T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

BİPOLAR BOZUKLUKTA MİNOR FİZİKSEL ANOMALİLER LİTYUM YANITINI ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Dr. Yasemin KARAMAN EREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

BİPOLAR BOZUKLUKTA MİNOR FİZİKSEL ANOMALİLER LİTYUM YANITINI ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Dr. Yasemin KARAMAN EREN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahri İNCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ilmî seviyelerinden istifâde etme imkânı bulduğum kıymetli hocam değerli klinik şefim Prof. Dr. Erhan KURT'a,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, yol gösteren ve sınırsız destek veren, bilgisi ve anlayışıyla bana örnek olan şevkimi yükselten, birlikte çalışmış olmayı büyük şans olarak gördüğüm saygıdeğer ağabeyim Doç. Dr. Bahri İNCE'ye,

Psikiyatıri ve psikoterapi adına pek çok şey öğrendiğim, sadece bilgi ve deneyimleriyle değil psikiyatriye ve hayata bakış açısıyla bana büyük katkıları bulunan, Doç. Dr. Kaasım Fatih YAVUZ'a ve Doç. Dr. Sevinç ULUSOY'a,

Eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma, uzmanlarıma, mesai arkadaşlarıma, hemşireler ve personele, psikiyatriye dair çok şey öğreten hastalarıma,

Bir ekip olarak uyum içinde çalışabildiğimiz ve tez sürecinde büyük destekleri olan Duygudurum ekibinden Cavide Hanım, Aysel Hanım, Asuman Hanım ve Fatma Hanıma,

Uzmanlık eğitimlerim boyunca arkadaşlıklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Anlayışla yanımda olan hayatımı güzelleştirip her şeyi anlamlı kılan ve beni yüreklendiren ve desteklerini esirgemeyen eşim Abdulkadir EREN ve kızım Reyyan EREN'e,

Sadece eğitim değil hayat yolunda desteklerini hep hissettiren, sevgi, şefkat ve emeklerle beni büyüten, yetiştiren ve çok seven biricik annem Sabite KARAMAN, babam Alirıza KARAMAN, ağabeyim Mehmet Ali KARAMAN ve rahmetli anneannem Mavuşen PINAR'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasemin KARAMAN EREN

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET vi
II. ABSTRACT viii
III. KISALTMALAR x
IV. TABLO LİSTESİ xi
V. RESİM LİSTESİ xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ 1
2 GENEL BİLGİLER 5
2.1 BİPOLAR BOZUKLUK 5
2.1.1 Tanım 5
2.1.2 Tarihçe 5
2.1.3 Tanı ve Sınıflandırma 6
2.1.4 Epidemiyoloji 10
2.1.5 Etiyoloji 11
2.1.6 Genetik Etkenler 11
2.1.7 Biyokimyasal Etkenler 12
2.1.8 Psikososyal Etkenler 13
2.2 Minör Fiziksel Anomali 14
2.2.1 Tanım 14
2.2.2 Minör Fiziksel Anomaliler ve Psikiyatrik Hastalıklar 15
2.3 Lityum 17
2.3.1 Tarihçe 17
2.3.2 Farmakokinetik ve Farmakodinamik 17
2.3.3 Bipolar Bozukluk Tedavisinde Etkinliği 18
2.3.4 Lityum Tedavisine Yanıtın Öngörülmesi 19
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER 21
3.1 ÇALIŞMA EVRENİ VE KATILIMCILAR 21
3.1.1 Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri 21
3.1.2 Çalışmaya Dâhil Etmeme Kriterleri 22
3.2 ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER 22
3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu: 22
3.2.2 Hamilton Depresyon Ölçeği: 22

3.2.3 Young Mani Derecelendirme Ölçeği: 23
3.2.4 ALDA Lityum Yanıtı Değerlendirme Ölçeği : 23
3.2.5 Minör Fiziksel Anomali Saptama Formu: 24
3.3 YÖNTEM 40
3.4 İSTATİSTİK 40
4 BULGULAR 42
5 TARTIŞMA 60
5.1 Sosyodemografik Veriler 60
5.2 Klinik Veriler 61
5.3 Lityum Yanıtına Göre Değerlendirme 62
5.4 Minor Fiziksel Anomali Skorlarına Göre Değerlendirme 66
5.5 Lityum Yanıtı ve Minor Fiziksel Anomaliler 68
5.6 Kısıtlılıklar 71
6 SONUÇLAR 73
7 KAYNAKLAR 75
8 ÖZ GEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9 EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9.1 EK-1 Tez Konusu Onay Formu ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9.2 EK-2 Hastalara Yönelik Sosyodemografik Ve Klinik Veri Formu **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9.3 EK-3 Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD) ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9.4 EK-4 Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9.5 EK-5 ALDA Lityum Yanıtı Değerlendirme Ölçeği ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
9.6 EK-6 Minör Fiziksel Anomali Saptama Formu ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

I. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUKTA MİNOR FİZİKSEL ANOMALİLER LİTYUM YANITINI ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Dr. Yasemin KARAMAN EREN

Amaç: Bipolar bozukluk (BPB) tanılı hastalarda yapılan minör fiziksel anomali (MFA) çalışmalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda MFA bulunmuştur. Bu güne kadar lityum yanıtıyla ilgili klinik, biyolojik ve genetik birçok parametre çalışılmıştır. Yapılan GWAS araştırmalarında lityum tedavi yanıtına etkili olduğu bulunan MEF2C ve MYO1H genlerinin 2. farengeal arkustan köken alan yapıların gelişimini etkilediği bulunmuştur. Bu çalışmada BPB Tip 1 tanılı hastalarda MFA ile lityum yanıt arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bağlı Prof. Dr. Timuçin Oral Duygudurum Merkezi'nde takip edilmekte olan dışlama ve dâhil etme kriterlerini karşılayan BPB tip 1 tanılı 173 hasta alınmıştır. Sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), MFA Saptama Formu ve Lityuma Yanıt Değerlendirme Ölçeği(Alda) uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 108 (%62,4) kadın ve 65 (%37,6) erkek olmak üzere toplam 173 BPB tip 1 tanılı hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Vakaların yaş ortalaması 46,25±8,5 yıl olarak saptanmıştır. Hastalık süresi 23,49±7,15 yıl, hastalık başlangıç yaşı ortalaması 22,50±7,15 yıldır. Lityuma yanıt düzeyine göre vakaların total Alda kategorik dağılımı %24,9 kötü, %45,7 kısmi, %29,5 ise iyi olarak tespit edilmiştir. Lityuma yanıt düzeyleri ile Waldrop kulak skoru ve total Waldrop-19 skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır (Kruskal-Wallis, $p<0,05$). Yapılan düzeltmeli ikili karşılaştırma analizlerinde ise bu ölçek skorları için sadece kısmi yanıt ile kötü yanıt arasında bir anlamlılık saptanmıştır. Dilde santral longitudinal fissür lityum yanıtı kötü olan grupta %32,6 oranında saptanırken, kısmi yanıtı olanlarda

%15,2 iyi yanıtı olanlarda ise %15,7 oranında saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre BPB tip1 tanılı hastalarda Alda ölçeğine göre yapılan lityum yanıtı kategorizasyonu ile bazı MFA'lar arasında ilişki saptanmıştır. Daha geniş kapsamlı ve genetik çalışmaları da içeren araştırmaların yapılması konuya daha fazla aydınlık kazandıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Minor Fiziksel Anomali, Lityum Yanıtı, ALDA, MFA

İletişim Adresi: yaseminkaraman@gmail.com

II. ABSTRACT

CAN MINOR PHYSICAL ANOMALIES PREDICT LITHIUM RESPONSE IN BIPOLAR DISORDER?

Dr. Yasemin KARAMAN EREN

Objective: In studies of minor physical anomalies (MPAs) in patients diagnosed with bipolar disorder (BD), a higher rate of MPAs was found compared to the control group. To date, many clinical, biological, and genetic parameters related to lithium response have been investigated. GWAS studies conducted previously have shown that the MEF2C and MYO1H genes, which affect the development of structures derived from the second pharyngeal arch, are effective in lithium treatment response. The aim of this study was to investigate the possible relationship between MPA and lithium response in patients diagnosed with Bipolar Disorder Type 1.

Material and Method: A total of 173 patients diagnosed with Bipolar Disorder Type 1 who met the exclusion and inclusion criteria and were being followed at the Prof. Dr. Timuçin Oral Mood Center affiliated with Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Nervous Diseases Education and Research Hospital were included in the study. A sociodemographic data form, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Young Mania Rating Scale (YMRS), Minor Physical Anomaly Detection Form, and Lithium Response Assessment Scale (Alda) were applied to the patients.

Results: A total of 173 patients diagnosed with Bipolar Disorder Type 1, including 108 (62.4%) females and 65 (37.6%) males, were included in the study, and the mean age of the cases was determined to be 46.25±8.5 years. The duration of the illness was 23.49±7.15 years, and the mean age at onset was 22.50±7.15 years. According to the level of response to lithium, the categorical distribution of the total Alda score of the cases was determined as 24.9% poor, 45.7% partial, and 29.5% good. A statistically significant difference was found between lithium response levels and Waldrop ear score and total Waldrop-19 score (Kruskal-Wallis, $p<0.05$). In the corrected pairwise comparison analysis, only partial response and poor response were found to be significant for these scale scores. While the central longitudinal fissure in

the tongue was detected at a rate of 32.6% in the group with poor lithium response, it was detected at a rate of 15.2% in the group with partial response, and 15.7% in the group with good response, demonstrating a significant difference between the groups ($p<0,05$)

Conclusion: According to the results obtained from our study, an correlation was found between lithium response categorization based on the Alda scale and some MFA's in patients with BPB type 1. Further comprehensive studies including genetic investigations will shed more light on the subject.

Key Words: Bipolar disorder, minor physical anomalies, lithium response, ALDA, MPA

Contact Address: yaseminkaraman@gmail.com

III. KISALTMALAR

BPB : Bipolar Bozukluk

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GWAS : Genom-Wide Association Study

PGC : Psikiyatrik Genomik Konsorsiyum

KH : Krus Heliks

m : Mean- ortalama değer

MFA : Minör Fiziksel Anomali

n : Denek sayısı

RR : Rölatif risk

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SS : Standart sapma

TNP : Tek Nükleotid Polimorfizmi

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Özellikler 42
Tablo 2: Hastaların Klinik Özellikleri 43
Tablo 3: Hastaların Kullandığı İlaçların Dağılımı 44
Tablo 4: Lityum Yanıt Düzeylerine Göre Sosyodemografik Verilerin Frekansı..... 44
Tablo 5: Lityum Yanıt Düzeylerine Göre Klinik Verilerin Frekansı..... 45
Tablo 6: Waldrop Skorlarının Lityum Yanıt Düzeylerine Göre Karşılaştırılması..... 47
Tablo 7: Lityum Yanıtı ile Waldrop Skorları Korelasyon Tablosu 48
Tablo 8: Lityum Yanıtı ile Bölgesel Toplanan Verilerin Korelasyon Tablosu..... 48
Tablo 9: Saçta Minör Fiziksel Anomaliler..... 49
Tablo 10: Çenede Minör Fiziksel Anomaliler 49
Tablo 11: Dudakta Minör Fiziksel Anomaliler..... 50
Tablo 12: Filtrumda Minör Fiziksel Anomaliler..... 50
Tablo 13: Burunda Minör Fiziksel Anomaliler..... 51
Tablo 14: Dilde Minör Fiziksel Anomaliler 52
Tablo 15: Damakta Minör Fiziksel Anomaliler..... 52
Tablo 16: Ağızdaki Diğer Minör Fiziksel Anomaliler..... 53
Tablo 17: Helikste Minör Fiziksel Anomaliler..... 53
Tablo 18: Krus Helikste Minör Fiziksel Anomaliler 54
Tablo 19: Antihelikste Minör Fiziksel Anomaliler..... 55
Tablo 20: Kulak Lobunda Minör Fiziksel Anomaliler 56
Tablo 21: Tragus ve Antitragusta Minör Fiziksel Anomaliler..... 56
Tablo 22: Kulakta Diğer Minör Fiziksel Anomaliler..... 57
Tablo 23: Eldeki Minör Fiziksel Anomaliler..... 58
Tablo 24: Ayaktaki Minör Fiziksel Anomaliler..... 59
Tablo 25: Diğer Vücut Bölümlerindeki Minör Fiziksel Anomaliler 59

V. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Saat yönü tersine ve saat yönünde saç döneri 25
Resim 2. Düşük ense saç çizgisi 25
Resim 3. Çenede (sırayla) dikey çizgi, yatay çizgi ve çukur 25
Resim 4. Cupid'in yayı abartılı ve düz 26
Resim 5. Çadır şekilli dudak 26
Resim 6. Komissural pit 26
Resim 7. A: Uzun filtrum **B:** Kısa Filtrum 27
Resim 8. A: Geniş Filtrum **B:** Dar Filtrum 27
Resim 9. Filtrum-Dudak skalası 27
Resim 11. A: Distikiyazis **B:**Anizokori **C:** Epikantus 28
Resim 12. A: Dar burun sırtı **B:** Geniş burun sırtı **C:** Depresif burun ucu **D:** Depresif burun köprüsü 29
Resim 13. A: Alçak yerleşimli kolumella **B:** Geniş kolumella 29
Resim 19. A: Derin fissürlü dil **B:** Pürüzsüz dil **C:** Santral longitudinal fissür 31
Resim 20. A: Makroglossi **B:** Mikroglossi 32
Resim 21. **A:** Makrostomi **B:** Mikrostomi 32
Resim 22: Kulak anatomisi 33
Resim 23. A: Kare şekilli superior heliks **B:** Aşırı kıvrımlı heliks **C:** Az gelişmiş heliks **D:** Helikste oluk **E:** Posterior helikste pit **F:** Darwin tüberkülü 33
Resim 24. A: Horizontal krus heliks ve krus heliks-antiheliks füzyonu **B:** Geniş terminal krus heliks **C:** Belirgin krus heliks **D:** Az gelişmiş krus heliks 34
Resim 25. A: Ek krus antiheliks **B:** Antiheliks açılanma **C:** Antiheliks shelf 34
Resim 26. A: Az gelişmiş superior krus antiheliks **B:** Belirgin superior krus antiheliks **C:** Az gelişmiş inferior krus antiheliks **D:** Belirgin inferior krus antiheliks 35
Resim 27. A: Bileşik lob **B:** Lob çizgisi **C:** Preauriküler tag **D:** Preauriküler pit 35
Resim 28. A: Parmağın parsiyel yokluğu **B:** Kütanöz sindaktili **C:** Geniş parmak pulpası **D:** Geniş başparmak **E:** Otostopçu parmağı 36
Resim 29. A: Majör avuç içi çizgilerinde eksiklik ve tek transvers avuç içi çizgisi **B:** Sidney çizgisi **C:** Silik avuç içi çizgileri **D:** Derin avuç içi çizgileri **E:** Median çizgi 37

Resim 30. A: Pes planus (düz taban) **B:** Kutenöz sindaktili ve kısa ayak parmakları **C:** Uzun ayak parmakları **D:** Geniş ayak baş parmağı **E:** Geniş parmak arası açıklıklar **F:** Sandal gap 34 38
Resim 31. A: Hemanjiom B: Cafe au lait lekesi 38
Resim 32. Faringeal arkusların dile katılımı..... 69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Minör fiziksel anomaliler (MFA) genellikle baş, saç, yüz, ağız, kulak, ayaklar, eller ve vücudun farklı bölgelerinde görülebilen, intrauterin gelişim döneminde multifaktöriyel etkiyle vücudun morfolojik yapısında görülebilen, organ fonksiyonlarını etkilemeyen hafif anatomik farklılıklardır (1). MFA'ların varlığı, embriyonik gelişimde oluşan aksamaların hassas bir fiziksel göstergesi olması açısından önem taşımaktadır.

MFA'ların nörogelişimsel hastalıklar açısından tanı koydurucu olabileceği, prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır (2). MFA' ların gebeliğin birinci ve/veya erken ikinci trimesterinde geliştiği düşünüldüğünde erken nörogelişimsel bozuklukların bir göstergesi olabileceği kabul edilir. Beyin gelişiminde oluşacak olan hasarın zamanlaması önemlidir (3). MFA'ların kalıcı olması fizik muayene ile incelenebilmesi, ek tetkik gerektirmemesi klinik pratikte de uygulama kolaylığı sağlayabilir. Morfogenetik olayların gelişim zamanı önemlidir ve organogenez sırasında ya da sonrasında olduğuyla ilgili net bir ayrım önemlidir. Fenogenetik varyantlar, organogenez sonrasında ortaya çıkan morfogenezde gelişen kantitatif kusurlardır (4).

Hem merkezi sinir sistemi hem de cilt aynı ektodermal yapıdan geliştiği için, MFA'lar anormal beyin gelişiminin fiziksel göstergeleri olabilir. Ağız ve baş bölgesinde bulunan MFA'ların nörogelişimsel bozukluklarla daha fazla ilişkili bulunduğu çalışmalar da gösterilmiştir (5).

Psikiyatrik hastalıklarda intrauterin ve perinatal dönemde nörogelişimde meydana gelen değişikliklerde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol aldığı söylenmektedir. Erken beyin gelişiminde meydana gelen değişiklikler ilk olarak şizofrenide tanımlanmış ve hastalığa zemin hazırlayan faktörlerden olduğu kabul edilmektedir (6). Bu hastalarda morfolojik farklılıkların ve MFA'ların sıklığının fazla olması bu görüşü desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda baş ve yüz bölgesi MFA'larının şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır (7). Aksoy-Poyraz ve ark.'nın 96 şizofreni hastası, bu hastaların psikotik

olmayan 66 kardeşi ve 52 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada, hem şizofreni hastalarında hem de onların sağlıklı kardeşlerinde kulakta anomaliler, daha büyük baş çevresi ve interkantal genişlik bulmuşlardır. Bu sonuçlar, bu anomalilerin şizofreni için ailesel yatkınlığı temsil ettiğini göstermektedir (8).

Literatürde şizofreni ve bipolar bozukluğun bazı genetik ve patofizyolojik benzerlikleri barındırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Aile çalışmalarında bipolar bozukluk ve şizofreni hastalığı arasında genetik benzeşmeler olduğu ve birinci derece yakınlarında şizofreni olan bireylerde bipolar bozukluk riskinin arttığı gösterilmiştir (9). Benzer nörogelişimsel anormalliklerin BPB'nin patofizyolojisinde de rol oynayabileceği düşünülerek Bipolar bozukluğu bulunan hastalarda da yapılan çalışmalarda; MFA'nın sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Eszter Varga ve ark.'nın yaptığı meta-analizde; MFA sayısı daha fazla olan kişilerin hastalığının, beyin gelişiminin bozulmasından kaynaklanabileceği ve bunun da daha kötü hastalık prognozu ile sonuçlanabileceği çıkarımına sevk etmiştir (2).

MFA' ların değerlendirlmesi için erken dönemdeki yayınların birçoğunda Waldrop Fiziksel Anomali Skalası kullanılmıştır. Waldrop ve ark.'nın 1971 de geliştirdiği skalada; 6 bölge (baş, göz, kulak, ağız, el ve ayak) ile ilgili 18 farklı fiziksel anomali bulunmaktadır. Fiziksel anomaliler derecesine göre 0,1 veya 2 diye puanlanmaktadır. Farklı vücut bölgelerinde bulunan minör malformasyonlar ile fenogenetik varyantlar arasında ayırım yapmadığı için bu skalanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu sebeple araştırmacılar bu skalada ufak eklemeler ya da çıkarmalar yaparak modifiye ettikleri yeni halini araştırmalarında kullanmaya başlamışlardır (6).

Bipolar bozukluğun dünyada en şiddetli ilk 10 hastalık arasında yer aldığı ve etnik köken, milliyet, sosyal ve ekonomik durumdan bağımsız olarak nüfusun %1'inden fazlasında teşhis edildiği bildirilmektedir (10,11,12). Psikososyal işlevselliğin bozulması, özürlülük ve intihar riskinin yüksek olması, relaps ve rekürrens riskinin bulunması tedavi yönetiminin iyi yapılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle hastalığın patofizyolojisini ve etiyolojisini anlamak önemlidir. Lityum bipolar bozuklukta ilk sırada tercih edilen ilaçlardan birisidir (13). Relaps ve rekürrensi engellemesi, bilişsel iyileşme sağlaması, intihar riskini azaltması ve nöroprotektif etkilerinden dolayı bipolar bozuklukta önemli bir ilaçtır (14). Bunun yanında lityum

dar bir tedavi aralığına sahip olup, endokrin, renal, gastrointestinal, kardiyovasküler, dermatolojik ve nörolojik yan etkilere yol açabilmektedir (15). Zehirlenme ölümle sonuçlanabileceği gibi ciddi nörolojik sekellere de yol açabilmektedir (16).

Lityumun terapötik yanıtındaki çeşitliliğin altında yatan sebepleri anlamak için biyolojik, klinik ve psikososyal değişkenleri araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Klinik uygulamada, lityum tedavisine hastaların yaklaşık %30'u kısmi yanıt vermekte, yaklaşık %40'ı ise tedaviye yanıt vermemektedir (17). Lityum tedavisine alınan yanıtın, Bipolar bozukluğun belirli alt tiplerine, eşlik eden hastalıklara, demografik özelliklere ve hastalığın gidiş özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterdiği ve dikkate değer sayıda bipolar hastanın lityuma yanıt vermediği gösterilmiştir (18). Bipolar bozukluğu olan hastaların lityuma iyi ya da kötü yanıtını öngörebilecek bazı değişkenler biliniyor olsa da kısıtlılıklar mevcuttur. Hastalarda lityum yanıtının yordayıcılığını inceleyen klinik parametreler, biyolojik belirteçler ve genetik çalışmalar bulunmaktadır.

Psikiyatrik hastalıklarda yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) sonuçları incelendiğinde, çeşitli genlerin ve varyantlarının bipolar bozuklukla ilişkilendirildiğini görüyoruz. Aynı zamanda lityum yanıtı ile ilişkilendirilen genlerin varlığı da tespit edilmiştir. Lityum yanıtı ile ilişkilendirilen genler incelendiğinde ERCC4 geni aynı zamanda mikrosefali, EPHX2 ve ADCY1 genleri göz büyüklüğü ve yapısı, FAM177A1 geni makrosefali, C4orf26 geni parmak, mandibula ve diş anomalileri gibi fenotipik özelliklerle ilişkilendirilmiştir (19). Bu bilgiler ışığında BPB'de MFA'ların lityum tedavi yanıtını öngörebileceği hipotezinden hareketle bu çalışma planlanmıştır.

Literatüre bakıldığında MFA ile bipolar bozukluk arasındaki ilişkiyi gösteren araştırmalar mevcuttur. Aynı zamanda Lityum yanıtını değerlendiren bir çok araştırma mevcut olmasına rağmen MFA ve lityum yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya bizim literatür taramamızda rastlanmamıştır. Yapılan Lityum yanıtı GWAS araştırmalarında bulunan varyantların MFA'larla ilişkli olabileceği öngörüsüyle lityuma kötü yanıt veren BPB tanılı hastalarda MFA sıklığının daha yüksek olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızın Hipotezleri;

- BPB tanılı hastalarda lityum yanıtı iyi, kısmi, kötü olan gruplar arasında MFA varlığı ve Waldrop skorları farklılık gösterir.
- BPB tanılı hastalarda lityuma yanıtı iyi, kısmi, kötü olan gruplar arasında bölgesel MFA varlığı ve bölgesel Waldrop skorları farklılık gösterir.
- BPB tanılı hastalarda lityum yanıtı düzeyleri ile Waldrop skorları arasında ilişki vardır.
- BPB tanılı hastalarda Waldrop skoru lityum yanıtı için öngörücüdür.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1 Tanım

Bipolar bozukluk, tekrar edebilen, manik, depresif ya da hipomanik dönemlerle seyreden, ara dönemlerde de asemptomatik ya da subklinik belirtilerin izlendiği kronik gidişli bir psikiyatrik bozukluktur (20). Bipolar bozukluğun etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Gelişimsel ve genetik değişim sürecinde, bazı çevresel risk faktörleri ile arasında meydana gelen etkileşimler sonucunda ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Bipolar bozukluk, sıklıkla geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde başlamaktadır. Yaşam boyu görülme sıklığının tüm dünyada %1-3 arasında olduğu düşünülmektedir (21).

