damarından 2 ml kan alınacak, alınan kanlarda oksitosin reseptör gen tek nükleotid polimorfizmi için genetik laboratuvarında tetkik yapılacaktır. Ölçeklerden ve kan analizinden elde edilen veriler bilimsel amaçlarla analiz edilecek, analiz sonuçları kongre sunumu, poster, makale gibi araçlarla bilim dünyasıyla paylaşılacaktır. Ancak bireysel olarak yakınınızın tanınmasını sağlayacak bilgiler gizli tutulacaktır. Çalışma sırasında elde edilen verilerin bipolar affektif bozukluğun altında yatan mekanizmaları aydınlatmasına, bu hastalığa yaklaşımın iyileştirilmesine ve yeni tedaviler geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir.

Bu araştırmaya yakınınızla birlikte 190 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya yakınınızın ayırması gereken süre yaklaşık 1 saat olup görüşmeler 1 seansta tamamlanacaktır. Gerekli görülürse sizden de yakınınızın hastalığıyla ilgili bilgi istenecektir. Uygun görüşme saatleri randevulaşarak ayarlanacaktır.

Bu çalışma sırasında, eğer var ise yakınınızın kullandığı ilaçlarda bir değişiklik olmayacaktır. Yakınınızla ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma yakınınıza ya da bağlı olduğu sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Bu çalışma sırasında hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla hasta ve sizlerle hastalık belirtileri konusunda konuşulacaktır. Bir sorun olduğu takdirde; Dr. Figen Ünal (tel: 05330398649) u arayabilirsiniz.

Yakınınızın bu çalışmaya katılmasını kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz yakınınızın bu çalışmaya katılmasını istemeyebilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan yakınınız çalışmadan çıkabilir. Ayrıca yakınınız kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilir. Yakınınızın çalışmaya katılmasını kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılması, yakınınıza ya da gerekli olduğu takdirde diğer yakınlarınıza uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

Yakın Gönüllü Oluru:

Ben isimli
hastanınsıyım. Yukarda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana
sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya yakınımın katılmasını gönüllü olarak kendi
rızzamla kabul ediyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Tarih:

Adı-soyadı:.....

İmza:

Yakınlık derecesi:.....

Doğum Tarihi:.....

Adres:

.....

Hastanın

Adı – Soyadı:

Araştırmacı

Adı-soyadı:

İmza:

EK 5. BİPOLAR BOZUKLUK VERİ TOPLAMA FORMU

Tarih:

Prot. No:

Adı - soyadı:

Adres:

Telefon:

- 1) **Cinsiyeti:** (1) erkek (2) kadın
- 2) **Yaşı:**
- 3) **Doğum tarihi:**/...../19....
- 4) **Eğitim durumu:** (1) okuryazar değil (2) okuryazar (3) ilkokul (4) ortaokul (5) lise (6) yüksekokul
- 5) **Eğitim süresi (yıl):**
- 6) **Medeni durumu:** (1) bekar (2) evli (3) dul (4) boşanmış/ayrı
- 7) **İşi:** (1) İşsiz (2) Ev hanımı (3) memur/işçi (4) Ticaret (5) Emekli (6) Öğrenci
- 8) **Tanı:** (1) Bipolar I bozukluk (2) bipolar 2 bozukluk (3) Sağlıklı kontrol
- 9) **Alkol/madde sorunu var mı?:** ☐ hayır ☐ evet **Evet ise:**
- 10) **Sigara kullanıyor mu?:** ☐ hayır ☐ evet **Evet İse, süre/miktar:**
- 11) **Hastalık süresi (yıl):**
- 12) **Hastalığın başlama yaşı:**
- 13) **Tedavisiz geçen süre:**
- 14) **Hastaneye yatış sayısı:**
- 15) **Hastaneye son yatış tarihi:**
- 16) **İlk epizod türü:** (1) depresif (2) manik (3) hipomanik
- 17) **Epizod sayısı:** Mani: Depresyon: Hipomani: Toplam:
- 18) **Son geçirdiği epizod:** (1) depresif (2) manik (3) hipomanik
- 19) **Mevsimsellik var mı?:** ☐ hayır ☐ evet
- 20) **Hızlı döngülülük var mı?:** ☐ hayır ☐ evet
- 21) **Atipik Depresyon özellikleri var mı?:** ☐ hayır ☐ evet
- 22) **Psikotik mani var mı?:** ☐ hayır ☐ evet
- 23) **Psikotik depresyon var mı?:** ☐ hayır ☐ evet
- 24) **Postpartum başlangıç var mı?:** ☐ hayır ☐ evet
- 25) **Şimdiye kadar kullandığı ilaçlar :**
- 26) **Fayda gördüğü ilaçlar:**
- 27) **Kullanmakta olduğu ilaçlar:**
- 28) **Kullandığı duygudurum düzenleyiciler:**
- 29) **Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var mı?** ☐ hayır ☐ evet **Evet İse kim olduğu, biliniyorsa muhtemel teşhis ve ilaçları:**

