



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

BİPOLAR BOZUKLUĞUN FARKLI DÖNEMLERİNDE SERUM
NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR, SERUM OLİGOKLONAL BAND VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE
İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Aİşe TANGİLNTİZ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR
İSTANBUL
EYLÜL 2021



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

**BİPOLAR BOZUKLUĞUN FARKLI DÖNEMLERİNDE SERUM
NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR, SERUM OLİGOKLONAL BAND VE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Aişe TANGILNTIZ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR
İSTANBUL
EYLÜL 2021

Bu tez, Bezmialem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 11.2019/7 kodlu proje ile desteklenmiştir.



Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi Aişe TANGILNİTİZ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Bipolar bozukluğun farklı dönemlerinde serum nörofilament hafif zincir, serum oligoklonal band ve inflamatuvar belirteç düzeylerinin bilişsel işlevlerle ilişkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmet KIRPINAR
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri: Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK
İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi
Psikoloji Bölümü

Doç. Dr. Onur YILMAZ
Doğuş Üniversitesi
Psikoloji Bölümü

Teslim Tarihi : 27 Ağustos 2021

Savunma Tarihi : 15 Eylül 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Aişe TANGILNTIZ

İmza

..../..../.....

ÖNSÖZ

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca öğrenme ve öğretmeye duyduğu tutkuyu büyük bir hayranlıkla izlediğim, asistanı olmayı bir şans ve onur olarak gördüğüm, hastalara yaklaşımından çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a,

Eğitim bilincine saygı duyduğum, akademik çalışmalara özendirici, destekleyici yaklaşımı ile birlikte çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim sevgili hocam Prof. Dr. Erdem DEVECİ'ye,

Eğitimimde destek ve emeklerini esirgemeyen, eğitim hayatım boyunca tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, bilgisini paylaşma hevesini örnek aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e,

Asistanlık hayatım boyunca örnek aldığım, bir abla sıcaklığıyla her anlamda yanımda olan, bilimsel ve akademik anlamda ilk çalışmalarımı yaptığım, bu çalışmanın ortaya çıkmasında değerli katkıları bulunan, tez süreci boyunca benden desteğini esirgemeyen, her anlamda destek veren Uzm. Dr. Ebru ŞAHAN'a,

Eğitim hayatım boyunca psikoterapiler konusunda ufkumu geliştiren, abi sıcaklığıyla asistanlık dönemi boyunca her anlamda desteğini hissettiğim, her zaman yanımda olduğunu bildiğim Doç. Dr. Onur YILMAZ'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Gülsen Babacan YILDIZ ve Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU'na,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında değerli katkıları bulunan, akademik ve bilimsel yönünün yanısıra, güleryüzü ve samimi kişiliği ile örnek olan Doç. Dr. Eray Metin GÜLER'e,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum günden itibaren uzmanlık eğitimim konusunda verdikleri destekleri için Öğr. Gör. Dr. Fatma AKYÜZ KARACAN, Öğr. Gör. Dr. Özge KILIÇ, Uzm. Dr. Havva AFŞAROĞLU ve Uzm. Dr. Gonca DOKUZ'a,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık eğitimim boyunca her anlamda desteklerini her zaman hissettiğim Uzm. Dr. Aynur NABİ ve Uzm. Dr. Nigar ALİYEVA'ya,

Birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, tıbbi sekreterlerine ve güvenlik görevlilerimize,

Hayatım boyunca olduğu gibi tüm eğitim sürecim ve zorlu tez döneminde de yanımda olan, hayatımda olduğu için varlığına şükrettiğim sevgili eşim Dr. Burak TANYILDIZ'a, canım annem, babam ve biricik kızım Defneme

Teşekkür ederim.

Eylül 2021

Dr. Aİşe TANGİLNTİZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vi
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Bipolar Bozukluk.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.4.1.Biyokimyasal etkenler	7
2.1.4.2 Nöroendokrin sistem.....	8
2.1.4.3. Beyin görüntüleme çalışmaları.....	9
2.1.4.4. Genetik etkenler.....	10
2.1.4.5. Çevresel etkenler.....	10
2.1.5. Tanı ölçütleri ve sınıflama	11
2.1.6. Klinik seyir.....	17
2.1.7. Tedavi.....	18
2.2.Bipolar Bozukluk ve İnflamasyon	18
2.3.Bipolar Bozukluk ve Multiple skleroz (MS).....	22
2.4.Nörofilament hafif zincir.....	23

2.5. Oligoklonal band	24
2.6. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel işlevler	24
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	28
3.1. Katılımcılar.....	28
3.1.1. Olguların seçim ölçütleri.....	28
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	29
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu.....	29
3.2.2. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği.....	29
3.2.3. Young mani derecelendirme ölçeği.....	30
3.2.4. Wisconsin kart eşleme testi	30
3.2.5. Stroop testi.....	31
3.2.6. Nöroinflamasyon parametrelerinin belirlenmesi.....	33
3.2.8. Örneklerin incelenmesi.....	33
3.3. İstatistiksel Analizler.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Sosyodemografik Veriler.....	35
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri.....	36
4.3. Biyokimyasal Parametreler.....	38
4.4. Gruplar arasında Stroop testi karşılaştırması.....	41
4.5. Hastaların klinik özelliklerine göre Stroop testi karşılaştırması.....	42
4.6. Grupların WKET karşılaştırması.....	43
4.7. Grupların klinik özelliklerine göre WKET karşılaştırması.....	44
4.8. Biyokimyasal değerlerin Stroop testi ile ilişkisi.....	46
4.9. Biyokimyasal verilerin WKET ile ilişkisi.....	47
4.10. İlaçların Stroop testi üzerine etkisi.....	48
4.11.İlaçların WKET üzerine etkisi.....	49
5. TARTIŞMA.....	50
5.1. Nörodejenerasyon ve nöroinflamasyon Belirteçler.....	50
5.2. Nörobilişsel işlevler.....	53

5.3. İlaçların Bilişsel işlevler üzerine etkisi.....	58
6. SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR.....	62
EKLER.....	77
ÖZGEÇMİŞ.....	87



KISALTMALAR

BB: Bipolar Bozukluk

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

IL: İnterlökin

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

IFN α : Interferon alfa

NfL: Nörofilament hafif zincir

OKB: Oligoklonal band

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

SSS: Santral sinir sistemi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

HPA: Hipotalamus-pitüiter-adrenal

HPT: Hipotalamus-pitüiter-tiroid

DLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks

MS: Multiple skleroz

BBB: Blood brain barrier

APA: American Psychiatric Association

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

WKET: Wisconsin kart eşleme testi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri.....	35
Tablo 2. Hastaların Klinik Özellikleri.....	37
Tablo 3. Grupların IL-1 β , IL-6, TNF- α , OKB, NfL Düzeyleri.....	38
Tablo 4. Gruplar arasında Stroop testi karşılaştırması.....	42
Tablo 5. Hastaların klinik özelliklerine göre Stroop testi karşılaştırması.....	43
Tablo 6. Grupların Wisconsin kart eşleme testi karşılaştırması.....	44
Tablo 7. Grupların klinik özelliklerine göre Wisconsin kart eşleme testi karşılaştırması.....	45
Tablo 8. Biyokimyasal verilerin Stroop testi ile ilişkisi.....	46
Tablo 9. Biyokimyasal verilerin Wisconsin kart eşleme testi ile ilişkisi.....	47
Tablo 10. İlaçların Stroop testi üzerine etkisi.....	48
Tablo 11. İlaçların Wisconsin kart eşleme testi üzerine etkisi.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Grupların IL-1 β seviyeleri.....	39
Şekil 2. Grupların IL-6 seviyeleri.....	39
Şekil 3. Grupların TNF- α seviyeleri.....	40
Şekil 4. Grupların NfL seviyeleri.....	40
Şekil 5. Grupların OKB seviyeleri.....	41

BİPOLAR BOZUKLUĞUN FARKLI DÖNEMLERİNDE SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR, SERUM OLİGOKLONAL BAND VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Giriş: Çalışmamızda bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif parametrelerin (nörofilament hafif zincir (NfL), serum oligoklonal band (OKB), hücre içi sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6)) hastalığın farklı dönemlerindeki düzeylerinin ve bu nörobiyolojik parametreler ile yürütücü işlevler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız prospektif eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Ekim 2019- Ocak 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-5 kriterlerine göre Bipolar Bozukluk tanısı konulmuş 46 hasta (16 depresyon, 15 hipomani, 15 remisyon) ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 76 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmadaki tüm katılımcılara Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçekleri (HDDÖ) uygulanmıştır. Hastalarla klinik görüşme yapılmış, ölçekler ve nörobilişsel testler uygulanmış ve sonrasında nöroinflamasyonla ilişkili parametreleri (NfL, OKB, hücre içi sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6)) ölçmek için kan alınmıştır. Yürütücü işlevler Wisconsin kart eşleme testi (WKET) ve Stroop testleri ile incelenmiş, nörobiyolojik parametrelerin hastalık dönemleri ve yürütücü işlevler ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar belirteçlerin ve NfL, OKB düzeylerinin bipolar bozukluk hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < .001$). IL-1 β , IL-6, TNF- α , NfL ve OKB düzeylerinde bipolar bozukluğun farklı dönemlerindeki alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). BB grupları kontrollerle karşılaştırıldığında, stroop testi tüm alt kategorilerinde toplam tamamlama sürelerinde istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek düzeyde uzama mevcuttu. Yaş artışı ile stroop 2, stroop 3 ve stroop 4 tamamlama sürelerinin uzamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olması (sırasıyla; $p = .029$, $p = .045$, $p = .011$) ve hastalığın başlangıç yaşı arttıkça stroop 2 ve stroop 5 tamamlanma sürelerinin uzaması dışında ($p = .039$, $p = .042$) hastalık süresi, hastalık süresince geçirilen atak sayısı ile stroop testi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. WKET toplam doğru sayısı değerlendirildiğinde hem depresyondaki hem remisyondaki hastaların, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha kötü performans gösterdikleri belirlendi ($p = .012$,

$p=.015$). WKET tamamlanan kategori sayısında depresyondaki hastaların kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha kötü performans gösterdikleri saptandı ($p=.001$). Geçirilen depresif atak sayısı arttıkça hastaların yineleyici tepki düzeyinde artış olduğu tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=.061$). IL-6 düzeyi azaldıkça stroop 1, stroop 2 ve stroop 5 tamamlanma sürelerinde bozulma olduğu belirlendi ($p<0.05$). IL-1 β , TNF- α , NfL ve OKB düzeyleri ile stroop testi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. IL-1 β düzeyi ile WKET 1. kategoriye tamamlama arasında negatif korelasyon mevcuttu. Diğer biyokimyasal parametreler ve WKET alt kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yalnızca lityum, yalnızca valproik asit veya yalnızca antipsikotik kullanan hastalar arasında stroop testinde ve WKET toplam yanlış sayısı dışında tüm alt kategorilerde istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek düzeyde farklılık saptandı ($p<0.05$). İkili karşılaştırmalarda, yalnızca antipsikotik kullanan hastalarda stroop 1 toplam süresi ve stroop 3 toplam süresinin uzadığı; antipsikotik ve valproik asit kullanan hastalarda WKET tamamlanan kategori sayısında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek düzeyde daha az olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgular, bipolar bozukluk tanılı hastalarda hücre içi sitokin, NfL ve OKB düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca bipolar bozukluk tanılı hastaların yürütücü işlevlerinde kontrol grubuna göre bozulma olduğu, IL6 ve IL-1 β düzeylerinin bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu belirlendi. Buradan yola çıkarak, ölçülen bu biyokimyasal parametrelerin düzeyi bipolar bozukluk tanısı alan hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmemiz konusunda yardımcı olabilir. Bu konuda daha geniş örneklemelerde, ileri çalışmaların yapılması gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, nöroinflamasyon, nörodejenerasyon, yürütücü işlevler

RELATIONSHIP OF SERUM NEUROFILAMENT LIGHT CHAIN, SERUM OLIGOCLONAL BAND AND INFLAMMATORY MARKER LEVELS WITH COGNITIVE FUNCTIONS IN DIFFERENT PERIODS OF BIPOLAR DISORDER

SUMMARY

Introduction: In our study, we aimed to investigate the levels of neuroinflammatory and neurodegenerative parameters (neurofilament light chain (NfL), serum oligoclonal band (OCB), intracellular cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6)) change in different stages of the disease in patients diagnosed with bipolar disorder and to evaluate the relationship between these neurobiological parameters and executive functions.

Method: Our study was planned as a prospective paired case-control study. A total of 76 participants, 46 of whom were diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5 criteria (16 in depression, 15 in hypomania, 15 in remission period) and admitted to the Psychiatry Outpatient Clinic of Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital between October 2019 and January 2021 and 30 healthy controls were included. Young Mania Rating Scale (YMRS) and Hamilton Depression Rating Scales (HDRS) were administered to all participants in the study. The clinical interviews, scales and neurocognitive tests were applied, and then blood was drawn to measure neuroinflammation-related parameters (NfL, OCB, intracellular cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Executive functions were examined via the Wisconsin card sorting test (WCST) and Stroop tests, and the relationship between these neurobiological parameters in different disease periods and executive functions were evaluated.

Results: In our study, proinflammatory markers such as IL-1 β , IL-6, TNF- α and NfL, OCB levels were found to be significantly higher in patients with bipolar disorder than in the control group ($p < .001$). No statistically significant difference was found in IL-1 β , IL-6, TNF- α , NfL and OCB levels between patients in depression, hypomania and remission phase of bipolar disorder ($p > 0.05$). In all these groups, there was a statistically significant prolongation of the total completion times in all sub-categories of the Stroop test with respect to healthy controls. The prolongation of stroop 2, stroop 3 and stroop 4 completion times correlated with increasing age (*respectively*; $p = .029$, $p = .045$, $p = .011$). It was determined that as the age of onset of the disease increased, the completion times of stroop 2 and stroop 5 lengthened. Apart from these findings, no statistically significant relationship was found between the duration of the disease, the number of mood episodes during the disease and the stroop test scores. When the WCMT total correct numbers analysed, it was determined that the patients in depression and the patients in remission performed significantly worse than the control group ($p = .012$, $p = .015$). Patients in depression period performed significantly worse than the control group in the number of completed categories of WCST ($p = .001$). When the number of depressive episodes increased, the patient's repetitive response level increased, but this was not statistically significant ($p = .061$). As IL-6 level decreased, it was determined that stroop 1, stroop 2 and stroop 5 completion times were impaired ($p < 0.05$). No statistically significant relationship was observed between IL-1 β , TNF- α , NfL and OCB levels and the stroop test scores. There was a negative correlation between IL-1 β level and the completed first category on WCST. No statistically significant relationship was found between other biochemical parameters

and WCST subcategories. A statistically significant difference was found in all subcategories, except for the stroop test and the total number of WCST errors in patients using only lithium, only valproic acid, and only antipsychotics ($p < 0.05$). In post-hoc comparisons, a statistically significant prolongation was found in the total duration of stroop 1 and total time of stroop 3 in patients using only antipsychotics, and in the number of completed categories of WCST in patients using antipsychotics and valproic acid, compared to the control group.

Conclusion: These findings from our study show that intracellular cytokines, NfL and OCB levels are higher in patients with bipolar disorder than in healthy controls. In addition, it was determined that patients with bipolar disorder have impaired executive functions compared to the healthy controls. IL-6 and IL-1 β levels were associated with deterioration in cognitive functions. From this point of view, the level of these biochemical parameters can help us to evaluate the cognitive functions of patients diagnosed with bipolar disorder. We think that further studies are needed in larger samples on this subject.

Keywords: Bipolar disorder, neuroinflammation, neurodegeneration, cognitive functions

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BB) tekrarlayan, depresif, manik/hipomanik ya da karma dönemlerle giden; dönemler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurumuna dönebildiği; kronik seyreden bir duygudurum bozukluğudur. Bipolar bozukluk, toplumda ortalama %1 oranında yaygınlıkta, kadın ve erkekte eşit olarak görülmektedir. Bipolar bozukluk I için ortalama başlangıç yaşı 18; bipolar bozukluk II için ise başlangıç yaşının daha ileri olduğu, 20 yaş civarı başladığı bildirilmiştir [1][2].

Bipolar Bozukluk I tanısı için tek manik dönem yeterli iken, hastalar çoğu zaman hayatlarının büyük bir bölümünde majör depresif ve/veya hipomanik dönemler yaşarlar. Bipolar Bozukluk Tip II; manik dönemlerin olmaması, en az bir hipomanik ve en az bir depresif dönem olması ile karakterizedir.

Bipolar bozukluğun etiyolojisi halen tam olarak netleşmemiştir. Genetik etkenler, nörotransmitter düzeyleri, iyon sistemleri gibi biyokimyasal etkenler, organik hastalıklar ve kullanılan ilaç tedavileri, immünolojik etkenler, psikososyal faktörler gibi etkenler rol oynamaktadır.

Nöroprogresyon ve nörodejenerasyon kavramları hastalığın etiyolojisinde ön plana çıkmaktadır. Nöron hücresi normal gelişimini tamamlayabilir veya gelişmemiş bir nöron olarak kalabilir. Nörodejenerasyonda ise normal gelişim gösteren bir nöron dejeneratif bir durum sonrası gelişmemiş bir nörona dönüşebilir[3]. Bipolar bozukluktaki nöroprogresyonun altında yatan süreçlere ilişkin görüşler; genetik ve epigenetik değişiklikleri, beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri, nöronal devre hasarını, bozulmuş sirkadiyen ritimleri, immün ve endokrin sistemlerde meydana gelen değişiklikleri, nöronal plastisitede bozulmayı, apoptoz artışını, sinaptik transmisyon ve sinyal iletimi bozuklukları, nörotoksik mekanizmaların aktivasyonu ve nörogenezdeki değişiklikleri içerir[4]. Bipolar bozuklukta nöroprogresyonun altında yatan yollar dopaminerjik sistem, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, kalsiyum sinyal yollarındaki düzensizlikler, nöroinflamasyon, otoimmün süreçler, triptofan ve metabolitleri, hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen

düzensizliklerini içerir[5]:[6]:[7].Yapısal beyin anormallikleri nörogörüntüleme yöntemleriyle, birçok duyarlılık genindeki polimorfizmler genetik çalışmalarla ve inflamasyon ise periferde nörokimyasal belirteçler ile çalışılmıştır [8]:[9].

Bipolar bozukluğun nörodejeneratif bir bozukluk olup olmadığı konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Hem akut ataklar sırasında hem de remisyon dönemlerinde görülebilecek yapısal beyin anormallikleri, bipolar bozukluk için nörobiyolojik belirteçler olarak düşünülmektedir[10]. Son yıllarda özellikle nörogörüntüleme çalışmalarında, artan miktarda nörodejenerasyonu destekleyen kanıtlar bulunmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, lateral ventrikül genişlemesini, lityum kullananlarda ise beyinde gri maddenin artışı gibi yapısal beyin değişikliklerini ortaya koymaktadır[11]. Bu yapısal beyin değişiklikleri bipolar bozuklukta ilk atak sonrasında bile görülebilmektedir[12]. Hipokampus, fusiform gyrus, serebellar ve temporal lobtaki beyin gri cevherinin azalması gibi duygudurum ataklarının sayısı ile ilişkilendirilen bazı değişiklikler ilerleyicidir[13]. Toplam beyin gri madde hacmi, bipolar bozukluk süresi ile ilişkilidir ve azalması nörodejenerasyon sürecinin kanıtı olarak yorumlanabilir[14].

Santral sinir sistemi (SSS) immünolojik açıdan özel bir bölgedir. Bağışıklık sistemi ve SSS arasındaki etkileşimler, psikiyatrik hastalıklar da dahil olmak üzere hastalıkların gelişmesinde ve vücut dengesinin korunmasında kritik rol oynarlar. Bağışıklık hücreleri ve mikroglialardan köken alan sitokinlerin, SSS üzerinde güçlü etkileri olduğu yönünde veriler gittikçe artmaktadır[15]. İnflamatuar yanıtta değişiklikler depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, kronik yorgunluk sendromu gibi pek çok mental hastalık ve sendromda çalışılmıştır. BB ile ilgili çalışmalar göz önüne alındığında farklı sonuçlar bulunmasına karşın genel anlamda manik ve depresif dönemin proinflamatuvar bir süreç olduğu görülmektedir[16]:[17]. Ötimik dönemde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte bazı sitokinlerin ötimik dönemde bile sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur^{14,15}.

Yapılan çalışmalar sonucunda artan kanıtlar bipolar bozukluğu olan hastalardaki yürütücü işlev, bellek, dikkat sorunlarının yeti yitimine neden olduğunu ve bu bilişsel işlev bozuklukların bipolar bozukluğun yalnızca manik/hipomanik ve depresif

dönemler gibi belirtili olduğu dönemlerde değil, ötimik dönemde de devam ettiğini göstermiştir[18]. Nörobilişsel işlevlerin, bipolar bozukluğun doğasının anlaşılması noktasında çekirdek özellik olarak tanımlanabileceği belirtilmektedir[19].

Yalnızca nörobilişsel süreçlerde değil, hastaların psikososyal işlevselliklerinde de ciddi bozulmaların olduğu belirtilmektedir. İşlevsellik düzeyinde bozukluklar hastalıkla başlar ve hastalık ilerledikçe artar. Klinik açıdan ötimik olduğu saptanan hastaların işlevselliklerini tam olarak devam ettiremiyor oldukları ve hastaların yaklaşık %60'ının ötimik iken de psikososyal işlevselliklerini tam olarak geri kazanamadıkları, duygudurum instabilitesi gösterdikleri, insan ilişkilerinde ve mesleki alanlarda güçlükler yaşadıkları belirtilmektedir[20][21].