2.1.2 Tarihçe

Mani ve depresyon kavramları incelendiğinde, tarihçesi Antik Yunan ve Roma dönemlerine kadar uzanmaktadır. Homeros; İlyada destanında, Yunanca'da öfke ve gazap anlamına gelen 'manis' sözcüğünü kullanmıştır. İlk kez Homeros'un eserlerinde depresyon yaşayan insanlardan bahsedilmiştir. İlk kez sistematik olarak mani ve melankoli kavramlarını Hipokrat (M.Ö. 460-377) tanımlamış, depresif bozukluk tablosuna melankoli adını vermiş ve bunu kara safraya bağlamıştır (22). Günümüzde de kullanılan melankoli kelimesinin kökeni ''melasl'' yani ''siyah'' ve ''kole'' yani ''safra'' kelimelerinden gelmektedir. Hipokrat zamanında enerjisizlik, umutsuzluk, hüzün, sinirlilik gibi olumsuz duyguların bir arada görüldüğü klinik durumu ifade etmek için kullanılmıştır. M.S.150 yılında Kapadokyalı Aretaeus ise aynı hastada farklı zamanlarda melankoli ve maninin görülebildiğini ve bu iki durumun birbiri ile ilişkisi olduğunu söylemiştir. Bu görüş günümüzdeki "bipolarite" kavramının temellerini oluşturmuştur (23). 11. yüzyılda İbni Sina'nın duygudurum değişiklikleri ile ilgili çeşitli yazıları mevcut olup, 19. yüzyıla kadar bu konuda yeni bir şey söylenmemiştir (24). Jean-Philippe Esquirol (1840), depresyon ve maninin kronik akıl hastalıklarından farklı olduğunu ortaya koymuş bu tabloları tarif etmek için öğrencileri Jean-Pierre Falret ''döngüsel ruh hastalığı'' ve Jules Baillarger ''çifte biçimli ruh

hastalığı'' terimlerini kullanmıştır (25). Kahlbaum 1870'te siklotimiyi tanımlamıştır. Mendel ise 1881'de hipomaniyi ilk kez tanımlayan kişi olmuştur (26). 'Manik-Depresif Hastalık' kavramı ilk kez 1895 yılında Emil Kraepelin tarafından tanımlanmıştır. Kraepelin; manik depresif hastalığın periyodik ve dönemsel gidiş gösterdiğini, bu hastaların ara dönemlerde hastalanmadan önceki işlevselliğe geri dönebildiklerini belirterek, bu özellikleri ile erken bunama anlamına gelen ve günümüzdeki karşılığı şizofreni olan 'dementia precox' tan farklı bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Bleuler ise 1930'larda manik ve depresif sendromları 'afektif bozukluk' başlığı altında toplamıştır (27,28). 1952 yılında DSM-I'de "manik depresif reaksiyon" olarak isimlendirilmiş ve psikotik bozukluklar içinde yer almıştır. 1957 yılında Leonhard tarafından iki uçlu ve tek uçlu ayrımı yapılmıştır. Böylece Kraepelin tarafından dikkat çekilen döngüsellik yerine hastalığın hangi uçlarda olduğuna dikkat edilmeye başlanmıştır. Sonrasında 1968 yılında DSM-II'de "manik depresif hastalık" olarak afektif bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır. 1980 yılında yayınlanan DSM III'te hastalıklar spesifik tanı kategorilerine göre sınıflandırılmaya başlanmış ve böylece bipolar bozukluk olarak adlandırılmıştır. 1987'de DSM-III-TR' de manik döneme yönelik kriterlerden "fiziksel huzursuzluk" tan "psikomotor ajitasyon" a kadar olan tanım netleştirilmiştir. Kriterler karşılanıyor ancak belirgin bozukluk yoksa "Hipomanik sendrom" olarak adlandırılacağı ifade edilmiştir. 1994 yılında DSM-IV'te bipolar tip 1, tip 2, siklotimi ve başka türle adlandırılamayan bipolar bozukluk şeklinde sınıflandırılmıştır. DSM-5'ten önce antidepresan kullanımı sonrası ortaya çıkan manik epizod, bipolar tanısı almazken, DSM-5' in yayınlanması ile birlikte antidepresan tedavisi altında bir manik epizod ortaya çıktığında da bipolar bozukluk tanısı almaktadır. Ayrıca karma dönem kavramı kaldırılarak karma özellikler belirleyicisi kullanılmaya başlanmıştır (29,30).

2.1.3 Tanı ve Sınıflandırma

DSM-5 ile beraber İki uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar; Depresif Bozukluklarından ayrılmıştır. Şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluklar ile Depresif Bozuklukları arasına yerleştirilmiştir (31).

“DSM-5’ te İki uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında

1) İki uçlu (Bipolar) 1 bozukluğu
2) İki uçlu (Bipolar) 2 bozukluğu
3) Siklotimi Bozukluğu
4) Maddenin / İlacın Yol Açtığı İki uçlu ve İlişkili Bozukluk
5) Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İki uçlu ve İlişkili Bozukluk
6) Tanımlanmış Bir Diğer İki uçlu ve İlişkili Bozukluk
7) Tanımlanmamış İki uçlu ve İlişkili Bozukluk yer almaktadır.

Eskiden BPB tip 2, BPB tip 1‘in ağır olmayan bir biçimi olarak düşünülsede günümüzde artık böyle değildir. BPB tip 1 tanısı bir mani döneminin olması ile konur. BPB tip 2 tanısı için ise en az bir hipomani dönemi gerekmektedir ve mani dönemi olmamalıdır. Siklotimi tanısı konabilmesi için hastalık en az 2 yıllık (çocuklar için 1 yıl) hem hipomani hem de depresyonla giden ancak hiçbir zaman mani ve majör depresyon dönemi tanıları için ölçütleri karşılamayan dönemlerle seyretmelidir.

Tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (31):

DSM-5’e göre Mani Dönemi 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 olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (irritabl duygudurum varlığında 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)

DSM-5'e göre Hipomani Dönemi 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 (irritabl duygudurum varlığında 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 başkalarınca 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).

DSM-5'e göre Depresif Dönem 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, psikomotor 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.

İki uçlu I Bozukluğu:

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda " Mani Dönemi " başlığının altında yer alan A-D tanı ölçütleri).

B. Mani ve major depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

İki uçlu II Bozukluğu:

A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda " Hipomani Dönemi " başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir yeğin (major) depresyon dönemi için (yukarıda "Yeğin Depresyon Dönemi " başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve yeğin depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

2.1.4 Epidemiyoloji

DSM-5'e göre bipolar I bozukluğun bir yıl içerisinde görülme prevalansı DSM-IV-TR'de de belirtildiği gibi %0,6'dır. Kadın-erkek oranı ise yaklaşık 1:1,1'dir (32). Bipolar bozukluk çoğunlukla erken erişkinlik döneminde başlangıç gösterir. En sık 15-24 yaşları arasında görülmekle birlikte, 45-54 yaşları arasında ikinci bir pik dönemi de mevcuttur. Bipolar bozukluk-2'de ise 45-54 yaşlar arasında tek bir zirve mevcuttur ve BPB -1'e göre ortalama başlangıç yaşı BPB tip-2'de daha ileridir (33). Kadınlarda depresif dönem, erkeklerde ise manik dönem daha sık görülür. Hızlı döngülülük, mevsimsel özelliklerin varlığı, hastalığın depresif epizod ile başlaması,

psikotik özellikli depresyon, kişilik bozukluğu ek tanısı kadınlarda daha sıktır (34). Çalışmalarda bekâr, dul veya boşanmış kişilerde bipolar bozukluk sıklığı evlilere göre daha fazla bulunmuştur. Hastalığın şehirlerde yaşayanlarda köylerde yaşayanlara oranla daha fazla görüldüğü ileri sürülmüştür. Irklar arasında fark gösterilememiştir (35). Hastaların büyük bir yüzdesinde, genetik geçişi düşündürecek şekilde, aile öyküsü pozitiftir (36). Bipolar I bozukluğu tanısı almış hastaların birinci derecede akrabalarında bipolar I bozukluğu görülme olasılığı ortalama %15 olup, bu oran bipolar II bozuklukta daha düşüktür (%1-5). Her iki ebeveynde bipolar bozukluk varsa çocukta hastalık olasılığının %75'e çıkabileceği bildirilmiştir. Aile öyküsü varlığında hastalığın prognozu daha kötü olmaktadır (37).

2.1.5 Etiyoloji

BPB'nin etiyolojisi, şimdiye kadar yapılan araştırmalarda, henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Psikososyal ve biyolojik faktörler araştırılmakta ve son yıllarda yapılan çalışmalarda BPB'un etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu vurgulanmaktadır (38). Hastalığın ortaya çıkmasında birçok etiyolojik faktörün (genetik, biyokimyasal, nöroendokrin, psikososyal) rolü olduğu öne sürülmektedir (39).

2.1.6 Genetik Etkenler

BPB'un etiyopatogenezinde, hastalığın genetik ve epigenetik faktörler ile çevresel etkiler arasındaki etkileşimin sonucu olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır (40).

BPB, kalıtımsal geçişi yüksek olan bir psikiyatrik bozukluktur. BPB oluş mekanizmasının birden fazla genin veya daha karmaşık genetik mekanizmaların çevresel faktörlerle etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir (34). BPB hastaları ile gerçekleştirilen aile, ikiz ve evlat edinme araştırmaları genetik geçişinin önemini göstermiştir. BPB hastalarının birinci derece akrabalarında yaşam boyu BPB gelişme riski %5-10 olarak bildirilmiştir. Bipolar bozukluğun kalıtımının nasıl olduğu halen net bir şekilde aydınlatılmış olmamakla birlikte, 2000'li yıllarda İnsan Genom Projesinin tamamlanması ile birlikte moleküler genetik araştırmaların oldukça hız kazanması sonucu hastalığın çok sayıda genle ilişkili olduğu, kalıtımının klasik Mendelian yasalarla gerçekleşmediği, kalıtım kalıbının bilinmediği, çok genli ve çok

etkenli bir genetik geçişin olduğu görüşü hâkim olmaya başlamıştır (41). BPB tanılı hastaların aileleriyle yapılan bir araştırmada alfa-2 reseptör geni ile dopamin reseptörü D-5 geni arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (39). BPB ile X kromozomunda yerleşim gösteren faktör IX (koagülasyon faktörü) arasında bir ilişki olabileceğinden bildirilmiştir (42). Ayrıca 5, 11 ve X kromozomları ile BPB tip 1 arasındaki bazı bağlantılardan bahsedilmiştir (43). Psikiyatrik Genomik Konsorsiyum (PGC) tarafından yürütülen son genetik çalışmalar, bazı psikiyatrik bozukluklarda beklenenden daha fazla pleiotropik etki saptamıştır. Pleiptropi, bir genetik varyantın birden fazla fenotipte ortaya çıkması olarak tanımlanır. PGC tarafından yürütülen gen çalışmalarında bipolar bozukluk ile diğer psikiyatrik hastalıklar arasında birçok ortak genetik belirteç bulunmuştur (44). GWAS (genom wide assosiaciation studies) çalışmalarında BPB ile ilişkili olduğu düşünülen ve genom düzeyinde anlamlı olan genlerden bazıları şunlardır: CACNA1C, ITIH1, MRPS33, ADCY2, ANK3, ADD3, FADS2, GRIN2A, CD47, PACS1, STK4, PLEKHO1, SCN2A, FSTL5, SSBP2, RIMS1, RPS6KA2, THSD7A, SRPK2, SHANK2, STARD9, NCAN, ZCCHC2, HDAC5, LMAN2L, ZNF592, TRANK1 (LBA1), PC, POU3F2 (OTF7) (37). Çalışmalarda BPB'ta kalsiyum kanalı ile ilgili gen bölgelerinde değişiklikler gösterilmiştir (42). Yapılan ex vivo çalışmalar baz alınarak, BPB etyopatogenezinde kalsiyum disregülasyonu sorumlu tutulmaktadır. Hücre içi kalsiyum sinyalleri BPB'da kişinin mevcut duygudurumundan bağımsız olarak hızlanmıştır. Tedavide kullanılan lityum ile hücre içi kalsiyum sinyal mekanizmalarının hızı düzenlenir.

2.1.7 Biyokimyasal Etkenler

Biyojenik amin hipotezi uzun süredir Bipolar bozuklukta kabul edilmektedir. Bu hipoteze göre; özellikle katekolaminler (norepinefrin ve dopamin) ve serotonin gibi biyojenik aminlerin fizyolojisinde, metabolizmasındaki anormalliklerin, bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Dopaminerjik-noradrenerjik aktivasyonda artış ve noradrenerjik-kolinerjik sistem arasındaki dengenin bozulması (kolinerjik yetersizlik) manide görülen biyokimyasal süreçlerdir. Noradrenerjik ve serotenerjik sistemdeki biyolojik aminler iştah, uyku-uyanıklık, öfori, anhedoni, korku, anksiyete, irritabilite gibi davranışların düzenlenmesinde etkilidir ve limbik sistemde yoğun olarak bulunmaktadır. Bu da noradrenerjik sistem

ve serotenerjik sistemin bipolar bozukluk etyolojisinde önemli olabileceğini göstermektedir (45). Ayrıca aminoasit nörotransmitterleden olan 14 GABA'nın, endojen opiatların, vazopressinin BPB etyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (46). Bipolar bozuklukta mani atağının monoaminlerin miktarındaki yükselme, depresyonun ise monoaminlerin miktarındaki azalma ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan ölçümlerde bipolar bozuklukta bazı kortikal bölgelerde noradrenalin metaboliti olan 3-metoksi-4- hidroksifenilglikol'ün (MHPG) noradrenaline oranının manide arttığı gösterilmiştir (47). Elde edilen sonuçlar dopaminin depresyonda azalmış, manide ise artmış olabileceğini düşündürmektedir. Depresyonda mezolimbik dopamin yolağının disfonksiyonel ve dopamin D1 reseptörünün ise hipoaktif olabileceği teorileri de öne sürülmektedir. Hareketlilik artışından dopamin sorumlu tutulurken, öfori noradrenalinle ilişkilendirilmiştir (31). Hızlı döngülü bipolar hastalığı ile klinik ve subklinik hipotiroidi arasında ilişki olduğunun ve bu hastalarda tiroid peroksidaz otoantikorlarının yüksek olduğunun saptanmış olması da biyokimyasal etkenlerin hastalık gelişimindeki önemine dikkat çekmektedir (48).

2.1.8 Psikososyal Etkenler

Günlük yaşam içerisindeki stres gibi çevresel etkenlerin Duygudurum bozukluklarının oluşumunda etkisi olduğu bilinmektedir [39]. Manik ve depresif dönemlerin tekrar etmesi, beyinde biyokimyasal değişiklikler oluşturabilir ve bu değişiklikler kişiyi çevresel stres etkenleri ile tetikleyici faktörlere daha hassas hale getirebilir. Ataklar kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir (Duyarlılaşma Modeli). Bu durum hastalığın ilerlemesini böylece epizodlardaki sıklığın da artmasını açıklamaktadır (48). Olumsuz yaşam olayları, sosyal desteğin azlığı, ekonomik problemler, çocukluk çağı travma öyküsünün varlığı ile artmış BPB riski arasında ilişki bulunmuştur (49). Araştırmalar, ilk epizod öncesinde ya da tekrarlayan ataklar öncesinde stresli yaşam olaylarının etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bu da psikososyal tedavinin de sürece eklenmesini gündeme getirmektedir (35,50).

2.2 Minör Fiziksel Anomali

2.2.1 Tanım

Fenotipler, bir organizmadaki genotipik ve çevresel etkilerin ortak sonucu olarak izlenebilen özellikleri temsil eder (51). MFA'lar; kraniofasiyal bölge (baş, göz, kulak, burun, ağız, dudak), el ve ayaklarda görülen, kişide ciddi bir kozmetik ya da fonksiyonel bozukluğa yol açmayan morfolojik farklılıklardır. Bu farklılıkların gebeliğin ilk trimester ve ikinci trimesterin erken dönemlerinde morfogeneziste meydana gelen bozulmaların bir göstergesi oldukları kabul edilmektedir. Bu bozulmalar genetik faktörlerden ya da hipoksi, gestasyonel diyabet, ilaç ya da başka toksik ajanlara maruz kalınımı gibi çevresel faktörlerden kaynaklanabilmektedir. Özellikle kraniofasial anomaliler ile beyin morfogenezi ortak bir embriyolojik yapıdan yani ektodermden köken aldığı için bu anomaliler ile psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (52).

Geçmişte; antropometrik ölçüm varyantlarını, minör deformiteleri, displazileri ve malformasyonları tanımlayan terim olarak; 'minör konjenital anomaliler', 'minör malformasyonlar', 'informatif morfogenetik varyantlar' gibi değişik isimlendirmeler kullanılmış olsa da günümüzde psikiyatri literatüründe 'Minör Fiziksel Anomaliler' terimi kabul görmüştür (53).

MFA genellikle ölçek kullanılarak araştırma amacıyla incelenir. Baş, el ve ayak anomalilerini içeren orjinal listeyi Goldfarb ile Botstein (1967) oluşturmuşlardır (54). Birkaç yıl sonra Waldrop ile Halverson (1971), şizofreni hastalarında sağlıklı kişilerden farklı olan anomalileri seçerek bu ölçeğin farklı bir uyarlamasını yayımladılar (55). Bu yeni ölçekte baş, kulak, göz, el ve ayaklardaki anomaliler değerlendirilmekteydi.

MFA'ları nitelik olarak değerlendirdiğimizde düşük kulak, kulak memesinin yapışık olması, kulakların asimetrik olması, kulak şeklinin bozuk olması, damağın yüksek olması, dilde yarık bulunması, serçe parmağının eğri olması, avuç içinde tek bir yatay çizgi olması, birinci ve ikinci ayak parmakları arasında geniş bir boşluk bulunması, üçüncü ayak parmağının ikinciden uzun olması gibi özellikleri sıralayabiliriz.

Nicelik bakımından ölçülen anomaliler, 0 (yok), 1 (var) simgeleriyle puanlanmakta, nitelik bakımından ölçülen anomaliler ise ortalamadan standart sapmanın derecesine göre 1, 2 ya da 3 puan seviyesinde değerlendirilmektedir. MFA genellikle bulunduğu vücut bölgesine göre sınıflandırılır, her bölge için ayrı puanlar verilebilir.

2.2.2 Minör Fiziksel Anomaliler ve Psikiyatrik Hastalıklar

Psikiyatrik hastalıklarda nörogelişimsel model ilk olarak şizofreni hastalığı üzerinden tanımlanmıştır. Bu modele göre intrauterin ve perinatal dönemde yapısal ve fonksiyonel beyin gelişiminde meydana gelen değişikliklerde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol aldığı söylenmektedir. Erken beyin gelişiminde meydana gelen bu değişikliklerin ise şizofreni hastalığının ortaya çıkmasında predispozan faktör olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda, morfolojik farklılıkların ve ilk bakışta çok belirgin olmayan nörogelişimsel anomalilerin sıklığının fazla olması da embriyogeneziste aksamalar olduğu görüşünü desteklemektedir (41).

İlk trimesterdaki organogenez sırasında maruz kalınan etkenlerin, aksaklıkların baş bölgesiyle beraber beyinde de orta hat gelişimini etkileyebileceği, bunun sonucunda medial temporal lob, talamus, orta hat anterior korteks gibi beyin bölgelerinde gelişim bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olabildikleri öne sürülmektedir. Bununla ilişkili olarak MFA'ların oranının şizofreni, otizm, epilepsi, öğrenme bozukluğu, DEHB, konjenital işitme ve konuşma bozuklukları, zekâ geriliği, fetal alkol sendromu ve serebral palsi gibi santral sinir sisteminin gelişimsel hastalıklarında arttığı bulunmuştur (56).

Literatürde şizofreni hastalarında MFA sıklığının artmış olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bununla birlikte; yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında sağlıklı popülasyona göre daha yüksek oranda MFA görülmesi ve birinci derece yakınlarında psikoz öyküsü olan şizofreni hastalarının MFA skorlarının, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunması (20,57,30), MFA'ların ortaya çıkmasında genetik faktörlerin önemli yer teşkil ettiği şeklinde yorumlanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, şizofreni hastalığı ile bipolar bozukluk arasında genetik örtüşmelerin olduğunu göstermektedir. Örneğin; şizofreni ve bipolar bozukluk arasındaki ilişkiye yönelik yapılan bir Monozigot ikiz çalışmasında, şizofreni tanısı almış bireyin ikiz kardeşinde %8,2 oranında bipolar bozukluk görüldüğü, bipolar bozukluk tanısı almış bireyin ikiz kardeşinde ise %13,6 oranında şizofreni görüldüğü tespit edilmiştir (58). Benzer şekilde şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk riskinin arttığını gösteren aile çalışmaları da mevcuttur (27,59). Bu genetik örtüşmeler ile birlikte, yapılan sınırlı sayıda çalışma bize, bazı MFA'ların bipolar bozukluk hastalarında da, şizofreniye benzer şekilde, daha yüksek oranda görüldüğünü göstermiştir. Akabaliev ve ark.'nın 103 şizofreni, 61 bipolar bozukluk ve 128 sağlıklı kontrol arasında modifiye edilmiş Waldrop Fiziksel Anomali Skalası kullanarak yaptıkları çalışmada ise toplam bölgesel MFA puanları; şizofreni grubunda en yüksek iken, bipolar bozukluk grubunda orta derecede yükseklik saptanmış, en düşük puanların ise kontrol grubunda olduğu görülmüştür. Değerlendirilen MFA'lardan derin fissürlü dil, yüksek damak, sandal gap bipolar bozuklukta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (60).

Bipolar bozukluk hastalarında yapılan sınırlı sayıda MFA çalışmasında, bipolar bozuklukta MFA skorlarında anlamlı fark olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Sivkov ve ark.'nın 61 bipolar bozukluk hastası ve 103 kontrolde modifiye Waldrop MFA skalası ile yaptığı çalışmada, BPB grubunda total skorların istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur. Tenyi, literatürdeki 12 çalışmayla yaptığı meta analizinde, bipolar bozuklukta total MFA skorlarındaki farkın yanı sıra, damak, göz ve dış kulak anomalilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (61).

Pediatrik literatürde 100'den fazla minör anomali tanımlanmış olmasına rağmen çalışmalarda en sık kullanılan modifiye Waldrop ölçeğinde 19 adet MFA incelenmektedir. Waldrop ölçeğinin MFA'ları değerlendirmede kısıtlılıkları fenogenetik varyantlar arasında ayırım yapmaması ve heterojen bir dağılım göstermesi sayılabilir (57). Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, son dönemde yapılan MFA çalışmalarında araştırmacılar ölçeği geliştirerek daha kapsamlı bir ölçüme imkân

aramaktadırlar. Bu çalışmada da hem Waldrop ölçeği hem de bu ölçeğe girmeyen 100' e yakın MFA dâhil edilerek MFA'lar incelenecektir.

2.3 Lityum

2.3.1 Tarihçe

Lityum 1800'lü yılların başında İsviçreli Arfvedson tarafından keşfedilmiş olup uzun yıllardır mani, depresyon, nöbet, gut ve sinirlilik gibi tıbbi ve psikiyatrik pek çok durumda kullanılmıştır. 1886 yılında depresyonun akut ve koruyucu sağaltımında etkili olduğu keşfedilmiştir. Antimanik bir ajan olduğunun saptanması ise 1949 yılında John Cade'in deney hayvanlarında lityum üratın yüksek dozlarda letarji oluşturduğunu fark etmesi ile olmuştur. Cade'in manik epizoddaki 10 vakanın tedavisinde lityumu başarıyla kullanması ile lityum modern psikiyatriye dâhil olmuştur (62). Manik ve depresif dönemlerin yinelemesini önlediği, duygudurum dengeleyici özelliğinin varlığı 1963 yılında İngiliz psikiyatrist Geoffrey Hartigan tarafından gösterilmiştir (63). 1970'li yıllarda lityum psikiyatride, akut manide, etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır (64). 1974 yılında ise sürdürüm tedavisinde Amerikan Federal ilaç ve Gıda Dairesi (FDA) onayı almıştır. Ülkemizde de lityumun BPB'de kullanımı, dünya tarihçesindeki ile benzer yıllarda gerçekleşmiştir.

2.3.2 Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Lityumun halen etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber ikinci haberci sistemi üzerinden etki ederek inozitol monofosfataz sistemini engellediği, protein kinaz C ve glikojen sentetaz kinaz 3'ü engelleyerek nöral plastisiteyi ve büyüme etmenlerini düzenlediği düşünülmektedir (65). Lityumun en yaygın formu karbonat tuzu şeklindedir, daha az sıklıkta da sitrat tuzu olarak kullanılır. Türkiye'de kapsül formu bulunur. Ağız yoluyla alınır, 60-90 dakikada kandaki pik düzeyine ulaşır. Lityum plazma proteinlerine bağlanmaz ve aktif metaboliti yoktur. Büyük çoğunluğu mideden emilir ve neredeyse tamamı böbrekten atılır. Böbrekten atılan lityumun büyük bir kısmı proksimal tübüllerden geri emilir. Yarılanma ömrü 18-24 saattir. Yaşlılarda glomerüler filtrasyon hızı düştüğü için bu süre uzamaktadır.

Bu nedenle yaşlı hastalarda istenilen kan lityum düzeyine daha düşük dozlarda erişilebilir. Kilolu hastalarda lityum klirensi normal kilodakiler ile karşılaştırıldığında %50 daha yüksektir. Düzenli kullanımdan sonra yaklaşık 3-8 günde kararlı lityum düzeyine ulaşılır. Lityum düzeyi vücudun her bölgesinde aynı değildir. Santral sinir sistemindeki lityum seviyesi kandaki düzeyinden daha düşüktür. Böbrekler ve tiroid bezinde ise daha yüksek düzeyde lityum bulunur. Terapötik indeksi dar olduğu için kan düzeyinin düzenli aralıklar ile takip edilmesi gereklidir (38,25). Terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle kan düzeyleri terapötik sınırlar içindeyken de toksik etkilerle karşılaşılabilineceğinden lityumun klinik kullanımda kan düzeyine bakılması zorunludur. Tremor, bulantı, iştahsızlık, diyare, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, guatr, hipotiroidi ve kilo artışı en sık görülen yan etkilerdendir (27,66).