EK 6. SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ VERİ TOPLAMA FORMU

Tarih:

Prot. No:

Adı - soyadı:

Adres:

Telefon:

1) **Cinsiyeti:** (1) erkek (2) kadın

2) **Yaşı:**

3) **Doğum tarihi:**/...../19....

4) **Eğitim durumu:** (1) okuryazar değil (2) okuryazar (3) ilkokul (4) ortaokul (5) lise (6) yüksekokul

5) **Eğitim süresi (yıl):**

6) **Medeni durumu:** (1) bekar (2) evli (3) dul (4) boşanmış/ayrı

7) **İşi:** (1) İşsiz (2) Ev hanımı (3) memur/işçi (4) Ticaret (5) Emekli (6) Öğrenci

8) **Alkol/madde sorunu var mı?:** ☐ hayır ☐ evet **Evet ise:**

9) **Sigara kullanıyor mu?:** ☐ hayır ☐ evet **Evet İse,** süre/miktar:

10) **Bilinen hastalık varsa ;**

11) **Sürekli kullandığı ilaçlar;**

12) **Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var mı?** ☐ hayır ☐ evet **Evet İse** kim olduğu, biliniyorsa muhtemel teşhis ve ilaçları:

EK 7. BUSS-PERRY AGRESYON ÖLÇEĞİ

Toplam skor:

Adı Soyadı:

KARAKTERİNİZE EN UYGUN OLAN YANITI (X) ŞEKLİNDE İŞARETLEYİNİZ.

	HİÇ BENİM ÖZELLİĞİM DEĞİL	ÇOK AZ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMEN BENİM ÖZELLİĞİM
1. Arada bir başka bir insana vurma arzumu kontrol edemem.					
2. Yeterince kışkırtılırsam başka bir insana vurabilirim.					
3. Eğer biri bana vurursa, ben de ona vururum.					
4. Birçok insana göre biraz daha fazla kavgalara katılırım.					
5. Haklarımı korumam için şiddete başvurmam gerekirse, başvururum.					
6. Beni o kadar zorlayan insanlar olmuştur ki, kavgaya tutuştuk.					
7. Bir insana vurmak için iyi bir sebep olamaz.					
8. Tanıdığım insanları tehdit ettim.					
9. O kadar kızdım ki, bir şeyleri kırdım.					
10. Arkadaşlarımla aynı fikirde olmadığımında onlara açıkça söylerim.					
11. Sıklıkla kendimi insanlarla tartışırken bulurum.					
12. İnsanlar sinirimi bozduklarında onlara haklarında ne düşündüğümü söyleyebilirim.					
13. İnsanlar benimle fikir ayrılığına düştüğünde münakaşaya girmekten kendimi alıkoyamam.					
14. Arkadaşlarım münakaşayı seven biri olduğumu söylerler.					
15. Çabuk parlar fakat çabuk sakinleşirim.					
16. Engellendiğimde kızgınlığımı gösteririm.					
17. Bazen kendimi patlamaya hazır barut fıçısı gibi hissederim.					
18. Ben sakin bir insanım.					
19. Bazı arkadaşlarım asabi olduğumu düşünüyor.					
20. Bazen hiçbir sebep yokken tepem atar.					
21. Öfkemi kontrol etmekte zorluk çekerim.					
22. Bazen kıskançlık beni yiyip bitirir.					
23. Bazen hayatın bana adaletli davranmadığını hissederim.					
24. Fırsatlar her zaman diğer insanlardan yana gibi.					
25. Bazen niye bu kadar sert olduğumu merak ediyorum.					
26. “Arkadaşların”, arkamdan hakkımda konuştuklarını biliyorum.					
27. Fazla dostça davranan yabancılardan şüphelenirim.					
28. Bazen insanların arkamdan bana güldüklerini hissederim.					
29. İnsanlar özellikle nazik davrandıklarında, ne isteyeceklerini merak ederim.					