Bu çalışmada, ilk aşamada bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif parametrelerin (OKB, NfL ve hücre içi sitokinlerin) hastalığın aktif dönemlerinde, remisyon döneminde ve sağlıklı gönüllülerde düzeylerinin ölçülmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda ikinci aşamada ise, hastaların yapılan nörobilişsel testler aracılığı ile yürütücü işlevleri değerlendirilmiş olup, ölçülen nörobiyolojik parametreler ile yürütücü işlevlerin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar Bozukluk, tekrarlayan depresyon, mani/hipomani ya da karma dönemlerin olduğu, eşik altı veya kalıntı belirtilerin gözlenebildiği, alevlenmeler sırasında hastalarda ciddi sosyal ve mesleki işlevsellik kaybına yol açan, düzenli takip ve sürekli tedaviye ihtiyaç duyulan, kronik seyir gösteren bir duygudurum bozukluğudur.

2.1.2. Tarihçe

M.Ö. yaklaşık 400 yıllarında Hipokrat ruhsal bozuklukları tanımlarken mani ve melankoli terimlerini kullanmıştır. M.S 30’lu yıllarda Romalı hekim Celcus De re Medicina eserinde melankoliyi (Yunanca melan [kara] ve chole [safra]’dan gelmektedir) kara safra sebebiyle oluşan bir depresyon olarak tanımlamıştır.

1840’ta JP Esquirol, depresyon ve maninin kronik akıl hastalıklarından farklı olduğunu ortaya koymuştur. Daha sonra Jules Falret 1854’te hastaların dönüşümlü depresyon ve mani yaşadıkları folie circulaire adlı bir durum tanımlamıştır.

1882’de Alman psikiyatrist Karl Kahlbaum siklotimi terimini kullanarak mani ve depresyonu aynı hastalığın evreleri olarak tanımlamıştır.

1899’da Emil Kraepelin geçmişteki Fransız ve Alman psikiyatristlerin bilgileri temelinde psikiyatristlerin şu anda bipolar I bozukluk tanısı koymak için kullandıkları ölçütlerin çoğunu kullanarak manik depresif psikozu tanımlamıştır.

Bleuler 1930’larda “afektif bozukluklar” başlığı altında depresif ve manik klinik görünümleri bir araya toplamıştır.

1959’a gelindiğinde Leonard bu tabloyu manik ve depresif ataklarla giden “bipolar bozukluk” ve sadece depresif veya sadece manik ataklarla giden “monopolar bozukluk” olmak üzere iki alt gruba bölmeyi önermiştir.

1960’larda lityum tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi ile farmakolojik ve etiyolojiye yönelik daha düzenli biyolojik araştırmalar yapılmaya başlanmıştır.

1993-2003 arasında Angst ve Akiskal hastalığın klasik görünümleri dışında karmaşık görünümlerinden de söz etmişlerdir.

APA (American Psychiatric Association) DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual Disordes-3-1980) sınıflaması ile birlikte “afektif bozukluklar” tanımı kabul edilirken, DSM-3-R’da (1987) “duygudurum bozuklukları” tanımı tercih edilmiştir. DSM-4 (1994) ve DSM-4-TR (2000) sınıflandırmalarında dört tip bipolar bozukluk yer almıştır: Bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk. DSM-5’te “Duygudurum Bozuklukları” bölümü kaldırılmış onun yerine “İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar” ve “Depresif Bozukluklar” ismiyle iki ayrı bölümde tanı ölçütleri verilmiştir. Ayrıca DSM-5’te, DSM-IV-TR’den farklı olarak “Karma epizod” yerini “karma özellikli mani/hipomani ya da depresif epizod” a bırakmıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı %0.45 ve 5.5 arasında, 12 aylık prevalansı ise %0.37 ve 1.3 arasında değişmektedir[22] ancak bipolar bozuklukta sıklık araştırması yapmak zordur çünkü bipolar bozukluğun daha hafif türleri genellikle gözden kaçmaktadır. Yapılan başka bir araştırma sonucunda ise bipolar bozukluğun alt tiplerinin farklı yaygınlıkta görüldüğü, cinsiyete göre görülme sıklığının bipolar bozukluk I için erkeklerde % 0.8 ve kadınlarda %1.1, bipolar bozukluk II için erkeklerde %0.9 ve kadınlarda %1.3, eşik altı bipolar bozukluk için sırasıyla %2.6 ve %2.1 olduğu bildirilmiştir[23].

Bipolar bozukluk I tanılı hastaların yarısından fazlasında belirtilerin 15-25 yaş aralığında başladığı bildirilmektedir, ortalama başlangıç yaşının 18; bipolar bozukluk II için ise başlangıç yaşının daha ileri olduğu, 20 yaş civarında başladığı bildirilmiştir [1][2].

Manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler ise kadınlarda daha yaygındır. Kadınlardaki manik dönemlerde erkeklere göre karma tablo görülme olasılığı daha

yüksektir. Kadınlarda bir yıllık dönemde dört veya daha fazla atak döneminin görülmesi olarak tanımlanan hızlı döngülülük oranı da daha yüksektir.

Hastalık ne kadar erken başlarsa, geç başlayanlara kıyasla daha fazla aile hikayesi ve daha fazla komorbid hastalık, daha fazla psikotik ve karma epizod, tedavilere daha düşük yanıt ve daha kötü klinik seyir izlenir.

Bipolar bozukluk ırk ve etnik gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Ayrı yaşayan, boşanmış ya da bekar kişilerde görülme sıklığı evlilerden daha fazladır.

Bipolar bozukluğa eşlik eden psikiyatrik bozuklukların başında alkol madde kullanım bozuklukları ve anksiyete bozuklukları (sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk) gelmektedir; yapılan epidemiyolojik çalışmalar bipolar bozukluğu olan kişilerin madde kullanımı ve anksiyete bozukluğuna sahip olma oranının, genel toplumda madde kullanımı ve anksiyete bozuklukları oranlarından anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermektedir[24]. Özetle bipolar bozukluğa sıklıkla alkol ve madde kullanım bozukluğu, anksiyete bozuklukları eşlik etmekle birlikte, yeme bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, narsisistik kişilik bozukluğu ve borderline kişilik bozukluğunun da eşlik ettiği bildirilmiştir[25]. Yapılan bir epidemiyolojik saha çalışmasında yaşam boyu madde kullanım bozuklukları, panik bozukluğu ve OKB, bipolar I bozukluğu olan hastalarda (sırasıyla %61, %21 ve %21) unipolar majör depresyonu olan hastalara göre iki kat fazladır (sırasıyla %27, %10, %12). Madde kullanım bozuklukları ve anksiyete bozuklukları eş tanıları hastalık gidişatını kötüleştirir, unipolar majör depresyon ve bipolar bozukluk hastalarında intihar riskini belirgin olarak arttırır.

2.1.4. Etiyoloji

Bipolar bozukluğun patofizyolojisini açıklamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır ancak bipolar bozukluğun oluş mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bipolar bozukluğun etyolojisine yönelik teoriler biyolojik, genetik, psikososyal etkenler (yaşam olayları ve çevresel stres, kişilik, psikodinamik etkenler) başlıkları altında incelenebilir.

2.1.4.1. Biyokimyasal etkenler

Bipolar bozukluğun santral sinir sistemi içinde ve dışında meydana gelen yaygın biyokimyasal değişiklikler ile seyreden sistemik bir hastalık olduğu pek çok kanıt ile gösterilmiştir [5][26].

Son döneme kadar monoamin nörotransmitterler olan serotonin, norepinefrin, dopamin ve histamin bipolar bozuklukların etiyojisine yönelik teoriler ve araştırmaların temel odağıydı.

Serotonin: Araştırmacılar, serotonerjik sistemin davranışsal etkileri ile ilişkili olarak bipolar bozuklukta bu sistemin doğrudan veya dolaylı olarak rol oynadığı fikrini paylaşmaktadırlar. Özellikle kış ve sonbahar aylarında depresif duygudurumun hakim olduğu, yaz ile ilkbahar aylarında ise yükselmenin gözlendiği kişilerde serotonerjik sistemin önemli etkileri olduğu; buradan hareketle bipolar bozuklukta yükselme ve çökme dönemlerinin serotonerjik sistemle ilişkili olabileceği belirtilmektedir[27]. 2010 yılında yapılan bir çalışmada, bipolar bozuklukta beyin omurilik sıvısı (BOS) incelenmiş, serotoninin ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeyleri hem manik hem de depresif epizod dönemlerinde azalmış serotonin fonksiyonuna işaret etmiştir. Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır[28].

Norepinefrin: Özellikle mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve “Noradrenerjik-kolinerjik” sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir[29].

Dopamin: Bipolar bozukluğun nöropatolojisinde rol aldığı düşünülen diğer bir nörotransmitter sistemi ise dopamindir. Dopaminerjik sistemin disregülasyonuna bağlı olarak, dopamin fazlalığının mani semptomlarının tetiklenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[30]. Kokain, L-DOPA, amfetamin gibi dopaminerjik aktivatörler maniyi tetikleyebilirken, antipsikotik ilaçlar gibi Dopamin D2 antagonistleri anti-manik etkinlik gösterir[31]. BOS'daki ana dopamin metaboliti olan homovalinik asidin (HVA) majör depresif bozuklukta önemli düzeyde azalmış olduğu gösterilmektedir. Depresyonun monoaminlerdeki azalma, maninin ise monoaminlerdeki artmayla ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.

Diğer Nörotransmitter Bozuklukları: Etiyolojide rol oynadığı düşünülen diğer başlıca nörotransmitterler; asetilkolin, GABA ve glutamattır.

Asetilkolinin sinaptik salınımının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Kolinerjik agonistler hipotalamik-pitüiter adrenal aktivite (HPA) ve uyku üzerinde şiddetli depresyonla ilişkili bulgulara benzeyen değişikliklere yol açabilir[32]. Lityum gibi duygudurum dengeleyici ilaçların etkisi, kolinerjik sistem ve ikincil haberciler üzerinden gerçekleşmektedir ve lityum asetilkolin sentezini ve kolin alımını artırarak tedavi edici etkisini göstermektedir.

Depresyonda plazma, BOS ve beyin GABA düzeylerinde azalma gözlenir. GABA gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vazopresin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir[33]. Yapılan bir çalışmada bipolar bozuklukta telensefalik beyin yapılarındaki GABAerjik/glutaminerjik iletim ağının disfonksiyonunun mevcut olduğu bildirilmiştir[34]. Ayrıca prefrontal kortekste GABA'dan sentezlenen bir dekarboksilaz olan GAD67 ve yine hücre dışı bir protein olup hem GABA'dan sentezlenen hem de GABA'dan salınan bir protein yapısı olan reelin'de (nöronal göç sürecini ve sinaptik plastisiteyi düzenleyen bir protein) işlevsel ve fonksiyonel bozulmalar olduğu gösterilmiştir[35].

Glutaminerjik sistemin bipolar bozuklukta düzensiz bir işleyişe sahip olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada manik epizottaki hastaların dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) bölgelerinde artmış glutamin seviyesi tespit edilmiştir[36]. Duygudurum dengeleyici olarak kullanılan lamotrijinin glutamin seviyesini düzenlediği ve bu yolla terapötik etkiyi gösterdiği belirlenmiştir[37].

2.1.4.2. Nöroendokrin sistem

Duygudurum bozukluklarında endokrin sistemin etkisi genel olarak hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) eksen ve hipotalamus-pitüiter-tiroid (HPT) eksenine üzerine odaklanmaktadır. İki uçlu bozukluğu olan hastalarda CRH'ya ACTH ve kortizol yanıtlarında düzensizlikler bildirilmiştir. Ancak HPA eksenindeki değişiklikler çoğunlukla çökkünlük ya da karma dönemlerdeki hastalarda saptanmaktadır. Deksametazon ile kortizol baskılanmasının olmaması asıl sorunun glukokortikoid reseptörleri (GR) kaynaklı olabileceğine işaret etmektedir. Manik hastalarda CRH'ya ACTH yanıtı normal kontrollere göre artmış bulunmaktadır[38].

Depresif bireyler üzerinde yapılan yeni çalışmalar, erken dönemde travma öyküsünün HPA aktivitesinde artışla ve beraberinde serebral korteksteki yapısal değişikliklerle (örneğin atrofi veya azalmış hacim) ilişkili olduğunu göstermiştir.

Büyüme hormonu, NE ve dopamin uyarımı sonrasında ön hipofizden salgılanır. Salgılanma, hipotalamik bir nöropeptid olan somatostatin ve CRH'la inhibe olur. Depresyonda azalmış BOS somatostatin düzeyleri rapor edilirken manide artmış düzeyler gözlenmektedir.

Bipolar bozuklukta HPT eksenini anormalliklerinin hastalık etiopatogenezi, tedavisi, gidişi ve sonlanımı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmakta olup en sık görülen HPT eksenini bozukluğu subklinik ya da klinik hipotiroidizmdir. Hastalığın tedaviye dirençli formlarında tiroksin ekleme tedavisinin iyileşme sağladığı bildirilmiştir[39].

2.1.4.3. Beyin görüntüleme çalışmaları

Son yıllarda beyin görüntüleme yöntemlerinde gelişmeler doğrultusunda manik ve depresif atak döneminde, beynin çeşitli bölgelerinde olabilecek değişikliklerle ilgili araştırmalar artmıştır. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve daha yakın zamanda kullanılmaya başlanan manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve fonksiyonel MRI (fMRI) bipolar bozuklukta nöroanatomi çalışmalarında sıklıkla kullanılmıştır[40]. Bipolar bozuklukta en sık rastlanan MRG bulgusu periventriküler beyaz cevherde ve subkortikal bölgede gri cevherde hiperintens lezyonlar ve lateral ventriküllerde genişlemedir. Bu lezyonların duygudurumu düzenleyen farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları bozduğu düşünülmektedir. Ancak bu lezyonlar bipolar bozukluğa spesifik değildir, daha çok yaş ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir[40].

Birçok nörogörüntüleme çalışması bipolar bozukluk tanılı hastaların anormal beyin aktivitelerinin remisyon döneminde normal sınırlarda işlev göstereceğini gösterse de, Brooks ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, hastaların atak döneminde olmaları dahi amigdala ve parahipokampal girus metabolizmalarında bilateral artma, DLPFC metabolizmasında ise azalma

gösterilmiştir ve buradan yola çıkarak, anormal beyin aktivitelerinin kalıcı olacağını belirtmişlerdir[41]. Bu bulgu, kortikolimbik ağ disregülasyonunun bipolar bozukluğun nöropatolojisinde önemli rolü olduğunu ileri süren çalışma bulgularıyla [42],[40] tutarlıdır ve aşırı aktif limbik sistem yapıları ile prefrontal aktivitenin azalması bipolar bozuklukta sıklıkla bildirilmektedir[41].

Manik epizotta olan hastalar üzerine yapılan beyin görüntüleme çalışmaları ise işlevsel bozulmayı daha belirgin işaret etmekte ve remisyon döneminde olan hastalara benzer olarak, manik hastaların da prefrontal korteks aktivitelerinde hipometabolizma ve limbik sistem aktivitelerinde ise hipermetabolizma olduğunu göstermektedir.

2.1.4.4. Genetik etkenler

Çeşitli aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları duygudurum bozukluklarının kalıtsal özelliğini belgelemiştir[43]-[44]. Bipolar bozukluğu olan kişilerin ailelerinde duygudurum ve psikotik bozukluklar daha sık görülmektedir. Ancak son dönemde genetik çalışmaların birincil odağı moleküler genetik yöntemleri kullanarak özgül duyarlılık genlerini tanımlamak olmuştur.

Duygudurum bozukluklarının kalıtım özellikleri birden çok yatkınlık geninin ve çevresel etkenin birlikte rol oynadığı karmaşık genetik geçişe uymaktadır[44]. Genetik yatkınlık, tek bir genden ziyade birçok genin etkileşimine bağlı gibi gözükmektedir[45]-[46].

Genom ilişkilendirme çalışmaları, birkaç genetik varyantın bipolar bozuklukla ilişkili olduğunu bulmuştur[44]. Yapılan çalışmaların sonucunda edinilen bilgiler, dikkatleri voltaja bağlı kalsiyum kanal etkinliğiyle ilişkili genlere (CACNA1C, CACNA1D, CACNB2) çekti[47]. Ancak 2017 yılında yapılmış oldukça geniş kapsamlı bir genom ilişkilendirme çalışması herhangi bir gen ya da gen bölgesinin hastalık oluşmasında tek başına ya da yüksek oranda rol oynamadığını ortaya çıkarmıştır[48].

2.1.4.5. Çevresel etkenler

Diğer psikiyatrik bozukluklara benzer şekilde duygudurum bozukluklarında da yaşam olaylarının ve stres nedeni çevresel etkenlerin hastalığın başlangıcında ve seyirinde etkili olduğu bilinmektedir.

Bipolar bozuklukta stres yaratan bir yaşam olayı ilk mani atağının meydana gelmesine neden olabilmektedir (kindling modeli). Travmatik olayların, gen düzenlenmesi ve ekspresyonu ile beyin kimyasal işleyişini etkileyerek kişiyi çevresel stresörlere daha hassas hale getirdiği düşünülmektedir.

Hastalığa eğilimi arttıran genetik etkenler olmadığında dahi, alkol madde kullanımı, dışarıdan alınan bazı ilaçlar ve psikososyal etkenler de hastalığın gelişmesinde ya da kötüleşmesinde önemli rol oynayabilir.

Bipolar bozukluğun erken dönemlerinde çevresel etkenlerin duygudurum dönemleri üzerinde etkili olduğu, hastalık ilerledikçe duygudurum dönemlerinin stresli yaşam olaylarından daha bağımsız hale geldiği düşünülmektedir[49]. Ancak, daha önce geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı ve genetik yük arttıkça bu ilişki zayıflamaktadır[50].

Bipolar hastaların yakınlarının, kendilerine yönelik duygu dışavurumunun yüksek olmasının hastalık sürecini kötüleştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur[51].

Kadınlarda özellikle perinatal dönem hastalık başlangıcı için büyük risk taşımaktadır. Mevsimsel olarak güneş ışığına maruziyetinin artması manik ya da eşik altı belirtilerin ortaya çıkışıyla bağlantılıdır[52].

Çocukluk çağındaki stres, ihmal ve travma gibi olumsuz yaşam olaylarının bipolar bozukluk dahil birçok psikiyatrik rahatsızlığı tetiklediği, ağırlaştırdığı ve tekrarlamasına neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir[53]. Genel olarak travma ne kadar erken bir dönemde olursa etkilenmenin de o oranda fazla olacağı kabul edilir. Özellikle bipolar bozukluk tanısı olanlar travmatik yaşantılara karşı daha hassas gibi görünmektedir. Farklı çalışmalarda bipolar bozukluğu olan bireylerin %30-50'sinde travma hikayesi saptanmıştır[54].

2.1.5. Tanı ölçütleri ve Sınıflama

DSM-5'te "Bipolar ve ilişkili bozukluklar" depresif bozukluklardan ayrı bir kategori olarak yer almıştır. Bu başlık altında bipolar bozukluk tip I, bipolar bozukluk tip II, mevsimsel örüntü gösteren siklotimi bozukluğu, maddenin veya ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk, başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk, tanımlanmış diğer bir bipolar ve ilişkili bozukluk, tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk yer alır.

Tablo 1: DSM 5' te Tanımlanan Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar.

Bipolar I Bozukluk
Bipolar II Bozukluk
Siklotimik Bozukluk
Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk
Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk
Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk
Tanımlanmamış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk

DSM 5'te bipolar bozukluk tanımı DSM IV'ten farklılıklar göstermektedir. Bipolar bozuklukta major depresyon dönemi DSM IV'e benzerdir. DSM 5'te karma belirtiler ise hem major depresyon hem de mani dönemi için uygulanabilecek şekilde belirleyici olarak gösterilmiştir. Mani ve hipomaninin tanımında DSM IV'ün çekirdek belirtileri korunarak, amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışı kapsayacak şekilde duygudurum ile ilgili temel ölçüt genişletilmiştir. DSM IV'te antidepresan kullanımı sırasında mani dönemi görülmesi dışlama ölçütüdür. DSM 5'te ise antidepresan tedavi (örn; ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir manik dönem, bipolar bozukluk tip I için yeterlidir. Bipolar Bozukluk üzerine yürütülen beyin görüntüleme, nörobiyoloji ve aile çalışmaları önemli bulgular ortaya koysa da, rahatsızlığın tanınması, sınıflandırılması ve ayırt edilmesi klinik değerlendirme ilkelerine dayanmaktadır. DSM 5 tanı ölçütleri aşağıda sınıflanmıştır.

Mani dönemi:

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

B. Duygu durum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (irritabl duygu durum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

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 uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir
6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılma

C. Duygu durum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn; kötüye kullanılan bir madde, bir ilaç ya da bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn; ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

Hipomani dönemi

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygu durumun amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygu durum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (irritabl duygu durum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

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 uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir
6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılma

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygu durum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarına gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak, mani dönemidir.