2.3.3 Lityumun Bipolar Bozukluk Tedavisinde Etkinliği

BPB tedavisi akut tedavi ve koruma tedavisi olmak üzere iki aşamada planlanmaktadır. Akut tedavi evresi; mevcut hastalık döneminin tedavi edilmesi olup dönemin başlangıcından belirtilerin tümüyle silinip, hastalık öncesi işlevselliğe dönüşe kadar süren 12 ortalama 6-12 haftalık bir süreyi kapsar. Bu evrede ilk seçilecek ilaç bir duygudurum dengeleyici (DDD) olup gereksinim doğrultusunda buna diğer psikotrop ilaçlar eklenebilir. Koruma tedavisi (profilaksi) ise; gelecek hastalık dönemlerini önlemeyi amaçlar. Süresi ‘‘belirsiz uzun bir süre’’ şeklinde ifade edilmekle birlikte genelde yaşam boyu olarak planlanmaktadır. Koruyucu tedavi temelde DDD ilaçlar ile yapılmaktadır. Günümüzde DDD kavramı BPB’nin hastalık dönemlerini tedavi eden, bir dönemi tedavi ederken bir diğer dönemin gidişini kötüleştirmeyen ve tam düzelme sağladıktan sonra her türlü hastalık döneminin yinelemesinden koruyan ilaçlar için kullanılmaktadır (67). Bu amaçla lityum ve bazı antiepileptikler (valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) kullanılmaktadır. Son dönemde atipik antipsikotikler de koruyucu tedavide tercih edilmeye başlanmıştır (68). 2010 yılında Nivoli ve ark.’nın yaptığı bir derlemede 534’ü lityum kullanan toplam 1561 BPB tanılı hasta incelenmiştir ve erken dönemlerde yapılan çalışmalarda hem manik hem de depresif dönemlerin yinelemesini yüksek oranda önlediği bildirilirken, son yıllarda mani ve hipomani dönemlerine depresif dönemlere göre daha

etkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (69). Lityum BPB tedavisinde altın standart olmasının yanı sıra, suisid riskini azalttığı gösterilen tek duygudurum dengeleyicidir. Lityumun nöroprotektif etkisi sayesinde, erken dönemde başlandığında tedaviye yanıtın ve hastalık seyrinin daha iyi olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (70). Lityum tedavisi, hastalarda erken ölümleri azaltır, bilişsel düzelme sağlar ve nüksü önler (34).

2.3.4 Lityum Tedavisine Yanıtın Öngörülmesi

Lityum, dünya genelinde BPB idame tedavisinde kılavuzların önerdiği birinci sıra tedavi seçeneklerinden biridir. Fakat hastaların ancak üçte biri lityuma iyi yanıt verir. Literatürde prospektif ve retrospektif metodlarla lityuma yanıtın değerlendirilmesine yönelik çalışmalar mevcuttur. Tedavi süresinin değişkenliği, klinik seyrin öngörülemezliği ve sıklıkla ilaç uyumunun kötü olması sebebiyle lityuma yanıtı değerlendirmek güçleşmektedir. Bu nedenle lityuma yanıtı öngörmek için çeşitli biyobelirteçler, yordayıcı belirteçler bulma amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır (71). Tedaviye yanıtta farklı çalışmalarda farklı oranlar verilmiş olsa da, ortalama olarak hastaların %30'u iyi, %30'u kısmi, %40'ı ise lityuma kötü yanıt veren grupta yer almaktadır (72,73). Bu nedenle, lityum tedavisi sürecinde duygudurum epizodu olan ve olmayanların klinik parametreleri, sosyodemografik verileri, genetik özellikleri incelenerek lityum tedavisinde yanıtı etkileyen faktörler öngörülmeye çalışılmaktadır.

BPB'ta lityuma tedavi yanıtı üçe ayrılarak değerlendirilebilmektedir. Bunlar; 1) Lityum tedavisi sırasında hiç epizod yaşamayan tam yanıt verenler 2) Lityum tedavisi öncesine göre epizod sayısında %50 azalma olan kısmi yanıt verenler 3) Lityum tedavisi öncesine göre epizod sayısında %50'den az azalma olan, değişme olmayan veya kötüleşenleri kapsayan yanıt vermeyenler olarak sayılabilir (34).

Günümüzde klinik yanıtı öngörmek için 2002 yılında Grof ve ark. tarafından geliştirilen "Koruyucu Tedaviyi Değerlendirme Ölçeği (Alda Ölçeği)" kullanılmaktadır. Bu ölçek sayesinde klinik faktörler göz önüne alınarak koruyucu 23 tedaviye hastalık yanıtı değerlendirilmektedir (74). Lityum genetiği konsorsiyumu (ConLiGen) tarafından lityuma yanıtı değerlendirmede başlıca Alda ölçeği kullanılmaktadır. Alda ölçeğinin güvenilirliği ile ilgili 29 farklı ulustan 70 araştırmacı tarafından 1300 vaka üzerinde değerlendirme yapılmıştır (75).

Klinik uygulamada lityum tedavisine hastaların yaklaşık %30'u kısmi yanıt vermektedir, yaklaşık %40'ı ise tedaviye yanıt vermemektedir (76). Bu sebeple tedavi yanıtını öngören yordayıcılara ihtiyaç vardır. Lityum tedavisinin hem akut dönemde hem de koruyucu dönemde yanıtını öngörebilecek biyobelirteçler için nörogörüntüleme ve genetik araştırmalar yapılmaktadır (38). Lityuma yanıtla ilgili klinik özellikleri inceleyen çalışmalar da yapılmaktadır (72).

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Merkezi'nden 07.03.2022 tarihinde 2022/88 protokol numarası ile onay alınmıştır. Tez için S.B.Ü. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu'ndan 29.03.2022 tarih 616 protokol numarası ile onay alınmıştır.

3.1 ÇALIŞMA EVRENİ

Çalışma evreni; Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prof. Dr. Timuçin Oral Duygudurum Merkezi'nde takip edilen hastalardan oluşmaktadır. Çalışma örneklemine Nisan 2022-Ağustos 2022 tarihleri arasında bu merkezde takip edilen, çalışmaya alınma ölçütlerine uygun olduğu belirlenen DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar I bozukluğu tanısı almış ve lityum kullanım öyküsü olan hastalar alınmıştır. Tanısı en az 2 psikiyatri uzmanı tarafından gözden geçirilerek doğrulanan hastalardan, çalışmanın dâhil etme ve dışlama kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden remisyonda olan hastalar ardışık olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.1.1 Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri

- 18-60 yaş arasında olmak
- Okur-yazar olmak
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre BPB tip 1 tanısı almış ve en az 1 yıldır farmakolojik tedavi altında olmak
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre BPB tip 1 remisyon döneminde olmak (Young Mani Değerlendirme Ölçeği skorunun 5 ve altı olması, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği skorunun 7 ve altı olması)
- Hastalığın herhangi bir döneminde en az 1 yıl süreyle düzenli lityum kullanım öyküsünün olması
- Bu araştırmaya katıldığına dair bilgilendirilmiş olmak ve yazılı onay vermek

3.1.2 Çalışmaya Dâhil Etmeme Kriterleri

- Bipolar I bozukluk dışında ek psikiyatrik bozukluğun olması
- Fizik muayene yapılacak bölgelerde doğum sonrası meydana gelen travma, yanık gibi deformasyon varlığı
- Kalıcı deformasyona neden olabilecek sistemik hastalıkların varlığı (Cushing, miksödem, SLE, MS vb.)
- Zekâ geriliği, demans ve diğer organik mental bozukluklar gibi yazılı onay vermeye ve fizik muayeneye uyum sağlamaya engel olabilecek bir hastalığa sahip olmak
- Fizik muayeneye uyum sağlayamaya engel olacak derecede afektif belirtilerin bulunduğu mani ya da depresyon döneminde olmak

388 hasta ile görüşme yapılmış ve çalışmaya dâhil edilme kriterleri açısından değerlendirilmiştir. Bunlardan 17'si okur yazar olmadığı, 43'ü 60 yaş üstü olduğu, 16'sı remisyon kriterini karşılamadığı, 3'ü fizik muayene yapılacak bölgelerde doğum sonrası meydana gelen deformasyon bulunduğu, 92'si herhangi bir şekilde lityum kullanmadığı, 21'i ise lityum kullanım süresi 1 yılın altında olduğu için çalışmaya dâhil edilmemiştir. Kriterleri karşılayan 194 hastadan 23'ü çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir. Sonuç olarak çalışma 173 kişiyle tamamlanmıştır.

3.2 ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Örneklemin sosyodemografik özelliklerini saptayabilmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanmıştır. Yarı-yapılandırılmış bir formdur. Formda katılımcıların yaş, cinsiyet, hastalık öyküsü ve özgeçmişlerine yönelik mani, hipomani, depresyon ve karma dönemlerine ait bilgileri, ek tanıları, alışkanlıkları (sigara, alkol, madde) çalışmamızda kullanılmak üzere alınmıştır.

3.2.2 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği:

Hamilton tarafından depresyonun şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. (77). Uzman derecelendirmesine dayanan bir ölçektir. Son bir hafta içerisindeki depresyon belirtilerini sorgulayan 17 maddeden oluşur. Maddeler 0 ve 5 arasında

puanlanır ve 8 puan üzeri depresyon lehine değerlendirilebilir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından 1996 yılında yapılmıştır. (78)

3.2.3 Young Mani Derecelendirme Ölçeği:

Young ve ark. tarafından maninin şiddetini ve seyrini izlemek amacıyla geliştirilmiştir (79).Uzman derecelendirmesine dayanan bir ölçektir. Tanı koydurucu değildir. Maddeler 0 ve 5 arasında puanlanır ve 12 puan ve üzeri mani olarak değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Karadağ ve ark. tarafından 2001 yılında yapılmıştır (80).

3.2.4 ALDA Lityum Yanıtı Değerlendirme Ölçeği :

Bipolar bozuklukta lityum yanıtını uzunlamasına değerlendirmek için Alda Lityum Yanıtı Değerlendirme Ölçeği (ALDA) Grof ve ark. tarafından geliştirilmiştir (74). Bu ölçek sayesinde klinik faktörler göz önüne alınarak koruyucu tedaviye hastalık yanıtı değerlendirilmektedir. A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. A ölçütü klinik iyileşme ve tedavi arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılır. Hastalık aktivitesi sıklık, şiddet ve epizod süresi ile değerlendirilir ve 0 ile 10 puan arasında değer alır. B ölçütü ise 5 maddeye ayrılır (B1, B2, B3, B4, B5). Klinik iyileşme ve lityum tedavisi arasında nedensel bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılır. B puanındaki 5 alt maddenin her biri 0,1 ve 2 puan ile değerlendirilmektedir. B1 koruyucu tedavi öncesindeki epizotların sayısını değerlendirirken B2 ölçütü epizotların sıklığını değerlendirir. B3 koruyucu sağaltım ile tedavi süresini değerlendirirken B4 ölçütü kişinin ilaç uyumunu değerlendirir. B5 ölçütü ise ek ilaç kullanımını değerlendirir ve ek ilaç kullanımı ile sağaltım yanıtı arasındaki bağlantıyı değerlendirir. B puanı, B1, B2, B3, B4, B5 alt maddelerinde alınan puanların toplanması ile elde edilir. Toplam ölçek puanı ise A ölçütünden elde edilen puandan toplam B puanının çıkarılmasıyla elde edilir. Toplam ölçek puanı 0 ile 10 arasında değer alır. A puanından B puanı çıkarıldığında eksi bir değer bulunduğu zaman toplam skor 0 puan olarak kabul edilmelidir. Toplam puan değeri arttıkça hastanın iyilik halinin kullanılmakta olan koruyucu sağaltıma bağlı olduğu düşünülür (107, 111). Ölçek puanının değerlendirilmesi iyi yanıt, kısmi yanıt ve kötü (yanıtsız) olarak yapılmaktadır. 0,1,2 ve 3 puan kötü yanıt; 4,5,6 kısmi yanıt; 7,8,9,10 iyi yanıt olarak değerlendirilmektedir (81.). Ölçek maddeleri evrensel olarak kabul edilen klinik

parametreler üzerinden hesaplandığı için, farklı ülkelerde de geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmadan belirtilen ölçütlere uygun şekilde hesaplama yapılmaktadır (74).

3.2.5 Minör Fiziksel Anomali Saptama Formu:

Waldrop, Mehes, Lane skalarından ve dismorfoloji ile ilgili ortak standart bir terminolojinin oluşturulabilmesi için Ulusal İnsan Genom Araştırma Enstitüsü (National Human Genome Research Institute) tarafından oluşturulmuş ayrıntılı morfolojik tanımlamaların bulunduğu ilgili internet sitesinden (82) ve Elements of Morphology makalelerinden faydalanılarak, daha çok sayıda MFA'nın incelenebilmesine olanak sağlayan ve araştırmacıların daha önceki çalışmalarında (83) da kullandığı MFA Değerlendirme Formu kullanılmıştır. Bu form ile; baş ve yüz bölgesinde farklı farengeyal embriyonik yapılardan (farengeyal arkuslar, cepler, yarıklar ve membranlar) köken alan saç, göz, burun, dudak, ağız, dil, çene gibi yapılar teker teker ele alınmıştır. Ayrıca intrauterin 4-8 haftalar arası belirgin gelişme ve farklılaşma gösteren el ve ayakla ilişkili de kapsamlı bir MFA değerlendirmesi yapılmıştır. Oluşturulan form saç, yüz, dudak, burun, göz, kulak, oral kavite, ekstremiteler ve gövdedeki 111 adet niteliksel ya da ordinal kodlanan MFA'yı içermektedir. Niteliksel bulgular daha önceki skalalardaki gibi 'VAR' veya 'YOK' şeklinde belirtilmiştir. Niteliksel değerlendirmeler güncel literatürdeki (84. 85, 86, 87, 88, 89) tanımlamalar doğrultusunda 2 araştırmacı tarafından yapılmıştır. Ordinal değerlendirmelerde ise ilgili anomaliye yönelik oluşturulmuş kataloglardan faydalanılmıştır.

Kullanılan MFA Saptama Formunda vücut;

A. Saç-Yüz-Dudak

B. Göz-Burun

C. Ağız

D. Kulak

E. El

F. Ayak

G. Genel Vücut Değerlendirmesi olmak üzere 7 farklı bölgeye ayrılmıştır.

1. SAÇ-YÜZ-DUDAK

Normal populasyonda %95 oranında tek bir saç döneri (hair whorl) bulunur ve bunların %90'ı saat yönündedir (84).

Çalışmamızda katılımcıların saç döner sayılarına ve saat yönünün tersine saç dönerleri olup olmadığına bakılmıştır (Resim 1). Ayrıca ense saç çizgisinin alışılmışın dışında düşük yerleşimde olması da MFA olarak alınmıştır (Resim 2).



Resim 1. Saat yönü tersine ve saat yönünde saç döneri



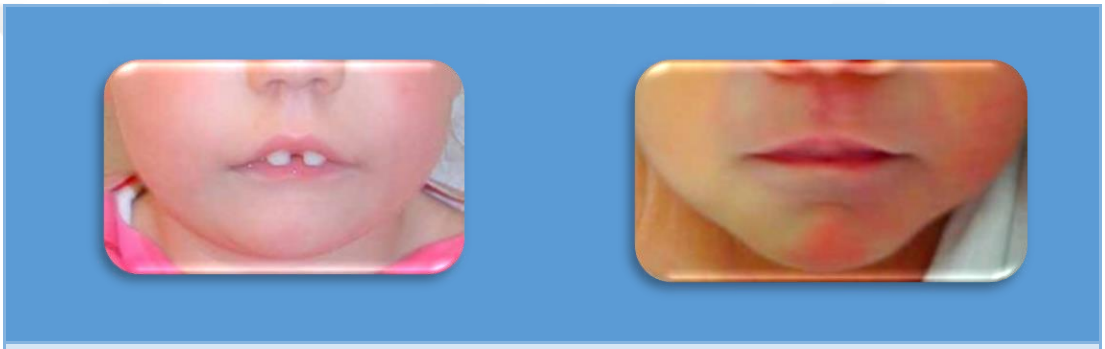
Resim 2. Düşük ense saç çizgisi

Alt çenedeki MFA'lardan çenede yatay çizgi, dikey çizgi, 'H' şeklinde oluk ve çukur varlığına bakılmıştır (Resim 3).

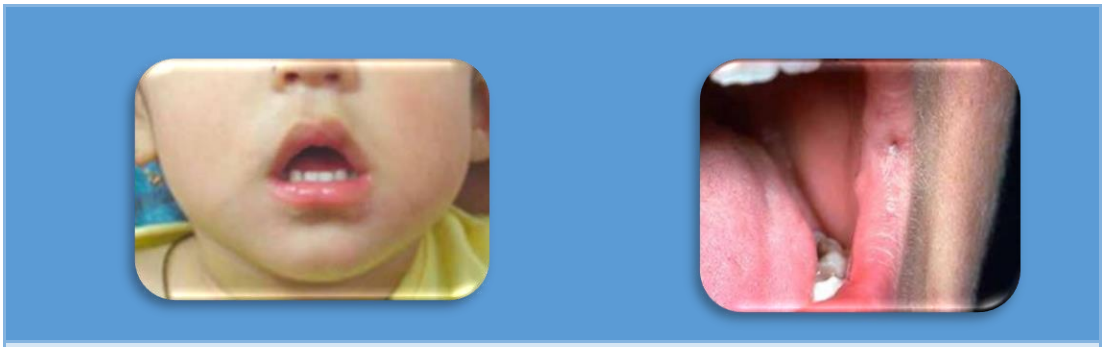


Resim 3. Çenede (sırayla) dikey çizgi, yatay çizgi ve çukur

Dudaklarda ise; Cupid'in yayı denilen, ağız kapalı pozisyondayken her iki dudağın vermilyonlarının birleşmesiyle ortaya çıkan ve yayı andıran çizginin normalden daha abartılı ya da düz olup olmadığına (Resim: 4), üst dudak vermilyonu ile alt dudağın oluşturduğu ağız açıklığının üçgen şeklinde olması olarak adlandırılan çadır şekilli dudak varlığına (Resim 5) bakılmıştır. Ayrıca alt ve üst dudakların birleşim yerini tanımlayan oral komissür bölgesinde ve dudakların vermilyon kısmında pit varlığına bakılmıştır (Resim 6). Filtrumun yapısı uzun/kısa/dar/geniş olarak değerlendirlmiştir (Resim 7,8). Filtrum oluğunun ve dudak büyüklüğünün derecesini değerlendirmek için ise 1'den 6'ya kadar numaralandırılmış filtrum/dudak skalası kullanılmıştır (Resim 9).

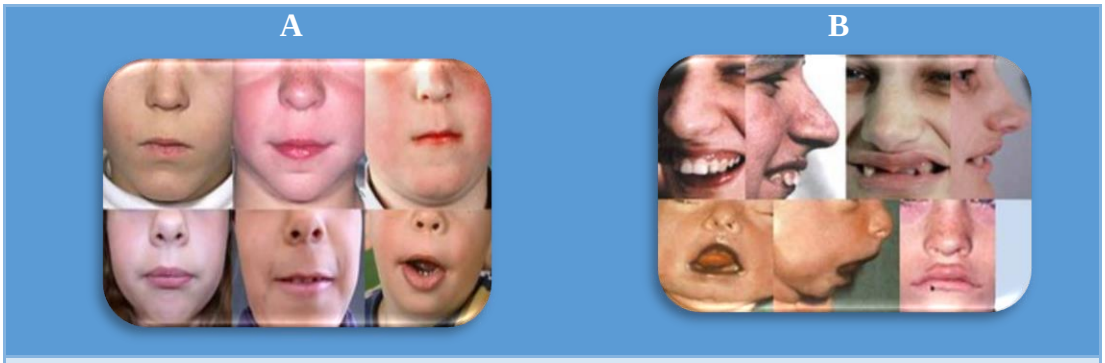


Resim 4. Cupid'in yayı abartılı ve düz

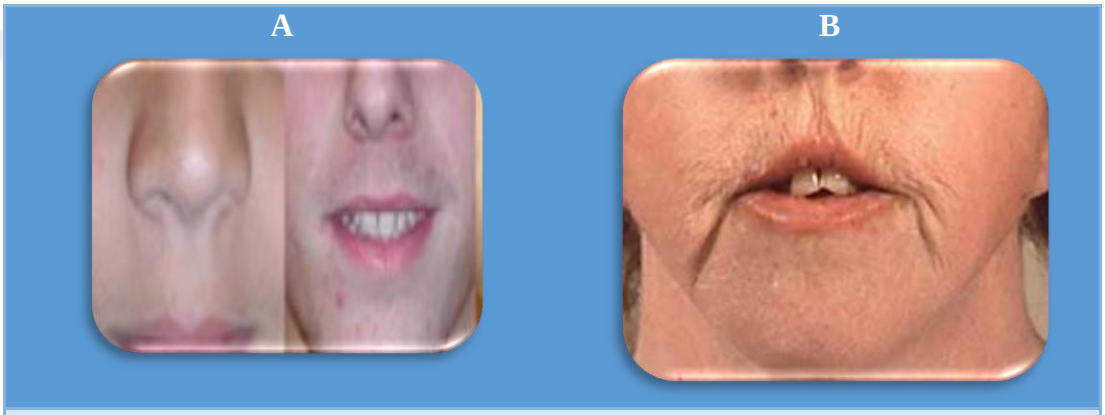


Resim 5. Çadır şekilli dudak

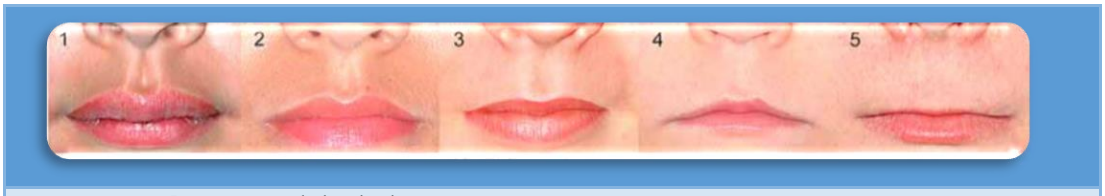
Resim 6. Komissural pit



Resim 7. A: Uzun filtrum **B:** Kısa Filtrum

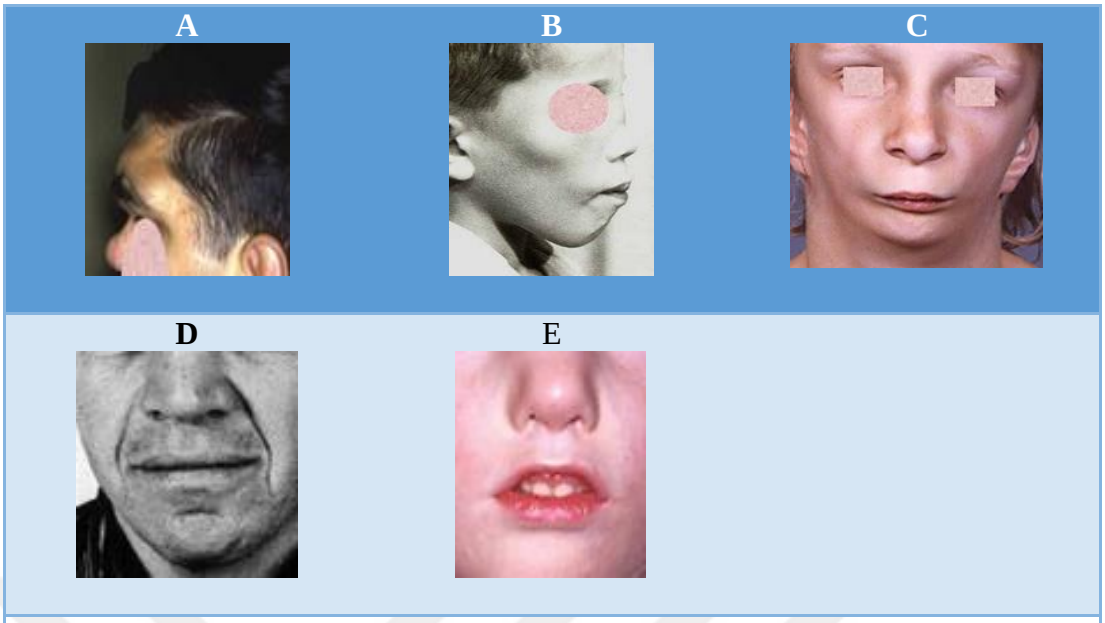


Resim 8. A: Geniş Filtrum **B:** Dar Filtrum



Resim 9. Filtrum-Dudak skalası

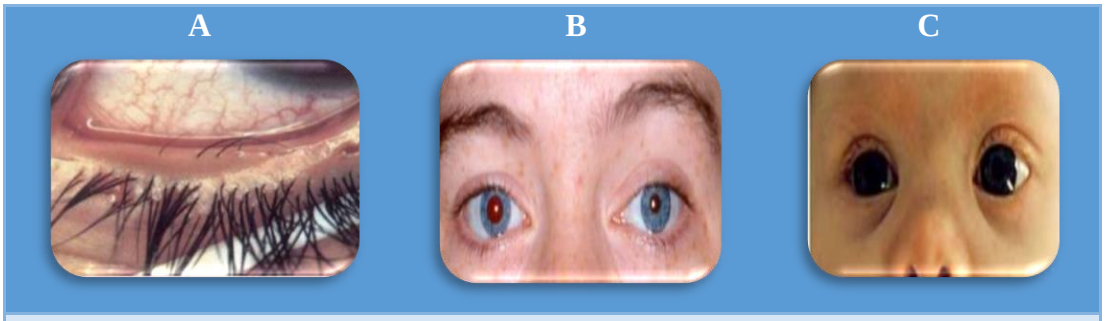
Yüzde ayrıca; belirgin supraorbital çıkıntı, çıkıntılı elmacık kemikler, az gelişmiş elmacık kemikler, belirgin nazolabial katlantı ve silik nazolabial katlantı varlığına bakılmıştır (Resim 10)



Resim 10. A: Belirgin supraorbital çıkıntı **B:** Çıkıntılı elmacık kemikler **C:** Az gelişmiş elmacık kemikler **D:** Belirgin nazolabial katlantı **E:** Silik nazolabial katlantı

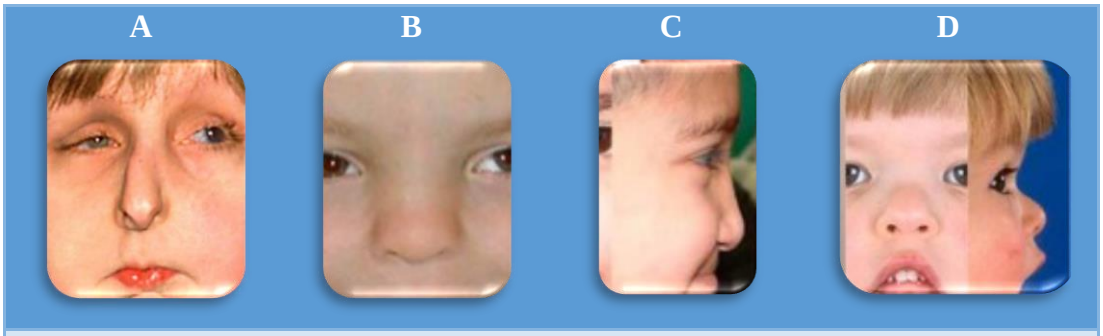
2. GÖZ-BURUN

Gözde; normal kirpik diziliminden farklı ikinci bir sıra kirpik oluşumu anlamına gelen distikiyazis, anizokori ve epikantus varlığı bakılmıştır (Resim 11).

