



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

Bipolar Bozuklukta Bağırsak Geçirgenliği Biyobelirteçleri İle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

Dr. Fatma Büşra PARLAKKAYA YILDIZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Ahmet ÖZTÜRK
İSTANBUL
EKİM 2021



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

Bipolar Bozuklukta Bağırsak Geçirgenliği Biyobelirteçleri İle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

Dr. Fatma Büşra PARLAKKAYA YILDIZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK

Bu tez, Bezmialem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2.2019/9 kodlu proje ile desteklenmiştir.

İSTANBUL
EKİM 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi, Fatma Büşra PARLAKKAYA YILDIZ ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Bipolar Bozuklukta Bağırsak Geçirgenliği Biyobelirteçleri İle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Psikoloji Bölümü

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Onur YILMAZ

Doğuş Üniversitesi Psikoloji Bölümü

Teslim Tarihi : 27 Eylül 2021

Savunma Tarihi : 11 Ekim 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.

Fatma Büşra Parlakkaya Yıldız

İmza

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

ÖNSÖZ

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

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

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

Eğitim hayatım boyunca psikoterapiler konusunda ufkumu geliştiren, bilimsel ve akademik anlamda ilk çalışmalarımı yaptığım, abi sıcaklığıyla her anlamda desteğini hissettiğim Doç. Dr. Onur YILMAZ'a,

Bir abla sıcaklığıyla her anlamda yanımda olan Uzm. Dr. Ebru Şahan'a, Doç. Dr. Çiğdem Dilek Şahbaz'a asistanlık hayatımın son dönemlerinde tanıma fırsatı bulduğum Dr. Öğr. Üyesi Özge Kılıç'a, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Akyüz Karacan'a, Uzm. Dr. Havva Afşaroğlu'na, Uzm. Dr. Gonca Dokuz'a,

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

Asistanlık hayatım boyunca örnek aldığım, tez süreci boyunca her anlamda destek veren canım kıdemlim Uzm. Dr. Ayşe KURTULMUŞ ÇALIŞ'a,

Tıp eğitimim ve asistanlık eğitimim boyunca birlikte okuma ve çalışma şansı bulduğum desteğini her daim yanımda hissettiğim canım dostum Uzm. Dr. Tezer KILIÇARSLAN'a,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, Uzm. Dr. Nafiye Selcan YILDIRIM ÖNÜR, Uzm. Dr. Aynur NABİ'ye, Uzm. Dr. Özgür BÖLÜKBAŞI'na, Uzm. Dr. Ayşe TANYILDIZ'a, Uzm Dr. Selenge BALJİNNYAM'a, Uzm Dr. Nigar ALİYEVA'ya, Uzm. Dr. Telli ZADEHGAN AFSHORD'a, Uzm. Dr. Mesut SARI'ya, Dr. Muhammed Emin Boylu' ya, Dr. Zeynep Beyza SEÇKİN'e ve Dr. Ahmet BULÇAK'a,

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

Her daim gülyüzüyle yardımlarını esirgemeyen sevgili tıbbi sekreterimiz Emine AYDOĞDU'ya,

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, duygularımı kelimelerle ifade edemeyeceğim sevgili annem Necla PARLAKKAYA, babam Raif PARLAKKAYA, canım kardeşlerim Emre PARLAKKAYA ve Ayşenur PARLAKKAYA'ya,

Hayatımı güzelleştiren varlıklarına her zaman müteşekkir olduğum Sevgili eşim Mehmet Zeki YILDIZ' a, biricik oğlum Yağız Aras YILDIZ'a ve güzel kızım kedim Kiraz'a

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
ÖZET.....	xvi
SUMMARY.....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Bipolar Bozukluk.....	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Tanı Ölçütleri.....	7
2.1.5.Klinik özellikler ve gidiş	12
2.1.6. Tedavi.....	13
2.2. Bipolar Bozukluk ve Bağırsak Geçirgenliği.....	14
2.2.1. Mikrobiyata.....	14
2.2.2. Bağırsak-Beyin Eksenine.....	16
2.2.3. Bağırsak-Beyin Eksenine Haberleşme Mekanizmaları.....	17
2.2.4. Bağırsak Bariyeri ve Yapısı	19
2.2.5. Disbiyozis.....	21
2.2.6. Bağırsak Geçirgenliğini Göstermede Kullanılan Yöntemler	23