F. Bu dönem, bir maddenin (örn; kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn; ilaç tedavisi, elektrokonvulzif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da ajitasyon belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de bipolar bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Not: A-F tanı ölçütleri bir hipomani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda hipomani dönemleri sık görülür, ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için hipomani dönemlerinin olması gerekli değildir.

Major depresyon dönemi

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygu durum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1. Çökkün duygu durum, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunur

3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma (örn; bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma

5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması

7. Neredeyse her gün, değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları

8. Neredeyse her gün, düşünmekte veya odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama

9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

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

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda major depresyon dönemleri sık görülür ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Bipolar 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 dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk, tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

Bipolar II Bozukluğu

A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda “Hipomani dönemi” başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir major depresyon dönemi için (yukarıda “Major depresyon dönemi” başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve major depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

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

Belirleyiciler:

- Bunaltı sıkıntısı
- Karma özellikler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankoli özellikleri gösteren
- Duygu durumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygu durumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren
- Katatoni ile giden
- Doğum zamanı (peripartum) başlayan

2.1.6. Klinik seyir

BB gidişatının öngörülmesi neredeyse imkansız bir hastalıktır. Tek atak geçirmiş hastalar için geleceğe dönük öngörülerde bulunmak güçtür, çoklu örneklemler çalışmalarda gözlenen özellikler ve klinik önemi olan istatistiksel değişkenler mevcuttur. Örneğin; BB tanısı alan hastaların yaklaşık %90'ında yinelemeler ve depresyonlar görülmektedir[55]. Klinik gidişe yönelik ipucu sağlayabileceği düşünülen yaş, başlangıç yaşı, hastalık öncesi işlevsellik, cinsiyet gibi değişkenlerin anlamlı etkilerinin olmadığı, bununla birlikte geçmiş dönemlerin sıklığı, şiddeti, tedaviye yanıtı gibi değişkenlerin etkili olduğu düşünülmektedir[56]. Komorbid kişilik bozukluğu ve madde kötüye kullanımının varlığı, karma dönem ve psikotik özelliklerin görülmesi kötü prognoz göstergelerinden sayılmaktadır.

Genelde ilk olarak hastalığın depresyon şeklinde ortaya çıktığı (%50-85) düşünülmektedir. Bir dönemden sonra bir yıl içinde yineleme ihtimalinin %50'ye, dört yıl içinde %70'e, beş yıl içinde %90'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir[57]. Depresif dönemler sinsi ve genelde ön belirtilerle başlarken mani ani olarak başlar. Depresif dönemlerin ortalama 3-5 ay, manik dönemlerin ortalama 2 ay ve karma dönemlerin ortalama 5-12 ay arasında gerilediğini bildiren yayınlar vardır[58][59][60].

DSM 5'e göre klinik gidiş belirleyicileri son dönemi ve yineleyen dönemlerin seyrini tanımlayan belirteçler olmak üzere iki başlık altında toplanmıştır. Son dönemi tarif eden belirteçler; belirtilerin şiddeti, kronisite, katatonik, melankolik ya da atipik özelliklerin varlığı, postpartum başlangıçlı olma gibi özellikler iken, yineleyen

dönemlerin seyrini tanımlayan belirteçler; uzunlamasına takiplerde tam ve kısmi düzelme olması ya da düzelme olmaması, mevsimsel ya da hızlı döngülü özellik göstermesidir.

2.1.7. Tedavi

BB kronik, ataklarla seyreden bir ruhsal hastalık olması nedeniyle tedavisi atak ve sürdürüm tedavileri şeklinde düzenlenmektedir. Kendisine ve çevresine zarar verme riski yüksek, tedavi uyumu olmayan hastaların klinikte yatarak tedavisi doğru yaklaşımdır. Tedavide kullanılan ana ilaçlar duygu durum düzenleyiciler ve antipsikotiklerdir[61]. Aile odaklı psikoterapi, kişilerarası ilişkiler psikoterapisi, bilişsel davranışçı psikoterapi, psikoeğitim ilaç tedavisinin yanında kullanılan çeşitli psikoterapötik yaklaşımlardır [62].

2.2. Bipolar Bozukluk ve İnflamasyon

Nöropsikiyatrik hastalıkların gelişiminin altında nöroinflamasyon gibi güçlü bir biyolojik faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Bipolar bozukluk patofizyolojisinde inflamasyonun rol oynadığına dair çalışmalar ve bulguların sayısı giderek artmaktadır. Santral inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonun da hastalığın atak ve remisyon dönemleriyle ve prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda, sitokinler, akut faz proteinleri ve kompleman faktör salınımı, lökosit farklılaşması, mikrogial aktivasyon, artmış oksidatif stres belirteçleri genel bir proinflamatuvar durumun varlığını doğrulayan artan sayıda kanıtlar vardır.

Sitokinler, hem konjenital hem de adaptif immünolojik yanıt regülasyonunda rol alan, inflamasyondaki anahtar sinyal molekülleridir. Bağışıklık hücrelerinin yanı sıra immün olmayan hücreler tarafından üretilir ve etkilerini bağışıklık sisteminin ötesine taşırlar. Sitokinler, sitokinlerin immünolojik etkisini modüle edebilen spesifik hücrese reseptörlere veya çözünür reseptörlere bağlanır. İmmün yanıt, sitokin reseptör antagonistleri tarafından sitokin reseptörlerine de bağlanır. Önemli olarak, sitokinlerin metabolizmadaki rolü, inflamatuvar sistemin ötesine uzanır, ayrıca nörotransmitter metabolizmasına, nörojenez ve nöroendokrin sisteme de etki eder[63].

Bir inflamatuvar hastalık varlığında hem lokal hem de sistemik inflamatuvar yanıt başlar, periferik olarak salınan proinflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşımdaki seviyelerinde artış meydana gelir ve artmış olan proinflamatuvar sitokinler kan beyin bariyerinden belirli oranlarda merkezi sinir sistemine geçiş yapar[64]. Bipolar bozuklukta da duygudurum bozukluğu belirtilerinin oluşumunda proinflamatuvar yanıtın etkisinin olabileceğini düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda periferik kandaki immün sistem hücrelerinin sayısal ve yapısal değişiklikler göstermesi; hastalığın etiolojisinde sadece merkezi sinir sistemiyle sınırlı olmayan, aynı zamanda sistemik inflamatuvar bir değişikliğin de rolü olduğunu düşündürmektedir[15].

Duygudurum bozuklukları ve inflamasyon arasındaki bağlantının varsayılan mekanizmaları, glukokortikoid direnci, kan beyin bariyer hasarı, değişmiş nörotransmitter metabolizması, oksidatif stresin artması, astrosit ve mikroglia aktivasyonu, nöronal hasar ve dejenerasyon ve nörotrofik desteğin azalmasını içerir[65],[66].

Bipolar bozukluğu olan hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek sitokin seviyesinin olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Ancak veriler tutarsızdır ve ötimik veya depresif ataktaki bipolar hastalar ile manik / hipomanik / karma dönemdeki bipolar hastaların inflamatuvar belirteçleri karşılaştırıldığında net bilgi yoktur[67].

Brietzke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, bipolar bozukluğun manik atağında proinflamatuvar sitokinler, IL-2, IL-4 ve IL-6 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulmuştur. Depresif ataktaki hastalarda sadece IL-6'nın yükseldiği tespit edilmiştir. Remisyon ve kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-4 dışında, sitokin seviyeleri açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Duygudurum semptomlarının IL-6 ve IL-2 ile pozitif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir[68].

Bavaresco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda özellikle TNF-a ve TNFR1 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerde artış bulunmuştur. Ayrıca, IL-2, IL-1 β , IL-4 IL-6 ve IL-10 düzeylerinin de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bipolar hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir[69][70][71].

TNF, IL-1, IL-6, IFN- α gibi sitokinler immün sistem etkilerinin yanısıra nörotransmitter benzeri etki de göstermektedir. Yüksek serum IL-1 düzeyi sonucu oluşan hastalık sendromu belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir.

Bipolar bozukluğun depresif ve manik döneminde hücrel immünite artışı dikkati çekmektedir. Beyinde, sitokinler hasarlı nöronların eliminasyonunu destekleyerek immun korumayı sağlar. Ayrıca sitokinlerin nörogenezisi ve hücre sağ kalımını etkilediği gösterilmiştir. Sitokin sentezinde ve aktivitesinde disregülasyon oluşunun sinaptik transmisyon ve sinaptik plastisite, nörotoksisite ve nöronal ölüme sebep olduğu bilinmektedir^{8,9}.

Preklinik çalışmalardan hayvan çalışmalarına bakıldığında da TNF- α , IL-4, IL-6 ve IL-10 sitokinlerinin hem frontal korteks ve striatumda hem de serumda arttığı belirtilmiştir[72].

Klinik çalışmalarda da preklinik çalışmalardakine benzer şekilde; bipolar bozukluğun hem manik hem de depresif dönemlerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada her iki dönem için de TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu, manik hastalarda depresif hastalara göre yüksek IL-4 ile düşük IL-1 β ve IL-6 seviyeleri bulunmuştur[73].

O'Brien ve arkadaşları tarafından bipolar bozukluğun hem mani hem de depresif döneminde kontrol grubuna göre yüksek IL-8 ve TNF- α seviyeleri tespit edilmiş olup mani döneminde kontrol grubuna göre yüksek IL-6 seviyeleri bildirilmiştir[17].

Bipolar bozukluğun düzenli tedavi ile remisyon süresi uzadıkça, inflamasyonun azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir. IL-6 ve IL-10 seviyeleri mani sonrası erken remisyon döneminde geç remisyon dönemine göre, TNF- α seviyesi ise depresyon sonrası erken remisyon döneminde geç remisyon dönemine göre daha yüksek saptanmıştır[74].

Heringa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, düşük dereceli inflamasyon ile endotel disfonksiyonu ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için, nöropsikolojik inceleme ile birlikte birçok periferik biyobelirteçlerin bileşik puanları incelenmiş ve bu çalışmanın sonucunda düşük

derecede inflamasyon ve endotel disfonksiyonunu, vasküler risk faktörleri ve bilişsel işlevler ile arasında ilişki olduğu desteklenmiştir¹¹. Bu ilişki için birkaç olası mekanizma önerilmiştir. Birincisi, inflamatuvar sitokinlerin nörotransmitter ve nöroendokrin yanıtlardaki rollerine bağlı olarak bilişsel işlevler üzerine direkt olarak etki göstermeleridir[75]. İkincisi, düşük derecede inflamasyon ve endotel disfonksiyonu Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişmesi ile ilişkilidir[76]:[77].

Düşük derecede inflamasyon ve endotel disfonksiyonu depresif semptomların patobiyojisinde rol oynar[78] ve bilişsel fonksiyonlar ile ilişkilidir[79].

Genel popülasyonda periferik inflamasyon biyobelirteçleri ile bilişsel performans arasındaki ilişki araştırılmıştır[80]. Yapılan araştırmalarda genellikle CRP, IL-6, IL-8 ve TNF- α 'nın yüksekliği, daha düşük bilişsel işlevler ile ilişkili bulunmuştur[81]:[82]:[83]. 2011 yılında Jefferson ve arkadaşlarının, 2008 yılında Alley ve arkadaşlarının, 2005 yılında Dik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise bilişsel fonksiyonlar ile periferik biyobelirteçler arasında ilişki saptanmamıştır. Düşük derecede inflamasyon ile karşılaştırıldığında, nispeten daha az sayıda çalışma, bilişsel işlevlerle ilişkili olarak endotel disfonksiyonuna değinmiştir.

Hope ve arkadaşlarının bipolar bozukluğu olan ve şizofreni tanısı almış hastalar ile yaptıkları çalışmanın sonucunda; TNF'in plazma seviyelerinin hem bipolar hem de şizofreni olanlarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş. Diğer inflamasyon faktörlerinde (IL-1, IL-6) gruplar arasında fark saptanmamıştır[84].

Düşük dereceli inflamasyon veya endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanan bilişsel alanlar farklılık gösterir. Aslında neredeyse tüm ana bilişsel alanlar için (bellek, yürütücü işlevler, işleme hızı, dikkat) bu belirteçler ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiler rapor edilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalar, belirteçleri bir alan ile ilişkili bulup başka bir alanla ile ilişkili olmadığını bildirirken, tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur[80].

2.3.Bipolar Bozukluk ve Multiple skleroz (MS)

Multiple skleroz (MS) santral sinir sisteminde nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile karakterize, otoimmün kökenli olduğu kabul edilen, inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır[85]. MS patogenezinde dolaşım sisteminde otoreaktif hale gelen immün sistem hücrelerinin kan beyin bariyerini aşarak ya da SSS'de otoimmün hale gelen çeşitli hücrelerin nöronları çevreleyen myelin kılıfa saldırması sonucunda ortaya çıktığı, bu patolojik değişikliğin duygudurum değişikliklerine zemin oluşturduğu düşünülmektedir[86].

MS'de psikiyatrik semptomlarla çok sık karşılaşılmaktadır. Bu semptomlar; kognisyon ve duygudurum ile davranışla ilişkili bozukluklar olarak iki gruba ayrılabilir. MS hastalarında bilişsel etkilenme, depresyon, anksiyete, bipolar bozukluklar, patolojik gülme ve ağlama, patolojik yorgunluk ve psikoz sık görülmektedir[87].

Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında, MS ve majör depresif bozukluk tanısı olan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tedavi öncesi CRP ve TNF- α gibi immünolojik parametrelerin depresyon grubunda yüksek olduğu ve tedavi sonrası bu değerlerin düştüğü bildirilmiştir. Sitokinlerin hipotalamus üzerine olan doğrudan etkisinden dolayı depresif belirtilerin ortaya çıktığı savunulmuştur. MS, SSS'de inflamatuvar değişikliklerle karakterize olduğundan, MS'de görülen depresyon ve patolojik yorgunluğun inflamatuvar belirteçlerle ilgisi olabileceği düşünülmüştür[88].

Bir çalışmada, "tekrarlayan ve düzelen tip MS" tanılı hastalarda depresyon döneminde ve depresyon tedavisi almakta iken periferik kanda mononükleer hücrelerden IFN- γ salınımı ilişkisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak IFN- γ 'nın MS'deki depresif belirtilerle ilişkili olduğu ve depresyonun primer olarak tedavi edilmesinin MS'de hastalığı düzenleyici etkisi olacağı tespit edilmiştir[89].

Normal populasyonda bipolar bozukluk görülme sıklığı %1 iken[90], Carta ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, MS hastalarında bipolar bozukluk görülme sıklığının %9,9 olduğu saptanmıştır[91]. Bu eş tanının yüksek olmasının sebebi; MS'de kullanılan tedaviler, beyindeki demiyelinizan lezyonlar, genetik ve psikolojik sorunlar gibi etkenlere bağlı olarak multifaktöriyeldir. Fazzito ve arkadaşlarının hipotezine göre, MS hastalarındaki psikiyatrik bozukluklar temporal lobdaki demiyelinizan lezyonlara ikincil gelişmektedir. Ayrıca manik belirtilerin, sosyal davranışı düzenleyen orbitofrontal korteksin, beyaz cevher lezyonları nedeni ile subkortikal yapılarla bağlantısının bozulması sonucu oluştuğu düşünülmektedir[92].

Bipolar bozukluğunun etyolojisinde nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon son yıllarda sıklıkla araştırılmaktadır. Patofizyolojik bakımdan MS ile bu benzerliğinden dolayı çalışmamızda nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu tespit etmemizde yardımcı olduğu bilinen MS'in tanısında da kullanılan belirteçleri araştırmayı planladık.

2.2.6. Nörofilament hafif zincir (NfL)

Nörofilamentler dendrit, soma ve aksonda bulunur, nöronların yapısal stabilitesini sağlar. Nörofilament hafif zincir (NfL) nöron iskeletinde yer alan proteinlerden biridir ve aksonal hasar sonrası hücre dışındaki alana salınır. Nörodejeneratif hastalıklarda[93], MS[94], klinik izole sendrom[95] gibi nöroinflamatuvar hastalıklarda, travmatik nörolojik hastalıklar[96] ve serebrovasküler hastalıklardan sonra, Alzheimer hastalığında[97] serum NfL seviyesinin arttığı gösterilmiştir.

2019 yılında MHD Rami Al Shweiki ve arkadaşlarının davranış değişiklikleri olan frontotemporal demans ile içinde bipolar bozukluğun da olduğu primer psikiyatrik hastalıkları serum NfL düzeyi açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda serum NfL'nin kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik göstermediğini tespit etmişlerdir[93].

Isgren ve arkadaşlarının BB hastalarında BOS'ta NfL düzeylerine baktıkları bir çalışmada, ötimik dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre BOS NfL değerinin daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir[98].

NfL vücut sıvılarında en güvenilir ölçülebilen nörofilament alt birimidir. Ancak kan NfL konsantrasyonunu ölçmek için ELISA yönteminin sensitivitesi yeterli değildir. Elektrokemiluminesans değerlendirme ELISA ya göre daha iyi bir alternatiftir ancak kanda düşük NfL konsantrasyonlarını belirlemek için yeterli değildir.

Biz de çalışmamızda bipolar bozukluğun patofizyolojisinde yer aldığı düşünülen nöroinflamatuvar ve nörodejenerasyonu gösteren bir belirteç olan NfL'nin düzeyini ölçmeyi planladık.

2.2.7. Oligoklonal Band

MS hastalığında tanısının konmasında yardımcı olan ve demiyelinizasyon ile ilişkili olduğu düşünülen belirteçlerden biri oligoklonal banddır. MS hastalarının %95'inde oligoklonal band yüksekliği saptanır. Otoimmün ensefalitte de BOS'ta OKB pozitifliği görülebilmektedir[99]. Ayrıca Anti- NMDA reseptör ensefalitinde BOS'ta OKB pozitifliği bildirilen bir vaka mevcuttur[100].

BB'ta BOS'ta OKB düzeyinin değerlendirildiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaya 63 BB hastası dahil edilmiş, 1 kadın hastada BOS'ta OKB pozitifliği saptanmıştır[101].

Demiyelinizasyonun nörodejenerasyona neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda demiyelinazyonu gösteren bir belirteç olduğu düşünülen OKB'nin, bipolar bozukluğun patofizyolojisinde yer aldığı bildirilen nörodejenerasyonu göstermekte katkısı olup olmadığını incelemeyi planladık.

2.6. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevler

Bipolar Bozukluk üzerine yapılan çalışmalar, bozukluğun manik ya da depresif atak gibi belirtili dönemlerinde nörobilişsel bozulmaların varlığını kanıtlamakta, bozukluğun ötimik dönemi üzerine artan çalışmalar bu dönemde de nörobilişsel bozulmaların devam ettiğini göstermektedir[102]. Rahatsızlığın hem belirtili dönemlerinde hem de ötimik dönemlerinde nörobilişsel süreçlerde kalıcı bozulmaların varlığının gösterilmesi, bozukluğun çekirdek özelliğinin anlaşılmasında nörobilişsel süreçlerin önemini arttırmaktadır. Martinez-Aran ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, hem belirtili dönemdeki bipolar hastaların hem de ötimik dönemde olan bipolar hastaların, sağlıklı gruba kıyasla nöropsikolojik performansının anlamlı olarak bozuk olduğu saptanmıştır.

Bipolar bozuklukta bozulduğu sıklıkla belirtilen önemli bilişsel süreçlerin başında yürütücü işlev fonksiyonları gelmektedir[103]. 2006 yılında Robinson ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel yıkımın en belirgin olduğu alanların başında yürütücü işlevlerin geldiği belirtilmiştir.

Yürütücü işlevler, birbiri ile ilişkili bir grup bilişsel işleve verilen genel bir isimdir. Otomatik ve dürtüsel yanıtları bastırıp üzerinde düşünülmüş bir yanıt vermek,

bir düşüncenin alternatiflerini de aklında tutup ona göre değerlendirme yapmak, strateji oluşturmak ya da değiştirmek gerektiğinde önemli olan yetilerin yürütücü işlevler kapsamına girdiği söylenebilir[104]. Prefrontal korteks merkezli nöral devreler yürütücü işlevler açısından kritik öneme sahiptir. Dikkat, bellek, işlem hızı ve sosyal biliş gibi diğer bilişsel alanlar kapsamında değerlendirilen nöropsikolojik testlerin birçoğunun yürütücü işlev bileşeni vardır ve bu bileşenin önemi zor görevlerde artar[105].

Yürütücü işlevler, bir dizi bilişsel sürecin dinamik etkileşimine dayalı geniş bir fonksiyon kümesini tanımlamaktadır; bu sistemin önemli bileşenleri, çalışma belleği, inhibisyon ve bilişsel esnekliktir[106].

Çalışma belleği, bilgiyi akılda tutma ve onunla işlem yapma yetisidir. Baddeley'in modelinde fonolojik ve görsel-uzaysal alt kesimler bilgiyi akılda tutarken (kısa süreli bellek), merkezi yürütücü sistem bu alt sistemleri idare etmektedir. Bu merkezi yürütücü sistem, çalışma belleğinin yürütücü işlev bileşenini oluşturur ve çalışma belleği, konuşulanı ya da okunanı anlama, matematiksel işlem yapma, planlama, dikkatin kaydırılabilmesi gibi diğer birçok bilişsel işlev için gerekli olan temel bir yetidir.