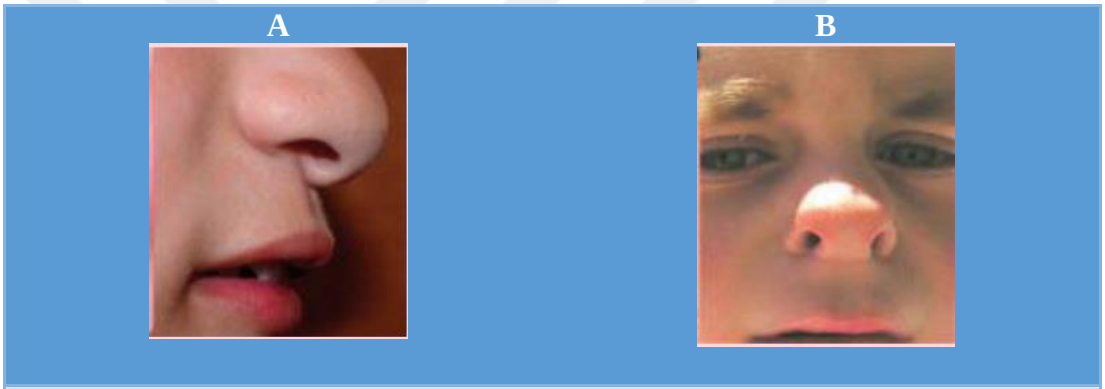


Resim 11. A: Distikiyazis **B:**Anizokori **C:** Epikantus

Burunda ise; dar burun sırtı, geniş burun sırtı, depresif burun ucu, depresif burun köprüsü, geniş veya alçak yerleşimli kolumella varlığına bakılmıştır (Resim 12,13).



Resim 12. A: Dar burun sırtı **B:** Geniş burun sırtı **C:** Depresif burun ucu **D:** Depresif burun köprüsü



Resim 13. A: Alçak yerleşimli kolumella **B:** Geniş kolumella

3. AĞIZ

Bukkal frenilum, ön alveolar çıkıntıların ortasındaki gingivadan üst ya da alt dudağın iç kısmının medialine uzanan ince yumuşak doku katlantısı olarak tanımlanır. Tipik olarak kişilerde tek maksiller ve tek mandibular frenulum bulunur. Maksiller ya da madnibular bölgede birden fazla frenulum bulunması aksesuar frenulum olarak adlandırılır (Resim 14). Çalışmamızda üst ya da alt dudağın en az birinde aksesuar frenulum varlığı pozitif olarak kabul edilmiştir. Diastema, aynı dental arktaki iki komşu dişin arasında açıklık olması olarak tanımlanır. Çalışmamızda üst ön kesici dişlerde diastema varlığına bakılmıştır (Resim 15).





Resim14. Aksesuar frenulum **Resim 15.** Diastema

Ağız bölgesinde ayrıca yüksek damak ve dar damak varlığına bakılmıştır (Resim 16). Damak yüksekliğinin birinci molar diş hizasından, iki diş yüksekliğinden fazla olması yüksek damak olarak, her iki maksiller birinci molar dişler arasındaki mesafenin sübjektif olarak normalden daha düşük görünümde olması da dar damak olarak değerlendirilmiştir (55).

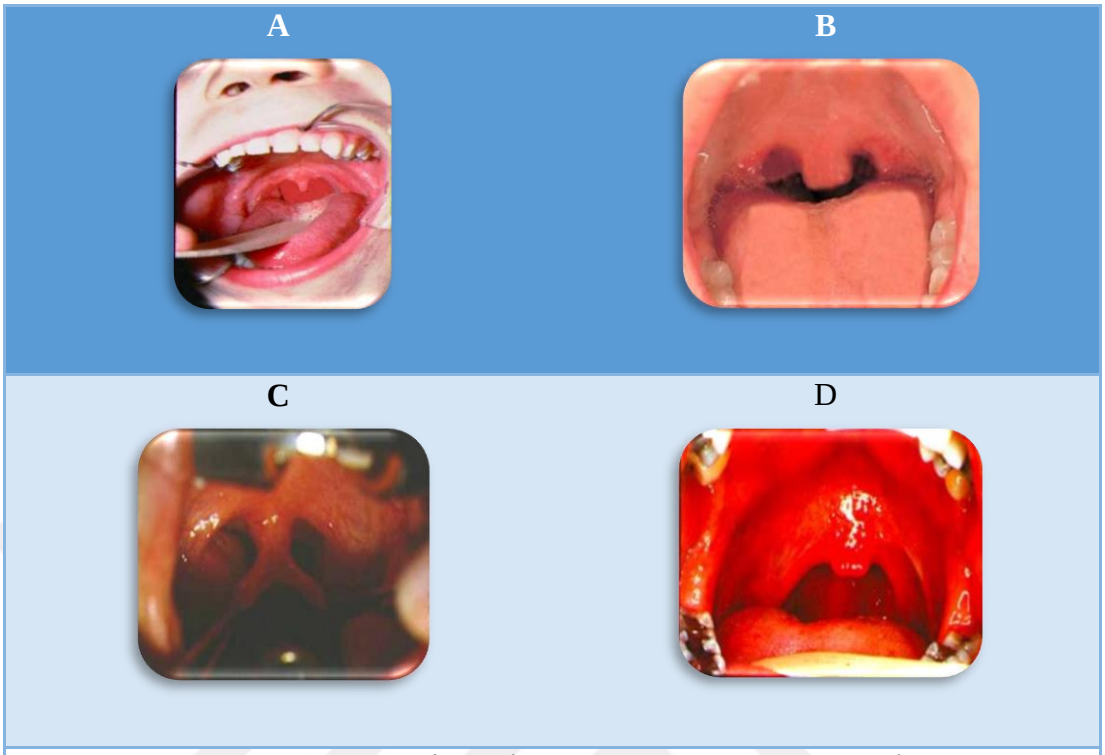


Resim 16. A: Yüksek damak. **B:** Dar damak

Ağızda değerlendirilen diğer bir yapı olan uvulada; kleft varlığı (bifid uvula) ve dar-geniş uvula, uzun-kısa uvula varlığına bakılmıştır (Resim 17,18).



Resim 17. Bifid uvula

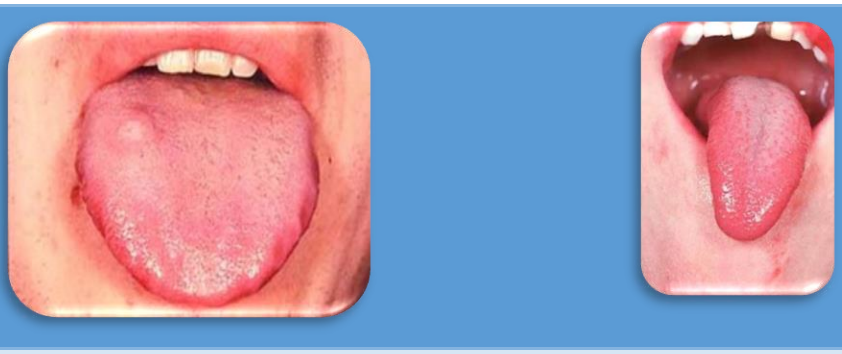


Resim 18. A: Dar uvula **B:** Geniş uvula **C:** Uzun uvula **D:** Kısa uvula

Dilin dorsal yüzeyinde belirgin oluklarla karakterize derin fissürlü dil ile dildeki filiform papillaların sayı ve/veya boyutlarında azalma ile oluşan pürüzsüz, düz görünüm de çalışmamızda değerlendirmeye alınmıştır. Dilde orta hatta önden arkaya uzanan belirgin tek bir fissürün varlığı 'santral longitudinal fissür' olarak kaydedilmiştir (Resim 19). Dilde ayrıca makroglossi ve mikroglossi varlığına bakılmıştır (Resim 20).



Resim 19. A: Derin fissürlü dil **B:** Pürüzsüz dil **C:** Santral longitudinal fissür



Resim 20. A: Makroglossi **B:** Mikroglossi

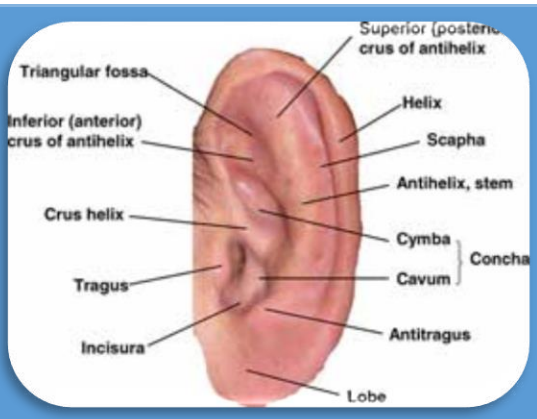
Oral komissürler arasındaki mesafenin artması ve azalması anlamına gelen makrostomi ve azalması anlamına gelen mikrostomi de ağızda bakılan diğer bir özeliktir (Resim 21)



Resim 21. A: Makrostomi **B:** Mikrostomi

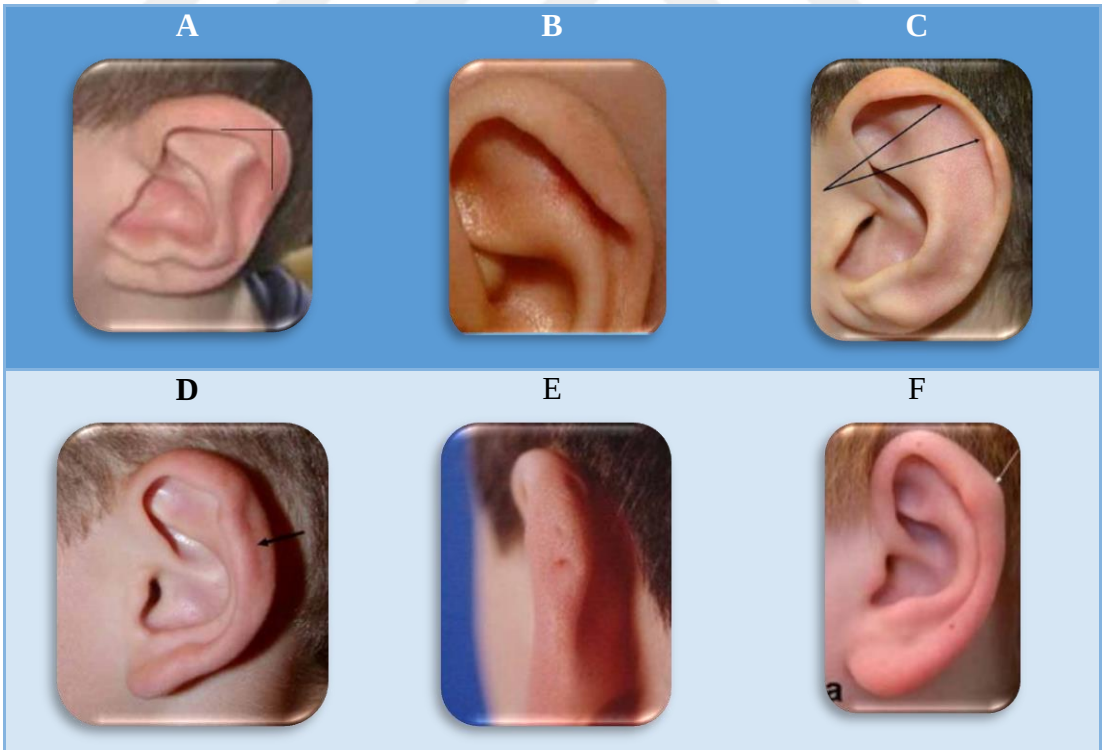
4. KULAK

Deri, kıkırdak ve 6 intrinsik kastan oluşan dış kulak (87) çalışmamızda; heliks, krus heliks, tragus, antiheliks, antitragus ve lob olmak üzere 6 bölüme ayrılarak değerlendirmeye alınmıştır (Resim 22).



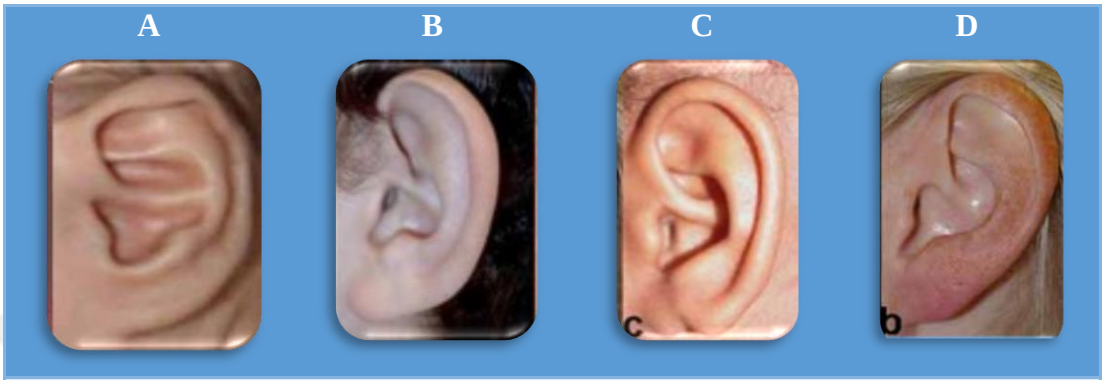
Resim 22: Kulak anatomisi

Her bir özellik sağ ve sol kulak için ayrı ayrı kaydedilmiştir. 30 Helikste; kare şekilli superior heliks, aşırı kıvrımlı heliks, az gelişmiş heliks, helikste oluk, posterior helikste pit ve Darwin tüberkülü olmak üzere 6 adet MFA bakılmıştır (Resim 23).



Resim 23. A: Kare şekilli superior heliks **B:** Aşırı kıvrımlı heliks **C:** Az gelişmiş heliks **D:** Helikste oluk **E:** Posterior helikste pit **F:** Darwin tüberkülü

Krus helikste; horizontal yerleşim, geniş terminal krus heliks, belirgin krus heliks, az gelişmiş krus heliks ve krus heliks-antiheliks füzyonu olmak üzere 5 adet MFA bakılmıştır (Resim 24).

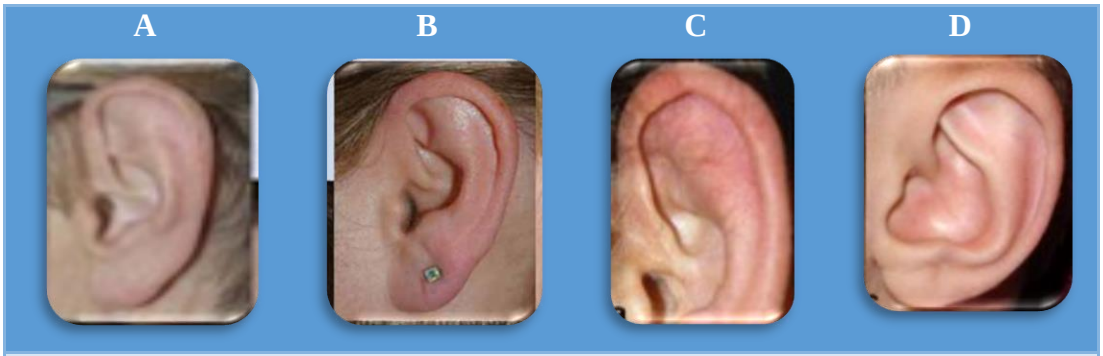


Resim 24. A: Horizontal krus heliks ve krus heliks-antiheliks füzyonu **B:** Geniş terminal krus heliks **C:** Belirgin krus heliks **D:** Az gelişmiş krus heliks

Heliksin önünde yer alan ve antitragustan yukarı doğru uzanan kıkırdak yapı olan antiheliks, üst 1/3'lük kısımda superior (posterior) ve inferior (anterior) kruslar olarak adlandırılan 2 kola ayrılır. Çalışmamızda; ek krus varlığı, krusların normalden daha belirgin ya da az gelişmiş olması, antiheliks açılanması, antiheliks çıkıntısının lateral protrüzyonun azalması ve normalden daha önde olması anlamına gelen antiheliks shelf varlığı değerlendirilmiştir (Resim 25,26).

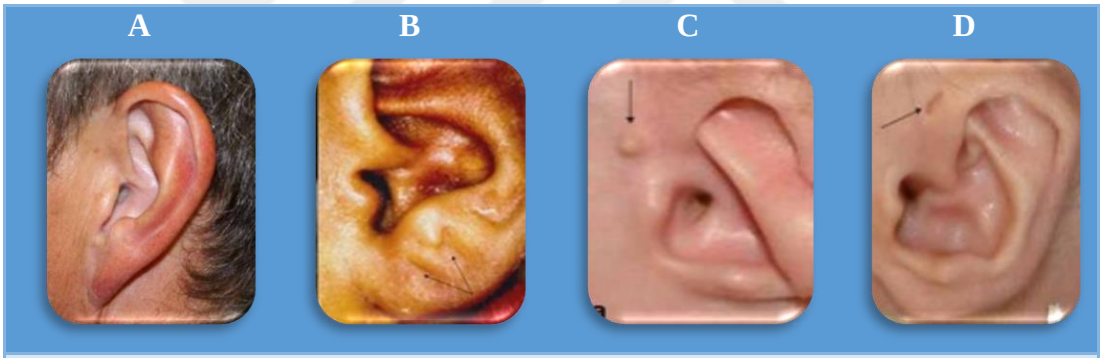


Resim 25. A: Ek krus antiheliks **B:** Antiheliks açılanma **C:** Antiheliks shelf



Resim 26. A: Az gelişmiş superior krus antiheliks **B:** Belirgin superior krus antiheliks **C:** Az gelişmiş inferior krus antiheliks **D:** Belirgin inferior krus antiheliks

Ayrıca; düşük yerleşimli kulak (kulağın kafatasına tutunan kısmının, gözün iç kantusundan kulağa doğru çizilen horizontal hayali çizginin altında olması), kepçe kulak, artmış posterior açılanma, preauriküler pit ve tag, bileşik lob, lob çizgisi gibi anatomik varyasyonlar da değerlendirmeye alınmıştır (Resim 27).



Resim 27. A: Bileşik lob **B:** Lob çizgisi **C:** Preauriküler tag **D:** Preauriküler pit

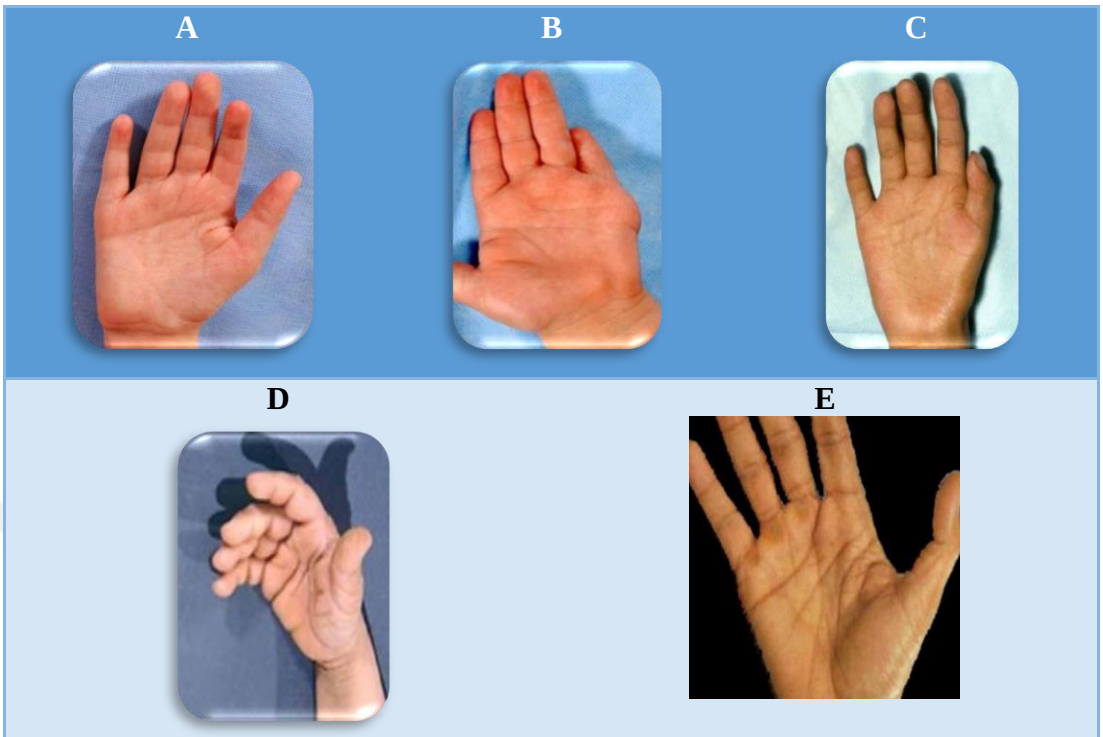
5. EL

Elde; parmakların parsiyel yokluğu, kutenöz sindaktili, geniş parmak pulpası, geniş başparmak ve başparmağın avuç içi ile aynı düzlemde iken elin uzun aksına 90 dereceden fazla açı oluşturması anlamına gelen otostopçu parmağı varlığı bakılmıştır (Resim 28).



Resim 28. A: Parmağın parsiyel yokluğu **B:** Kütanöz sindaktili **C:** Geniş parmak pulpası **D:** Geniş başparmak **E:** Otostopçu parmağı

Elde majör avuç içi çizgilerinden olan; distal transvers, proksimal transvers ve tenar transvers çizgilerinde eksiklik, tek transvers avuç içi çizgisi, proksimal transvers çizginin avuç içinin ulnar kenarına kadar uzanması anlamına gelen Sidney çizgisi, silik avuç içi çizgileri ve derin avuç içi çizgileri ve median çizgi varlığı değerlendirilmiştir (Resim 29).



Resim 29. A: Majör avuç içi çizgilerinde eksiklik ve tek transvers avuç içi çizgisi **B:** Sidney çizgisi **C:** Silik avuç içi çizgileri **D:** Derin avuç içi çizgileri **E:** Median çizgi

F) AYAK Ayakta; pes planus (düztaban), kutenöz sindaktili, uzun ayak parmakları, kısa ayak parmakları, geniş ayak başparmağı, geniş parmak arası açıklıklar ve 1.-2. ayak parmakları arasında geniş açıklık olarak tanımlanan sandal gap varlığı değerlendirildi (Resim 30).



Resim 30. A: Pes planus (düz taban) **B:** Kutenöz sindaktili ve kısa ayak parmakları **C:** Uzun ayak parmakları **D:** Geniş ayak baş parmağı **E:** Geniş parmak arası açıklıklar **F:** Sandal gap 34

6. GENEL VÜCUT DEĞERLENDİRMESİ

Genel vücut değerlendirmesinde hemanjiom ve cafe au lait lekerlerinin varlığına bakılmıştır (Resim 31). Ayrıca dizde gamze, dirsekte gamze, akromial gamze, sakral gamze ve sakral saç varlığı da değerlendirmeye alınmıştır.



Resim 31. A: Hemanjiom **B:** Cafe au lait lekesi

MFA Saptanma Formunun yanı sıra hem standardizasyon sağlayabilmek hem de literatür ile kıyaslayabilmek için Waldrop skalası da kullanılmıştır. 1971 yılında Waldrop ve ark.'nın geliştirmiş olduğu ölçek ile ölçekte baş, kulak, göz, el ve ayaklardaki anomaliler gözden geçirilmekteydi. Bu ölçeğin kullanımı daha önceleri yaygınken 50'den fazla anomali tanımlanması nedeniyle MFA ile fenogenetik varyantlar arasındaki ayrımın netleştirilmeye çalışıldığı modifiye Waldrop skalası geliştirilmiştir (90, 91, 92). Sonrasında MFA'yı değerlendirmek için Yoshitsugu ve ark. 2006'da diğer ölçeklere göre daha büyük bir hasta ve kontrol grubu üzerinde uyguladıkları yeni bir ölçek geliştirmişlerdir (93).