2.2.7. Zonulin.....	23
2.2.8. Bağırsak Yağ Asidi Bağlayıcı Protein.....	25
2.2.9. Bağırsak Geçirgenliği ve İlişkili Hastalıklar.....	25
2.2.10. Bağırsak Geçirgenliği ve Tedavi.....	27
2.3. Bipolar Bozukluk ve Bilişsel İşlevler.....	28
2.4. Bağırsak Geçirgenliği ve Bilişsel İşlevler.....	31
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	33
3.1. Katılımcılar.....	33
3.1.1. Olguların seçim ölçütleri.....	33
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	34
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu.....	34
3.2.2. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği.....	35
3.2.3. Young mani derecelendirme ölçeği.....	35
3.2.4. Stroop Testi.....	36
3.2.5. İz Sürme Testi.....	37
3.2.6. Öktem Süzel Bellek Süreçleri Testi.....	38
3.2.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi.....	38
3.2.8. Sayı Menzili Testi.....	40
3.3. Bağırsak Geçirgenliği Parametrelerinin Belirlenmesi.....	40
3.3.1 Kan Örneğinin Toplanması.....	40
3.3.2. Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Ölçümü.....	40
3.4. İstatistiksel Analizler.....	41
4. BULGULAR.....	42

4.1. Sosyodemografik Veriler.....	42
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri.....	43
4.3. Biyokimyasal Parametreler.....	44
4.4. Zonulin ve FABP2	45
4.5. Bilişsel İşlevler.....	47
4.5.1. Stroop Testi.....	47
4.5.2. İz Sürme Testi.....	48
4.5.3. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi.....	49
4.5.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi.....	50
4.5.5. Sayı Menzili Testi.....	51
4.6. Hasta Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Klinik, Metabolik Parametreler ve Bilişsel Testlerle İlişkisi.....	52
4.7. Kontrol Grubunda Zonulin ve FABP2 düzeylerinin Metabolik Parametreler ve Bilişsel Testlerle İlişkisi	58
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ.....	70
KAYNAKLAR.....	71

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 2.Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Açlık Glukoz, Trigliserid, HDL Kolesterol ve CRP Düzeyleri

Tablo 4.Hasta ve Kontrol Gruplarında Zonulin FABP2

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Stroop Testi Puanları

Tablo 6.Hasta ve Kontrol Gruplarının İz Sürme Testi Puanları

Tablo 7.Hasta ve Kontrol Gruplarının Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları

Tablo 8.Hasta ve Kontrol Gruplarının Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları

Tablo 9.Hasta ve Kontrol Gruplarının Sayı Menzili Testi Puanları

Tablo 10. Hasta Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi

Tablo 11. Hasta Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Metabolik Parametrelerle İlişkisi

Tablo 12. Hasta Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Stroop Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 13.Hasta Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin İz Sürme Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 14. Hasta Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 15. Hasta Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 16. Hasta Grubunda Zonulin ve FABP2 Sayı Menzili Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 17. Kontrol Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Metabolik Parametrelerle İlişkisi

Tablo 18. Kontrol Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Stroop Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 19. Kontrol Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin İz Sürme Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 20. Kontrol Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 21. Kontrol Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 22. Kontrol Grubunda Zonulin ve FABP2 Düzeylerinin Sayı Menzili Testi Puanları ile İlişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Hasta ve Kontrol Gruplarında FABP2 Seviyeleri

Şekil 2.Hasta ve Kontrol Gruplarında Zonulin Seviyeleri



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.Bağırsak Bariyeri ve Yapısı

Resim 2. Hücreler Arası Bağlantılar



KISALTMALAR

BB: Bipolar Bozukluk

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

WKET:: Wisconsin Kart Eşleme Testi

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

IFAB-P: Bağırsak Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

CRH: Kortikotropin Salgılayıcı Hormon

TRH: Tirotropin Salgılayıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

İBS: İrritabil Bağırsak Sendromu

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

GIP: Gastrik İnhibe Edici Polipeptid

GLP: Glukagon Benzeri Polipeptid

HPA: Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal

IL: İnterlökin

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

BKİ: Beden Kitle İndeksi

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

PRR: Pattern Recognition Receptör

TLR: Toll Like Receptör

HP: Haptoglobulin

Hb: Hemoglobin

TJ: Tight Junction

FMT: Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu



ÖZET

Bipolar Bozuklukta Bağırsak Geçirgenliği Biyobelirteçleri İle Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

Giriş: Çalışmalar, bipolar bozukluğu olan hastaların hem hastalığın akut döneminde hem de remisyon döneminde bilişsel eksiklikleri yaşadıklarını göstermektedir. Gastrointestinal patolojiler, psikiyatrik bozuklukların uzun süreli komorbiditeleridir ve bağırsak ve beyin fizyolojilerinin birbirine bağlı olduğunu çalışmalar desteklemektedir. Erişkin dönemde değişen bağırsak mikrobiyotası intestinal geçirgenlikte artışa neden olarak intestinal bariyerin fonksiyonunu bozabilir. Bağırsak florasındaki bozukluğun (disbiyozis) beyin bariyerinin geçirgenliğini de bozabileceği gösterilmiştir.

Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek kognitif işlevlerde olumlu gelişmeler sağladığına, demans hastalarında mikrobiyal disbiyozisizin kognitif yıkım sürecinde bir etken olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bağırsak geçirgenliği, kan plazmasında, zonulin ve bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteini (I-FABP) ölçülerek belirlenebilir. Zonulinin duodenum ve ince bağırsak hücreleri arasında sıkı kavşak sökülmesini indüklediği gösterilmiştir bu durum artan geçirgenlik ile sonuçlanır. Zonulin, hem bağırsak hem de kan-beyin bariyerinde geçirgenliği düzenleyen hücre içi sıkı bağlantıların önemli modülatörlerindedir. Bağırsak bütünlüğünün bir başka potansiyel belirteci de FABP2 olarak da bilinen I-FABP'dir. Bu sitoplazmik protein ince bağırsağın enterositlerinde bulunur ve yüksek seviyeler enterosit hasarını gösterir. Çalışmamızda, bipolar bozukluk hastalarının bağırsak geçirgenliği biyobelirteçleri olarak çalışmayı planladığımız zonulin ve I-FABP düzeylerinin, bilişsel işlevlerle olan ilişkisini, sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak araştırmak hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya DSM-5 kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış 40 hasta, yaş ve cinsiyet bakımından bu hastalarla eşleşmiş 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcılara Sosyo-Demografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi(SBST), Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Sayı Menzili Testleri uygulanmıştır. Katılımcılardan Zonulin ve Bağırsak Yağ Asidi

Bağlayıcı Proteini (I-FABP) yanında, hastaların genel metabolik durumlarını belirleyebilmek için ve olası bir sistemik enfeksiyonu gösterebilmek için glukoz, trigliserid, HDL-kolesterol, CRP düzeyleri bakılmıştır. Bu amaçla katılımcılardan psikiyatri kliniğinde görevli bir hemşire tarafından 08.00-10.00 saatleri arasında açlık kan örneği alınmıştır. Bu kan örnekleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda Zonulin ve I-FABP düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < .001$). Hasta grubunda Stroop 1. ,2. ,3. ,4. ve 5. Kartı tamamlama sürelerinin ve Stroop İnterferans Süresinin kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p < .001$). Hasta grubu kontrol grubuna göre hem İz sürme A formunu hem de İz Sürme B formunu anlamlı derecede daha uzun sürede tamamlamışlardır ($p < .001$). Hasta grubunda ve kontrol grubunda İz sürme A formu ve İz sürme B formunda hata sayıları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p = .98$, $p = .06$). Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testinde hastaların anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, tanıma ve yanlış tanıma puanları daha yüksek saptanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre toplam yanlış, perseveratif tepki, perseveratif hata ve perseveratif hata yüzdesi anlamlı ölçüde daha yüksek saptanırken, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ise anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri sayı menzili ve geri sayı menzili testi puanları istatistiki olarak anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. Hastalık süresi ile Zonulin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Manik atak sayısı ile Zonulin ve I-FABP düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir. Hastaların Zonulin düzeyleri ile Stroop Testi 3.Kart Süre, 4.Kart Süre, 5.Kart Süre ve Stroop İnterferans Etkisi süreleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla $r = .59$ $p = .01$, $r = .49$ $p = .01$, $r = .58$ $p < .001$, $r = .46$ $p < .001$). Hastaların Zonulin düzeyleri ile İz Sürme Testi B formunu tamamlama süreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = .78$ $p = .01$). Hastaların Zonulin düzeyleri ile SBST Öğrenme Puanı, En Yüksek Öğrenme, Kendiliğinden Hatırlama, Toplam Hatırlama puanları arasında ters bir ilişki saptanırken, Tanıma puanı ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir (sırasıyla $r = -.305$ $p = .05$, $r = -.381$ $p = .01$, $r = -.416$ $p < .001$, $r = -.354$ $p = .02$, $r = .423$ $p < .001$). Hastaların Zonulin ve I-