Diğer temel bir yürütücü işlev tipi inhibitör kontrol olarak adlandırılan baskın ya da otomatik bir davranışı ketleyip, onun yerine hedef olarak seçilen ya da daha adaptif olan bir davranışın ortaya konabilme yetisidir. İnhibitör kontrol, çalışma belleğine göre daha heterojen bir kavramdır. Bu kavram dikkati verme, motor ya da bilişsel eylemler, ödüle yönelme gibi engellenen farklı yanıtları kapsamaktadır.

Bilişsel esneklik, inhibitör kontrol ve çalışma belleğinden daha ileri seviye bir yürütücü işlevdir. Bilişsel esneklik yeni öğrenilmiş bir kuralı ve bir adım önce kullanılmış olan bakış açısını hızlı bir şekilde değiştirebilme yetisidir. Bilişsel esneklik, gelişim sırasında çalışma belleği ve inhibitör kontrolden daha sonra gelişir.

Yaş ilerledikçe bu üç yürütücü işleve dayanan daha ileri seviye yürütücü işlevler (akıl yürütme, problem çözme ve planlama) gelişir. Prefrontal korteksin ve en ileri seviye yürütücü işlevlerin gelişimi erken erişkinlik dönemine kadar sürer.

Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop testi, Londra Kulesi Testi, Porteus Labirent Testi sık kullanılan yürütücü işlev testleri arasındadır.

İnsanın doğası gereği zamanla meydana gelmesi beklenen nörobilişsel düşünün, bipolar bozukluk tanısı almış bireylerde de benzer şekilde gerçekleşip gerçekleşmediği üzerine birtakım araştırmalar yapılmıştır.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda bazı bilişsel belirtilerin olabileceği uzun süredir bilinmesine rağmen, Kraepelin'ci görüşün etkisiyle bipolar bozukluğu olanlarda bilişsel belirtilerin hastalık dönemlerine özgü; manik ve depresif belirtilere bağlı ya da motivasyonla ilgili etkenlere ikincil olarak geliştiği düşünülüyordu. Yapılan çalışmalar sonucunda, bipolar bozukluğu olan hastaların remisyon döneminde de bilişsel bozukluğun sürdüğünü gösteren veriler hızla artmıştır[107][108].

2013 yılında Mora ve arkadaşları yürüttükleri bir çalışmada ötimik bipolar bozukluk hastalarının nörobilişsel işlevlerinin zamana bağlı değişimlerini incelemek üzere hastaları 6 yıl takip etmiş ve hastaların yürütücü işlev, tepki ketleme, işleme hızı ve sözel belleklerinde bozulmalar olduğunu görmüş; ancak, bu bozulmaların zamanla anlamlı düzeyde değişmediğini ifade etmişlerdir[109].

80 ötimik bipolar bozukluk hastası ve 40 sağlıklı kontrolün nörobilişsel işlevlerinin değerlendirildiği ve 5 yıl sonra yeniden ölçümlendiği diğer bir çalışmada; nörobilişsel bozulmaların zamanla bir değişim göstermediği, yalnızca sözel belleğin zamanla kötüye gittiği rapor edilmiştir[110].

Benzer şekilde, Martino ve arkadaşları yürüttükleri çalışmada ötimik bipolar bozukluk hastalarının bilişsel işlevlerini bir yıl arayla tekrar değerlendirmiş ve dikkat, yürütücü işlev ve sözel belleklerinde halen bozulmalar olduğunu saptamışlardır[111]. Ancak bu bozulmaların zamanla kötüye gittiği bildirilmemiştir.

Bonnin ve arkadaşlarının yürüttüğü dört yıllık bir izlem çalışmasında da ötimik bipolar bozukluk hastalarının özellikle sözel bellek ve yürütücü işlevlerindeki bozulmaların varlığını sürdürdüğü fakat zamanla kötüye gitmediği bildirilmiştir[112].

Cardoso ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada, depresif ve manik dönemdeki hastaların dikkat, sözel öğrenme, yürütücü işlevler, psikomotor hız ve görsel bellek gibi bilişsel becerilerinde bozulmalar olduğu görülmüştür[113].

Kurtz ve Gerraty'nin yürüttükleri meta-analiz çalışmasında, akut epizottaki hastalar ile remisyonadaki hastaların nörobilişsel işlevleri karşılaştırılmış, manik ve karma dönemdeki hastaların sözel öğrenme alanında, depresif dönemdeki hastaların

ise sözel öğrenme alanında ve ek olarak sözel akıcılık alanında daha düşük performans gösterdikleri görülmüştür[114].

Bipolar bozukluğa eşlik eden söz konusu nörobilişsel bozulmalar, kişilerin yaşam kalitesini ve psikososyal becerilerini olumsuz yönde etkilemektedir. Yürütülen bir meta-analiz çalışmasında, yalnızca atak sırasında değil, remisyon dönemindeki bipolar bozukluk hastalarının da bilişsel performansları ve psikososyal işlevleri arasında bir korelasyon bulunmuştur[115]. Nörobilişsel becerilerdeki bozulma ile birlikte, işlevsellikte de düşüş görüldüğü saptanmıştır. Bir diğer meta-analiz çalışmasında, bilişsel işlevlerdeki bozulmaların, kişinin günlük işlevselliğine orta düzeyde ve olumsuz yönde etki ettiği gösterilmiştir[116].

Bu çalışmada bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif parametrelerin düzeyini değerlendirmek, hastalığın dönemlerine göre bu parametrelerin seviyelerinin değişip değişmediği, bu parametrelerin düzeyi ile yürütücü işlevler arasında ilişki olup olmadığının öğrenilmesi amaçlanmaktadır. Bipolar tanılı hastalarda nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon serumdan elde edilecek sonuçlarla tahmin edilebilecek olursa klinisyenlere bilişsel kapasite konusunda hızlı fikir verebilecek, belki tedavi takibinde kullanılması da gündeme gelebilecektir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje no: 11.2019/7) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.09.2019 tarihinde 18/22 karar no ile onaylanmıştır. Çalışmaya katılmadan önce her bir katılımcıya çalışmada yapılacak işlemler ayrıntılı bir şekilde anlatılmış ve gönüllü olur formu alınmıştır.

3.1. Katılımcılar

Çalışmamız prospektif eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Ekim 2019- Ocak 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-5 kriterlerine göre tanısı konmuş olan 46 Bipolar Bozukluk hastası (16 depresyon, 15 hipomani, 15 remisyon) ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 76 katılımcı dahil edilmiştir.

Yapılacak işlemler konusunda katılımcılar ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Görüşmeye, sosyodemografik ve klinik bilgilerin yer aldığı veri formları doldurularak başlanmıştır. Çalışmaya devam eden katılımcılara yine araştırmacı tarafından kalıntı belirti düzeyi ile hastalık şiddetinin anlaşılması amacıyla Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçekleri (HDDÖ) uygulanmıştır. Hastalarla yapılan klinik görüşme ve uygulanan ölçekler sonrasında nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile ilişkili parametrelerin incelenmesi (NfL, OKB, hücre içi sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6)) amacıyla bir tüp venöz kan alınmış, araştırma laboratuvarında santrifüj edilip ayrılmış ve bu serum örnekleri ticari olarak alınan ELISA kitleri ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Aynı zamanda yürütücü işlevler, WKET ve Stroop testleri ile değerlendirilmiş ve ölçülen nörobiyolojik parametreler ile yürütücü işlevlerin korelasyonu analiz edilmiştir.

3.1.1. Olguların seçim ölçütleri

3.1.1.1. Dahil olma ölçütleri

Hasta grubu

1. 18 -65 yaş arasında olmak
2. DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak
3. Ek başka bir psikiyatrik hastalık tanısının olmaması
4. Sigara ve/veya alkol kullanmıyor olmak

5. Çalışmaya katılmaya onay vermek

Kontrol grubu gönüllüleri

1. 18-65 yaş arası
2. Ek hastalığı olmayan,
3. Sigara/alkol kullanmayan
4. Çalışmaya katılmaya onay vermek

3.2.2.2. Dışlama ölçütleri

1. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak
2. Mental retardasyonu olması
3. Nörofilament hafif zincir konsantrasyonlarında yükselmeye neden olabilecek Alzheimer hastalığı, vasküler demans, amiyotrofik lateral skleroz ve multiple skleroz gibi demyelinizan hastalıkların bulunması
4. Otoimmün hastalığın olması
5. Enfeksiyöz hastalıkların, alerjinin ya da immunosupresör tedavi gerektiren medikal hastalıkların olması
6. Alkol ve/veya sigara kullanıyor olmak
7. Çalışmaya katılmaya onaylamamak

3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu

Çalışmanın amacına yönelik olarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuş bipolar bozukluk tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile hastalık başlangıç yaşı, süresi, manik atak ve depresif atak sayısı, şu anda kullanmakta oldukları ve geçmişte kullandıkları tedaviler, ek tanılı psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklar, alkol/sigara/madde kullanım durumları gibi klinik değişkenleri içeren sosyodemografik ve klinik veri formu tüm katılımcılara uygulandı.

3.2.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hamilton tarafından, depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir[117]. 17 maddeli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı maddeler eklenerek 21 ve 24 maddeli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve

aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır[118].

3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young ve ark. tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir[119]. Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve ark. tarafından yapılmıştır[120].

3.2.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiş[121], 1981 ve 1993 yıllarında Heaton ve arkadaşları tarafından değişiklikler yapılarak testin el kitabı hazırlanmıştır[122]. Bu test soyut düşünme ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini değerlendirdiği gibi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme gibi frontal karmaşık dikkat sisteminin değerlendirilmesinde de yararlı bir testtir. Gerek soyutlama, akıl yürütme ve kavramsallaştırma becerisi, gerekse karmaşık dikkat (dikkati sürdürme, devamlılık, amaca yönelik davranış sürdürme, interferans/çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme) frontal hasarlar sonucu bozulur. WKET dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir.

Bir frontal lob işlev testi olarak kullanılan WKET, sağ frontal lobda dorsolateral prefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir. Katılımcıdan kartları üzerindeki şeklin rengine, sayısına ya da biçimine göre eşlemesi beklenmekte, fakat bu bilgi katılımcıya verilmemektedir. Her eşlemeden sonra katılımcıya "Doğru" ve "Yanlış" ifadeleri ile geribildirim verilerek örüntüyü kendisinin keşfetmesi beklenir.

Wisconsin Kart Eşleme Testi değerlendirmesinde 13 farklı puan hesaplanır. 1- Toplam tepki sayısı: Testin tamamlanması sırasında kullanılan kart sayısıdır. 2- Toplam yanlış sayısı: Doğru eşlemenin yapılamadığı kartların toplam sayısıdır. 3- Toplam doğru sayısı: Doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplam sayısıdır. 4- Tamamlanan kategori sayısı: Art arda on defa doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır. 5- Perseveratif tepki sayısı: Ardışık on doğru tepkiden sonra da, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır. 6- Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır. 7- Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir. 8- Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile elde edilir. 9- İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır. 10- Kavramsal düzey tepki sayısı: En az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır. 11- Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek, yüzle çarpılması ile elde edilir. 12- Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Katılımcının art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısıdır. 13- Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az 3 kategoriye tamamlayan katılımcılarda hesaplanır. Çalışmamızda WKET'in bilgisayarlı uygulaması kullanılmıştır.

3.2.5. Stroop Testi

İlk kez Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok farklı versiyonu ortaya çıkmıştır. Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Ayrıca algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilmektedir. Stroop görevinin en fazla ilgi çeken etkisi, algı hedefinin veya algısal kurulumun değiştirilmesiyle ilgili olanıdır. Stroop görevi, kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda ve özellikle de bir “bozucu etki (interference effect)” altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Bu ise zihinsel esneklik ve algısal kurulum, dikkat ve davranış kaydırabilme yetenekleri ile ilgilidir. Bu yeteneğin zayıfladığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ortaya çıkar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme gücü söz konusu olur. Stroop testinde renk

söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Kaldı ki, görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha zordur[123]. Buna göre Stroop performansı, bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıtır. Tüm bu işlevler ise, temelde, beynin frontal lob faaliyetleri ile ilgilidir. Nitekim bu gibi işlevlerde ve genelde davranışı programlama yetisinde aşırı bozulmalar beyinde özellikle frontal bölgelerindeki bir bozukluğa doğrudan işaret etmektedir. Testin Türkçe geçerlilik-güvenirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[124]. Testin pek çok modifikasyonu olup çalışmamızda Stroop Testi TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu kullanılmıştır. Stroop Testi TBAG Formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Kartlar 14x21.5 cm boyutunda olup, dört adettir. Her kartta altı satır ve her satırda dört madde bulunur. Bu kartlar testin uyarıcı maddeleridir. Bu kartlar ve deneğin yerine getirmesi gereken görevler Tablo 1’de gösterilmiştir. Denek her bir bölümdeki görevi bitince tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı kaydedilir. Puanlamada her bir bölümün tamamlama süresi kullanılabilir. Stroop Testinin ölçtüğü en geçerli özelliğin bozucu etki (ikinci karttaki renklerin söylendiği beşinci bölüm) olduğu bulunmuştur[124].

Tablo 1: Stroop Testi Görevleri.

Bölümler	Uyarıcılar	Uyarıcı kart kapsamı	Görev
1.bölüm	1.kart	Siyah basılmış renk isimleri	Renk isimleri okuma
2 .bölüm	2. kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Renk isimleri okuma
3.bölüm	3. kart	Renkli basılmış daireler	Rengi söyleme
4.bölüm	4. kart	Renkli basılmış nötr kelimeler	Rengi söyleme
5.bölüm	5. kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Rengi söyleme

Stroop Testi TBAG Formunun bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçtüğü ve dikkat için “altın standart” niteliğinde olduğu belirtilmiştir[124].

3.2.6. Nöroinflamasyon parametrelerinin belirlenmesi

Kan örneğinin toplanması

Bipolar bozukluk tanılı 46 hasta ile sağlıklı 30 gönüllüden, psikiyatri kliniğinde görevli bir hemşire tarafından kübital venden kan alındı. Nörofilament hafif zincir, serum oligoklonal band, hücre içi sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) seviyelerinin ticari olarak alınan ELISA kitleri ile spektrofotometrik olarak ölçülmesi için jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra 3000 x rpm’de 10 dakika oda sıcaklığında santrifüj edildi. Ayrılan serumlar alikotlanıp, çalışma tamamlanincaya kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

3.2.8. Örneklerin İncelenmesi

Sitokin düzeylerinin ölçümü

Serum IL-1 β (BTLab - E0143Hu), IL-6 (BTLab - E0090Hu) ve TNF- α (BTLab - E0082Hu) düzeyleri ticari olarak satın alınan ELISA kitleri ile fotometrik yöntemlerle 450 nm dalga boyuna çoklu multiplaka okuyucuda (Thermo Scienfitic Varioskan Flash Multimode Reader) okundu. Sonuçlar pg/L ve ng/L olarak verilmiştir.

Nörofilament hafif zincir ve Oligoklonal bant düzeylerinin ölçümü

Serum nörofilament hafif zincir (Mybiosource - MBS9399603) ve oligoklonal bant (Mybiosource -MBS3800654) düzeyleri ticari olarak satın alınan ELISA kitleri ile fotometrik yöntemlerle 450 nm dalga boyuna çoklu multiplaka okuyucuda (Thermo Scienfitic Varioskan Flash Multimode Reader) okundu. Sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel değerlendirmeler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) sürüm 20.0 (SPSS, Chicago, IL) ile yapılmıştır. BB depresyon, hipomani ve remisyondaki hastalar için tanımlayıcı istatistikler yapıldıktan sonra sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmiştir. Sosyodemografik özellikler bakımından gruplar kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılarak, sürekli değişkenler ise normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bipolar bozukluğu olan ve kontroller arasında anlamlı farklılık saptanan değişkenler için, post-hoc Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Ayrıca hasta grubunda sürekli değişkenler Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm analizler için $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya 16 bipolar depresyon, 15 hipomani, 15 remisyon, 30 kontrol olmak üzere toplam 76 kişi dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Grupların Sosyodemografik Özellikleri.

	BD (n:16)	BH (n:15)	BR (n:15)	K (n:30)	p
Cinsiyet					
Kadın	9 (%56.3)	8 (%53.3)	15 (%100)	20 (%66.7)	0.009*
Erkek	7 (%43.8)	7 (%46.7)	0	10 (%33.3)	
Yaş	36.81±12.66	35.9±12.18	37.13±9.83	33.53±5.88	0.56
Medeni durumu					
Evlü	8 (%50.0)	8 (%53.3)	8 (%53.3)	21 (%70.0)	
Bekar	8 (%50.0)	7 (%46.7)	7 (%46.7)	9 (%30.0)	0,48
Eğitim durumu					
İlköğretim	6 (%37.5)	2 (%13.3)	6 (%40.0)	3 (%10.0)	
Lise	7 (%43.8)	6 (%40.0)	4 (%26.7)	8 (%26.7)	
Üniversite	3 (%18.8)	7 (%46.7)	5 (%33.3)	19 (%63.3)	0.042*

* $p < 0.05$,

BD: Bipolar depresyon **BH:** Bipolar hipomani **BR:** Bipolar remisyon **K:** Kontrol

Eğitim durumu, Medeni durum, Cinsiyet: Ki-kare testi, Yaş: Kruskal-Wallis testi

Bipolar depresyon hastalarının yaş ortalaması 36.81±12.66, hipomani hastalarının yaş ortalaması 35.9±12.18, remisyondaki hastaların yaş ortalaması 37.13±9.83, kontrol grubunun yaş ortalaması 33.53±5.88 idi. Bipolar depresyon grubunda kadınların sayısı 9 (%56.3), hipomani grubunda 8 (%53.3), remisyon grubundaki kadınların sayısı 15 (%100), kontrol grubunda 20 (%66.7) idi. Gruplar

arasında cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ($p=0.02$), remisyondaki hastalar kadınlardan oluşuyordu. Yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.56$).

Bipolar depresyon grubunda katılımcıların 8'i (%50), hipomani grubunda katılımcıların 8'i (%53.3), remisyon grubunda 8 kişi (%53.3), kontrol grubunda katılımcıların 21'i (%70) evli idi ($p=0.48$). Bipolar depresyon grubunda katılımcıların 3'ü (%18.8), hipomani grubunda katılımcıların 7'si (%46.7), remisyon grubunda 5 kişi (%33.3), kontrol grubunda katılımcıların 19'u (%63.3) üniversite mezunu idi ($p=0.046$).

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların klinik özellikleri *Tablo-2*'de verilmiştir. Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 27.08 ± 9.13 , ortalama hastalık süresi 9.86 ± 9.61 yıl idi.

Hastaların 39'unun (%84,8) psikiyatri polikliniklerinden düzenli takibi varken, 7'sinin (%15.2) ise düzenli psikiyatri poliklinik takibi yoktu.

Hastaların 19'unun (%41.3) ilk atak tipi depresyon, 27'sinin (%58.7) ilk atak tipi hipomani/mani idi.

Hastaların ortalama yaşam boyu depresif atak sayısı 4.67 ± 5.35 , ortalama yaşam boyu manik/hipomanik atak sayısı 2.69 ± 3.11 idi. Hastaların 16'sında (%34.0) psikiyatrik aile öyküsü mevcuttu.

Hastaların %19.6'sı sadece lityum, %10.9'u sadece valproik asit, %15.2'si sadece antipsikotik, %32.6'sı lityum+antipsikotik, %17.4'ü valproik asit+antipsikotik, %2.2'si lamotrijin+antipsikotik, %2.2'si lityum+lamotrijin kullanmakta idi.

Hastaların ortalama *Young mani derecelendirme ölçeği* puanı 2.89 ± 6.13 , ortalama *Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği* puanı 5.90 ± 10.54 idi.

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri.

	Ortalama± SD/ N (%)
Hastalık Başlangıç Yaşı	27.08±9.13
Hastalık Süresi	9.86±9.61
Düzenli takip	
Var	39 (% 84,8)
Yok	7 (%15.2)
İlk atak tipi	
Depresyon	19 (%41.3)
Mani/hipomani	27(%58.7)
Depresif atak sayısı	4.67±5.35
Manik/ hipomanik atak sayısı	2.69±3.11
Aile öyküsü	
Var	16 (%34.0)
Yok	31 (%66.0)
Mevcut tedavisi	
Lityum	9 (%19.6)
Valproik asit	5 (%10.9)
Antipsikotik	7 (%15.2)
Lityum+Antipsikotik	15 (%32.6)
Valproikasit+Antipsikotik	8 (%17.4)
Lamotrijin+Antipsikotik	1 (%2.2)
Lityum+ Lamotrijin	1 (%2.2)
Klinik değerlendirme ölçekleri	
YMDÖ	2.89±6.13
HDDÖ	5.90±10.54

YMDÖ: Young mani derecelendirme ölçeği,

HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği

4.3. Biyokimyasal Parametreler

Gruplar arasındaki tüm biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Post-hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; tüm parametreler hasta gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Hasta grupları ve kontrol grubunun IL-1 β , IL-6, TNF- α , OKB, NfL düzeyleri Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo 3: Grupların IL-1 β , IL-6, TNF- α , OKB, NfL Düzeyleri.