Bu ölçekte incelenen anomaliler;

1. Baş çevresi: Göz kapaklarının ortasından ve protuberensia oksipitalis eksternalardan geçen hat birleştirilerek ölçülür
2. Epikantus: Gözün sklerasını kısmen ya da tamamıyla boylamasına kaplayacak bir deri katlantısı bulunmasıdır.
3. Hipertelorizm: Her iki iç kantus arasındaki mesafe
4. Düşük kulak: Kulak kepçesinin başa bağlandığı noktanın göz kapaklarının ortasından geçen hatta göre aşağıda olması
5. Kulak memesinin yapışık olması
6. Kulak asimetrisi: Kulaklar asimetrik oluşu
7. Damak yüksekliği: Kişi supin pozisyondayken ağzını açınca tutulan ışık kaynağı 30 dereceden fazla açı ile ışık verildiğinde görülmüyorsa yüksek damak vardır.
8. Dilde yarıklanma olması: Dilin üzerinde birçok lineer yarıklar olması
9. Serçe parmağının içe doğru bükülme göstermesi: Serçe parmağın distal falanksının 20 dereceden küçük açı oluşturması "1", 20 dereceden büyük açı oluşturması "2", açı oluşturmaması "0" puan olarak değerlendirilir.
10. Üçüncü ayak parmağının ikinciden kısa olması
11. Avuç içindeki yatay çizgiler: Avuç içinde hiç yatay çizgi olmamasıveya birden fazla çizgi olması
12. Strabismus: Gözlerde belirgin şaşılık olması
13. Sivri uçlu (kuspidal) kulak: Kulak kepçesinin üst kısmının üçgen biçiminde bir yapı göstermesi

14. İnce elektrikli saç
15. Saç döner sayısı
16. Malforme kulaklar
17. Yumuşak ve kıvrılabilen kulaklar
18. Harita dil
19. Ayak başparmağı ile ikinci parmak arasında açıklık bulunması

Waldrop sınıflandırmasına göre MFA'lardan her biri için puanlama yapılarak (anomali var=1; anomali yok=0) toplam MFA puanı hesap edilmiştir. Yanı sıra ölçekte bulunan verilerin organa spesifik gruplandırılması sonrası oluşan baş, göz kulak, ağız, el, ayak gibi alt ölçekler oluşturulmuştur.

3.3 YÖNTEM

Çalışmanın başında iki farklı araştırmacıtarafundan 30 gönüllüye fizik muayene yapılmış ve muayeneler sonucunda her bir MFA için Cohen'in Kappa tutarlılık değerleri hesaplanmıştır. Cohen'in Kappa tutarlılık değeri 0,90'dan küçük olan MFA' lar (belirgin supraorbital çıkıntı, çıkıntılı elmacık kemikler, az gelişmiş elmacık kemikler, belirgin nazolabial katlantı, silik nazolabial katlantı, makrostomi, mikrostomi, geniş uvula, dar uvula, makroglossi, mikroglossi, kısa uvula, dirsekte gamze, dizde gamze, akromial gamze, derin sakral gamze, sakral saç) istatistiksel işleme alınmamıştır.

Araştırma hakkında bilgilendirilme yapıldıktan sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş olan hastalarla yapılan görüşme esnasında sosyodemografik ve klinik veri formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, ALDA Lityum Yanıtı Değerlendirme Ölçeği doldurulmuş ve fizik muayeneleri yapılarak, bulgular MFA saptama formuna kaydedilmiştir.

3.4 İSTATİSTİK

Veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 22 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Demografik ve klinik değişkenlerin değerlendirmesi

sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi betimsel istatistiksel analizler ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler normal dağılıma uyuyorsa ortalama ± standart sapma olarak, uymuyorsa minimum, maksimum, ortanca, 1. Ve 3. Çeyrek değerler olarak verilmiştir.

Parametrik verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığına Kolmogorov Smirnov testi ve histogram ile bakıldı. Normal dağılıma uymayan sayısal veriler Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık görülen parametrelerde anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını belirlemek için yapılan post-hoc analizinde gruplar ikili olarak birbirleri ile Mann-Whitney U testi kullanılarak yeniden karşılaştırılmıştır. Post-hoc analizinde Bonferroni testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenler arası korelasyon için Spearman testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır. Sonuçlar için anlamlılık değeri p:0,05 olarak kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Çalışmaya Mayıs 2022- Ağustos 2022 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prof. Dr. Timuçin Oral Duygudurum Merkezi'ne başvuruda bulunan, 108 (%62,4) kadın ve 65 (%37,6) erkek olmak üzere toplam 173 BPB tip 1 tanılı hasta alınmıştır. Değerlendirilen vakaların yaş ortalaması 46,25 ± 8,5 yıl olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların diğer sosyodemografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Özellikler

		Ort. ± SS.
Yaş		46,25 ± 8,5
		n (%)
Cinsiyet	**Erkek**	65 (37,6)
	Kadın	108 (62,4)
Eğitim Durumu	**İlkokul Mezunu**	52 (30,1)
	Ortaokul Mezunu	24 (13,9)
	Lise Mezunu	48 (27,7)
	Üniversite Mezunu	49 (28,3)
Medeni Durum	**Bekar**	46 (26,6)
	Evli	98 (56,6)
	Boşanmış	29 (16,8)
İş	**Çalışmıyor**	79 (45,7)
	Çalışıyor	69 (39,9)
	Emekli/Engelli Maaşı Alıyor	25 (14,5)

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Çalışmada değerlendirilen BPB tanılı vakaların hastalık süresi ortalamaları 23,49±7,15 yıl (Min.=3 - Max.=48), hastalık başlangıç yaşı ortalamaları 22,50±7,15 yıl (Min.=13 - Max.51) olarak bulunmuştur. Araştırmaya katılan vakaların 72'sininin (%41,6) aile öyküsünde ruhsal hastalık olmadığı, 16'sının (%9,2) aile öyküsünde şizofreni tanısının olduğu, 58'inin (%33,5) aile öyküsünde BPB tanısının olduğu saptanmıştır. 14 (8,1) kişide alkol kullanımının olduğu saptanmış olup, hiçbirisinin bağımlılık düzeyinde olmadığı tespit edilmiştir. Diğer klinik özellikler tablo 2 'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Hastaların Klinik Özellikleri

		Ort. ± SS	Min./Max.
Hastalık Başlangıç Yaşı		22,50±7,15	13/51
Hastalık Süresi		23,49±8,81	3/48
Yatış Sayısı		3,35±4,60	0/30
Manik Dönem Sayısı		5,57±5,50	1/30
Depresif Dönem Sayısı		4,55±4,60	0/30
		n	**%**
Aile Öyküsü	**Yok**	72	41,6
	Bipolar	58	33,5
	Şizofreni	16	9,2
	Diğer	27	15,6
Eşlik Eden Tıbbi Hastalık	**Yok**	67	38,7
	Var	106	61,3
Psikotik Özellikli Epizot	**Yok**	76	43,9
	Var	97	56,1
Mevsimsellik	**Yok**	66	38,2
	Var	107	61,8
İlk Epizot Tipi	**Mani**	89	51,5
	Depresyon	84	48,5
İlk Epizotta Psikotik Özellik	**Yok**	84	48,6
	Var	89	51,4
Suisid Girişimi	**Yok**	128	74
	Var	45	26
Sigara	**Yok**	86	49,7
	Var	87	50,3
Alkol	**Yok**	159	91,9
	Var	14	8,1
Geçmiş Madde Kullanım Öyküsü	**Yok**	167	96,5
	Var	6	3,5

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum

Çalışmada değerlendirilen vakaların 28'inin (%16,18) lityum monoterapisi aldığı, 6'sının (%3,46) sadece valproat (VPA) kullandığı, 53'ünün (%37,8) lityumla birlikte ikinci kuşak antipsikotik (İKA) kullandığı ve bu hastalardan 19'unun sadece uyku için düşük doz İKA kullandığı tespit edilmiştir. 131 hastanın en az bir ilacının lityum olduğu tespit edilmiştir. Araştırmada değerlendirilen vakaların ilaç kullanım durumları Tablo 3'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 3: Hastaların Kullandığı İlaçların Dağılımı

	n (%)
Li	28 (16,18)
VPA	6 (3,46)
İKA	4 (2,31)
Li + İKA	53 (30,63)
Li + DDD	12 (6,93)
Li + DDD + İKA	25 (14,45)
Li + DDD + BKA	1 (0,57)
Li + DDD + AD	1 (0,57)
Li + İKAP +AD	7 (4,04)
Li + DDD + İKA + AD	4 (2,31)
DDD + İKA	26 (15,02)
DDD + İKA+ AD	3 (1,73)
VPA + Lam	3 (1,73)

Li= Lityum, VPA= Valproat, Lam= Lamotrijin, İKA= İkinci kuşak antipsikotikler, BKA: Birinci kuşak antipsikotikler, DDD: Diğer Duygudurum dengeleyici antikonvülzanlar, AD: Antidepresan

Lityum yanıt düzeyine göre vakaların kategorik total ALDA dağılımı 43 (%24,9) kötü yanıt, 79 (%45,7) kısmi yanıt, 51 (%29,5) iyi yanıt şeklinde tespit edilmiştir. Lityuma yanıt düzeyine göre üç gruba ayrılan BPB tanılı vakalar arasında yapılan frekans analizinde yaş ortalamaları 45,5±7,7 (kötü), 46,1±9,7 (kısmi), 47,7±8,4 (iyi) olarak tespit edilmiştir. Diğer sosyodemografik verilerin dağılımı tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Lityum Yanıt Düzeylerine Göre Sosyodemografik Verilerin Frekansı

		Lityuma Yanıt Düzeyi				
		Kötü ALDA Total ≤3 (n=43)	**Kısmi ALDA Total 4-6 (n=79)**	**İyi ALDA Total ≥7 (n=51)**	**$\chi 2^a$**	**p**
Yaş	**(Yıl) Ort±SS**	45,5±7,7	45,8±9,2	47,5±8,09	1,5	0,4
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**$\chi 2^b$**	**p**
Cinsiyet	**Erkek**	17 (39,5)	26 (32,9)	22 (43,1)	0,4	0,6
	Kadın	26 (60,5)	53 (67,1)	29 (56,9)		
Eğitim Durumu	**İOM**	15 (34,9)	20 (25,3)	17 (33,3)	0,8	0,8
	OOM	5 (11,6)	12 (15,2)	7 (13,7)		
	Lise	12 (27,9)	25(31,6)	11 (21,6)		
	Üniversite	11 (25,6)	22 (27,8)	16 (31,4)		

[a] Kruskal Wallis, [b] Ki-Kare Analizi, İOM=İlk okul mezunu, OOM=Orta okul mezunu

Lityuma yanıt düzeyine göre üç gruba ayrılan BPB tanılı vakalar arasında yapılan frekans analizinde hastalık süreleri 23,1± 7,9 (kötü), 24,2±9,6 (kısmi), 22,5±8,1 (iyi) olarak tespit edilmiştir. Lityuma Yanıt Düzeyine göre diğer klinik özelliklerin dağılımı tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Lityum Yanıt Düzeylerine Göre Klinik Verilerin Frekansı

		Lityuma Yanıt Düzeyi				
		Kötü ALDA Total <4	**Kısmi ALDA Total 4-6**	**İyi ALDA Total >6**	**$\chi 2$ [a]**	**p**
Hastalık Başlangıç Yaşı	(Yıl) Ort±SS	22,1±7,3	21,5±6,4	24,2±7,8	4,8	0,08
Hastalık Süresi	(Yıl) Ort±SS	23,1± 7,9	24,2±9,6	22,5±8,1	0,6	0,7
Yatış Sayısı	Ort±SS	5±6,9	3,2±3,9	2±2	6,2	**0,04**
Manik Dönem Sayısı	Ort±SS	6,9±6,3	6,2±6,2	3,4±2,2	8,4	**0,01**
Depresif Dönem Sayısı	Ort±SS	4,3±3,5	5,5±5,5	3,2±3,3	9,6	**0,008**
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**χ 2 [b]**	**p**
İlk Atak Tipi	Manik	29 (66,7)	34 (43,1)	26 (50,9)	0,1	0,3
	Depresif	14 (32,6)	45(56,9)	25(49)		
Suisid Girişimi	Yok	28(65,1)	58(73,4)	42 (82,4)	0,1	0,05
	Var	15 (34,9)	21 (26,6)	9 (17,6)		
Bedensel Ek Hastalık	Yok	13(30,2)	32 (40,5)	22 (43,1)	0,3	0,1
	Var	30 (69,8)	47 (59,5)	29 (56,9)		

[a] Kruskal Wallis, [b] Ki-Kare Analizi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Lityum yanıt düzeylerine göre Waldrop skorlarının farklı olup olmadığını belirlemek amacıyla Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Lityuma yanıt düzeyleri ile Waldrop kulak skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (Kruskal-Wallis, $p< 0,05$). Gruplar arasında anlamlı farklılık görülen parametrelerde anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını belirlemek için yapılan post-hoc analizinde, gruplar ikili olarak birbirleri ile Mann-Whitney U

testi kullanılarak yeniden karşılaştırılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırma analizlerine göre de kısmi yanıt ile kötü yanıt arasında (Z=-3,08, p =0,002) anlamlılığın devam ettiği izlenmiştir. İyi yanıt ile kötü yanıt arasında (Z=-1,55, p =0,120) ve kısmi yanıt ile iyi yanıt arasında (Z=-1,28, p = 0,201) anlamlılık tespit edilmemiştir.

Waldrop kulak verilerinde uygulandığı gibi gruplar arasındaki farkın araştırılması amacıyla Kruskal Wallis testi Waldrop 19 toplam için uygulanmıştır. Lityuma yanıt düzeyleri ile Waldrop 19 skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (Kruskal-Wallis, p< 0,05). Gruplar arasında anlamlı farklılık görülen parametrelerde anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını belirlemek için yapılan post-hoc analizinde gruplar ikili olarak birbirleri ile Mann-Whitney U testi kullanılarak yeniden karşılaştırılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırma analizlerine göre de kısmi yanıt ile kötü yanıt arasında (Z=-3,45, p =0,001) anlamlılığın devam ettiği izlenmiştir. Bonferroni ile düzeltme yapıldığında p düzeyi 0,016 olarak kabul edildiğinden iyi yanıt ile kötü yanıt arasında (Z=-2,22, p =0,026) ve kısmi yanıt ile iyi yanıt arasında (Z=-1,26, p = 0,205) anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 6: Waldrop Skorlarının Lityum Yanıt Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

	Lityuma Yanıt Düzeyi				
	Kötü ALDA Total <4	**Kısmi ALDA Total 4-6**	**İyi ALDA Total >6**		
	Ortanca (Q1-Q3)	**Ortanca (Q1-Q3)**	**Ortanca (Q1-Q3)**	**χ^2***	**p**
Waldrop Baş	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1,82	0,40
Waldrop Göz	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,92	0,63
Waldrop Kulak	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-2)	9,24	**0,01** [a]
Waldrop Ağız	1 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-1)	1,04	0,59
Waldrop El	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,90	0,38
Waldrop Ayak	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	2,93	0,23
Waldrop 19	4 (3-5)	3 (2-4)	4 (3-4)	12,84	**0,002**[b]

**Kruskal Wallis*

[a] *Yapılan ikili karşılaştırma analizlerine göre kısmi yanıt ile kötü yanıt arasında (Z=-3,08, p =0,002) anlamlılığın devam ettiği izlenmiştir. İyi yanıt ile kötü yanıt arasında (Z=-1,55, p =0,120) ve kısmi yanıt ile iyi yanıt arasında (Z=-1,28, p = 0,201) anlamlılık tespit edilmemiştir.*

[b] *Yapılan ikili karşılaştırma analizlerine göre de kısmi yanıt ile kötü yanıt arasında (Z=-3,45, p =0,001) anlamlılığın devam ettiği izlenmiştir. Bonferroni ile düzeltme yapıldığında p düzeyi 0,016 olarak kabul edildiğinden iyi yanıt ile kötü yanıt arasında (Z=-2,22, p =0,026) anlamlılık kabul edilmemiştir. Yine kısmi yanıt ile iyi yanıt arasında (Z=-1,26, p = 0,205) anlamlı fark bulunmamıştır.*

Çalışmaya katılanların ALDA A min/max 1/10 (±2,09) ALDA B total min/max 1/7 (±1,27) ALDA total min/max -4/8 (±2,91) olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılanların ALDA total ve alt ölçekleri ile Waldrop 19 ölçeği ve ölçeğin gruplanmış alt birimleriyle arasında olan ilişkiye bakıldığında en düşük 0,009 ve en yüksek 0,12 saptanmış olup anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Detaylar tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Lityum Yanıtı ile Waldrop Skorları Korelasyon Tablosu

		Waldrop Baş	Waldrop Göz	Waldrop Kulak	Waldrop Ağız	Waldrop El	Waldrop Ayak	Waldrop 19
Alda A	R*	-0,02	-0,04	-0,07	-0,003	-0,10	-0,09	-0,11
Alda B toplam	R*	0,05	0,007	0,10	0,008	0,03	0,08	0,10
Alda Total	R*	-0,05	-0,02	-0,09	-0,009	-0,08	-0,10	-0,12

*Spearman's rho

Çalışmaya katılanların ALDA total ölçekleri ile Waldrop skorları arasında istenilen düzeyde ilişki saptanmadığından regresyon analizi uygulanmamıştır.

Çalışmaya katılanların Alda total ve alt ölçekleri ile Waldrop skalasına girmeyen anomalileride kapsayan ve anomalileri bölgesel olarak değerlendiren total skor ile olan ilişkisine bakıldığında istatiksel olarak sadece el anomalilerinin Alda A (R: -0,26 p<0,001)ve Alda total (R: -0,24 p: 0,001) arasında zayıf negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Diğer bölgelerde ile Lityuma yanıt ölçeği (Alda total) ve alt grupları (Alda a ve alda b total) arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Diğer detaylı bilgiler tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Lityum Yanıtı ile Bölgesel Toplanan Verilerin Korelasyon Tablosu

		Dil	Damak	Filtrum	Dudak	Çene	Saç	Ayak	El
Alda A	R*	-0,10	-0,06	0,13	-0,04	0,04	0,01	-0,06	-0,26
Alda B toplam	R*	0,008	0,07	-0,08	0,02	-0,12	-0,04	0,07	0,15
Alda Total	R*	-0,08	-0,08	0,13	-0,03	-0,03	0,02	-0,08	-0,24

*Spearman's rho

Çalışmaya katılanların saç ile ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; birden fazla saç döneri sayısı ve düşük ense saç çizgisi varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Saçla ilişkili herhangi bir MFA varlığı kötü ve kısmi yanıtlarda iyi yanıta göre daha yüksek bulunmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05). Diğer detaylı bilgiler tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Saçta Minör Fiziksel Anomaliler

Saç						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Saç Döner Sayısı	1	36 (85,7)	72 (93,5)	46 (92)	2,1	0,3
	2	6 (14,3)	5 (6,5)	4(8)		
Saat Yönünün Tersi Saç Döneri	Yok	37 (86)	70 (88,6)	49 (80,4)	3,05	0,2
	Var	6 (14)	9 (11,4)	2 (3,9)		
Düşük Ense Saç Çizgisi	Yok	41(95,3)	71 (98,7)	49 (96,1)	1,41	0,4
	Var	2 (4,7)	1 (1,3)	2 (3,9)		
Saçta Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	33(76,7)	66 (83,5)	43 (84,3)	1,1	0,5
	Var	10 (23,3)	13 (16,5)	8 (15,7)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların çene ile ilişkili MFA'lar ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; çenede herhangi bir MFA açısından gruplar arasında Tablo 10'da gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 10: Çenede Minör Fiziksel Anomaliler

Çene						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Yatay Çizgi	Yok	38 (88,4)	71 (89,9)	45 (88,2)	0,10	0,9
	Var	5 (11,6)	8 (10,1)	6 (11,8)		
Dikey Çizgi	Yok	43 (100)	76 (96,2)	50 (98)	1,8	0,4
	Var	0 (0)	3 (3,8)	1 (2)		
Çukur	Yok	39 (90,7)	75 (94,9)	46 (90,2)	1,26	0,5
	Var	4 (9,3)	4 (5,1)	5 (9,8)		
Çenede Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	35 (81,4)	66 (83,5)	40 (78,4)	0,5	0,7
	Var	8 (18,6)	13 (16,5)	11 (21,6)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların dudak ile ilişkili MFA'lar ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; dudakta herhangi bir MFA

açısından gruplar arasında Tablo 11'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 11: Dudakta Minör Fiziksel Anomaliler

Dudak						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Düz Cubid	Yok	37 (86)	65 (82,3)	43 (84,3)	0,30	0,85
	Var	6 (14)	14 (17,7)	8 (15,7)		
Egzajere Cubid	Yok	41 (95,3)	76 (96,2)	49 (96,1)	0,05	0,9
	Var	2 (4,7)	3 (3,8)	2 (3,9)		
Çadır Şekilli Dudak	Yok	43 (100)	78 (98,7)	49 (96,1)	2,29	0,3
	Var	0 (0)	1 (1,39	2 (3,9)		
Dudakta Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	35 (81,4)	61 (77,2)	41 (80,4)	0,35	0,8
	Var	8 (18,6)	18 (22,8)	10 (19,6)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların filtrum ile ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; filtrumda herhangi bir MFA açısından gruplar arasında Tablo 12'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 12: Filtrumda Minör Fiziksel Anomaliler

Filtrum						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Uzun Filtrum	Yok	39 (90,7)	75 (94,9)	44 (86,3)	2,95	0,22
	Var	4 (9,3)	4 (5,1)	7 (13,7)		
Kısa Filtrum	Yok	43 (100)	73(92,4)	50 (98)	4,94	0,08
	Var	0 (0)	6 (7,6)	1 (2)		
Geniş Filtrum	Yok	39 (90,7)	71 (89,9)	40 (78,4)	4,3	0,11
	Var	4 (9,3)	8 (10,1)	11 (21,6)		
Dar Filtrum	Yok	42 (97,7)	73 (92,4)	49 (96,1)	1,8	0,4
	Var	1(2,3)	6 (7,6)	2 (3,9)		
Filtrumda Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	37 (86)	62 (78,5)	37 (72,5)	2,5	0,2
	Var	6 (14)	17 (21,5)	14 (27,5)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların burun ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; burunda herhangi bir MFA açısından gruplar arasında Tablo 13'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

Tablo 13: Burunda Minör Fiziksel Anomaliler

Burun						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Geniş Kolumella	Yok	43 (100)	78 (98,7)	50 (98)	0,80	0,67
	Var	0 (0)	1 (1,3)	1 (2)		
Alçak yerleşimli kolumella	Yok	38 (88,4)	69 (87,3)	46 (90,2)	0,24	0,8
	Var	5 (11,6)	10 (12,7)	5 (9,8)		
Burunda Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	38(88,4)	68(86,1)	45 (88,2)	0,19	0,9
	Var	5 (11,6)	11 (13,9)	6 (11,8)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların dil ile ilişkili MFA'lar ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; santral longitudinal fissür açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Dilde herhangi bir MFA varlığı; lityuma kötü yanıtta 23 (%53,3), kısmi yanıtta 23 (29,1) ve iyi yanıtta 19 (37,3) kişide tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,05). (Tablo 14)

Tablo 14: Dilde Minör Fiziksel Anomaliler

Dil						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Derin Fissürlü Dil	Yok	33 (77,6)	68 (86,1)	40 (78,4)	2,06	0,35
	Var	10 (23,3)	11 (13,9)	11 (21,6)		
Santral Longutidinal Fissür	Yok	29 (77,4)	67 (84,8)	43 (84,3)	6,04	**0,04**
	Var	14 (32,6)	12 (15,2)	8 (15,7)		
Pürüzsüz Dil	Yok	41 (95,3)	77 (97,5)	49 (96,1)	0,41	0,81
	Var	2 (4,7)	2 (2,5)	2 (3,9)		
Dilde Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	20 (46,5)	56 (70,9)	32 (62,7)	7,05	**0,02**
	Var	23 (53,3)	23 (29,1)	19 (37,3)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Yüksek damak, dar damak ve damağın birleşme kusuruna işaret edebilen median diastema varlığı ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında Tablo 15'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 15: Damakta Minör Fiziksel Anomaliler

Damak						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2***	**p**
Yüksek Damak	Yok	27 (62,8)	56 (70,9)	37 (72,5)	1,20	0,54
	Var	16 (37,2)	23 (29,1)	14 (27,5)		
Dar Damak	Yok	30 (69,8)	65 (82,3)	41 (80,4)	2,72	0,25
	Var	13 (30,2)	14 (17,7)	10 (19,6)		
Median Diastema	Yok	39 (90,7)	76 (96,2)	48 (94,1)	1,55	0,46
	Var	4 (9,3)	3 (3,8)	3 (5,9)		
Damakta Minor Anomali Varlığı	Yok	21 (48,8)	49 (62)	33 (64,7)	2,8	0,2
	Var	22 (51,2)	30 (38)	18 (35,3)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların aksesuar frenilum ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; aksesuar frenilum açısından gruplar arasında Tablo 16'da gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

Tablo 16: Ağızdaki Diğer Minör Fiziksel Anomaliler

Diğer						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	Kısmi n(%)	İyi n(%)	χ 2*	p
Aksesuar Frenilum	Yok	30 (69,8)	60 (75,9)	40(78,4)	0,98	0,61
	Var	13 (30,2)	19 (24,1)	11 (21,6)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların kulak heliks ile ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; helikste herhangi bir MFA açısından gruplar arasında Tablo 17'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Dâhil edilen anomaliler ile ilgili detaylı bilgiler tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17: Helikste Minör Fiziksel Anomaliler

Heliks						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	Kısmi n(%)	İyi n(%)	χ 2	p
Helikste Oluk	Yok	43 (100)	78 (98,7)	48 (94,1)	4,27	0,118
	Var	0 (0)	1 (1,3)	3 (5,9)		
Kare Superior Helix	Yok	36 (83,7)	73 (92,4)	46 (90,2)	2,28	0,32
	Var	7 (16,3)	6 (7,6)	5 (9,8)		
Aşırı Kıvırımlı Heliks	Yok	37 (86,0)	73 (92,4)	45 (88,2)	1,35	0,50
	Var	6 (14)	6 (7,6)	6 (11,8)		
Az Gelişmiş Heliks	Yok	34 (79,1)	56 (70,9)	42 (82,4)	2,49	0,28
	Var	9 (20,9)	23 (29,1)	9 (17,6)		
Posterior Helikste Pit	Yok	42 (97,7)	79 (100)	50 (98)	1,72	0,42
	Var	1 (2,3)	0 (0)	1 (2)		
Darwin Tuberkülü	Yok	35 (81,4)	68 (86,1)	44 (86,3)	0,5	0,7
	Var	8 (18,6)	11 (13,9)	7 (13,7)		
Helikste Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	19 (44,2)	39 (49,4)	26 (51)	0,4	0,7
	Var	24 (55,8)	40 (50,6)	25 (49)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların kurus heliks ile ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kurus helikste herhangi bir MFA açısından gruplar arasında Tablo 18'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Dâhil edilen anomaliler ile ilgili detaylı bilgiler tablo'da verilmiştir.