EK 8. ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) (KADIN FORMU)

ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ)

KADIN FORMU

Ad-Soyad:.....

Tarih:.....

Lütfen her madde için BUGÜN de dahil GEÇEN HAFTAKİ durumunuzu işaretleyin

Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz ?

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz

Cinsel açıdan ne kadar kolay uyanırsınız (tahrik olursunuz) ?

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor

Vajinanız/cinsel organınız ilişki sırasında ne kadar kolay ıslanır veya nemlenir ?

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz

Ne kadar kolay orgazm olursunuz (doyuma ulaşırsınız)?

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla boşalamam

Orgazmınız tatmin edici midir ?

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐
Oldukça tatmin edici	Çok tatmin edici	Biraz tatmin edici	Pek tatmin etmiyor	Çok tatmin etmiyor	Orgazma ulaşamam

EK 9. ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) (ERKEK FORMU)

ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ)

ERKEK FORMU

Ad-Soyad:.....

Tarih:.....

Lütfen her madde için BUGÜN de dahil GEÇEN HAFTAKİ durumunuzu işaretleyin

Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz ?

1 □	2 □	3 □	4 □	5 □	6 □
Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz

Cinsel açıdan ne kadar kolay uyanırsınız (tahrik olursunuz) ?

1 □	2 □	3 □	4 □	5 □	6 □
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor

Penisiniz/cinsel organınız kolayca sertleşir ve bu sertliğini sürdürür mü ?

1 □	2 □	3 □	4 □	5 □	6 □
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz

Ne kadar kolay boşalırsınız ?

1 □	2 □	3 □	4 □	5 □	6 □
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla boşalamam

Boşalmanız tatmin edici midir ?

1 □	2 □	3 □	4 □	5 □	6 □
Oldukça tatmin edici	Çok tatmin edici	Biraz tatmin edici	Pek tatmin etmiyor	Çok tatmin etmiyor	Hiç boşalamam

EK 10. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok.

1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.

2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.

3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.

4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2. Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.

3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.

4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.

3. İntihar

0. Yok.

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.

3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.

4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4. Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.

2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5. Geceyarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.

2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.

2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.

8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor

4. Tam stuporda.

9. Ajitasyon

0. Yok.

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10. Psikik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzülüyor.

3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11. Somatik anksiyete

0. Yok.

1. Hafif

2. Ilımlı

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme;
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı; *Solunumla ilgili:* Hiperventilasyon, iç çekme.
Sık idrara çıkma, Terleme

12. Somatik semptomlar Gastrointestinal

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

13. Somatik semptomlar Genel

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

14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

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

15. Hipokondriyaklık

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

16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

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

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

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

17. Durumu hakkında görüşü

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

EK 11. HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok

1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)
2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirci)

Birini İşaretleyin

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. ANKSİYETELİ MİZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleme, irritabilite. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. DEPRESİF MİZAÇ: İlgisi yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. KARDİYOYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüs ağrıları, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistol. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, firijidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kınışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:

SOMATİK

(1,2,3,5,6)

(4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr:

EK 12. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Değerlendiren:

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok.

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen.

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali.

3. Yükselmiş; yersiz şakacılık.

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söylemek.

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok.

1. Kendini enerjik hissediyor.

2. Canlılık; jestlerde artış.

3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk.

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite.

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok.

1. Hafif ya da olası artış.

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması.

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi.

4. Hastalara, tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik aleni cinsel eylem.

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor.

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır.

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır.

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor.

4. Uyku ihtiyacının olduğunu inkar ediyor.

5) İritabilite

0. Yok.

2. Kendisi arttığını belirtiyor.

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan

öfke veya kızgınlık atakları.

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor.

8. Düşmanca; işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız.

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-saldırgan davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Figen ÜNAL'a ait “Bipolar Affektif Bozukluğu Olan Hastalarda Oksitosin Reseptör Geni Tek Nükleotid Polimorfizmleri ve Cinsel İşlevler ve Agresyon İlişkisi” adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 02.12.2016

İmza

Başkan : Prof. Dr. Ertuğrul Eşel

Üye : Prof. Dr. Mustafa Tayfun Turan (Danışman)

Üye : Doç. Dr. Şükrü Kartalcı