<i>Biyokimyasal Parametreler</i>	<i>BD Ortalama\pmSD</i>	<i>BH Ortalama\pmSD</i>	<i>BR Ortalama\pmSD</i>	<i>K Ortalama\pmSD</i>	<i>p</i>	<i>Post-Hoc Analiz</i>
<i>IL-1β</i>	477.59 \pm 76.86	477.47 \pm 101.19	464.15 \pm 66.14	264.39 \pm 30.55	<.001*	K-BD< .001, K-BH< .001, K-BR< .001, BD-BH: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1
<i>IL-6</i>	170.59 \pm 18.81	178.64 \pm 26.16	189.79 \pm 24.79	77.22 \pm 15.63	<.001*	K-BD< .001, K-BH< .001, K-BR< .001, BD-BH:1, BD-BR: 0.75, BR-BH: 1
<i>TNF-α</i>	390.42 \pm 91.43	419.89 \pm 71.70	375.51 \pm 70.22	187.88 \pm 15.40	<.001*	K-BD< .001, K-BH< .001, K-BR< .001, BD-BH: 1, BD-BR: 1, BR-BH:1
<i>OKB</i>	137.64 \pm 27.73	138.59 \pm 28.46	148.73 \pm 33.17	110.68 \pm 21.04	<.001*	K-BD: .024, K-BH: .021, K-BR: .001, BD-BH: 1, BD-BR: .904, BR-BH: 1
<i>NfL</i>	5.28 \pm 1.33	5.69 \pm 1.59	5.87 \pm 1.59	4.03 \pm 0.61	<.001*	K-BD: .007, K-BH< .001, K-BR< .001, BD-BM: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1

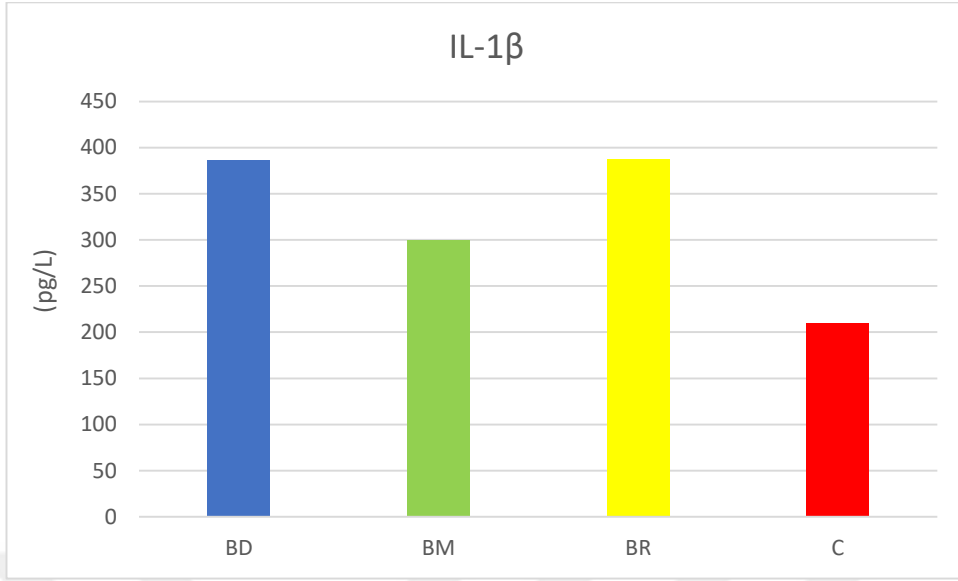
* $p<0.05$,

BD: Bipolar depresyon **BH:** Bipolar hipomani **BR:** Bipolar remisyon **K:** Kontrol, **OKB:** Oligoklonal band,

NfL: Nörofilament hafif zincir, **Kruskal-Wallis testi** , **Post-Hoc Analiz:** Bonferroni düzeltilmiş Mann-Whitney

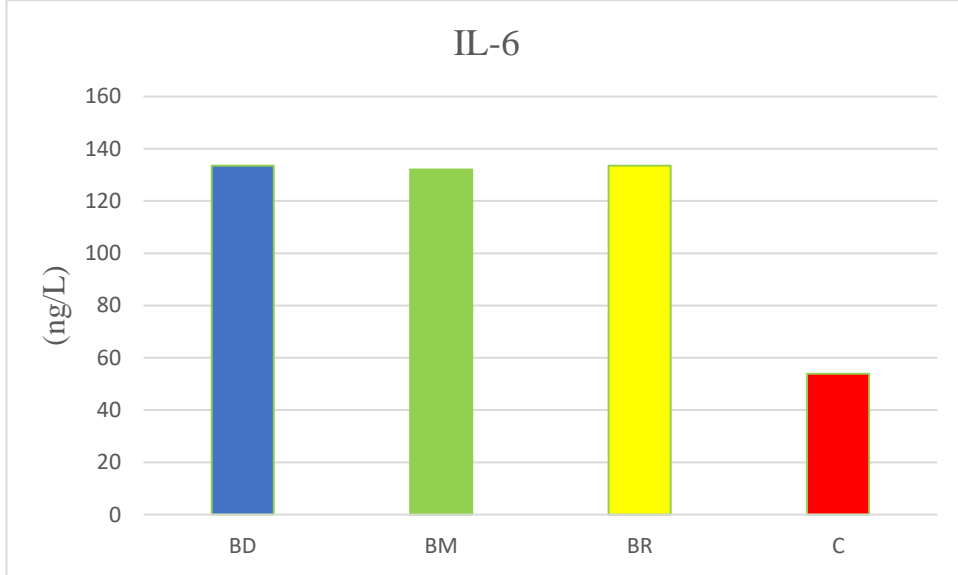
U

Şekil 1: Grupların IL-1 β seviyeleri.



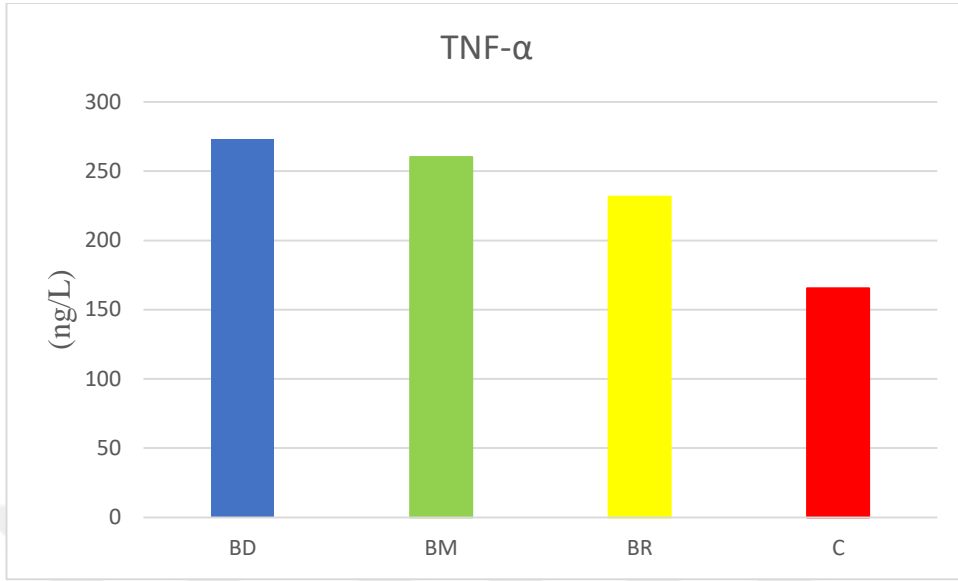
BD: Bipolar depresyon, **BM:** Bipolar Mani, **BR:** Bipolar Remisyon, **C:** Kontrol

Şekil 2: Grupların IL-6 seviyeleri.



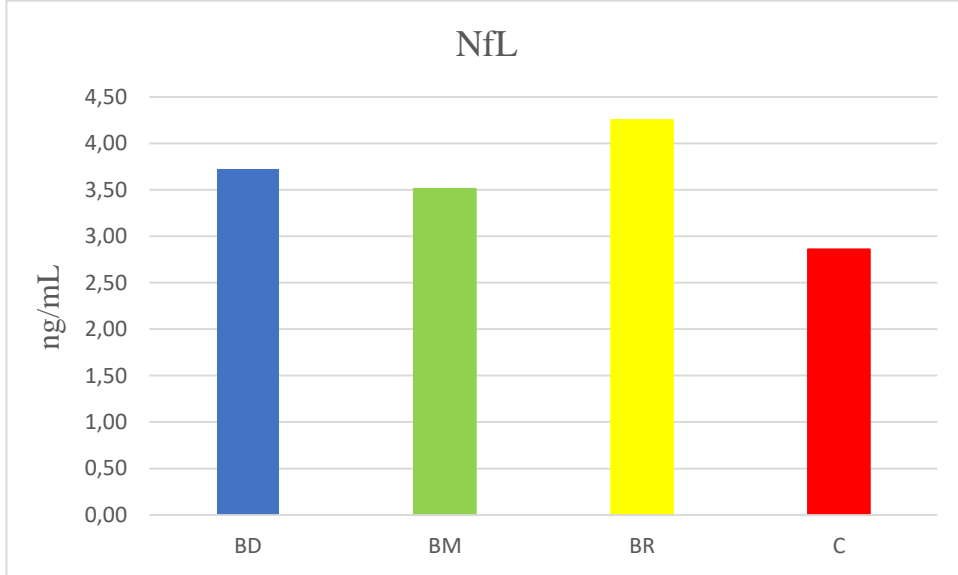
BD: Bipolar depresyon **BM:** Bipolar Mani **BR:** Bipolar Remisyon **C:** Kontrol

Şekil 3: Grupların TNF- α seviyeleri.



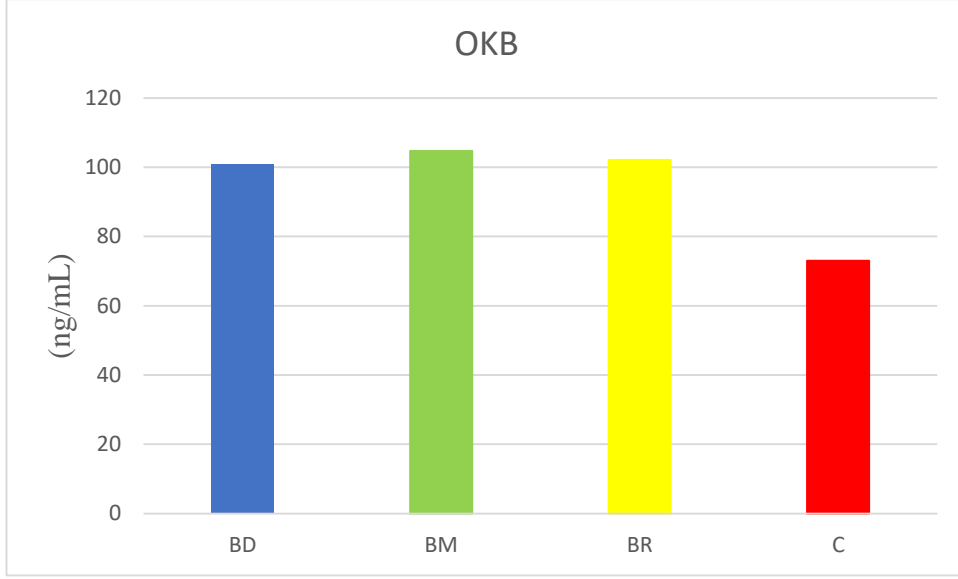
BD: Bipolar depresyon **BM:** Bipolar Mani **BR:** Bipolar Remisyon **C:** Kontrol

Şekil 4: Grupların NfL seviyeleri.



BD: Bipolar depresyon **BM:** Bipolar Mani **BR:** Bipolar Remisyon **C:** Kontrol **NfL:** Nörofilament hafif zincir

Şekil 5: Grupların OKB seviyeleri.



BD: Bipolar depresyon, **BM:** Bipolar Mani, **BR:** Bipolar Remisyon, **C:** Kontrol

OKB: Oligoklonal band

4.4. Gruplar arasında Stroop testi karşılaştırması

Bipolar bozukluk hastaları ve kontrol grubunun Stroop 1 tamamlanma süresi, Stroop 2 tamamlanma süresi, Stroop 3 tamamlanma süresi, Stroop 4 tamamlanma süresi, Stroop 5 tamamlanma süresi ve Stroop interferans ortalama sürelerinin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri *Tablo-4'*te verilmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 4: Gruplar arasında Stroop testi karşılaştırması.

<i>Gruplar</i>	<i>BD</i>	<i>BH</i>	<i>BR</i>	<i>K</i>	<i>p</i> <i>değeri</i>	<i>Post-hoc analiz</i>
<i>Stroop 1 toplam süre</i>	18.93±15.07	12.27±3.52	12.40±2.99	10.70±2.15	.018*	K-BD:.018 , K-BM: .342, K-BR: .506, BD-BM: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1
<i>Stroop 2 toplam süre</i>	19.93±15.19	14.18±6.28	13.66±2.55	10.56±1.67	<.001*	K-BD:.006 , K-BM:.018 , K-BR:.007 , BD-BM: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1
<i>Stroop 3 toplam süre</i>	20.31±12.57	16.63±5.29	15.40±3.18	11.86±1.56	<.001*	K-BD: <.001 , K-BM: <.001 , K-BR: .005 , BD-BM: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1
<i>Stroop 4 toplam süre</i>	26.93±14.01	23.54±10.61	22.26±9.45	13.80±1.54	<.001*	K-BD: <.001 , K-BM: <.001 , K-BR: <.001 , BD-BM: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1
<i>Stroop 5 toplam süre</i>	42.43±34.98	31.63±15.73	28.20±8.35	19.53±4.89	<.001*	K-BD: <.001 , K-BM: <.001 , K-BR: .002 , BD-BM: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1
<i>Stroop interferans süresi</i>	22.50±21.92	17.63±14.18	14.53±6.47	9.00±5.30	<.001*	K-BD:.020 , K-BM:.002 , K-BR:.034 , BD-BM: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1

* $p < 0.05$,**BD:** Bipolar depresyon **BH:** Bipolar hipomani **BR:** Bipolar remisyon **K:** Kontrol, *Kruskal-Wallis testi* , **Post-Hoc Analiz:***Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U*

4.5. Hastaların klinik özelliklerine göre Stroop testi sonuçlarının karşılaştırması

Kadın ve erkekler karşılaştırıldığında, kadınların stroop interferans süresinin erkeklere göre daha yüksekti ($p=0.029$). Diğer stroop alt değerlendirmelerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yaş arttıkça stroop 2, stroop 3 ve stroop 4 tamamlanma süresi uzamaktaydı (*sırasıyla* $p=.029$, $p=.045$, $p=.011$). Hastalık daha geç başlamışsa stroop 2 ve stroop 5 tamamlanma süresinin arttığı görüldü. Hastalık süresi, geçirilen atak sayısı ile stroop testi sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (*Tablo 5*).

Tablo 5. Hastaların klinik özelliklerine göre Stroop testi sonuçlarının karşılaştırılması.

	<i>Stroop 1</i>		<i>Stroop 2</i>		<i>Stroop 3</i>		<i>Stroop 4</i>		<i>Stroop 5</i>		<i>Stroop İS</i>	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Yaş</i>	.134	.038	.326	.029	.301	.045	.377	.011	.271	.071	.205	.176
<i>Hastalık süresi</i>	-.030	.843	.009	.953	.076	.618	.144	.346	-.030	.847	-.013	.931
<i>Başlangıç yaşı</i>	.213	.160	.309	.039	.220	.146	.216	.154	.305	.042	.229	.130
<i>Manik atak sayısı</i>	-.100	.515	-.129	.399	-.027	.862	.126	.420	-.057	.711	.038	.802
<i>Depresif atak sayısı</i>	-.018	.906	.082	.590	.056	.716	.077	.617	.061	.692	-.023	.879

* $p < 0.05$,

Stroop TS: Stroop toplam süre, Stroop İS: Stroop interferans süresi, r: Spearman' rho

4.6. Grupların WKET sonuçlarının karşılaştırması

Toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, tamamlanan kategori sayısı, yineleyici tepki, yineleyici hata, 1. Kategoriyi tamamlama, tamamlanan kategori sayısı alt testlerinin sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Grupların karşılaştırılması için nonparametrik analizlerden Kruskal-Wallis analiz yöntemi kullanılmıştır. Gruplar arasında yineleyici hata dışında tüm alt boyutlarda anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Sonuçlar *Tablo 6'* da gösterilmiştir.

Tablo 6: Grupların Wisconsin kart eşleme testi sonuçlarının karşılaştırması.

<i>WKET Boyutlar</i>	<i>BD</i>	<i>BH</i>	<i>BR</i>	<i>K</i>	<i>p</i>	<i>Post-hoc analiz</i>
<i>Toplam doğru sayısı</i>	68.50±29 .17	75.85±29 .81	68.33±26 .57	94.11±19 .59	.003*	K-BD:.012, K-BH:.838, K-BR:.015, BD-BH:1, BD-BR:1, BR-BH: 1
<i>Toplam yanlış sayısı</i>	50.00±23 .99	52.14±29 .81	53.13±22 .45	33.88±19 .59	.032*	K-BD:.125, K-BH:.766, K-BR:.072, BD-BH:1, BD-BR: 1, BR-BH:1
<i>Yineleyici tepki</i>	20.31±12 .57	36.00±35 .15	42.73±29 .40	20.57±15 .43	.023*	K-BD:.19, K-BH:.1, K-BR:.025 , BD-BH:1, BD-BR: 1, BR-BH:1
<i>Yineleyici hata</i>	31.18±23 .10	29.57±26 .58	33.53±23 .64	18.38±11 .99	.063	K-BD:.280, K-BH:.882, K-BR:.180, BD-BH:1, BD-BR: 1, BR-BH:1
<i>1.kategoriye tamamlama</i>	26.87±23 .13	26.87±23 .13	39.75±35 .88	16.11±7. 82	.001*	K-BD:.003 , K-BH: 1, K-BR:.009 , BD-BH:1, BD-BR: 1, BR-BH:1
<i>Tamamlanan kategori sayısı</i>	2.68±2.3 8	4.00±3.6 0	7.40±19. 19	6.65±3.2 3	.030*	K-BD:.003 , K-BH:.490, K-BR: .009 , BD-BH: 1, BD-BR: 1, BR-BH: 1

* $p<0.05$,

BD: Bipolar depresyon **BH:** Bipolar hipomani **BR:** Bipolar remisyon **K:** Kontrol, **WKET:** Wisconsin kart eşleme testi, **Kruskal-Wallis testi** , **Post-Hoc Analiz:** Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U

4.7. Grupların klinik özelliklerine göre WKET sonuçlarının karşılaştırması

Hastaların yaş, hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı ve geçirilen atak sayısı ile Wisconsin kart eşleme testi ile yürütücü işlevleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 7: Grupların klinik özelliklerine göre Wisconsin kart eşleme testi karşılaştırması.

	<i>Toplam doğru sayısı</i>		<i>Toplam yanlış sayısı</i>		<i>Yineleyici tepki</i>		<i>Yineleyici hata</i>		<i>1.kategoriye tamamlama</i>		<i>Tamamlanan kategori sayısı</i>	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Yaş</i>	-.222	.181	.118	.480	-.028	.867	-.053	.751	.030	.859	-.089	.597
<i>Hastalık süresi</i>	-.099	.553	.137	.412	.056	.738	.068	.684	.030	.859	.047	.780
<i>Başlangıç yaşı</i>	-.202	.225	.014	.935	-.002	.990	-.055	.745	-.098	.560	-.155	.352
<i>Manik atak sayısı</i>	-.047	.778	.248	.133	.130	.435	.198	.233	.002	.989	-.032	.851
<i>Depresif atak sayısı</i>	-.141	.400	.296	.071	.307	.061	.256	.122	-.086	.606	.018	.916

* $p < 0.05$ anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

4.8. Biyokimyasal değerlerin Stroop testi ile ilişkisi

Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerle stroop testi sonuçları arasında korelasyon analizi yapıldığında biyokimyasal parametrelerden yalnızca IL-6 stroop 1 tamamlama süresi, stroop 2 tamamlama süresi ve stroop 5 tamamlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif korelasyon saptandı. Sonuçlar *Tablo 8*'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Biyokimyasal verilerin Stroop testi ile ilişkisi.

	<i>Stroop 1</i>		<i>Stroop 2</i>		<i>Stroop 3</i>		<i>Stroop 4</i>		<i>Stroop 5</i>		<i>Stroop İS</i>	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>IL-1β</i>	.167	.273	.043	.781	.120	.432	.003	.984	-.057	.710	-.078	.610
<i>IL-6</i>	-.380	.010*	-.334	.025*	-.148	.331	-.189	.215	-.286	.046*	-.060	.697
<i>TNF-α</i>	.031	.839	.074	.630	.122	.424	.002	.988	.069	.651	.139	.362
<i>NfL</i>	-.101	.509	-.066	.667	-.033	.830	-.154	.313	-.241	.110	-.271	.071
<i>OKB</i>	.207	.172	.233	.123	-.022	.884	.102	.505	.135	.377	.081	.598

* $p < 0.05$ anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, **Stroop TS**: Stroop tamamlama süresi, **Stroop İS**: Stroop interferans süresi *NfL*: Nörofilament hafif zincir **OKB**: Oligoklonal band

4.9. Biyokimyasal verilerin Wisconsin kart eşleme testi ile ilişkisi

Toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, tamamlanan kategori sayısı, yineleyici tepki, yineleyici hata, 1. Kategoriyi tamamlama, tamamlanan kategori sayısı alt testlerinin sonuçları değerlendirmeye alındı. Korelasyon analizi yapıldığında tüm hasta grubunda biyokimyasal parametrelerden yalnızca IL-1 β ve 1. Kategoriyi tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif korelasyon saptandı. Sonuçlar *Tablo 9*'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Biyokimyasal verilerin Wisconsin kart eşleme testi ile ilişkisi.