Tablo 18: Krus Helikste Minör Fiziksel Anomaliler

Krus Heliks						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Horizontal KH	Yok	43 (100)	78 (98,7)	51 (100)	1,19	0,55
	Var	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)		
Geniş terminal KH	Yok	41 (95,3)	77 (97,5)	49 (96,1)	0,41	0,81
	Var	2 (4,7)	2 (2,5)	2 (3,9)		
Hipertrofik KH	Yok	39 (90,7)	70 (88,6)	41 (80,4)	2,60	0,27
	Var	4 (9,3)	9 (11,4)	10 (19,6)		
Hipotrofik KH	Yok	42 (97,7)	76 (96,2)	50 (98)	0,43	0,80
	Var	1 (2,3)	3 (3,8)	1 (2)		
KH füzyonu	Yok	43 (100)	78 (98,7)	51 (100)	1,19	0,55
	Var	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)		
Krus Heliks Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	37 (86)	64 (81)	38 (74,5)	2,007	0,36
	Var	6 (14)	15 (19)	13 (25,5)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların antiheliks ile ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; ; ek krus p değeri 0,02 olmasına rağmen beklenen frenkansların %50' sinin 5'den küçük bulunması nedeniyle anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Diğer antiheliks MFA'lar açısından gruplar arasında Tablo 19'da gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Dâhil edilen anomaliler ile ilgili detaylı bilgiler tabloda verilmiştir.

Tablo 19: Antihelikste Minör Fiziksel Anomaliler

Antiheliks						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Antiheliks Shelf	Yok	35 (81,4)	67 (84,8)	45 (88,2)	0,85	0,65
	Var	8 (18,6)	12 (15,2)	6 (11,8)		
Açılı Antiheliks	Yok	38 (88,4)	75 (94,9)	47 (92,2)	1,73	0,41
	Var	5 (11,6)	4 (5,1)	4 (7,8)		
Ek Krus	Yok	43 (100)	79(100)	48 (94,1)	7,30	0,02 [a]
	Var	0 (0)	0 (0)	3 (5,9)		
Belirgin İnferior Krus	Yok	38 (88,4)	67 (84,8)	48(94,1)	2,6	0,26
	Var	5 (11,6)	12 (15,2)	3 (5,9)		
Silik İnferior Krus	Yok	42 (97,7)	77 (97,5)	50 (98)	0,04	0,97
	Var	1 (2,3)	2 (2,5)	1 (2)		
Geniş İnferior Krus	Yok	35 (81,4)	73 (92,4)	45 (88,2)	3,30	0,19
	Var	8 (18,6)	5 (7,6)	6 (11,8)		
Belirgin Superior Krus	Yok	32 (74,4)	61 (77,2)	34 (66,7)	1,79	0,40
	Var	11 (25,6)	18 (22,8)	17 (33,3)		
Silik Superior Krus	Yok	37 (86)	61 (77,2)	41 (80,4)	1,37	0,50
	Var	6 (14)	18 (22,8)	10 (19,6)		
Geniş Superior Krus	Yok	33 (76,7)	69 (87,3)	39 (76,5)	3,28	0,19
	Var	10 (23,3)	10 (12,7)	12 (23,5)		
Antiheliks Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	11 (25,6)	23 (29,1)	17 (33,3)	0,6	0,71
	Var	32 (74,4)	56(70,9)	34 (66,7)		

χ 2= Ki-Kare Testi

[a] Gözlerdeki beklenen frenkansların %50' sinin 5'den küçük bulunması nedeniyle anlamlı olarak kabul edilmemiştir.

Çalışmaya katılanların kulak lobu ile ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kulak lobunda herhangi bir MFA açısından gruplar arasında Tablo 20'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Dâhil edilen anomaliler ile ilgili detaylı bilgiler tabloda verilmiştir.

Tablo 20: Kulak Lobunda Minör Fiziksel Anomaliler

Kulak Lobu						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Birleşik Lob	Yok	29 (67,4)	58 (73,4)	36 (70,6)	0,49	0,78
	Var	14 (32,6)	21 (26,6)	15 (29,4)		
Lob Çizgisi	Yok	39 (90,7)	73 (92,4)	47 (92,2)	0,11	0,94
	Var	4 (9,3)	6 (7,6)	4 (7,8)		
Lobta Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	25 (58,1)	52 (65,8)	33 (64,7)	0,74	0,68
	Var	18 (41,9)	27 (34,2)	18 (35,3)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların tragus ve antitrgus ile ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; gruplar arasında Tablo 21'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

Tablo 21: Tragus ve Antitragusta Minör Fiziksel Anomaliler

Tragus- Antitragus						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**p**
Bifid tragus	Yok	36 (83,7)	62(78,5)	45(88,2)	2,10	0,35
	Var	7 (16,3)	17 (21,5)	6 (11,8)		
Bifid antitragus	Yok	38 (88,4)	75 (94,9)	47 (92,2)	1,73	0,41
	Var	5 (11,6)	4 (5,1)	4 (7,8)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Tragus ve antitragus büyüklükleri ve lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Kruskal Wallis Testi uygulandı. Sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya katılanların kulağın diğer MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kurus helikste herhangi bir MFA açısından gruplar arasında Tablo 22'de gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Dâhil edilen anomaliler ile ilgili detaylı bilgiler tabloda verilmiştir.

Tablo 22: Kulakta Diğer Minör Fiziksel Anomaliler

Diğer						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2***	**p**
Kepçe Kulak	Yok	35 (81,4)	71 (89,99	41 (80,4)	2,75	0,25
	Var	8 (18,6)	8 (10,1)	10 (19,6)		
Düşük Kulak	Yok	42 (97,7)	74 (93,7)	45 (88,2)	3,30	0,19
	Var	1 (2,3)	5 (6,3)	6 (11,8)		
Preauriküler Pit	Yok	43 (100)	79 (100)	51 (100)		n.a.
	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Preauriküler Tag	Yok	42 (97,7)	79 (100)	50 (98)	1,72	0,42
	Var	1 (2,3)	0 (0)	1 (2)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların el ile ilişkili MFA'ları ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Konik parmak ve tenar hipoplazi p değeri 0,04 olmasına rağmen beklenen frenkansların %50' sinin 5'den küçük bulunması ve çalışmanın tasarımı nedeniyle gruplar arasında birleştirme yapılmaması nedeniyle anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Eldeki herhangi bir MFA' nın varlığı lityuma kötü yanıt gösterenlerde %53,5, kısmi yanıt gösterenlerde %49,4, iyi yanıt gösterenlerde ise %23,5 olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur($p < 0,05$). Dâhil edilen anomaliler ile ilgili detaylı bilgiler tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23: Eldeki Minör Fiziksel Anomaliler

El						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2***	**P**
Konik Parmak	Yok	41 (5,3)	79 (100)	51 (100)	6,11	0,04[a]
	Var	2 (4,7)	0 (0)	0 (0)		
Geniş Parmak Pulpası	Yok	43 (100)	77 (98,7)	49 (96,1)	2,29	0,31
	Var	0 (0)	1 (1,3)	2 (3,9)		
Otostopçu Parmağı	Yok	42 (97,7)	77 (97,5)	51 (100)	2,40	0,3
	Var	1 (2,3)	2 (2,5)	0 (0)		
Geniş Baş Parmak	Yok	43 (100)	77 (97,5)	51 (100)	2,40	0,3
	Var	0 (0)	2 (2,5)	0 (0)		
Hipotenar Hipoplazi	Yok	43 (100)	77 (97,5)	51 (100)	2,40	0,3
	Var	0 (0)	2 (2,5)	0 (0)		
Majör Çizgi Eksikliği	Yok	39 (90,7)	78 (98,7)	50 (98)	5,86	0,05
	Var	4 (9,3)	1 (1,3)	1 (2)		
Silik Çizgiler	Yok	38 (88,4)	71 (89,9)	49 (96,1)	2,13	0,34
	Var	5 (11,6)	8 (10,1)	2 (3,9)		
Derin Çizgiler	Yok	42 (97,7)	76 (96,2)	49 (96,1)	0,22	0,89
	Var	1 (2,3)	3 (3,89	2 (3,9)		
Sidney Line	Yok	42 (97,7)	78 (98,7)	51 (100)	1,12	0,57
	Var	1 (2,3)	1 (1,3)	0 (0)		
Median Çizgisi	Yok	38 (88,4)	62 (78,5)	46 (90,2)	3,91	0,14
	Var	5 (11,6)	17 (21,5)	5 (9,8)		
Hipotenar Hipoplazi	Yok	41 (95,3)	77 (97,5)	51(100)	0,3	
	Var	2 (4,7)	2 (2,5)	0 (0)		0,1
Tenar Hipoplazi	Yok	41 (95,3)	79 (100)	51(100)	6,11	0,04[a]
	Var	2 (4,7)	0 (0)	0 (0)		
Elde Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	20 (46,5)	40 (50,6)	39 (76,5)	11,13	**0,004**
	Var	23 (53,5)	39 (49,4)	12 (23,5)		

* χ 2= Ki-Kare Testi

a Gözlerdeki beklenen frenkansların %50' sinin 5'den küçük bulunması nedeniyle anlamlı olarak kabul edilmemiştir.

Çalışmaya katılanların ayak ile ilişkli MFA'lar ile lityum yanıt düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; ayaktaki herhangi bir MFA

açısından gruplar arasında Tablo 24'te gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 24: Ayaktaki Minör Fiziksel Anomaliler

Ayak						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2***	**P**
Kutanöz Sindaktili	Yok	39 (90,7)	77 (97,5)	48 (94,1)	2,65	0,26
	Var	4 (9,3)	2 (2,5)	3 (5,9)		
Uzun Parmaklar	Yok	40 (93)	78 (98,7)	48 (94,1)	2,9	0,22
	Var	3 (7)	1 (1,3)	3 (5,9)		
Kısa Parmaklar	Yok	42 (97,7)	76 (96,2)	50 (98)	0,43	0,80
	Var	1 (1,2)	3 (3,8)	1 (2,0)		
Geniş Başparmak	Yok	37 (86)	75 (94,9)	45 (88,2)	3,16	0,20
	Var	6 (14)	4 (5,1)	6 (11,8)		
Dar Başparmak	Yok	43 (100)	78 (98,7)	51 (100)	1,19	0,55
	Var	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)		
Geniş Parmak Arası	Yok	39 (90,7)	75 (94,9)	49 (96,1)	1,37	0,50
	Var	4 (9,3)	4 (5,1)	2 (3,9)		
Sandal Gap	Yok	38 (88,4)	74 (93,7)	47 (92,2)	1,05	0,58
	Var	5 (11,6)	5 (6,3)	4 (7,8)		
Ayakta Herhangi Bir MFA Varlığı	Yok	26 (60,5)	62 (78,5)	36 (70,6)	4,4	0,10
	Var	17 (39,5)	17 (21,5)	15 (29,4)		

χ 2= Ki-Kare Testi

Çalışmaya katılanların cafe au lait lekeleri değerlendirildiğinde gruplar arasında Tablo 25'te gösterildiği üzere anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 25: Diğer Vücut Bölümlerindeki Minör Fiziksel Anomaliler

Diğer						
		Lityum Yanıt Düzeyi				
		Kötü n(%)	**Kısmi n(%)**	**İyi n(%)**	**χ 2**	**P**
Cafe au lait	Yok	41 (95,3)	73 (92,4)	49 (96,1)	0,90	0,6
	Var	2 (4,7)	6 (7,6)	2 (3,9)		

χ 2= Ki-Kare Testi

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda, farklı vücut bölgelerini tarayarak MFA'ları inceleyip, BPB tanılı hastalarda lityum yanıtı ile ilişkisini araştırdık. Yaptığımız literatür taramasında BPB ve şizofreni tanılı hastalar arasında MFA'ların farklılaşabildiğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte; lityum yanıtı ile MFA arasındaki ilişkiye dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız lityum yanıtına göre MFA'ları inceleyen ilk çalışmadır. Elde edilen sonuçlara göre BPB tip1 tanılı hastalarda Alda ölçeğine göre yapılan lityum yanıtı kategorizasyonu ile bazı MFA'lar arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızın bulguları aşağıda detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

5.1 Sosyodemografik Veriler

Bipolar bozukluk tip 1 tanılı remisyondaki hastalarda MFA ile lityuma yanıt arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışma, 108 (%62,4) kadın ve 65 (%37,6) erkek olmak üzere toplam 173 BPB tip 1 tanılı hasta ile yapılmıştır. Değerlendirilen vakaların yaş ortalaması 46,25 ± 8,5 yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki vakaların yaş ortalamasının literatüre göre nispeten yüksek olması, örneklemin alındığı merkez olan Prof. Dr. Timuçin Oral Duygu Durum Merkezi'nde 2012 yılından bu yana sınırlı sayıda yeni hasta alınıyor olması ve bu nedenle görece hastalık süresi uzun hastaların takip ve tedavisinin sürdürülüyor olması nedeniyle olabilir (94). BPB görülme sıklığı literatürde cinsiyetler arasında benzerlik gösteriyor olsa da bizim örneklemimiz çalışmanın yapıldığı merkezde daha önce yapılan araştırmalarda da olduğu gibi merkezin demografik özelliklerini yansıtmaktadır (95).

Çalışma örnekleminin ortalama eğitim durumları 52 (%30,1) ilkokul mezunu, 24 (%13,9) orta okul mezunu, 48 (%27,7) lise mezunu, 49 (%28,3) üniversite mezunu olarak bulunmuştur ve bu bulgumuz büyük şehirde yaşayan hastalar ile yapılan çalışmalarla benzerdir (96). Vakaların %56,6'sının evli olduğu saptanmış olup literatürdeki BPB tanılı hastalarda saptanan evlilik oranlarına göre daha yüksek olmakla birlikte Türkiye'de yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir (97). Bu durum toplumun sosyokültürel yapısıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların %45,7'sinin çalışmadığı, %14,5'inin emekli ya da sosyal yardım alıyor olduğu ve %39,9'unun çalıştığı görülmektedir. Çalışma oranları ülkemiz merkezli çalışmalarla benzer olup (97) yaş ortalamasının görece yüksek olması ve engelli kişilerin istihdam koşulları gibi faktörler bu oranları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızdaki olguların sigara kullanım oranı 50,3 olarak saptanmış ve literatüre oranla görece daha düşük saptanmıştır (98). Bu durum örneklemimizde kadın hastaların daha fazla olması ve ülkemizde kadınların sigara içme oranının da düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir (99).

5.2 Klinik Veriler

Çalışma örnekleminin hastalık başlangıç yaşı ortalaması 22,50±7,15 şeklinde saptanmış olup, literatürdeki yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. (100,101,97, 96,102). Çalışmamızdaki vakaların ortalama hastalık süresi 23,49±8,81 yıl olarak saptanmıştır. Bu durum yine vakaların toplandığı merkez olan Prof. Dr. Timuçin Oral Duygu Durum Merkezi'ne 2012 yılından bu yana yeni hasta kabulünün az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların %61,3'ünde fiziksel hastalık gözlenmiştir. Bipolar bozuklukta diğer tıbbi tanıların varlığı %50-60 oranında bildirilmiş olup verilerimiz bununla uyumludur (103,104). Hastalığın kendisinin yanı sıra, duygudurum dengeleyici ilaçlar ve atipik antipsikotiklerin yan etkileri ve madde kullanım bozuklukları gibi ilişkili olabilecek psikiyatrik hastalıklar da diğer tıbbi ek tanı olasılığını artırmaktadır (105).

Çalışmamızda suisid girişim oranı %26 bulunmuştur. Literatürde bipolar bozukluk tanılı hastaların %20-60'ının hayatında en az bir kez suisid girişimi olduğu bildirilmektedir. Bizim verilerimiz de literatür ile uyumlu olmakla birlikte çalışma evrenimiz tedaviye düzenli gelen, tedaviye uyumlu hastalardan oluştuğu için alt sınırda saptanmış olabilir (106).

Çalışmamıza alınan BPB tanılı hastanın %58,4'unun birinci ve ikinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmış olup, %33,5 oranında BPB tanısının, %9,2 oranında şizofreni hastalığı görüldüğü tespit edilmiştir. Literatürde de

benzer şekilde sonuçlar tespit edilmiştir (97,107,108,109). Literatürle uyumlu bir şekilde olgularımızın aile öyküleri incelendiğinde psikiyatrik hastalık görülme oranı topluma göre yüksek ve en sık olarak da bipolar bozukluğu tanıları öne çıkmaktadır.

Çalışmamızdaki vakaların %51,4'ünün duygudurum dönemlerinde psikotik özellik görüldüğü saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada bu oran %57 ve 26 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede bu oran yaklaşık %58 olarak bildirilmiş olup çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca benzerlik göstermektedir (100). Psikotik belirtilerin varlığı hastalık şiddetinin göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (110).

5.3 Lityum Yanıtına Göre Değerlendirme

Lityuma iyi yanıtı öngören başlıca klinik yordayıcılar olarak, hastalık başlangıç yaşı, yüksek eğitim düzeyi, aile öyküsü ve ailede lityuma iyi yanıt öyküsü, hastalığın manik epizod ile başlaması ve mani, depresyon, ötimi şeklindeki hastalık seyri, manik epizodların çoğunlukta olması, epizod sıklığının az olması, uzun ötimi süreleri, daha az psikotik belirti varlığı tam tutarlı olmamakla birlikte literatürde gösterilmiştir (71).

Çalışmamızda vakalar Grof ve ark.'nın geliştirmiş oldukları lityuma yanıtı değerlendirme (ALDA) ölçeği ile değerlendirmeye alındı (74). Vakalar toplam Alda skoru ile iyi yanıt (≥7), kısmi yanıt (4-6) ve kötü yanıt (≤3) olarak üç gruba ayrıldı. Olguları bu şekilde kategorize ettiğimizde %24,9'unun (n=43) kötü, %45,7'sinin (n=79) kısmi, %29,5'inin (n=51) iyi yanıt verdiği görüldü. Literatürde lityuma yanıt ile ilgili birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda metodolojik farklılıklar mevcuttur. BPB tip 1ve tip 2 tanılı ve en az 6 ay süreyle lityum kullanım öyküsü olan vakalar ile 2017'de Sportiche ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Alda ölçeği ile lityuma yanıt değerlendirilmiştir. Total Alda ölçek puanı < 2 yanıtsız, 2-6 kısmi yanıt, ≥7 ise iyi yanıt olarak kabul edilmiş ve bu çalışmada vakaların %17'inin iyi yanıt, %52'inin kısmi yanıt ve %31'inin yanıtsız olduğunu tespit etmişlerdir (111). Benzer şekilde Etain ve ark. yaptıkları çalışmada Alda puanının ≥7 olanlar iyi yanıt, 2-6 kısmi yanıt <2 olmasını kötü yanıt olarak değerlendirmişler ve vakaların %20'sinin iyi yanıt, %49,3'ünün kısmi yanıt ve %30,4'ünün yanıtsız olduğunu tespit etmişlerdir. Bu iki çalışmaya hem BPB tip 1 hem de BPB tip 2 tanılı hastalar dâhil edilmiş. Sportiche ve ark.'nın yaptığı çalışmada lityuma kötü yanıtın daha çok BPB tip 2 tanılı hastalarla

ilişkili olduğu sonucuna varılmış. Bizim çalışmamıza BPB tip 2 tanılı hastaları dâhil etmememiz nedeniyle farklılıklar oluşmuş olabilir. Yine çalışma evrenimizi takiplerine düzenli devam edebilmiş olan hastalardan oluşturduğundan sonuçlar toplumdaki BPB tanılı hastaları tam yansıtmıyor olabilir.

Literatürde Alda ölçeğini kullanan ve kesme puanını farklı kullanan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalara örnek olarak; 2013'te yayınlanan Manchia ve ark.'nın yapmış oldukları Conligen çalışmasında da kesme noktasının 7 olduğunu tespit etmişlerdir (75). Chen ve ark.'nın çalışmasında lityuma iyi yanıt verenleri belirlemek için toplam Alda total puanı dört kesme noktası (4 ila 5 puan, 5 ila 6 puan, 6 ila 7 puan ve 7 ila 8 puan) kullanılarak değerlendirilmiş ve en uygun kesme noktasının 5-6 olduğu tespit edilmiştir (112). Bozkurt ve ark.'nın 2018'de yapmış oldukları çalışmada da total Alda skoru ≥7 olan hastalar tam yanıt verenler, ≤6 olan hastalar ise kısmi yanıt verenler veya yanıt vermeyenler olarak değerlendirilmiştir (113). Benzer şekilde Scott ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kesme puanı 7 olarak alınmış ve ≥7 olanlar iyi yanıt olarak değerlendirilmiştir (114). Bizim çalışmamızda Alda puanının ≥7 olanlar iyi yanıt, 4-6 kısmi yanıt ≤3 olmasını kötü yanıt olarak değerlendirilmiş ve vakaların %29,5'unun iyi yanıt, %45,7'sinin kısmi yanıt ve %24,9'unun yanıtsız olduğunu tespit ettik. Alda ölçeğine göre lityum yanıtı dağılımında çalışmalardaki farklılıklar bu kesme puanlarının farklı ele alınmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların hastalık sürelerinin ortalaması 23,49±8,81 olup görece uzun olduğu söylenebilir. Hastaların bu süreçte takiplerinin birçok klinisyen tarafından yapılıyor olması eşik altı belirtilerin yönetiminde tedavi farklılıklarına neden oluyor olabilir. Etain ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada hastalık süresi ile lityum yanıtı arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızın evrenini özelleşmiş bir merkezde takip edilen hastaların oluşturuyor olması daha karmaşık vakaların takip edilmesi nedeniyle daha yüksek polifarmasi olasılığını ve böylece Alda B puanını yükselmesine neden olarak lityuma kısmi yanıt veren hastaların fazlalığına neden olmuş olabilir.

Literatür gözden geçirildiğinde hastaların en az %30'unun kısmen yanıt verdiği ve %30'undan fazlasının lityum'a klinik yanıtının olmadığı görülmektedir (71). Benzer şekilde Grof ve ark.'nın çalışmasında da iyi yanıtın %30 olduğu izlenmektedir

(74). Baldessarini ve Tondo'nun 2000 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, vakaların %32,5'i lityuma tam yanıt verdiği, %33,1'i ise kısmi yanıt verdiği ve total olarak %65,6'sının lityumdan fayda gördüğü bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda lityum iyi yanıt %29,5 olmakla birlikte bu çalışmalardan bir farkı BPB tip 1 hastalarının değerlendirilmiş olması olarak söylenebilir. Garnham ve ark.'nın 2007'de yapmış olduğu 120 BPB tip-1 ve BPB tip-2 tanılı hastanın lityum, valproat, lamotrijin, karbamazepin, olanzapin kulllanımı ile yanıt oranları değerlendirilmiştir. Tam yanıt verme oranları: lityum ile %30, valproat ile %13, lamotrijin ile %11, karbamazepin ile %0, olanzapin ile %25 olarak saptanmıştır. BPB-2 tanılı hastaların, tipik olarak erken başlangıçlı olanların lityuma daha iyi yanıt verdiği vurgulanmıştır (73). Bizim çalışmamızda ise sadece BPB 1 tanılı hastalar dâhil edilmiştir ve diğer ilaçlara yanıtlar değerlendirmeye alınmamıştır dolayısıyla bunlarla ilgili mukayese yapılamamıştır.

Literatür incelendiğinde, hastalık başlangıç yaşı ile lityum yanıt arasındaki ilişki, çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Garnham ve ark.'nın yaptığı çalışmada erken başlangıç yaşı ile lityuma iyi yanıt arasında ilişkili bulunmuştur (73). Bunun yanı sıra geç hastalık başlangıç yaşının iyi yanıtı yordayacağını gösteren çalışmalar da mevcuttur (116). Hui ve ark. yapmış oldukları meta analizde, geç hastalık başlangıç yaşını lityum iyi yanıtı ile ilişkilendirmiş ama homojenite saptamamıştır (17). Ülkemizde Akkaya ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada, geç hastalık başlangıç yaşını lityuma daha iyi yanıtla ilişkili bulmuştur (97). Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı lityuma yanıt düzeyine göre gruplar arasında kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ve bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (117). Thomson ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada hastalık başlangıç yaşının lityum yanıt grupları arasında anlamlı farklılık oluşturmadığını bulmuşlardır (118).