	Toplam doğru sayısı		Toplam yanlış sayısı		Yineleyici tepki		Yineleyici hata		1.kategoriyi tamamlama		Tamamlanan kategori sayısı	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
IL-1β	-.036	.832	-.013	.940	-.082	.625	-.030	.857	-.356	.028*	.097	.564
IL-6	.191	.250	-.022	.896	.084	.617	.063	.707	.092	.583	.221	.182
TNF-α	-.111	.507	-.032	.850	-.029	.862	-.161	.333	.035	.835	-.088	.598
NfL	-.154	.357	.159	.339	-.058	.728	.015	.931	-.024	.885	-.213	.199
OKB	.195	.241	-.265	.108	-.151	.366	-.225	.175	.031	.855	.130	.437

* $p < 0.05$ anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, **Stroop TS**: Stroop tamamlama süresi, **Stroop İS**: Stroop interferans süresi **NfL**: Nörofilament hafif zincir,

OKB: Oligoklonal band

4.10. İlaçların Stroop testi üzerine etkisi

Yalnızca duygudurum düzenleyici (lityum, valproik asit) ve yalnızca antipsikotik kullanan hastaların bilişsel işlevleri stroop testi ile değerlendirildi. Lityum, valproik asit ve antipsikotik kullanan hastaların stroop testleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek düzeyde farklılık saptandı ($p<0.05$). Posthoc analiz sonuçları *Tablo 10*'da gösterilmiştir. İkili ilaç kullanan (duygudurum düzenleyici ve antipsikotik birlikte) hastalar ilaçların etkililiğinin değerlendirilmesi açısından homojenite olmadığından karşılaştırmalara dahil edilmedi. Yalnızca antipsikotik kullanan hastalarda stroop 1 toplam süresi ve stroop 3 toplam süresinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzadığı saptandı.

Tablo 10: İlaçların Stroop testi üzerine etkisi.

<i>Stroop test</i>	<i>Lityum</i>			<i>Valproik asit</i>			<i>Antipsikotik</i>		
	<i>VA</i>	<i>AP</i>	<i>Kontrol</i>	<i>Li</i>	<i>AP</i>	<i>Kontrol</i>	<i>Li</i>	<i>VA</i>	<i>Kontrol</i>
<i>Stroop 1 TS</i>	.925	.998	.821	.925	.816	1.000	.998	.816	.002*
<i>Stroop 2 TS</i>	.772	.999	.630	.772	.294	.955	.999	.294	.106
<i>Stroop 3 TS</i>	.934	1.000	.526	.934	.442	.611	1.000	.442	.040*
<i>Stroop 4 TS</i>	1.000	1.000	.227	1.000	.991	.703	1.000	.991	.068
<i>Stroop 5 TS</i>	.920	1.000	.643	.920	.368	.407	1.000	.368	.126
<i>Stroop İS</i>	.978	1.000	.663	.978	.652	.430	1.000	.652	.297

* $p<0.05$ anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, **Stroop TS**: Stroop tamamlama süresi, **Stroop İS**: Stroop interferans süresi, **VA**: valproik asit, **AP**: Antipsikotik **Li**: Lityum

4.11. İlaçların Wisconsin kart eşleme testi üzerine etkisi

Yalnızca duygudurum düzenleyici (lityum, valproik asit) ve yalnızca antipsikotik kullanan hastaların bilişsel işlevleri Wisconsin kart eşleme testi ile değerlendirildi. İkili ilaç kullanan (duygudurum düzenleyici ve antipsikotik birlikte) hastalar ilaçların etkililiğın değerlendirilmesi açısından homojenite olmadığından karşılaştırmalara dahil edilmedi. Lityum, valproik asit ve antipsikotik kullanan hastaların Wisconsin kart eşleme testinin toplam yanlış sayısı dışında tüm alt testlerinde istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek düzeyde farklılık saptandı ($p<0.05$). Posthoc ikili analiz sonuçları *Tablo 11*'de gösterilmiştir. İkili karşılaştırmalarda tamamlanan kategori sayısının antipsikotik kullanan ve valproik asit kullanan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu saptanmıştır.

Tablo 11: İlaçların Wisconsin kart eşleme testi üzerine etkisi.

<i>Wisconsin kart eşleme testi</i>	<i>Lityum</i>			<i>Valproik asit</i>			<i>Antipsikotik</i>		
	<i>VA</i>	<i>AP</i>	<i>Kontrol</i>	<i>Li</i>	<i>AP</i>	<i>Kontrol</i>	<i>Li</i>	<i>VA</i>	<i>Kontrol</i>
<i>Toplam doğru sayısı</i>	1.000	1.000	.300	1.000	1.000	.756	1.000	1.000	.287
<i>Toplam yanlış sayısı</i>	1.000	.998	.937	1.000	.994	.613	.998	.994	.287
<i>Yineleyici tepki</i>	1.000	.876	.946	1.000	.893	1.000	.876	.893	.510
<i>Yineleyici hata</i>	1.000	.581	1.000	1.000	.809	1.000	.581	.809	.420
<i>1.kategoriye tamamlama</i>	1.000	1.000	.828	1.000	.999	.979	1.000	.999	.906
<i>Tamamlanan kategori sayısı</i>	.987	.993	1.000	.987	.998	.002*	.993	.998	.049*

* $p<0.05$ anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı, *VA*: valproik asit, *AP*: Antipsikotik, *Li*: Lityum

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk, dünya çapında %1 prevalansı olan ve hastaların yaşam kalitesinin, sosyal, mesleki ve bilişsel fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulmasına neden olan kronik, tekrarlayıcı bir ruhsal bozukluktur[125]. Bipolar bozukluk önemli bir sağlık sorunu olduğundan sosyal ve ekonomik açıdan ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Hastalığın başlangıcının, gidişatının, zamanının, tedaviye yanıtın hastalarda karmaşık ve tam olarak anlaşılabilen çok boyutlu süreçlerle ilişkili olması bipolar bozukluğu heterojen bir yelpazede değerlendirmenin daha doğru olabileceğini düşündürmektedir. Bipolar bozuklukta tedavisiz geçen süre olumsuz prognoza neden olmaktadır[126]. Hastalığın etyolojisinde rol oynayan mekanizmaların belirlenerek, hastalık gelişimine katkı sağlayan risk faktörlerinin erken dönemde tanımlanması, bipolar bozukluğun başlangıcı ile yönetimi arasındaki süreyi kısaltarak sonuçları olumlu etkilemektedir.

Bu çalışmada ilk aşamada bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif parametrelerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α , OKB, NfL) hastalığın aktif dönemlerinde, remisyon döneminde ve sağlıklı gönüllülerde düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda ikinci aşamada ise, hastaların yapılan nörobilişsel testler aracılığı ile yürütücü işlevleri değerlendirilmiş olup, ölçülen nörobiyolojik parametreler ile yürütücü işlevlerin korelasyonu analiz edilmiştir.

5.1. Nörodejenerasyon ve nöroinflamasyon belirteçleri

Nöropsikiyatrik hastalıkların gelişiminin altında nöroinflamasyon gibi güçlü bir biyolojik faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Bipolar bozukluk patofizyolojisinde inflamasyonun rol oynadığına dair çalışmalar ve bulguların sayısı giderek artmaktadır. Merkezi sinir sistemi inflamasyonunun yanı sıra sistemik inflamasyonun da hastalığın atak ve remisyon dönemleriyle ve prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.

Tez çalışmamızda, BB depresyon atağında 16 hasta, hipomani atağında 15 hasta, ötimik dönemdeki 15 hasta ve mevcut durumda herhangi bir psikiyatrik tanısı ve ek tıbbi hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanmayan 30 sağlıklı kontrolden elde edilen serum numuneleri proinflamatuvar sitokinler, NfL ve OKB düzeyleri açısından karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek sitokin seviyesinin olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. Ancak veriler tutarsızdır ve remisyonunda veya depresif ataktaki bipolar hastalar ile manik / hipomanik / karma dönemdeki

bipolar hastalarının inflamatuvar belirteçleri karşılaştırıldığında bir farklılık olup olmadığı konusunda net bilgi yoktur[67].

O'Brien ve arkadaşları tarafından bipolar bozukluğun hem mani hem de depresyon döneminde kontrol grubuna göre yüksek TNF- α seviyeleri tespit edilmiş olup, aynı zamanda mani döneminde kontrol grubuna göre yüksek IL-6 seviyeleri bildirilmiştir[17]. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mani sırasında TNF- α üretiminin arttığı bildirilmiş, 6 haftalık duygudurum düzenleyici tedavi sonrasında yüksek TNF- α düzeylerinin halen devam ettiği bulunmuştur[16]. Remlinger-Molenda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; TNF- α konsantrasyonları depresyon sonrası erken remisyon döneminde geç remisyona (minimum 6 ay) göre yüksek bulunmuştur. Geç remisyon sonrasında ise TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrollerle farklılık göstermemektedir[74].

Fiedorowicz ve arkadaşları TNF- α , IL-1 β , IL-6 düzeylerinin BB atak dönemlerinde ötimik döneme göre yüksek olduğunu; hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunmadığını göstermiştir[127].

Diğer çalışmaların aksine, Barbosa ve arkadaşlarının BB manik ve ötimik dönemdeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada TNF- α açısından anlamlı fark bulunmamıştır[69]. Doganavsargil-Baysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Barbosa'nın çalışmasına benzer şekilde, BB ötimik dönemindeki hastalar ve kontrol grubu arasında TNF- α düzeyleri açısından fark bulamamışlardır[128].

IL-1 β 'nin BB patofizyolojisindeki önemi çeşitli çalışmalarda bildirilmiş ancak tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Ortiz ve arkadaşlarının çalışmasında BB'da epizodlar arası farklılıklar incelenmiş, manik epizodda depresif epizoda ve kontrol grubuna göre daha düşük IL-1 β düzeyleri saptanmıştır[73].

Chou ve arkadaşları BB ötimik dönemindeki hastalarda IL-1 β düzeyinin kontrollere göre düşük olduğunu göstermiştir[129].

BB hastalarında ötimik dönemde kontrol grubuna göre serumda[130] ve BOS'da IL-1 β 'nin arttığını[131], IL-1 β 'nin azaldığını[132] veya farklılık göstermediğini[74] öne süren çalışmalar bulunmaktadır.

Modabbernia ve arkadaşlarının meta-analizinde serum IL-1 β düzeyinin BB hastalarında kontrollere göre anlamlı fark göstermediği ifade edilmiştir[70].

Brietzke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, bipolar bozukluğun manik atağında proinflamatuvar sitokinler, IL-2, IL-4 ve IL-6'nın düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha yüksek bulunmuştur. Depresif ataktaki hastalarda sadece IL-6'nın yükseldiği tespit edilmiştir. Remisyon ve kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-4 dışında, sitokin seviyeleri açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Duygudurum semptomlarının IL-6 ve IL-2 ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir[68].

Bavaresco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda özellikle TNF- α ve TNFR1 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerde artış bulunmuştur. Ayrıca, IL-2, IL-1 β , IL-4, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bipolar bozukluğu olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir[69]:[70]:[71].

Bipolar bozukluğun hem manik hem de depresif dönemlerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı başka bir çalışmada, her iki dönem için de TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu, manik hastalarda depresif hastalara göre daha yüksek IL-4 ile daha düşük IL-1 β ve IL-6 seviyeleri bulunmuştur[73].

2019 yılında MHD Rami Al Shweiki ve arkadaşlarının davranış değişiklikleri olan frontotemporal demans ile içinde bipolar bozukluğun da olduğu primer psikiyatrik hastalıkları serum NfL düzeyi açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda serum NfL'nin kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik göstermediğini belirlenmiştir[93].

Isgren ve arkadaşlarının BB hastalarında BOS'ta NfL düzeylerine baktıkları bir çalışmada, ötimik dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre BOS NfL değerinin daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir[98].

BB'ta BOS'ta OKB düzeyinin değerlendirildiği literatürde tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaya 63 BB hastası dahil edilmiş, 1 kadın hastada BOS'ta OKB pozitifliği saptanmıştır[101].

Çalışmamızda Bavaresco ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar belirteçlerin bipolar bozukluk hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. IL-1 β düzeyi atak dönemde remisyondaki hasta grubuna göre hafif yüksek; IL-6 düzeyi hipomanide depresyon grubuna göre yüksek, remisyondaki hasta grubuna göre daha düşük; TNF- α düzeyi hipomani grubunda depresyon ve

remisyon grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur ancak bu parametrelerin hiçbirinde hastalığın atak ve remisyon dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bipolar bozukluğu olan hastalarda serum NfL düzeyinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Araştırmamız sonucunda nörodejenerasyonu gösteren NfL ve OKB düzeylerinin bipolar bozukluk hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. NfL ve OKB nin nöronal ve miyelin kılıf hasarını gösterdiğini düşünürsek BB ataklarının MS atakları gibi nörodejenerasyona yol açtığı yorumunu yapabiliriz. Remisyon dönemindeki hastalarda NfL ve OKB değerleri atak grubundakilere göre daha yüksek idi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulguların sonucunda, bipolar bozukluk tanılı hastaların hücre içi sitokin, NfL ve OKB düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu saptadık. Demiyelinasyonu ve dolayısıyla nörodejenerasyonu gösteren bir belirteç OKB düzeyinin yüksek oluşu, bipolar bozukluğa nörodejenerasyonun eşlik etmesi lehine yorumlanabilir. Benzer şekilde NfL düzeyi de nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu gösteren bir belirteçtir ve çalışmamızda bipolar bozuklukta NfL düzeyinin yüksek oluşunun, bipolar bozukluğun nöroinflamatuvar ve nörodegeneratif bir hastalık oluşu lehine bir bulgu olarak düşünülebilir.

Araştırmamızın, bu konuda geniş örneklem sayıları ile yapılacak ileri araştırmaların önünü açtığını düşünmekteyiz.

5.2. NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER

Remisyonadaki bipolar bozukluğu olan hastaların bilişsel bozukluk belirtilerinden biri yürütücü işlevlerdeki bozukluktur. Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışma belleği, bilişsel esneklik, interferansa karşı koyabilme, planlama gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli bilişsel yetilerde bozukluklar bildirilmiştir. Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop testi, sözel akıcılık ve İz sürme B testi bu amaçla en sık kullanılan testler arasındadır.

BB'ta bilişsel bozukluk belirtilerinin remisyonunda da saptanması, bu belirtilerin hastalığın kalıcı özelliği olabileceğini ve BB patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bilişsel belirtiler hastalığın doğasından mı kaynaklı ya da tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yan etkilerinin sonuçları mı? Bilişsel bozukluk belirtileri hastalığın başından

beri var mıdır? Bu belirtilerin şiddeti zamanla artar mı? Bu soruların yanıtlarını bulmak bipolar bozukluğun patofizyolojisinin daha detaylı biçimde anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Çalışmamızda karmaşık seçici dikkat ve bir yürütücü işlev olarak bozucu etkinin (interferans) kontrolünün belirlenmesinde Stroop Testi kullanılmıştır. Stroop Testi, esasen verilen işe ve zamana bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Ayrıca algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilen Stroop görevinin en fazla ilgi çeken etkisi, algı hedefinin veya algısal kurulumun değiştirilmesiyle ilgili olanıdır. Stroop görevi, kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda ve özellikle de bir bozucu etki altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Bu ise zihinsel esneklik ve algısal kurulum, dikkat ve davranışı kaydırabilme yetenekleri ile ilgilidir. Bu yeteneğin zayıfladığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ortaya çıkar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme güçlüğü söz konusu olur[124].

Çalışmamızda gruplar Stroop Testi açısından karşılaştırıldığında; bölüm-1, 2, 3, 4, 5 toplam süre ve interferans süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Hasta grubundakiler sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha fazla bölüm-1, 2, 3, 4, 5 toplam süre ve interferans süresine sahipti. Stroop Testinin tüm görevlerinde bipolar bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha kötü performans sergilediği bulunmuştur. Bu durum, bipolar hastaların hem seçici dikkatlerini sürdürmede hem de bilişsel karışmayı (interferans) inhibe etmede sağlıklı kişilere göre daha fazla zorlandıklarını düşündürmektedir. Sonuç olarak zihinsel esneklik ve algısal kurulum, dikkat ve davranışı kaydırabilme yeteneğindeki bozuklukların bipolar bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Bipolar bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı kontrollerin yürütücü işlev ve dikkat performanslarını Stroop Testi ile karşılaştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir.

Literatür taramasında yapılan birçok çalışmada bipolar bozukluğu olan remisyondaki hastaların, bölünmüş dikkati ve prepotent tepkiyi inhibe etme yeteneğini ölçen Stroop Testinde sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans sergiledikleri gözlenmiştir[133][134].

Torrent C ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, bilişsel işlevlerinde BB tip 1 hastalarının BB tip 2 hastalarına göre daha fazla bozulma olduğu, BB tip 2 hastalarının kontrol grubuna göre daha kötü performans sergiledikleri gösterilmiştir[135].

Frangou ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada remisyonadaki BB tip 1 hastalarının Stroop testi toplam doğru sayısı açısından sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur[136].

Benzer şekilde, 2004 yılında Martinez-Aran ve arkadaşlarının bipolar bozukluk atak ve remisyonadaki hastaları, sağlıklı kontroller ile Stroop interferans skoru açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında tüm gruplarda sağlıklı kontrollere kıyasla bozulma olduğu gösterilmiştir[137]. Ülkemizde, Erol ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya remisyonunda 25 BB tip 1 hastası ve 25 sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve bipolar hastaların Stroop testinde sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur[138].

Ancin ve arkadaşları 148 bipolar bozukluk hastası ve 108 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında, bipolar hastaların Stroop interferans skoru açısından sağlıklı kontrollere kıyasla daha anlamlı olarak kötü performans gösterdiğini saptamıştır[139]. Biz de yaptığımız bu çalışmada literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak, bipolar bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla Stroop testinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü performans gösterdiğini tespit ettik.

Bununla birlikte literatürde, karşıt bulguları bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Kaya ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada bipolar bozukluğu olan remisyonadaki 40 hasta sağlıklı kontroller ile Stroop testi performansı açısından karşılaştırılmış ve fark olmadığı gösterilmiştir[140].

Miguélez-Pan ve arkadaşlarının çalışmasında Stroop interferans puanı açısından remisyonadaki bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır[141].

Literatüre baktığımızda remisyonadaki bipolar bozukluğu olan hastaların dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlerinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada Stroop testinin kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmalardaki örneklem büyüklüklerinin farklı olması ve örnekleme oluşturan hastaların farklı klinik özellikler gösteriyor oluşunun sonuçlardaki heterojeniteye katkıda bulunuyor olabileceğini düşündürse de çalışmamızın bulgularının, bipolar bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere göre Stroop Testi ile değerlendirilen seçici dikkat ve bozucu etki altında dikkati toplama işlevlerinde bozulma olduğunu gösteren geniş bir literatür ile desteklendiği görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların klinik özelliklerine bakıldığında, hastalık süresinin ve depresif, manik/hipomanik atak sayısının Stroop testi üzerinde herhangi bir bozulmaya neden olmadığını saptadık. Literatürde hastalık süresi uzadıkça, geçirilen atak sayısı arttıkça bilişsel işlevlerin bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[111]·[142]·[112]. Hastaların yaşı arttıkça hastaların stroop 2, stroop 3 ve stroop 4 tamamlanma sürelerinin uzaması ve hastalığın başlangıç yaşı arttıkça stroop 2 ve stroop 5 tamamlanma sürelerinin uzaması dışında anlamlı bir sonuç tespit etmedik. Çalışmamızda bildirilen diğer çalışmalardan farklı olarak bulduğumuz bu sonuçların, örneklem büyüklüğümüzün görece düşük olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer test olan WKET kullanıldığı, Gürsoy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, bipolar bozukluk hastalarında WKET tamamlanan kategori sayısında düşüklük saptanmıştır. Ayrıca yineleyici hata sayısının fazlalığı ise hastaların strateji geliştirememesi ve bilişsel esnekliğin azalması lehine yorumlanmıştır. Aynı çalışmada, hastaların Stroop testindeki tüm bölümleri tamamlama sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Test sonucunda bipolar bozukluğu olan hastaların karmaşık problemleri çözme, tepki değiştirme, seçici dikkati sürdürme, bozucu etki altında algısal kurulumu devam ettirme yeteneklerinde zayıflama olduğu bu yüzden işlemi tamamlama konusunda daha çok zamana ihtiyaç duydukları ve daha fazla yanlış yaptıkları gözlenmiştir[143].

Çalışmamızda BB hastalarında WKET’de toplam doğru sayısının kontrol grubuna göre az olduğu, toplam yanlış sayısının daha fazla olduğu, atak dönemindeki hastalarda tamamlanan kategori sayısının düşük olduğu dikkat çekmektedir. WKET puanlarından tamamlanan kategori sayısındaki düşüklük bipolar bozukluğu olan hastalarda kavram oluşturmadaki eksikliği göstermektedir. Yani hastalar testin altta yatan kavramsal işleyişini anlamada zorluk çekmişlerdir. Yineleyici hataların sayısının fazla oluşu bipolar bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde olmasa da, öğrenilmiş yanıtı durdurmada sorun olduğu ve bilişsel esnekliğin azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

Heringa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, düşük dereceli inflamasyon ile gelişen endotel disfonksiyonu ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için, nöropsikolojik incelemeler ile birlikte birçok periferik biyobelirteçlerin bileşik puanları incelenmiş ve bu çalışmanın sonucunda düşük derecede inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler risk faktörleri ile bilişsel işlevler arasında ilişki olduğu desteklenmiştir¹¹. Bu ilişki için birkaç olası mekanizma önerilmiştir. Birincisi, inflamatuvar sitokinlerin nörotransmitter ve nöroendokrin yanıtlarındaki rollerine bağlı olarak bilişsel işlevler üzerine direkt olarak etki

göstermeleridir[75]. İkincisi, düşük derecede inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişmesi ile ilişkili olmasıdır[76][77].

Düşük derecede inflamasyon ve endotel disfonksiyonu depresif semptomların patobiyolojisinde de rol oynar[78] ve depresyon da bilişsel fonksiyonlar ile ilişkilidir[79].

Genel popülasyonda periferik inflamasyon biyobelirteçleri ile bilişsel düşüş arasındaki ilişki araştırılmıştır[80]. Genellikle, yapılan araştırmalarda CRP, IL-6, IL-8 ve TNF- α 'nın yüksekliği, daha düşük bilişsel işlevler ile ilişkili bulunmuş[81][82][83].

2011 yılında Jefferson ve arkadaşlarının, 2008 yılında Alley ve arkadaşlarının, 2005 yılında Dik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise bilişsel fonksiyonlar ile periferik biyobelirteçler arasında ilişki saptanmamıştır.

Düşük dereceli inflamasyon veya endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanan bilişsel alanlar farklılık gösterir. Neredeyse tüm ana bilişsel alanlar için (bellek, yürütücü işlevler, işleme hızı, dikkat) bu belirteçler ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiler rapor edilmiştir. Bazı çalışmalar bir alan ile ilişkili olup başka bir alanla ile ilişkili olmadığını bildirirken, tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur[80].

Literatürde bipolar bozukluk hastalarının NfL ve OKB düzeyleri ile bilişsel işlevlerinin korelasyonun değerlendirildiği bir çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur. Çalışmamız bu açıdan literatürdeki ilk çalışmadır. HIV pozitif hasta grubunda, plazma NfL düzeylerinin bilişsel işlevleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek plazma NfL düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında pozitif korelasyon saptanmış[144], bu çalışmadan farklı olarak Hakkers ve arkadaşları ise 2019'da yapmış oldukları çalışmada HIV pozitif hastalarda NfL düzeylerinin bilişsel işlevleri etkilemediğini bildirmişlerdir[145]. Badoux ve arkadaşları 2015 yılındaki çalışmasında HIV pozitif hastaların BOS'da bakılan OKB düzeyleri ile bilişsel işlevlerinin korelasyonu değerlendirilmiş ve sonucunda herhangi anlamlı bir ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir[146].

Çalışmamızda IL-6 düzeyinin stroop 1, stroop 2 ve stroop 5 tamamlanma süreleri ile negatif korelasyon göstermesi ve IL-1 β düzeyi ile WKET alt puanlarından 1. Kategoriyi tamamlama arasında negatif korelasyon olması dışında diğer nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif belirteçler ile stroop ve WKET alt kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu veriler ışığında, bilişsel işlevler ile biyokimyasal belirteçlerin korelasyonu açısından özellikle IL-6 ve IL-1 β ileri araştırmalar yapılabilecek güçlü adaylar olarak değerlendirilmiştir.

5.3. İlaçların Bilişsel işlevler üzerine etkisi

Bazı çalışmalar lityumun bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösterse de[147], bu bulguları desteklemeyen ve lityumun uzun dönemde bilişsel işlevleri olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır[148]·[149]· Birçok çalışmada, lityum kullanan BB hastalarının bilişsel performansları, lityum kullanmayanlardan farklı gözükmemektedir[150]·[151]·[136]·

Valproik asidin dikkat bozukluğu yapması dışında bilişsel yan etkisinin olmadığı düşünülmektedir[152]. Yapılan bir olgu serisinde lityumun kesilip, valproatın başlandığı hastalarda bilişsel işlevlerde düzelme olduğu bildirilmiştir[153]. Şentürk ve arkadaşları tek başına valproat ya da lityum kullanan BB olan hastaların bilişsel işlevlerinde bir fark bulmamıştır[154].

Antipsikotik kullanan BB hastalarının bilişsel işlevlerde daha düşük performans gösterdiğine ilişkin bazı kanıtlar vardır. Birkaç çalışma antipsikotik kullanımı ve BB'da bilişsel bulgular arasında ilişki bulmuştur. Altshuler ve arkadaşları[151] ile Zubieta ve arkadaşları[155] antipsikotik kullanımıyla düşük WKET performansı arasında ilişki bulmuştur. Frangou ve arkadaşları da antipsikotik kullanan hastaların frontal lob testlerini daha bozuk bulmuş ve bu durumu, bazı yürütücü işlevlerin dopaminle ilişkili olmasına ve antipsikotik ilaçlarla bu bölgede dopaminin azalmasına bağlamışlardır[156]. Bu çalışmaların aksini gösteren, antipsikotik kullanımın bilişsel işlevler açısından olumsuz bir etkisini bulmayan çalışmalar da vardır[157]. Ayrıca atipik antipsikotiklerin şizofrenide olduğu gibi BB'da da bilişsel işlevlere daha az olumsuz etkisi olabileceği iddia edilmiştir ancak bu konuda veri çok azdır.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, BB'da tedavinin remisyonadaki hastalarda bilişsel sorunlarla bir ilgisi olabileceğine işaret etmekte olsa da, remisyonadaki hastalardaki bilişsel sorunların tamamen tedavi ile ilgili olduğunu açıklamasının yetersiz olduğu düşünülmektedir[149]. Ayrıca bazı çalışmalar, ilaç kullanmayan hastaların bilişsel işlevlerini ilaç kullandıktan farklı bulmamıştır[158]·[157].

Bipolar bozuklukta bilişsel işlev bozukluğu ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları yorumlamakta zorluklar vardır. Farklı ilaç kullanan hasta grupları arasındaki farklar ilaçların yan etkisinden çok, gruplar arası farklılardan kaynaklanabilir. Örneğin, antipsikotiklerin, daha kötü seyri olan ya da psikotik dönemler yaşamış hastalara verilmiş olması örneklem seçimi yanlılığında bir etken olabilir.

Hastalık döneminde antipsikotik ve diğer ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisi pek çalışılmamıştır. Bir çalışmada, manik hastalarda görülen sedasyon ile hedef saptama güçlüğü arasında bir ilişki saptanmıştır[159]. Yüksek dozda psikotrop kullanımı, manik dönemde bilişsel bozukluğun şiddetlenmesine yol açabilir. Diğer taraftan, psikotrop ilaçlar aynı zamanda semptomları yatıştırmak yoluyla bilişsel işlevleri düzeltebilir[160].

Çalışmamızda yalnızca lityum, yalnızca valproik asit ve yalnızca antipsikotik kullanan hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirdiğimizde, literatürdeki çoğu çalışmaya benzer şekilde, her üç grupta da hem stroop testinde hem WKET’de istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek düzeyde bilişsel işlevlerde bozulma saptadık.

Çalışmamızın kısıtlılığı, kontrol grubunda yükseköğrenim görenlerin hasta grubundaki yükseköğrenim görenlerden daha fazla olmasıdır. Yürütücü işlevlerdeki performanslara dair hasta ve kontrol grubu arasındaki farklar, kısmen eğitim farkından kaynaklanmış olabilir.

6. SONUÇ

Bipolar bozukluk hastaların yaşam kalitesinde, sosyal, mesleki ve bilişsel fonksiyonlarında ciddi şekilde bozulmalara neden olan kronik, tekrarlayıcı bir hastalıktır. BB gelişiminde ve seyrinde rol oynayan çeşitli patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasının, bipolar bozukluğun tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımların geliştirilebilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

BB etiyojisi halen tam olarak netleşmemiştir. Genetik etkenler, nörotransmitter düzeyleri, iyon sistemleri gibi biyokimyasal etkenler, organik hastalıklar ve kullanılan ilaç tedavileri, immünolojik etkenler, psikososyal faktörler gibi etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlarda nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon kavramları hastalığın etiyojisinde daha fazla ön plana çıkmaktadır. Yapısal beyin anormallikleri nörogörüntüleme yöntemleri kullanılarak, birçok duyarlılık genindeki polimorfizmler genetik çalışmalarla ve inflamasyon ise periferde nörokimyasal belirteçler ile çalışılmıştır[8][9]. BB ile ilgili çalışmalar göz önüne alındığında farklı sonuçlar bulunmasına karşın genel anlamda manik ve depresif dönemin proinflamatuvar bir süreç olduğu öngörülmektedir[16][17]. Ötimik dönemde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte, bazı sitokinlerin ötimik dönemde bile sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur^{14,15}.

Yapılan çalışmalar sonucunda artan kanıtlar bipolar bozukluğu olan hastalardaki yürütücü işlev, bellek, dikkat sorunlarının yeti yitimine neden olduğunu ve bu bilişsel işlev bozuklukların bipolar bozukluğun yalnızca manik/hipomanik ve depresif dönemler gibi belirtili olduğu dönemlerde değil, ötimik döneminde de devam ettiğini göstermiştir[18]. Nörobilişsel işlevlerin, bipolar bozukluğun doğasının anlaşılması noktasında çekirdek özellik olarak tanımlanabileceği belirtilmektedir[19].

Araştırmamızın sonucunda IL-6 düzeyinin stroop 1, stroop 2 ve stroop 5 tamamlanma süreleri ile negatif korelasyon göstermesi ve IL-1 β düzeyi ile WKET alt puanlarından 1. kategoriyi tamamlama arasında negatif korelasyon olması dışında diğer nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif belirteçler ile stroop testi ve WKET alt kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu veriler ışığında, bilişsel işlevler ile biyokimyasal belirteçlerin korelasyonu açısından özellikle IL-6 ve IL-1 β ileri araştırmalar yapılabilecek adaylardan biri olarak değerlendirilmiştir.

Bu bulgularla nöroinflamasyon ve nörodejeneratif parametrelerin bipolar bozukluğun tanı ve takibinde kullanılabileceği, ayrıca IL-6 ve IL-1 β düzeylerinin bipolar bozukluk hastalarında bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesine olanak vermesi açısından önemli bir biyokimyasal parametre olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bipolar bozukluk patofizyolojisinde nörodejeneratif ve nöroinflamatuvar süreçlere dikkat çekmektedir. Literatürde proinflamatuvar sitokinler ve bipolar bozukluk ile ilgili yapılmış çalışmalar, ayrıca BB hastalarında OKB düzeyinin değerlendirildiği bir çalışma mevcuttur ancak araştırmamız serum NfL düzeyinin bipolar bozukluk hastalarında değerlendirildiği bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz bulguların sonucunda, bipolar bozukluk tanılı hastalarda hücre içi proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-1 β ve TNF- α), NfL ve OKB düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu saptadık. Bu parametrelerin BB tanılı hastalarda nörodejenerasyon belirteci olarak kullanılması gündeme gelebilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar bozukluk hastalarının NfL ve OKB düzeyleri ile bilişsel işlevlerinin korelasyonun değerlendirildiği başka bir çalışma yoktur. Çalışmamız bu açıdan da literatürdeki ilk çalışmadır. Bu araştırmanın, bu konuda geniş örneklem sayıları ile yapılacak ileri araştırmaların önünü açtığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- [1] K. R. Merikangas *et al.*, “Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative,” *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 68, no. 3, pp. 241–251, 2011, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.
- [2] R. J. Baldessarini *et al.*, “Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients,” *World Psychiatry*, vol. 11, no. 1, pp. 40–46, 2012, doi: 10.1016/j.wpsyc.2012.01.006.
- [3] R. Uher, “Gene-environment interactions in severe mental illness,” *Frontiers in Psychiatry*. 2014, doi: 10.3389/fpsyt.2014.00048.
- [4] M. Berk *et al.*, “Stage managing bipolar disorder,” *Bipolar Disorders*. 2014, doi: 10.1111/bdi.12099.
- [5] B. M. *et al.*, “Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors,” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011.
- [6] G. Anderson and M. Maes, “Bipolar Disorder: Role of Immune-Inflammatory Cytokines, Oxidative and Nitrosative Stress and Tryptophan Catabolites,” *Current Psychiatry Reports*. 2015, doi: 10.1007/s11920-014-0541-1.
- [7] A. C. Andreazza and L. T. Young, “The neurobiology of bipolar disorder: Identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment,” *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014, doi: 10.1017/S1461145713000096.
- [8] G. Scola, A. Duong, and B. Syed, “Biomarkers for bipolar disorder: current insights,” *Curr. Biomark. Find.*, p. 79, 2015, doi: 10.2147/cbf.s79138.
- [9] S. G. and A. A.C., “Current State of Biomarkers in Bipolar Disorder,” *Curr. Psychiatry Rep.*, 2014.
- [10] I. Singh and N. Rose, “Biomarkers in psychiatry,” *Nature*, vol. 460, no. 7252, pp. 202–207, 2009, doi: 10.1038/460202a.
- [11] M. J. Kempton, J. R. Geddes, U. Ettinger, S. C. R. Williams, and P. M. Grasby, “Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder,” *Arch. Gen. Psychiatry*, 2008, doi: 10.1001/archpsyc.65.9.1017.

- [12] A. Vita, L. De Peri, and E. Sacchetti, "Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies," *Bipolar Disorders*. 2009, doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00759.x.
- [13] T. W. J. Moorhead *et al.*, "Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder," *Biol. Psychiatry*, 2007, doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.005.
- [14] B. N. Frey *et al.*, "Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration?," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2008, doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.04.015.
- [15] T. Kalelioğlu, A. Genç, N. Karamustafalıoğlu, and M. Emül, "Bipolar Disorder and Inflammation," *J. Mood Disord.*, no. 5, p. 1, 2017, doi: 10.5455/jmood.20170203100427.
- [16] Y. K. Kim, H. G. Jung, A. M. Myint, H. Kim, and S. H. Park, "Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder," *J. Affect. Disord.*, 2007, doi: 10.1016/j.jad.2007.02.018.
- [17] S. M. O'Brien, P. Scully, L. V. Scott, and T. G. Dinan, "Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients," *J. Affect. Disord.*, 2006, doi: 10.1016/j.jad.2005.11.015.
- [18] A. R. Rosa *et al.*, "Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder," *Value Heal.*, 2010, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00768.x.
- [19] O. C. Chaves *et al.*, "Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: A longitudinal study," *Bipolar Disord.*, 2011, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00888.x.
- [20] S. Özer, A. Uluşahin, S. Batur, E. Kabakçı, and M. C. Saka, "Outcome measures of interepisode bipolar patients in Turkish sample," *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 2002, doi: 10.1007/s127-002-8211-z.
- [21] M. P. DelBello, D. Hanseman, C. M. Adler, D. E. Fleck, and S. M. Strakowski, "Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode," *Am. J. Psychiatry*, 2007, doi: 10.1176/ajp.2007.164.4.582.
- [22] V. A. Morgan, P. B. Mitchell, and A. V. Jablensky, "The epidemiology of bipolar

- disorder: Sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders,” *Bipolar Disord.*, vol. 7, no. 4, pp. 326–337, 2005, doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00229.x.
- [23] K. R. Merikangas *et al.*, “Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication,” *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 64, no. 5, pp. 543–552, 2007, doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543.
- [24] S. L. McElroy *et al.*, “Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 158, no. 3, pp. 420–426, 2001, doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.420.
- [25] K. R. R. Krishnan, “Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder,” *Psychosom. Med.*, vol. 67, no. 1, pp. 1–8, 2005, doi: 10.1097/01.psy.0000151489.36347.18.
- [26] F. Kapczinski, B. N. Frey, M. Kauer-Sant’Anna, and R. Grassi-Oliveira, “Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder,” *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008, doi: 10.1586/14737175.8.7.1101.
- [27] T. Mahmood and T. Silverstone, “Serotonin and bipolar disorder,” *J. Affect. Disord.*, vol. 66, no. 1, pp. 1–11, 2001, doi: 10.1016/S0165-0327(00)00226-3.
- [28] H. S. Akiskal, “Classification, Diagnosis and Boundaries of Bipolar Disorders,” in *Bipolar Disorder*, 2002.
- [29] S. Sobczak, A. Honig, and W. J. Riedel, “Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research,” *Acta Neuropsychiatr.*, 2000, doi: 10.1017/S0924270800035432.
- [30] M. Berk *et al.*, “Dopamine dysregulation syndrome: Implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder,” *Acta Psychiatr. Scand.*, 2007, doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x.
- [31] A. B. M. Cunha *et al.*, “Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes,” *Neurosci. Lett.*, 2006, doi: 10.1016/j.neulet.2005.12.085.
- [32] J. Van Enkhuizen, M. Milienne-Petiot, M. A. Geyer, and J. W. Young, “Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: Chronic lithium

- treats most, but not all features,” *Psychopharmacology (Berl.)*, 2015, doi: 10.1007/s00213-015-4000-4.
- [33] R. O. Brady *et al.*, “Brain gamma-aminobutyric acid (GABA) abnormalities in bipolar disorder,” *Bipolar Disord.*, 2013, doi: 10.1111/bdi.12074.
- [34] A. Guidotti *et al.*, “Epigenetic GABAergic targets in schizophrenia and bipolar disorder,” *Neuropharmacology*. 2011, doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.021.
- [35] M. Veldic *et al.*, “Epigenetic mechanisms expressed in basal ganglia GABAergic neurons differentiate schizophrenia from bipolar disorder,” *Schizophr. Res.*, 2007, doi: 10.1016/j.schres.2006.11.029.
- [36] N. Michael *et al.*, “Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 168, no. 3, pp. 344–346, 2003, doi: 10.1007/s00213-003-1440-z.
- [37] J. H. Krystal *et al.*, “Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments,” *Mol. Psychiatry*, 2002, doi: 10.1038/sj.mp.4001021.
- [38] C. Daban, E. Vieta, P. Mackin, and A. H. Young, “Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder,” *Psychiatric Clinics of North America*. 2005, doi: 10.1016/j.psc.2005.01.005.
- [39] S. Chakrabarti, “Thyroid functions and bipolar affective disorder,” *Journal of Thyroid Research*. 2011, doi: 10.4061/2011/306367.
- [40] S. M. Strakowski, M. P. DelBello, and C. M. Adler, “The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings,” *Molecular Psychiatry*. 2005, doi: 10.1038/sj.mp.4001585.
- [41] J. O. Brooks *et al.*, “Dorsolateral and dorsomedial prefrontal gray matter density changes associated with bipolar depression,” *Psychiatry Res. - Neuroimaging*, 2009, doi: 10.1016/j.pscychresns.2008.06.007.
- [42] C. M. Adler, M. P. DelBello, and S. M. Strakowski, “Brain network dysfunction in bipolar disorder,” *CNS Spectrums*. 2006, doi: 10.1017/S1092852900020800.
- [43] J. I. Nurnberger *et al.*, “A high-risk study of bipolar disorder: Childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders,” *Arch. Gen. Psychiatry*, 2011, doi:

- 10.1001/archgenpsychiatry.2011.126.
- [44] N. Craddock and P. Sklar, "Bipolar Disorder 1 - Genetics of bipolar disorder," *The Lancet*. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60855-7.
- [45] C. T. Finn and J. W. Smoller, "Genetic counseling in psychiatry," *Harvard Review of Psychiatry*. 2006, doi: 10.1080/10673220600655723.
- [46] J. I. Nurnberger *et al.*, "Identification of pathways for bipolar disorder: A meta-analysis," *JAMA Psychiatry*, 2014, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.176.
- [47] P. Sklar *et al.*, "Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4," *Nat. Genet.*, 2011, doi: 10.1038/ng.943.
- [48] M. Budde, A. J. Forstner, K. Adorjan, S. K. Schaupp, M. M. Nöthen, and T. G. Schulze, "Genetics of bipolar disorder," *Nervenarzt*. 2017, doi: 10.1007/s00115-017-0336-9.
- [49] S. L. Johnson, "Life events in bipolar disorder: Towards more specific models," *Clin. Psychol. Rev.*, 2005, doi: 10.1016/j.cpr.2005.06.004.
- [50] Ç. H. Yeloğlu, "ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK," *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg.*, 2017, doi: 10.17944/mkutfd.323344.
- [51] L. B. Alloy, L. Y. Abramson, S. Urosevic, P. D. Walshaw, R. Nusslock, and A. M. Neeren, "The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors," *Clin. Psychol. Rev.*, 2005, doi: 10.1016/j.cpr.2005.06.006.
- [52] R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler, R. Jin, K. R. Merikangas, and E. E. Walters, "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication," *Archives of General Psychiatry*. 2005, doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593.
- [53] C. P. Carr, C. M. S. Martins, A. M. Stingel, V. B. Lemgruber, and M. F. Juruena, "The role of early life stress in adult psychiatric disorders: A systematic review according to childhood trauma subtypes," *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2013, doi: 10.1097/NMD.0000000000000049.
- [54] E. Brietzke *et al.*, "Impacto de estresse na infância na psicopatologia," *Rev. Bras.*

- Psiquiatr.*, 2012, doi: 10.1016/j.rbp.2012.04.009.
- [55] L. Tondo, G. H. Vázquez, M. Pinna, P. A. Vaccotto, and R. J. Baldessarini, "Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features," *Acta Psychiatr. Scand.*, 2018, doi: 10.1111/acps.12911.
- [56] F. Shakibaei, M. Alikhani, B. Mahaki, N. Sichani, and H. Tabatabaei, "The evaluation of mood condition among depressed adolescent students in Isfahan after 6 years," *Adv. Biomed. Res.*, 2016, doi: 10.4103/2277-9175.183142.
- [57] S. K. *et al.*, "Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking," *Bipolar Disord.*, 2007.
- [58] M. L. *et al.*, "Bipolar II disorder as a risk factor for postpartum depression," *J. Affect. Disord.*, 2016.
- [59] V. D. V. T.Y.G. *et al.*, "Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder," *J. Clin. Psychiatry*, 2015.
- [60] A. Schaffer *et al.*, "Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder," *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015, doi: 10.1177/0004867415594427.
- [61] T. A. Ketter, "Acute and maintenance treatments for bipolar depression.," *The Journal of clinical psychiatry*. 2014, doi: 10.4088/JCP.13010tx2c.
- [62] D. Schöttle, C. G. Huber, T. Bock, and T. D. Meyer, "Psychotherapy for bipolar disorder: A review of the most recent studies," *Current Opinion in Psychiatry*. 2011, doi: 10.1097/YCO.0b013e32834b7c5f.
- [63] R. C. Drexhage *et al.*, "Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: Overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients," *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2010, doi: 10.1017/S1461145710000799.
- [64] J. D. Rosenblat and R. S. McIntyre, "Bipolar disorder and immune dysfunction: Epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications," *Brain Sciences*. 2017, doi: 10.3390/brainsci7110144.