Literatür incelendiğinde psikotik özellik ile lityum yanıt arasındaki ilişki çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Silva ve ark.'nın 2017'de yaptığı çalışmada psikotik özellikli olmak ve çok sayıda epizod olması lityuma zayıf yanıt ile ilişkilendirilmiştir (119). Hui ve ark.'nın yaptığı çalışmada psikotik belirtinin olmaması ile iyi yanıt arasında ilişki saptanmıştır (17). Kleindienst ve ark.'nın derlemesinde ise psikotik özellik, mevsimsellik, ilk atak türü ve suisid girişim öyküsü açısından lityum yanıtı ile istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (120). Grillault

Laroche ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise lityum yanıtı ile yaş, cinsiyet, ilk atak türü, mevsimsellik, psikotik özellik, suisid girişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Sadece sosyal desteğin olması ve epizodik olması iyi yanıtla ilişkili olduğu saptanmış **(**121). Çalışmamızda da ilk atak türü ve suisid girişimi bu çalışmalara benzer olarak gruplar arasında farksız bulunmuştur.

Literatürde lityum korumasının uzun süreli etkinliği konusunda görüş farklıkları bulunmakla birlikte uzun süreli lityum tedavisine cevabın sürekliliğinin zaman içinde devam ettiği ve hastanın klinik özellikleri ne olursa olsun etkinlik kaybı olduğuna dair bir kanıt olmadığı gösterilmiştir (122,123). Çalışmamızda hastalık süresi ile lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kleindest ve ark. tarafından yapılan bir derlemede de uzun hastalık süresi, lityum yanıtı için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmamıştır (120). Çalışmamızı oluşturan grubun yaşının fazla olması hastalığın stabilitesini artırıyor olsa da, hastalığın toplam süresinin uzun olması nedeniyle kesitsel lityum yanıtı sonuçlarının etkileniyor olabileceği düşünülmektedir.

Grillault Laroche ve ark.'nın 2020'de yapmış olduğu çalışmada, alkol kullanım bozukluğu, komorbid kişilik bozuklukları, hastaneye yatış sayısı ve hızlı döngülü olmak kötü yanıt ile ilişkili bulunmuştur **(**121**).** Etain ve ark.'nın yaptığı çalışmada da alkol kullunımı ile kötü yanıt ilişkilendirilmiştir (124). Sportiche ve ark.'nın çalışmasında karma epizot ve alkol kullanımı kötü yanıt ile ilişkili olduğu saptanmış (111). Bizim çalışmamıza katılan vakalarda alkol kullanımının bağımlılık düzeyinde olmaması ve merkezimizde madde kullanımı olmayan hastaların takibinin yapılıyor olması nedeniyle alkol ve madde kullanımı ile lityum cevabı değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamıza komorbid fiziksel hastalıklar dâhil edilmiştir ancak bu hastalıklar ayrıntılı olarak ele alınmamış ve vücut kitle indeksi değerlendirilmemiştir. Çalışmalarda medikal komorbid hastalıkların, insülin direnci, obezite gibi endokrin/metabolik durumların da tedavi yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir (125,126). Bizim çalışmamızda fiziksel ek hastalıklar biliniyor olsa da grupları ayrı olarak ele almadığımız için tedavi yanıtı yorumlanamamıştır.

5.4 Minor Fiziksel Anomali Skorlarına Göre Değerlendirme

Araştırmamızda genetik ve çevresel etkenlerle oluşan BPB'nın nörogelişim sürecindeki aksamalar hakkında ipuçları verebilecek olan MFA'lar incelenmiştir. Bipolar bozukluk hastalarında şizofreni hastalarına kıyasla daha az olmakla birlikte vücudun belli başlı bölgelerinde MFA'ların kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu birçok araştırmada tespit edilmiştir (127,128). Sreeraj ve ark.'nın 2021 de, bir çok psikiyatrik tanıyı (şizofreni, BPB, madde bağımlılığı, Alzheimer, OKB) kapsama alarak 439 aileden 1321 kişi ve 125 sağlıklı kontrol ile yapmış oldukları çalışmada, hem şizofreni tanılı hastalarda hem de BPB'de daha yüksek oranda kulak ve ayak MFA'sı saptamışlardır. Yine bu çalışmada oral MFA' lar özellikle şizofreni tanılı hastalarda, göz MFA' ları ise özellikle BPB tanılı hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır (135).

Embriyo gelişimi esnasında, beyin ve orta hat yapılarının oluşumu kritik öneme sahiptir. Beynin gelişimi ile yüzün gelişimi arasında yakından bir ilişki vardır. Bipolar hastalarda beynin gelişme sürecinde orta hatta yer alan beyin yapılarıyla aynı zamanlarda şekillenen baş ve yüz yapıları özellikle etkilenmektedir (129). Özellikle 1. faringeal arkustan köken alan medial ve lateral nazal çıkıntı ve maksiller çıkıntının birleşmesiyle normal burun, üst damak ve dudak anatomisi oluşur. Embriyogeneze etki eden çevresel ya da genetik faktörlerini beyin yapıları ile birlikte bu yapılarda morfolojik değişikliklere de yol açması beklenir (130).

Berecz ve ark. Méhes (1988) tarafından, BPB tip 1 ve BPB tip 2 tanılı olan 60 hastayı, geliştirmiş oldukları 57 adet MFA'ı kapsayan ölçek ile değerlendirmişlerdir. BPB tip 1 ve BPB tip 2 tanılı hastalar arasında daha çok kulak ve ağız bölgelerinde belirgin olan minör malformasyonlar ve fenogenetik varyantların toplam sayısının kontrol grubundan önemli ölçüde farklı olduğunu tespit etmişlerdir. (131).

Akabailev ve ark.'nın 2014 yılında, yaş ortalaması 38,15 olan 61 (25 erkek, 36 kadın) BPB 1 tanılı hastanın dâhil olduğu ve 128 şizofreni hastası ve 103 kontrolü de içeren çalışmada, modifiye waldrop 19 ölçeği kullanılmış olup bizim çalışmamızda kullanılan tüm MFA parametrelerini içermektedir. Yapılan çalışmada BPB tanılı hastalara ait olan total MFA skoru±SD 4,85 ±1,84, periferik MFA'ların skoru 1,32 ±0,1, kraniofasial MFA'ların skoru 3,51 ±1,79 baş MFA'ların skoru 0,77 ±0,9, göz

MFA'ların skoru 0,25 ±0,5, kulak MFA'ların skoru 1,07 ±0,8 ağız MFA'ların skoru 1,43 ±1,27, el MFA'ların skoru 0,62 ±0,6 ve ayak MFA'ların skoru 0,68 ±0,7 olarak saptanmıştır (60). Bizim çalışmamızda ise waldrop 19 total skor ortalaması 3,7 ±1,7, baş anomalilerin skoru 1,17 ±0,6, göz anomalilerin skoru 0,4 ± 0,6, kulak anomalilerin skoru 0,9 ±1,04, ağız anomalilerin skoru 0,7 ±0,9, el anomalilerin skoru 0,09 ±0,3 ayak anomalilerin skoru 0,3 ± 0,6 saptanmıştır. Çalışmamızda Akabalievin çalışmasına göre bazı bölgesel anomali skorları benzer olmasına rağmen total Waldrop skoru görece daha düşük saptanmıştır. Bu durumu etkileyebilecek faktörler, ırksal genetik farklılıklar, IQ düzeyleri ve örneklem büyüklüğü olabilir (132). Çalışmamızda IQ seviyeleri değerlendirilmemiş olup, klinik olarak mental retardasyonu veya sınır mental kapasitesi olan hasta örneklemimizde bulunmamaktadır.

Pandey ve ark.'nın 2019 yılında, 20 BPB tanılı hasta ve 20 birinci derece akrabasının dâhil olduğu bir çalışmada, yaş ortalaması 29.65±1.94 ve hastalık süresi 8.30± 6.73 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada total anomali skoru 1.00±0.72, ağız anomalilerin skoru 0,35±0,48, baş anomalilerin skoru 0,30±0,57, göz anomalilerin skoru 0,25±0,55, el anomalilerin skoru 0,20±0,41, kulak anomalilerin skoru 0,05±0,22 ve ayak anomalilerin skoru 0.00±0.00 olarak saptanmış olup bu çalışmada saptanmış olan skor ortalamaları bizim çalışamıza göre görece düşük kalmıştır (133). Bu çalışma tüm BPB spektrumunu kapsadığı için MFA skorları daha düşük saptanmış olabilir.

Alexander ve ark.'nın 1994 yılında (yaş ortalaması 42 olan 8 BPB tanılı hastanın dahil olduğu ve 41 şizofreni hastası, 19 mental retarde ve 14 kontrolü de içeren 82 kişi) yapmış oldukları çalışmada bizim çalışmamızda kullandığımız fine electric hair, arkaya kıvrımlı kulak kepçesi, malforme kulak ögelerini waldrop skalasına dahil etmeden dizayn etmiş ve BPB tanılı hastaların total MFA skoru (2,9 ± 2) olarak saptanmış (134). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak waldrop 19 öge olarak değerlendirmeye alınmıştır. Yaş ortalaması benzer olmakla birlikte hasta sayısının az olması ve waldrop skalasının 14 öge olarak değerlendirilmeye alınmış olması aradaki farkı oluşturuyor olabilir.

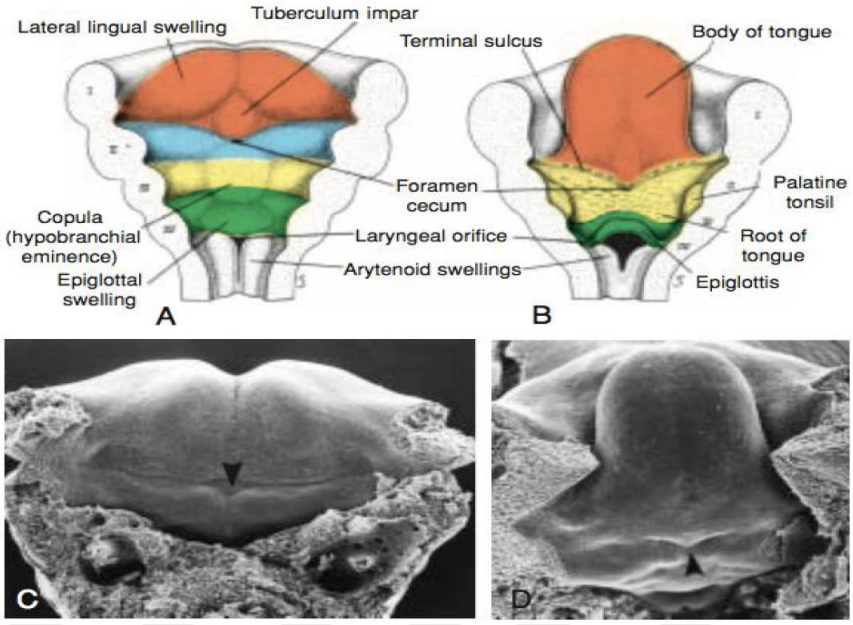
5.5 Lityum Yanıtı ve Minor Fiziksel Anomaliler

Çalışmamızda Waldrop skalasına giren anomalilerin toplam skoru lityum yanıtı kötü olan grupta en yüksek saptandı ve lityuma kısmi yanıt gösteren gruba göre bu fark anlamlıydı ancak lityuma kötü yanıt ile iyi yanıt gösteren vakalar arasında bir fark tespit edilmedi. Yine Waldrop kulak anomalileri alt ölçeği skoru da lityum yanıtı kötü olan grupta en yüksek saptandı ve aynı şekilde kısmi yanıt gösteren gruba göre bu fark anlamlıydı ancak lityuma kötü yanıt ile iyi yanıt gösteren vakalar arasında bir fark tespit edilmedi.

Waldrop skalasına ek olarak bakılan anomaliler açısından dilde her hangi bir MFA varlığı en çok lityuma kötü yanıt veren grupta saptanmış olup fark anlamlıydı, dildeki spesifik MFA olarak Santral Longitudal Fissür lityuma kötü yanıt gösteren vakalarda diğer lityum yanıt gruplarının her birine göre yaklaşık 2 kat fazla oranda görüldü ve fark anlamlıydı (kötü-kısmi-iyi sırasıyla; %32,6 - %15,2 - %15,7). Yine Waldrop skalasına ek olarak bakılan anomaliler açısından elde her hangi bir MFA varlığı en çok lityuma kötü yanıt veren grupta saptandı ve fark anlamlıydı ancak ele özgü MFA' lar tek tek değerlendirildiğinde hiç biri lityum grupları arasında çalışmamızda öne çıkmadı. Dil ve el haricindeki araştırmaya dâhil ettiğimiz saç, yüz, dudak, burun, göz, kulak, oral kavitedeki diğer yapılar ve ayakta ki MFA' lar açısından hem bölgesel olarak toplamda hem de MFA' lar tek tek ele alındığında lityum yanıtına göre gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık.

Dil embriyonel yaşamın 4. haftasında oluşmaya başlar. Bu dönemde farinks duvarının iç yüzüne bakan 1. faringeal arkta iki adet lateral dil çıkıntısı oluşur. Birinci ve 2. faringeal arklar arasında üçüncü bir çıkıntı görülür. Bu çıkıntıya "tüberkulum impar" adı verilir. Bu üç çıkıntının birleşmesinden dil korpusu oluşur. İkinci ve 3. faringeal arklar arasında Copula adı verilen bir çıkıntı daha görürlür ve bu da dil kökünü oluşturur. Tuberkulum impar ve copula arasında bir girinti dikkati çeker. Bu girintiye Foramen Caecumu adı verilir. Foramen Caecum tiroid bezinin kökenini oluşturur. Altıncı ve 7. haftalarda tüm bu yapıların birleşmesiyle dil daha bütünsel bir yapı kazanır ve oral kaviteyi doldurur (Resim 32). Dilde fissür oluşumunun tam nedeni bilinmemekle birlikte, ailelerde kümelenme göstermesi nedeniyle poligenik bir kalıtım modeli olduğu düşünülmektedir (135). Fissürlü dil yapısı çocuklarda erişkinlere göre

daha az görülür (136). Erişkin yaşla birlikte ortaya çıkması ve daha fazla görülüyor olması çevresel faktörlerin de bu durumda bir etken olabileceği ihtimalini artırır.



Dilin gelişimini gösteren faringeal arkuslar A. 5 hafta (6 mm) B. 5.ay C. ve D. İnsan embriyolarında benzer dil gelişim aşamalarının elektron mikrografları.(137)

Resim 32. Faringeal arkusların dile katılımı

Bununla birlikte psikiyatrik hastalıklarda lityum tedavi yanıtını inceleyen GWAS araştırmalarında bulunan, MEF2C (Miyosit Arttırıcı Faktör 2c) genindeki rs 324899 varyantı Lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (19). Yapılan GWAS araştırmalarında bu varyantın genom düzeyindeki anlamlılık değeri $p=2x10^{-8}$ olarak bulunmuştur. Bu gen ile yapılan fenotip araştırmalarında faringeal 2. arkus, ventral mandibular ark, 3-7.faringeal ark iskeleti, intermandibular yapılar, kranial kartilaj, gibi yapılardan gelişen bölgelerde anomaliler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (138). Yine bu gen bölgesinde saptanan 5q14.3 mikro delesyonu olan vakalarda yüksek ve geniş alın, belirgin kaşlar, antevert burun delikleri, kısa ve belirgin filtrum, aşağı dönük ağız köşeleri ve küçük çene gibi birçok MFA tarif edilmiştir (139).

Miyosit Arttırıcı Faktör 2 (MEF2) protein ailesinin üyelerinden olup daha önce kalp ve kas gelişiminde işlev gördüğüne inanılıyordu. Son çalışmalar, bunların birçok insan hastalığının gelişimi ve ilerlemesi ile de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Kanser biyolojisindeki rolleri iyi belirlenmiş olmasına rağmen, eylemlerinin altında yatan moleküler mekanizmalar henüz büyük ölçüde bilinmemektedir. MEF2 ailesi, Ca2+ sinyali, MAP kinaz sinyali, Wnt sinyali, PI3K/Akt sinyali vb. dâhil olmak üzere çeşitli sinyal yollarıyla yakından ilişkilidir.

Wnt sinyali, embriyonik gelişim, organ oluşumu ve doku rejenerasyonu gibi gelişimsel ve fizyolojik süreçlerde hayati bir rol oynar. MEF2 ailesinin proteinleri ayrıca Wnt/β-kateinin yolu genlerinin aşağı akış hedefleri olarak hizmet eder ve fizyolojik işlevlerine aracılık eder (140,141).Wnt5a tarafından kodlanan Wnt/β katenin sinyal yolu, nöral hücrelerin plastisitesinde, farklılaşlamasında, nörogenez ve göç etmeleri için önemli role sahiptir (142). Lityumun BPB tanılı hastaların tedavisinde etki ettiği tüm mekanizmalar anlaşılmasa da, GSK3β inhibisyonunun Wnt/β katenin düzeylerini arttırdığı ve önemli etkinlik sağladığı bilinmektedir (143). Bunun yanı sıra Wnt/β katenin yolunun, lityumun nöroprotektif etkilerine aracılık ettiği de çalışmalarda gösterilmiştir (144). Bu açıdan lityumun bipolar bozukluğun tedavisinde etkin rol oynayabilmesi için sağlıklı çalışan bir Wnt/β katenin yolunun olması gerektiği varsayılabilir.

MYO1H geninin rs7959663 varyantı da benzer şekilde lityum yanıtı üzerinde etkili olduğu GWAS araştırmalarında saptanmıştır (19). Yapılan GWAS araştırmalarında genom düzeyindeki anlamlılık değeri $p=2x10^{-8}$ olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bu genin de farengeal ark, mandibular ark, ventral mandibular ark, ağız, göz ve baş bölgelerinde anomalilerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (145).

Çalışmamızda çok detaylı olarak kulaktaki MFA' ları inceledik ancak hem embriyolojik olarak köken aldıkları bölgelerdeki toplam MFA skorları hem de tek tek alınan kulak MFA' ları lityum yanıtına göre gruplar arasında farklılık göstermedi ancak Waldrop skalasının içerdiği düşük yerleşimli kulak, bileşik lob, lob pozisyon anomalisi, kulak malformasyonu, asimetrik yerleşim, yumuşak ve esnek kulak varlığı anomalilerin toplamı değerlendirildiğinde lityuma kötü yanıt veren grupta bu alt skor daha yüksek oranda tespit edildi. Kulak kepçesi; 1.ve 2. farengeal arktan oluşan 6 adet

auriküler çıkıntıdan meydana gelmektedir. Kulak kepçesinin karakteristik görüntüsü İntrauterin 8. haftanın sonunda auriküler çıkıntıların füzyonu ortaya çıkar. Yüzün gelişimi ile beraber 4. ay civarında migrasyonunu tamamlar ve yerine ulaşır (146). Migrasyon ile alakalı MFA'lar 2.trimestırda gelişen sorunlara gösterge olurken, kulak kıvrım ve dış görünüşle alakalı MFA'lar bize embriyogenez dönemindeki aksamaları işaret eder niteliktedir. Yukarıda bahsedilen lityum yanıtı GWAS araştırmalarındaki tespit edilen varyantlar ve bu varyantların bulunduğu genler orta hattan köken alan kulağın gelişimindeki embriyonik bölgeleri (1.ve 2. farengeal ark) de etkilemektedir. Bulgularımızdaki gruplar arasındaki bu farklılıklar tespit edilen varyantlardan kaynaklanıyor olabilir ancak daha detaylı ve genetik çalışmalarıda içeren araştırmalar yapılması gerekmektedir.

İntrauterin gelişim dönemleri açısından kraniyofasiyal bölgeyle örtüşme göstermesi nedeniyle, embriyogenezi etkileyen genetik ya da çevresel faktörlerin el ve ayak gibi periferik yapılarda da birtakım anomalilere yol açabileceğini beklenebilir. Çalışmamızda literatürdeki mevcut çalışmalardan farklı olarak, geniş yelpazede bir periferik MFA değerlendirmesi yapılmıştır. El MFA' larından, konik parmak ve tenar hipoplazi lityuma kötü yanıt veren hastalarda tespit edilmiştir ancak nadir görüldüğünden istatistiksel analiz için daha büyük sayıda örneklem gerekmektedir.

5.6 Kısıtlılıklar

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışma evrenimiz özelleşmiş bir duygudurum merkezinden seçildiğinden, görece daha zor vakaların bu merkeze yönlendirilmesi nedeniyle sonuçlarımız genel BPB popülasyonunu yansıtmıyor olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık %70'i çoklu ilaç tedavisi altındadır ve genellikle, kısmi yanıt ya da duygudurum dengeleyiciye yanıtsızlık durumlarında güçlendirme amacı ile diğer ilaçlar eklenmektedir. Merkezde birçok klinisyen tarafından takipler sürdürülmekte olup tedavi tutumlarında farklılıklar olabilir. Bu sebepten dolayı tedavi yanıtında hangi ilacın ne kadar etkisi olduğunu kestirebilmek her zaman mümkün olmayabilir. Ek tedavi alıyor olmak Alda alt ölçeklerinde (B5) değerlendiriliyor olsa da

lityuma kısmi yanıt veren durumlarda hangi ilacın tedavide etkili olduğunu değerlendirmek güç olabilir.

Çalışmamızda her ne kadar MFA skorlarının lityum yanıtı için öngörücü olup olmadığı incelenmek istenmişse de, ALDA total ölçekleri ile Waldrop skorları arasında istenilen düzeyde ilişki saptanmadığından regresyon analizi yapılamamıştır.

Çalışmamız öncesinde değerlendiriciler arası güvenilirlik hesaplanarak MFA' lar işleme alınsada, bu MFA' ların bazılarının öznel değerlendirmeler ile tespiti araştırmacının hata yapma ihtimalini artırabilmektedir. İleride yapılacak çalışmalarda bilgisayar tabanlı ölçümler ile bu kısıtlılık en aza indirilebilir.

Yine çalışmamızda Alda lityum yanıtı değerlendirmesi retrospektif olarak dosyaların incelenmesi, hasta ve hasta yakınlarından elde edilen bilgiler doğrultusunda yapılmış olması nedeniyle lityum yanıtlarını prospektif olarak değerlendiren ve klinik özellikler açısından daha homojen olan hasta gruplarını içeren bir çalışma dizaynın mevcut verilerin güvenilirliğini artırabilir.

5. SONUÇLAR

Lityuma yanıt düzeyine göre vakaların ALDA total dağılımı 43 (%24,9) kötü, 79 (%45,7) kısmi, 51 (%29,5) iyi şeklinde tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Waldrop skalasına giren anomalilerin toplam skoru, lityum yanıtı kötü olan grupta en yüksek saptandı ve lityuma kısmi yanıt gösteren gruba göre bu fark anlamlıydı (Z=-3,45, p =0,001). Ancak lityuma kötü yanıt ile iyi yanıt gösteren vakalar arasında bir fark tespit edilmedi.

Waldrop kulak anomalileri alt ölçeği skoru da lityum yanıtı kötü olan grupta en yüksek saptandı ve aynı şekilde kısmi yanıt gösteren gruba göre bu fark anlamlıydı (Z=-3,08, p =0,002). Ancak lityuma kötü yanıt ile iyi yanıt gösteren vakalar arasında bir fark tespit edilmedi.

Waldrop skalasına ek olarak bakılan anomaliler açısından dilde her hangi bir MFA varlığı, en çok lityuma kötü yanıt veren grupta saptanmış olup fark anlamlıydı. Dildeki spesifik MFA olarak, Santral Longitudal Fissür lityuma kötü yanıt gösteren vakalarda diğer lityum yanıt gruplarının her birine göre yaklaşık 2 kat fazla oranda görüldü ve fark anlamlıydı (kötü-kısmi-iyi sırasıyla; %32,6 - %15,2 - %15,7).

Yine Waldrop skalasına ek olarak bakılan anomaliler açısından, elde her hangi bir MFA varlığı en çok lityuma kötü yanıt veren grupta saptandı ve fark anlamlıydı. Ancak ele özgü MFA' lar tek tek değerlendirildiğinde, hiç biri lityum grupları arasında çalışmamızda öne çıkmadı.

Dil ve el haricindeki araştırmaya dahil ettiğimiz saç, yüz, dudak, burun, göz, kulak, oral kavitedeki diğer yapılar ve ayakta ki MFA' lar açısından, hem bölgesel olarak toplamda, hem de MFA' lar tek tek ele alındığında lityum yanıtına göre gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık.

Yapılan GWAS araştırmalarında, lityum tedavi yanıtı üzerinde etkili olduğu bulunan MEF2C ve MYO1H genlerinin farengeal arklar, mandibular ark, ventral mandibular ark, ağız, göz, ve baş gibi bölgelerde anomalilerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu

genlerin ayrıca alt yolaklarının hem lityum yanıtı üzerinde etkili olduğu hem de morfolojik değişikliklere neden olabildiği bulunmuştur.

Çalışmamızda, detaylı şekilde MFA' ları inceleyip, BPB tanılı hastalarda lityum yanıtı ile ilişkisini araştırdık. Yaptığımız literatür taramasında bu konuda halen yapılmış başka çalışmaya rastlamadık. Saptadığımız bulguların daha büyük örneklemde ve genetik araştırmaları da içeren çalışmalar ile desteklenmesi bu konuya daha fazla aydınlık kazandıracaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Compton MT, Walker EF. Physical Manifestations of Neurodevelopmental Disruption: Are Minor Physical Anomalies Part of the Syndrome of Schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2009;35(2):425-436. doi:10.1093/schbul/sbn151

2. Varga E, Hajnal A, Soós A, Hegyi P, Kovács D, Farkas N, et al. Minor Physical Anomalies in Bipolar Disorder—A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12. doi:10.3389/fpsyt.2021.598734

3. Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó R. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2001;52(3):195-201. doi:10.1016/S0920-9964(00)00182-1

4. Nyhan WL. Structural abnormalities. A systematic approach to diagnosis. *Clin Symp*. 1990;42(2):1-32.

5. O'Callaghan E, Buckley P, Madigan C, Redmond O, Stack JP, Kinsella A, et al. The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 1995;38(8):516-524. doi:10.1016/0006-3223(94)00381-C

6. Waldrop MF, Pedersen FA, Bell RQ. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Dev*. 1968;39(2):391-400.

7. Berecz H, Csábi G, Herold R, Trixler D, Fekete J, Tényi T. Minor physical anomalies and dermatoglyphic signs in affective disorders: A systematic review. *Psychiatr Hung*. 2017;32(1):108-127.