- [65] D. Szczepankiewicz *et al.*, “Genes involved in glucocorticoid receptor signalling affect susceptibility to mood disorders,” *World J. Biol. Psychiatry*, 2021, doi: 10.1080/15622975.2020.1766109.
- [66] L. Kamintsky *et al.*, “Blood-brain barrier imaging as a potential biomarker for bipolar disorder progression,” *NeuroImage Clin.*, 2020, doi: 10.1016/j.nicl.2019.102049.
- [67] I. Panaccione, G. Spalletta, and G. Sani, “Neuroinflammation and excitatory symptoms in bipolar disorder,” *Neuroimmunol. Neuroinflammation*, 2015, doi: 10.4103/2347-8659.167304.
- [68] E. Brietzke *et al.*, “Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder,” *J. Affect. Disord.*, 2009, doi: 10.1016/j.jad.2008.12.001.
- [69] I. G. Barbosa *et al.*, “Increased plasma levels of soluble TNF receptor i in patients with bipolar disorder,” *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2011, doi: 10.1007/s00406-010-0116-z.
- [70] A. Modabbernia, S. Taslimi, E. Brietzke, and M. Ashrafi, “Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies,” *Biol. Psychiatry*, 2013, doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007.
- [71] K. Munkholm, M. Vinberg, and L. Vedel Kessing, “Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis,” *Journal of Affective Disorders*. 2013, doi: 10.1016/j.jad.2012.06.010.
- [72] P. T. Tonin *et al.*, “Effects of ouabain on cytokine/chemokine levels in an animal model of mania,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 276, no. 1–2, pp. 236–239, 2014, doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.09.007.
- [73] A. Ortiz-Domínguez *et al.*, “Immune variations in bipolar disorder: Phasic differences,” *Bipolar Disord.*, 2007, doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00493.x.
- [74] A. Remlinger-Molenda, P. Wojciak, M. Michalak, J. Karczewski, and J. K. Rybakowski, “Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients,” in *Neuropsychobiology*, 2012, doi: 10.1159/000339949.
- [75] W. C.J., F. C.E., and C. H.J., “Cytokines and cognition - The case for a head-to-toe inflammatory paradigm,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2002.

- [76] S. Ray *et al.*, “Classification and prediction of clinical Alzheimer’s diagnosis based on plasma signaling proteins,” *Nat. Med.*, 2007, doi: 10.1038/nm1653.
- [77] P. Grammas, “Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer’s disease,” *Journal of Neuroinflammation*. 2011, doi: 10.1186/1742-2094-8-26.
- [78] R. Krishnadas and J. Cavanagh, “Depression: An inflammatory illness?,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 83, no. 5, pp. 495–502, 2012, doi: 10.1136/jnnp-2011-301779.
- [79] A. J. Thomas and J. T. O’Brien, “Depression and cognition in older adults,” *Current Opinion in Psychiatry*. 2008, doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f2139b.
- [80] B. M. Bettcher and J. H. Kramer, “Inflammation and clinical presentation in neurodegenerative disease: A volatile relationship,” *Neurocase*. 2013, doi: 10.1080/13554794.2011.654227.
- [81] B. T. Baune *et al.*, “Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population-The MEMO-Study,” *Neurobiol. Aging*, 2008, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.003.
- [82] C. E. Teunissen *et al.*, “Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population,” *J. Neuroimmunol.*, 2003, doi: 10.1016/S0165-5728(02)00398-3.
- [83] K. Yaffe *et al.*, “Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders,” *Neurology*, 2003, doi: 10.1212/01.WNL.0000073620.42047.D7.
- [84] S. Hope *et al.*, “Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls,” *Schizophr. Res.*, 2015, doi: 10.1016/j.schres.2015.04.004.
- [85] C. Renoux, “Natural History of Multiple Sclerosis: Long-Term Prognostic Factors,” *Neurologic Clinics*. 2011, doi: 10.1016/j.ncl.2011.01.006.
- [86] A. M. Da Silva *et al.*, “Depression and anxiety in a Portuguese MS population: Associations with physical disability and severity of disease,” in *Journal of the Neurological Sciences*, 2011, doi: 10.1016/j.jns.2011.03.042.

- [87] A. J. Thompson, A. T. Toosy, and O. Ciccarelli, "Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: Current approaches and future directions," *The Lancet Neurology*. 2010, doi: 10.1016/S1474-4422(10)70249-0.
- [88] A. J. Thomas *et al.*, "Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex," *Am. J. Psychiatry*, 2000, doi: 10.1176/appi.ajp.157.10.1682.
- [89] D. C. Mohr, D. E. Goodkin, J. Islar, S. L. Hauser, and C. P. Genain, "Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis," *Arch. Neurol.*, 2001, doi: 10.1001/archneur.58.7.1081.
- [90] L. Fajutrao, J. Locklear, J. Prialux, and A. Heyes, "A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe," *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2009, doi: 10.1186/1745-0179-5-3.
- [91] M. G. Carta *et al.*, "The risk of bipolar disorders in multiple sclerosis," *J. Affect. Disord.*, 2014, doi: 10.1016/j.jad.2013.11.008.
- [92] M. M. Fazzito, S. S. Jordy, and C. P. Tilbery, "Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients," *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2009, doi: 10.1590/S0004-282X2009000400017.
- [93] M. R. Al Shweiki *et al.*, "Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia," *J. Psychiatr. Res.*, 2019, doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.019.
- [94] L. Novakova *et al.*, "Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein," *Neurology*, 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000004683.
- [95] G. Disanto *et al.*, "Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2016, doi: 10.1136/jnnp-2014-309690.
- [96] P. Shahim, H. Zetterberg, Y. Tegner, and K. Blennow, "Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports," *Neurology*, 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003912.
- [97] N. Mattsson, N. C. Cullen, U. Andreasson, H. Zetterberg, and K. Blennow, "Association between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and

- Neurodegeneration in Patients with Alzheimer Disease,” *JAMA Neurol.*, 2019, doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0765.
- [98] A. Isgren *et al.*, “Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes,” *Brain. Behav. Immun.*, 2017, doi: 10.1016/j.bbi.2017.05.002.
- [99] J. Hébert *et al.*, “Searching for autoimmune encephalitis: Beware of normal CSF,” *J. Neuroimmunol.*, 2020, doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577285.
- [100] B. Ford, A. McDonald, and S. Srinivasan, “Anti-NMDA receptor encephalitis: A case study and illness overview,” *Drugs in Context*. 2019, doi: 10.7573/dic.212589.
- [101] D. Endres *et al.*, “Alterations in cerebrospinal fluid in patients with bipolar syndromes,” *Front. Psychiatry*, 2016, doi: 10.3389/fpsy.2016.00194.
- [102] I. J. Torres, V. G. Boudreau, and L. N. Yatham, “Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis,” *Acta Psychiatr. Scand.*, 2007, doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x.
- [103] E. Bora, “Sizofreni Spektrum Bozukluklarında Zihin Kuramı,” *Türk Psikiyatr. Derg.* = *Turkish J. psychiatry*, 2009.
- [104] G. M. Marzocchi, M. C. Usai, and S. J. Howard, “Editorial: Training and Enhancing Executive Function,” *Frontiers in Psychology*. 2020, doi: 10.3389/fpsyg.2020.02031.
- [105] G. Ball *et al.*, “Executive functions and prefrontal cortex: A matter of persistence?,” *Front. Syst. Neurosci.*, 2011, doi: 10.3389/fnsys.2011.00003.
- [106] A. Diamond, “Executive Functions,” *Annu. Rev. Psychol.*, 2013, doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750.
- [107] J. T. O. Cavanagh, M. Van Beck, W. Muir, and D. H. R. Blackwood, “Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: An association with mania,” *Br. J. Psychiatry*, 2002, doi: 10.1192/bjp.180.4.320.
- [108] L. J. Robinson *et al.*, “A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder,” *J. Affect. Disord.*, 2006, doi: 10.1016/j.jad.2006.02.016.
- [109] E. Mora, M. J. Portella, I. Forcada, E. Vieta, and M. Mur, “Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated,

- euthymic bipolar patients: A 6-year follow-up study,” *Psychol. Med.*, 2013, doi: 10.1017/S0033291712001948.
- [110] J. L. Santos *et al.*, “A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder,” *Bipolar Disord.*, 2014, doi: 10.1111/bdi.12215.
- [111] D. J. Martino *et al.*, “Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study,” *J. Affect. Disord.*, 2009, doi: 10.1016/j.jad.2008.10.023.
- [112] C. M. Bonnín *et al.*, “Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study,” *J. Affect. Disord.*, 2010, doi: 10.1016/j.jad.2009.05.014.
- [113] T. Cardoso, I. E. Bauer, T. D. Meyer, F. Kapczinski, and J. C. Soares, “Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review,” *Current Psychiatry Reports*. 2015, doi: 10.1007/s11920-015-0605-x.
- [114] M. M. Kurtz and R. T. Gerraty, “A Meta-Analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness: Profile and Effects of Clinical State,” *Neuropsychology*, 2009, doi: 10.1037/a0016277.
- [115] A. P. Wingo, P. D. Harvey, and R. J. Baldessarini, “Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: Functional implications,” *Bipolar Disorders*. 2009, doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x.
- [116] C. A. Depp *et al.*, “Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder,” *Bipolar Disorders*. 2012, doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x.
- [117] D. Nutt, “The Hamilton Depression Scale- Accelerator or break on antidepressant drug discovery?,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 85, no. 2, pp. 119–120, 2014, doi: 10.1136/jnnp-2013-306984.
- [118] A. Akdemir, M. H. Türkçapar, S. D. Örsel, N. Demirergi, I. Dag, and M. H. Özbay, “Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale,” *Compr. Psychiatry*, 2001, doi: 10.1053/comp.2001.19756.
- [119] R. C. Young, J. T. Biggs, V. E. Ziegler, and D. A. Meyer, “A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity,” *Br. J. Psychiatry*, 1978, doi:

10.1192/bjp.133.5.429.

- [120] F. Karadağ, T. Oral, F. A. Yalçın, and E. Erten, “Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği,” *Türk Psikiyatri Derg.*, 2002.
- [121] E. A. Berg, “A simple objective technique for measuring flexibility in thinking,” *J. Gen. Psychol.*, 1948, doi: 10.1080/00221309.1948.9918159.
- [122] R. Heaton, “Wisconsin card sorting test: Computer version 2,” *Odessa Psychol. Assess. Resour.*, 1993.
- [123] Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve and A. 2004 geliştirme çalışmaları. Dizayn Ofset, *No Title* .
- [124] S. Karakaş, E. Erdoğan, A. Ş. Soysal, T. Ulusoy, İ. Ulusoy, and S. Alkan, “Stroop Testi TBAG Formu : Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları ,” *Türk Psikiyatr. Derg.*, vol. 2, pp. 75–88, 1999.
- [125] C. Cotrena, L. D. Branco, R. Kochhann, F. M. Shansis, and R. P. Fonseca, “Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis,” *Psychiatry Res.*, vol. 241, pp. 289–296, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.102.
- [126] G. C. Medeiros, S. B. Senço, B. Lafer, and K. M. Almeida, “Association between duration of untreated bipolar disorder and clinical outcome: Data from a Brazilian sample,” *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2016, doi: 10.1590/1516-4446-2015-1680.
- [127] J. G. Fiedorowicz, A. R. Prossin, C. P. Johnson, G. E. Christensen, V. A. Magnotta, and J. A. Wemmie, “Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar i disorder,” *J. Affect. Disord.*, 2015, doi: 10.1016/j.jad.2015.08.036.
- [128] G. O. Doganavsargil-Baysal, H. Akbas, B. Cinemre, O. Metin, Z. Gokmen, and F. Davran, “Levels of TNF- α , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2) and cognitive impairment in bipolar disorder,” *Bipolar Disord.*, 2012.
- [129] Y. H. Chou, W. C. Hsieh, L. C. Chen, J. F. Lirng, and S. J. Wang, “Association between the serotonin transporter and cytokines: Implications for the pathophysiology of bipolar disorder,” *J. Affect. Disord.*, 2016, doi: 10.1016/j.jad.2015.10.056.
- [130] R. C. Drexhage, T. H. Hoogenboezem, M. A. Versnel, A. Berghout, W. A. Nolen, and

- H. A. Drexhage, "The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder," *Brain. Behav. Immun.*, 2011, doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.013.
- [131] J. Söderlund *et al.*, "Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder," *J. Psychiatry Neurosci.*, 2011, doi: 10.1503/jpn.100080.
- [132] E. M. Knijff *et al.*, "An imbalance in the production of IL-1 β and IL-6 by monocytes of bipolar patients: Restoration by lithium treatment," *Bipolar Disord.*, 2007, doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00444.x.
- [133] L. J. Robinson and I. N. Ferrier, "Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence," *Bipolar Disorders*. 2006, doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x.
- [134] A. Martínez-Aran *et al.*, "Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors," *Bipolar Disord.*, 2007, doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x.
- [135] C. Torrent *et al.*, "Cognitive impairment in bipolar II disorder," *Br. J. Psychiatry*, 2006, doi: 10.1192/bjp.bp.105.017269.
- [136] S. Frangou, S. Donaldson, M. Hadjulic, S. Landau, and L. H. Goldstein, "The Maudsley Bipolar Disorder Project: Executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates," *Biol. Psychiatry*, 2005, doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.056.
- [137] A. Martínez-Arán *et al.*, "Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder," *Am. J. Psychiatry*, 2004, doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.262.
- [138] A. Erol, F. Kosger, G. Putgul, and B. Ersoy, "Ventral prefrontal executive function impairment as a potential endophenotypic marker for bipolar disorder," *Nord. J. Psychiatry*, 2014, doi: 10.3109/08039488.2012.756062.
- [139] A. Abu-Akel, "A neurobiological mapping of theory of mind," *Brain Research Reviews*. 2003, doi: 10.1016/S0165-0173(03)00190-5.
- [140] E. Kaya, Ö. Aydemir, and D. Selcuki, "Residual symptoms in bipolar disorder: The effect of the last episode after remission," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, 2007, doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.06.003.
- [141] M. Miguélez-Pan, E. Pousa, J. Cobo, and R. Duño, "Cognitive executive performance

- influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients,” *Psicothema*, 2014, doi: 10.7334/psicothema2013.111.
- [142] B. Arts, N. Jabben, L. Krabbendam, and J. Van Os, “Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives,” *Psychological Medicine*. 2008, doi: 10.1017/S0033291707001675.
- [143] B. KURTSES GÜRSOY, N. TURĞUT, and A. VURMAZ, “Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Nörokognitif İşlevler ile Nitrik Oksit ve Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri Arasındaki İlişki,” *Düzce Tıp Fakültesi Derg.*, 2018, doi: 10.18678/dtfd.444240.
- [144] A. M. Anderson *et al.*, “Neurofilament light chain in blood is negatively associated with neuropsychological performance in HIV-infected adults and declines with initiation of antiretroviral therapy,” *J. Neurovirol.*, 2018, doi: 10.1007/s13365-018-0664-y.
- [145] C. S. Hakkers *et al.*, “High efavirenz levels but not neurofilament light plasma levels are associated with poor neurocognitive functioning in asymptomatic HIV patients,” *J. Neurovirol.*, 2020, doi: 10.1007/s13365-020-00860-1.
- [146] D. P. Renaud, C. Matthias, and M. Pascal, “Is the presence of an intrathecal synthesis of immunoglobulins associated with neurocognitive impairment in HIV-infected patients ? Tuteur Co-tuteur Expert Is the presence of an intrathecal synthesis of immunoglobulins associated with neurocognitive impai,” 2015.
- [147] A. Honig, B. M. G. Arts, R. W. H. M. Ponds, and W. J. Riedel, “Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: A qualitative analysis and implications for daily practice,” *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1999, doi: 10.1097/00004850-199905002-00003.
- [148] E. Stip, J. Dufresne, I. Lussier, and L. Yatham, “A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: Mild and selective effects on learning,” *J. Affect. Disord.*, 2000, doi: 10.1016/S0165-0327(99)00178-0.
- [149] S. J, S. M, and R. R. Neuropsychological, “Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder : a critical opinion,” *Bipolar Disord.*, 2005.
- [150] L. Clark, S. D. Iversen, and G. M. Goodwin, “Sustained attention deficit in bipolar disorder,” *Br. J. Psychiatry*, 2002, doi: 10.1192/bjp.180.4.313.

- [151] L. L. Altshuler, J. Ventura, W. G. Van Gorp, M. F. Green, D. C. Theberge, and J. Mintz, "Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects," *Biol. Psychiatry*, 2004, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.002.
- [152] J. Savitz, M. Solms, and R. Ramesar, "Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: A critical opinion," *Bipolar Disorders*. 2005, doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00203.x.
- [153] A. L. Stoll, C. A. Locke, A. Vuckovic, and P. V. Mayer, "Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: A case series," *J. Clin. Psychiatry*, 1996.
- [154] V. Senturk *et al.*, "Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate," *Bipolar Disord. Suppl.*, 2007, doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00481.x.
- [155] J. K. Zubieta, P. Huguelet, R. L. O'Neil, and B. J. Giordani, "Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder," *Psychiatry Res.*, 2001, doi: 10.1016/S0165-1781(01)00242-6.
- [156] S. Frangou, M. Haldane, D. Roddy, and V. Kumari, "Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder," *Biol. Psychiatry*, 2005, doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.020.
- [157] P. MN *et al.*, "Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients.," *Am. J. Psychiatry*, 2006.
- [158] T. Deckersbach, S. McMurrich, J. Ogutha, C. R. Savage, G. Sachs, and S. L. Rauch, "Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: The role of encoding strategies," *Psychol. Med.*, 2004, doi: 10.1017/S0033291703001685.
- [159] E. Bora, S. Vahip, and F. Akdeniz, "Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, 2006, doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.04.016.
- [160] C. T. Gualtieri and L. G. Johnson, "Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium," *MedGenMed Medscape Gen. Med.*, 2006.

EKLER

EK A: HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
 - 1- Hafif
 - 2- İlimli
 - 3- Şiddetli
 - 4- Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

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

13) Somatik semptomlar- Genel

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

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

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

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

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

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

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

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

EK B: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

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

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

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

5) İritabilite

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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

EK C: Sosyodemografik veri formu

1. Adınız ,Soyadınız:

2. Yaşınız:

3. Cinsiyetiniz:

a) kadın b) erkek

4. Medeni Durumunuz:

a) evli

b) bekar

c) boşanmış

d) eşinden ayrı yaşıyor

e) eşi vefat etmiş

5. Eğitim düzeyiniz

a) İlköğretim

b) Lise

c) yüksek okul veya üniversite

d) diğer..

6. Herhangi bir enfeksiyon hastalığınız, allerjiniz ya da bağışıklık sistemini düşürücü tedavi gerektiren tıbbi hastalığınız var mı?

a) evet (lütfen belirtiniz).....

b) hayır

7. Düzenli olarak kullandığınız ilaç var mı?

a) evet (lütfen belirtiniz).....

b) hayır

8. Sigara kullanıyor musunuz?

a) evet Kaç senedir? Kaç paket?

b) hayır

9. Alkol kullanıyor musunuz? Kaç senedir? Günlük miktar?

a) evet

b) hayır

10. Bipolar bozukluk atağını ilk kez kaç yaşınızda geçirdiniz?

.....

11. Kaç yıldır bipolar bozukluğunuz mevcut?

.....

12. Bipolar bozukluk için düzenli takibiniz yapıyor mu?

a)evet

b)hayır

13. Bipolar bozukluk için ilaç kullanıyor musunuz?

a)evet

b)hayır

14. Evet ise adı/dozu →mg

15. Ailede bipolar bozukluk geçiren oldu mu?

a)evet

b)hayır