8. Aksoy-Poyraz C, Poyraz BÇ, Turan Ş, Arıkan MK. Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res*. 2011;190(1):85-90. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.023

9. Van Snellenberg JX, de Candia T. Meta-analytic Evidence for Familial Coaggregation of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):748. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.64

10. Lopez AD, Murray CCJL. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med*. 1998;4(11):1241-1243. doi:10.1038/3218

11. Collins A, Tapper WJ. Genome Variation: A Review of Web Resources. In: ; 2011:129-139. doi:10.1007/978-1-60327-416-6_10

12. Clement S, Schauman O, Graham T, Maggioni F, Evans-Lacko S, Bezborodovs N, et al. What is the impact of mental health-related stigma on help-seeking? A systematic review of

quantitative and qualitative studies. *Psychol Med*. 2015;45(1):11-27. doi:10.1017/S0033291714000129

13. UK: British Psychological Society. *The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. Leicester*.; 2018.

14. Sportiche S, Geoffroy PA, Brichant-Petitjean C, Gard S, Khan JP, Azorin JM, et al. Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2017;51(5):524-530. doi:10.1177/0004867416664794

15. Raja M. Lithium and Kidney, 60 Years Later. *Curr Drug Saf*. 2011;6(5):291-303. doi:10.2174/157488611798918737

16. S. M. Stahl. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimel Temeli ve Pratik uygulaması . In: 4th ed. ; :237-283t.

17. Hui TP, Kandola A, Shen L, Lewis G, Osborn DPJ, Geddes JR, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;140(2):94-115. doi:10.1111/acps.13062

18. Fornaro M, De Berardis D, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Cattaneo CI, et al. The identification of biomarkers predicting acute and maintenance lithium treatment response in bipolar disorder: A plea for further research attention. *Psychiatry Res*. 2018;269:658-672. doi:10.1016/j.psychres.2018.08.034

19. Amare AT, Schubert KO, Hou L, Clark SR, Papiol S, Heilbronner U, et al. Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder. *JAMA Psychiatry*. Published online November 9, 2017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3433

20. Yeloğlu ÇH. Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg*. Published online June 1, 2017:41-41. doi:10.17944/mkutfd.323344

21. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111(2-3):135-144. doi:10.1016/j.jad.2008.04.013

22. Öztürk MO UA. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Kitabı I*. 11th ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.

23. Maj M, Lopez-Ibor JJ, Akiskal HS, Sartorius N. *Bipolar Disorder*. 5th ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2002. Accessed December 11, 2022. https://books.google.fm/books?id=cSJG3sUmDP0C&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false

24. Öztürk O, Uluşahin A. Mental Health and Disorders [Ruh Sağlığı ve Bozuklukları]. *Nobel Tıp Kitabevleri*. Published online 2018:1-788. Accessed December 10, 2022. https://www.nobelkitabevi.com/ruh-sagligi-ve-bozukluklari-16.baski---2020

25. Işık E, Işık U. *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. 1st ed. rota tıp; 2013. Accessed December 10, 2022. https://www.nadirkitap.com/cocuk-ergen-eriskin-ve-yaslilarda-depresif-ve-bipolar-bozukluklar-editor-erdal-isik-umut-isik-kitap25982361.html

26. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):3-19. doi:10.1016/S0165-0327(01)00429-3

27. Işık E. *Depresyon Ve Bipolar Bozukluklar*. görsel sanatlar matbaacılık; 2003.

28. Kırlı S. *Psikiyatri ve Yaratıcılık*. Psikiyatri ve Sanat Yayınevi; 1999.

29. Mason B, Brown E, Croarkin P. Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behav Sci (Basel)*. 2016;6(3):14. doi:10.3390/bs6030014

30. Muir WJ, Thomson ML, McKeon P, Mynett-Johnson L, Whitton C, Evans KL, et al. Markers close to the dopamine D5 receptor gene (DRD5) show significant association with schizophrenia but not bipolar disorder. *Am J Med Genet*. 2001;105(2):152-158. doi:10.1002/1096-8628(2001)9999:9999<::aid-ajmg1163>3.0.co;2-2

31. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(2):77-103. doi:10.1111/PCN.12476

32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Published online May 22, 2013. doi:10.1176/APPI.BOOKS.9780890425596

33. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):785. doi:10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2009.36

34. Sadock BJ. *Sadock BJ SV. Kaplan & Sadock, Davranış Bilimleri/ Klinik Psikiyatri: Ankara: Güneş Kitapevi; 2016. s. 347-86 p. - Google'da Ara*. 11th ed. Güneş Tıp Kitapevler; 2016.

35. Ceylan ME, Oral ET. *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 4. Cilt*. 1st ed.; 2001.

36. Morselli PL, Elgie R, Cesana BM. GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disord*. 2004;6(6):487-497. doi:10.1111/J.1399-5618.2004.00160.X

37. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):217-222. doi:10.1176/APPI.AJP.161.2.217/ASSET/IMAGES/LARGE/M53F3.JPEG

38. Karamustafalıoğlu O. *Temel ve Klinik Psikiyatri*. Güneş Tıp Kitapevler; 2018.

39. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1695-1702. doi:10.1176/AJP.155.12.1695

40. Rybakowski J. Etiopathogenesis of bipolar affective disorder – the state of the art for 2021. *Psychiatr Pol*. 2021;55(3):481-496. doi:10.12740/PP/132961

41. Oral ET. Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatr Derg*. Published online January 1, 2009. Accessed December 11, 2022. https://www.academia.edu/2199226/Bipolar_Bozuklukla_İlgili_Genetik_Araştırmalar_Bir_Gözden_Geçirme

42. Mendlewicz J. Genetic linkage in bipolar illness. *Am J Psychiatry*. 1985;142(4):520a - 520. doi:10.1176/ajp.142.4.520a

43. Luykx JJ, Boks MPM, Terwindt APR, Bakker S, Kahn RS, Ophoff RA. The involvement of GSK3 beta in bipolar disorder: Integrating evidence from multiple types of genetic studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(6):357-368. doi:10.1016/J.EURONEURO.2010.02.008

44. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2020;25(3):544-559. doi:10.1038/S41380-019-0634-7

45. Young AH, Juruena MF. The Neurobiology of Bipolar Disorder 1 Introduction 2 Neurotransmitters 2.1 Serotoninergic System 2.2 Dopaminergic System 2.3 Norepinephrinergic System 2.4 GABAergic System 2.5 Glutamatergic System 3 Intracellular Signalling 4 Adenylate Cyclase Signalling Pathway 5 Neurotrophins and Neurogenesis 6 Neuroendocrine 7 Conclusion References. doi:10.1007/7854_2020_179

46. Brady RO, McCarthy JM, Prescot AP, Jensen JE, Cooper AJ, Cohen BM, et al. Brain gamma-aminobutyric acid (GABA) abnormalities in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(4):434-439. doi:10.1111/bdi.12074

47. Anand A, Verhoeff P, Seneca N, Zoghbi SS, Seibyl JP, Charney DS, et al. Brain SPECT Imaging of Amphetamine-Induced Dopamine Release in Euthymic Bipolar Disorder Patients. *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1108-1114. doi:10.1176/appi.ajp.157.7.1108

48. Turhan N. *Bipolar Bozukluk: Kesitsel BİR Değerlendirme*. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=m-ZfmuLGtXap0Rq5OzXfOQ&no=AFvidear19p9mOZUOO_S9Q

49. Gilman SE, Dupuy JM, Perlis RH. Risks for the Transition From Major Depressive Disorder to Bipolar Disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(06):829-836. doi:10.4088/JCP.11m06912

50. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM. The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(8):1043-1075. doi:10.1016/j.cpr.2005.06.006

51. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-645. doi:10.1176/APPI.AJP.160.4.636/ASSET/IMAGES/LARGE/L58F2.JPEG

52. Diewert VM, Lozanoff S, Choy V. Computer reconstructions of human embryonic craniofacial morphology showing changes in relations between the face and brain during primary palate formation. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1993;13(3):193-201. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8227291

53. Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó R. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2001;52(3):195-201. doi:10.1016/S0920-9964(00)00182-1

54. Goldfarb, W. and B. A. Physical Stigmata in SchizophrenicChildren. *Henry Ittleson Cent forChild Res Brooklyn, NY*. 1967;Unpublishe.

55. Halverson CF, Waldrop MF. Maternal Behavior toward Own and Other Preschool Children: The Problem of "Ownness." *Child Dev*. 1970;41(3):839. doi:10.2307/1127229

56. Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó G, Méhes K. Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: Beyond the waldrop scale. *Am J Psychiatry*. 1997;154(5):691-693. doi:10.1176/AJP.154.5.691

57. O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A, Waddington JL. Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991;148(4):479-483. doi:10.1176/AJP.148.4.479

58. Cardno AG, Rijsdijk F V., Sham PC, Murray RM, McGuffin P. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):539-545. doi:10.1176/APPI.AJP.159.4.539

59. Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and Familial Risk Factors for Bipolar Affective Disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1209-1215. doi:10.1001/ARCHPSYC.60.12.1209

60. Akabaliev VH, Sivkov ST, Mantarkov MY. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord*. 2014;16(6):633-641. doi:10.1111/bdi.12211

61. Tényi T, Trixler M, Csábi G. Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *undefined*. 2009;112(1-3):11-18. doi:10.1016/J.JAD.2008.04.025

62. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33(5):349-352. doi:10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x

63. Hartigan GP. The Use Of Lithium Salts In Affective Disorders. *Br J Psychiatry*. 1963;109:810-814. doi:10.1192/bjp.109.463.810

64. Schou M. Lithium treatment at 52. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):21-32. doi:10.1016/S0165-0327(01)00380-9

65. Ünal A, Çöpoğlu ÜS, Bülbül F, Vırıt O, Savaş HA. Lityumun kırk yıldır sorunsuz kullanımı: Olgu sunumu. *J Mood Disord*. 2013;3(2):70-73. doi:10.5455/JMOOD.20130301045900

66. Zengin Eroğlu M, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi. *PSİKİYATRİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR*. 2010;2(2):206--236. Accessed February 22, 2010. https://dergipark.org.tr/tr/pub/pgy/issue/11162/133444

67. Kora K, Cankorur VŞ, Yumru M, Ceylan D. *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu*. TPD Yayıncılık; 2022. https://tpdyayin.psikiyatri.org.tr/BookShopData/iki-uclu-bozukluk-sagaltim-kitabi-03112022.pdf

68. Yüncü Z, Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Bipolar bozuklukta mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisi. *Türk Psikiyatr Derg*. 2005;16(3):164-169. Accessed December 11, 2022. http://search/yayin/detay/47478

69. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):27-35. doi:10.1159/000314307

70. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014;205(3):214-220. doi:10.1192/bjp.bp.113.142802

71. Hui TP, Kandola A, Shen L, Lewis G, Osborn DPJ, Geddes JR, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;140(2):94-115. doi:10.1111/acps.13062

72. Duffy A, Alda M, Kutcher S, Cavazzoni P, Robertson C, Grof E, et al. A Prospective Study of the Offspring of Bipolar Parents Responsive and Nonresponsive to Lithium Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(12):1171-1178. doi:10.4088/JCP.v63n1213

73. Garnham J, Munro A, Slaney C, MacDougall M, Passmore M, Duffy A, et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: Results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):185-190. doi:10.1016/j.jad.2007.03.003

74. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):942-947. doi:10.4088/JCP.V63N1013

75. Manchia M, Adli M, Akula N, Ardau R, Aubry JM, Backlund L, et al. Assessment of Response to Lithium 1. Manchia M, Adli M, Akula N, Ardau R, Aubry JM, Backlund L, et al. Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. PLoS One. 2013;8(6):e65. *PLoS One*. 2013;8(6):e65636. doi:10.1371/journal.pone.0065636

76. Malhi GS, Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs*. 2016;10(30):931-949. doi:10.1007/S40263-016-0380-1

77. Hamilton M. A Rating ScaleFor Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56

78. Akdemir A, Örsel DS, İşcan N, Özbay H, Dağ İ, Türkçapar MH. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği- güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg*. 1996;4(4):251-259. http://search/yayin/detay/41533

79. Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E. and Meyer DA. Symptom overlap between schizophrenia and bipolar mood disorder: Diagnostic issues. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-435. doi:10.1192/bjp. 133.5.429

80. Dr. Figen KARADAĞ, Dr. E. Timuçin ORAL, Dr. Füsun Aran YALÇIN DEE. [Reliability and validity of Turkish translation of Young Mania Rating Scale]. *Turk Psikiyatr Derg*. 2002;13(2):107-114.

81. Cascino G, D'Agostino G, Monteleone AM, Marciello F, Caivano V, Monteleone P, et al. Childhood maltreatment and clinical response to mood stabilizers in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2021;36(4). doi:10.1002/hup.2783

82. National Human Genome Research Institute (NHGRI). Published online 2022. https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-human-genome-research-institute-nhgri

83. Elements of Morphology: Human Malformation Terminology. Published online 2022. https://elementsofmorphology.nih.gov/

84. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: Standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(1):6-28. doi:10.1002/ajmg.a.32612

85. Hall BD, Graham JM, Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: Standard terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(1):29-39. doi:10.1002/ajmg.a.32597

86. Carey JC, Cohen MM, Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of

morphology: Standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(1):77-92. doi:10.1002/ajmg.a.32602

87. Hunter A, Frias JL, Gillessen-Kaesbach G, Hughes H, Jones KL, Wilson L. Elements of morphology: Standard terminology for the ear. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(1):40-60. doi:10.1002/ajmg.a.32599

88. Biesecker LG, Aase JM, Clericuzio C, Gurrieri F, Temple IK, Toriello H. Elements of morphology: Standard terminology for the hands and feet. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(1):93-127. doi:10.1002/ajmg.a.32596

89. Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall JG, Méhes K, Patton M, Stevenson RE. Elements of morphology: Standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(1):61-76. doi:10.1002/ajmg.a.32600

90. Waldrop MF, Bell RQ, McLaughlin B, Halverson CF. Newborn Minor Physical Anomalies Predict Short Attention Span, Peer Aggression, and Impulsivity at Age 3. *Science (80-)*. 1978;199(4328):563-565. doi:10.1126/science.622559

91. Waldrop MF, Goering JD. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry*. 1971;41(4):602-607. doi:10.1111/j.1939-0025.1971.tb03219.x

92. Merlob P. Mild Errors of Morphogenesis: One of the Most Controversial Subjects in Dysmorphology. In: *Issues and Reviews in Teratology*. Springer US; 1994:57-102. doi:10.1007/978-1-4615-2512-7_3

93. Yoshitsugu K, Yamada K, Toyota T, Aoki-Suzuki M, Minabe Y, Nakamura K, et al. A novel scale including strabismus and 'cuspidal ear' for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Res*. 2006;145(2-3):249-258. doi:10.1016/j.psychres.2005.10.013

94. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(2):77-103. doi:10.1111/pcn.12476

95. İnce B, Altinoz MA, Ayran AC, Cansız A, Altinbaş K, Guloksuz S, et al. Minor Physical Anomalies in Bipolar Disorder. *Compr Psychiatry*. 2020;103:152206. doi:10.1016/j.comppsych.2020.152206

96. Kadri Gültekin B, Kesebir S, Tamam Özet L. Türkiye'de Bipolar Bozukluk. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar*. 2014;6(2):199-209. doi:10.5455/CAP.20130920014550

97. Akkaya C, Altin M, Kora K, Karamustafalioğlu N, Yaşan A, Tomruk N, et al. Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *http://dx.doi.org/105455/bcp20111222061433*. 2016;22(1):31-42. doi:10.5455/BCP.20111222061433

98. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson GA, Naylor MW, Janicak PG. A one-year open-label trial of risperidone augmentation in lithium nonresponder youth with preschool-onset bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(3):336-350. doi:10.1089/CAP.2006.16.336

99. Doğanay S, Sözmen K, Kalaça S, Ünal B. Türkiye'de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor? *Türkiye Halk Sağlığı Derg*. 2012;10(2).

100. Karababa İF, Çiçek E, Çiçek İE, Kayhan F, Aşkın R. Bipolar–I Bozukluğu Olan Hastalarda Klinik. Accessed December 11, 2022. https://studylibtr.com/doc/1119795/bipolar–i-bozukluğu-olan-hastalarda-klinik

101. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky A V. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7(4):326-337. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00229.x

102. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions – III. *J Psychiatr Res*. 2017;84:310-317. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.10.003

103. Krishnan KRR. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(1):1-8. doi:10.1097/01.psy.0000151489.36347.18

104. Taloyan M, Alinaghizadeh H, Wettermark B, Jan Hasselström JH, Bertilson BC. Physical-mental multimorbidity in a large primary health care population in Stockholm County, Sweden. *Asian J Psychiatr*. 2023;79:103354. doi:10.1016/j.ajp.2022.103354

105. Fagiolini A. Medical Monitoring in Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(6):e16. doi:10.4088/JCP.0608e16

106. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e63. doi:10.1017/S2045796019000593

107. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry*. 2001;178(S41):s184-s190. doi:10.1192/BJP.178.41.S184

108. Fredskild MU, Stanislaus S, Coello K, Melbye SA, Kjærstad HL, Sletved KSO, et al. Impact of modification to DSM-5 criterion A for hypomania/mania in newly diagnosed bipolar patients: findings from the prospective BIO study. *Int J Bipolar Disord*. 2021;9(1):14. doi:10.1186/s40345-020-00219-9

109. Moreira J, Courtin C, Geoffroy PA, Curis E, Bellivier F, Marie-Claire C. Lithium response in bipolar disorder: No difference in GADL1 gene expression between cell lines from excellent-responders and non-responders. *Psychiatry Res*. 2017;251:217-220. doi:10.1016/j.psychres.2017.02.022

110. Faedda GL, Marangoni C, Serra G, Salvatore P, Sani G, Vázquez GH, et al. Precursors of Bipolar Disorders. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(05):614-624. doi:10.4088/JCP.13r08900

111. Sportiche S, Geoffroy PA, Brichant-Petitjean C, Gard S, Khan JP, Azorin JM, et al. Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2017;51(5):524-530. doi:10.1177/0004867416664794

112. Chen CH, Lee CS, Lee MTM, Ouyang WC, Chen CC, Chong MY, et al. Variant GADL1 and Response to Lithium Therapy in Bipolar I Disorder. *N Engl J Med*. 2014;370(2):119-128. doi:10.1056/NEJMoa1212444

113. Pisanu C, Meloni A, Severino G, Squassina A. Genetic and Epigenetic Markers of Lithium Response. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1-23. doi:10.3390/ijms23031555

114. Scott J, Etain B, Manchia M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Schulze T, et al. An examination of the quality and performance of the Alda scale for classifying lithium response phenotypes. *Bipolar Disord*. 2020;22(3):255-265. doi:10.1111/bdi.12829

115. Baldessarini RJ, Tondo L. Does Lithium Treatment Still Work? *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(2):187. doi:10.1001/archpsyc.57.2.187

116. Kleindienst N, Engel RR, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):404-417. doi:10.1111/J.1399-5618.2005.00244.X

117. Crapanzano C, Casolaro I, Amendola C, Damiani S. Lithium and Valproate in Bipolar Disorder: From International Evidence-based Guidelines to Clinical Predictors. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022;20(3):403-414. doi:10.9758/cpn.2022.20.3.403

118. Thomson D, Berk M, Dodd S, Rapado-Castro M, Quirk SE, Ellegaard PK, et al. Tobacco use in bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):1-11. doi:10.9758/cpn.2015.13.1.1

119. Silva LF de AL e, Loureiro JC, Franco SCR, Santos M de L, Secolin R, Lopes-Cendes I, et al. Assessing treatment response to prophylactic lithium use in patients with bipolar disorder. *J Bras Psiquiatr*. 2016;65(1):9-16. doi:10.1590/0047-2085000000097

120. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):404-417. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00244.x

121. Grillault Laroche D, Etain B, Severus E, Scott J, Bellivier F. Socio-demographic and clinical predictors of outcome to long-term treatment with lithium in bipolar disorders: a systematic review of the contemporary literature and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Int J Bipolar Disord*. 2020;8(1):40. doi:10.1186/s40345-020-00203-3

122. Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry*. 1992;149(12):1727-1729. doi:10.1176/ajp.149.12.1727

123. Berghöfer A, Alda M, Adli M, Baethge C, Bauer M, Bschor T, et al. Long-Term Effectiveness of Lithium in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(12):1860-1868. doi:10.4088/JCP.v69n1203

124. Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Henry C, Gard S, et al. Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(4):319-327. doi:10.1111/acps.12684

125. Kemp DE, Gao K, Chan PK, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord*. 2010;12(4):404-413. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00823.x

126. Calkin C V., Ruzickova M, Uher R, Hajek T, Slaney CM, Garnham JS, et al. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2015;206(1):52-57. doi:10.1192/bjp.bp.114.152850

127. Sreeraj VS, Puzhakkal JC, Holla B, Nadella RK, Sheth S, Balachander S, et al. Cross-diagnostic evaluation of minor physical anomalies in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 2021;142:54-62. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.07.028

128. Zafar S, Kumar R, Sousa A De. A Study On The Prevalence Of Minor Physical Anomalies In Schizophrenia And Bipolar Disorder And Their First Degree Relatives: A Comparative Study. *Indian J Ment Heal*. 2017;4(3):252. doi:10.30877/ijmh.4.3.2017.252-262

129. Waddington JL, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry*. 1999;46(1):31-39. doi:10.1016/S0006-3223(99)00055-4

130. Moore KL. *The Developing Human - Clinically Oriented Embryology*. Vol 11.; 2019. Accessed January 8, 2023. https://www.nobelkitabevi.com.tr/histology/15421-the-developing-human-clinically-oriented-embryology-11th-edition-9780323611558.html

131. Berecz H, Csábi G, Jeges S, Herold R, Simon M, Halmai T, et al. Minor physical anomalies in

bipolar I and bipolar II disorders – Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Res*. 2017;249:120-124. doi:10.1016/j.psychres.2017.01.014

132. Dimambro B, Lloyd T, Dazzan P, Dean K, Fearon P, Doody GA, et al. 2 – The association between minor physical anomalies and IQ in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2008;98:33. doi:10.1016/j.schres.2007.12.069

133. Pandey A, Khan H, Rathore DMS. A study to assess the magnitude of various minor physical anomalies in bipolar disorders and to compare them between bipolar disorder patients and their first degree relatives. *Int J Adv Med*. 2019;6(6):1826. doi:10.18203/2349-3933.ijam20195235

134. Alexander RC, Mukherjee S, Richter J, Kaufmann CA. Minor Physical Anomalies in Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(11):639-644. doi:10.1097/00005053-199411000-00007

135. Kumar, B. S., Anil, G., Jayarajan, J., & Skaria A. Prevalence of fissured tongue occurring alone and in association with syndromes—a cross sectional study. *Kerala Dent J*. 2011;34(1):26-28.

136. Moore KL PT. *The Developing Human?: Clinically Oriented Embryology. The Pharyngeal Apparatus. Saunders*.; 2003.

137. W. ST. *Langman's Medical Embriology*. Ninth Edit. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, United States,; 2004.

138. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Phenotype?g=ENSG00000081189;ph=15330;r=5:88717117-88904257. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Phenotype?g=ENSG00000081189;ph=15330;r=5:88717117-88904257

139. Morcihon-Delvallez DN. 5q14.3 microdeletion syndrome. Published online 2023. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=228384

140. Ota C, Baarsma HA, Wagner DE, Hilgendorff A, Königshoff M. Linking bronchopulmonary dysplasia to adult chronic lung diseases: role of WNT signaling. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):34. doi:10.1186/s40348-016-0062-6

141. Sedgwick A, D'Souza-Schorey C. Wnt Signaling in Cell Motility and Invasion: Drawing Parallels between Development and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2016;8(9):80. doi:10.3390/cancers8090080

142. Mulligan KA, Cheyette BNR. Wnt Signaling in Vertebrate Neural Development and Function. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012;7(4):774-787. doi:10.1007/s11481-012-9404-x

143. Valvezan AJ, Klein PS. GSK-3 and Wnt Signaling in Neurogenesis and Bipolar Disorder. *Front*

Mol Neurosci. 2012;5. doi:10.3389/fnmol.2012.00001

144. Meffre D, Grenier J, Bernard S, Courtin F, Dudev T, Shackleford G, et al. Wnt and lithium: a common destiny in the therapy of nervous system pathologies? *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(7):1123-1148. doi:10.1007/s00018-013-1378-1

145. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000174527;ph=70697;r=12:109446062-109447062;v=rs7959663;vdb=variation;vf=730834587. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000174527;ph=70697;r=12:109446062-109447062;v=rs7959663;vdb=variation;vf=730834587

146. Praharaj SK, Sarkar S, Sinha VK. External ear abnormalities in existing scales for minor physical anomalies: Are they enough? *Psychiatry Res*. 2012;198(2):324-326. doi:10.1016/j.psychres.2011.12.005