FABP düzeyleri ile Wisconsin Kart Eşleme Testi parametreleri ve sayı menzili testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunun stroop Testi Puanları ile Zonulin ve I-FABP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile İz Sürme testi A formunu tamamlama süreleri arasında pozitif bir korelasyon dikkat çekmektedir($r = .360$ $p = .02$). Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile SBST Öğrenme Puanları arasında pozitif bir korelasyon gözlenmektedirken, IFABP düzeyleri ile Anlık Bellek puanları arasında ters bir korelasyon gözlenmektedir(*sırasıyla* $r = .314$ $p = .05$, $r = -.321$ $p = .04$). Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile WKET Perseveratif Hata Sayıları ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir($r = .347$ $p = .03$). Kontrol Grubunun Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile İleri Sayı Menzili ve Geri Sayı Menzili Test Puanları arasında İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Zonulinin ince bağırsak ve duodenumda sıkı bağlantıların gevşemesine neden olarak bağırsak geçirgenliğini artırdığı bilinmektedir. I-FABP ise ince bağırsakların enterositlerinde bulunmaktadır. Bağırsak duvar bütünlüğünün değişmesi ile enterosit yıkımı artacak plazma da I-FABP seviyesi yükselecektir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre bipolar bozuklukta sağlıklı kontrollere göre bağırsak geçirgenliği parametrelerinde, Zonulin ve I-FABP düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda hasta grubunun sağlıklı kontrollere göre kognitif testlerde daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır. Bağırsaktaki mikrobiyal disbiyozisin kan beyin bariyerine etki ettiği ve kognitif yıkım sürecine katkıda bulunabileceği hipotezini test etmek amacıyla kognitif testler ve Zonulin ve I-FABP düzeyleri arasındaki korelasyonlar incelenmiş, Zonulin seviyeleri ile dikkat, bellek gibi bilişsel işlevleri değerlendiren testler arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Artan Zonulin düzeyinin bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olmasının yanı sıra bilişsel yıkımda da etkili olduğu sonucu ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, bağırsak geçirgenliği, bilişsel işlevler

SUMMARY

The Relation of Intestinal Permeability Biomarkers and Cognitive Functions in Patients with Bipolar Disorder

Introduction: Studies show that patients with bipolar disorder experience cognitive deficits both during the acute and remission phase of the disease. Gastrointestinal pathologies are long-term comorbidities of psychiatric disorders, and studies indicate that gut and brain physiologies are interconnected. The alterations in gut microbiota in adulthood may impair the intestinal barrier functions by causing an increase in intestinal permeability. An imbalance in the intestinal flora (dysbiosis) might also impair the permeability of the brain barrier.

Recent studies demonstrated that probiotics provide positive improvements in cognitive functions by balancing the intestinal microbiota, which suggests that dysbiosis may be a factor in the cognitive damage in patients with dementia. Intestinal permeability can be determined by measuring Zonulin and intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) in blood plasma. Zonulin is known to induce tight junction disassembly between cells of the duodenum and small intestine, which results in increased permeability. Zonulin is an important modulator of intracellular tight junctions that balance permeability in both the gut and the blood-brain barrier. Another potential marker of gut integrity is I-FABP, also known as FABP2. This cytoplasmic protein is found in enterocytes of the small intestine and high levels of it indicates enterocyte damage. In our study, we aim to investigate the relationship between the intestinal permeability biomarkers, Zonulin and I-FABP levels, and cognitive functions of bipolar disorder patients, and compare them with healthy controls.

Method: Forty patients diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5 criteria and forty healthy controls, matched with patients in terms of gender and age, were recruited in the study. Socio-Demographic Data Form, Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Stroop Test, Trail Making Test, Öktem Verbal Memory Process Test (VMPT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Digit Span Tests were applied to the participants. In addition to Zonulin and Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP), glucose, triglyceride, HDL-cholesterol, CRP levels of

participants were measured to evaluate the metabolic status and to determine a possible systemic infection. Fasting blood samples were taken from the participants by a nurse working in the psychiatry clinic between 08.00- 10.00. These blood samples were evaluated in the biochemistry laboratory of Bezmialem Vakıf University Hospital.

Results: In our study, Zonulin and I-FABP levels were significantly higher in the patient group than in control group ($p < .001$). In the patient group, the time to perform Stroop 1., 2., 3., 4., and 5. Card, and Stroop interference duration were found to be statistically significantly higher than the control group ($p < .001$). The patient group completed both the Trail Making A form and the Trail Making B form in a significantly longer time than the control group ($p < .001$). There was no significant difference between the number of mistakes made by the patient group and the number of mistakes made by the control group in both Trail Making A and Trail Making B forms ($p = .98$, $p = .06$, respectively). In Öktem Verbal Memory Processes Test, patients' immediate memory, learning scores, highest learning, spontaneous recall and total recall scores were significantly lower compared to the control group, while the recognition and misrecognition scores of patients were significantly higher in comparison to those of control group. In patient group, the total error, perseverative response, perseverative error, and perseverative error percentage were significantly higher, whereas the number of total correct answers and the number of completed categories were significantly lower than in the control group. Forward digit span and backward digit span test scores were found to be statistically significantly lower in the patient group compared to the control group. A positive correlation was found between the disease duration and Zonulin levels. It is noteworthy that there was a positive correlation between the number of manic episodes, and Zonulin and I-FABP levels. A positive correlation was found between the Zonulin levels of the patients and the Stroop Test 3. Card time, 4. Card time, 5. Card time scores and Stroop Interference Effect time ($r = .59$ $p = .01$, $r = .49$ $p = .01$, $r = .58$ $p < .001$, $r = .46$ $p < .001$, respectively). A positive correlation was found between the Zonulin levels of the patients and time to perform Trail Making Test B form ($r = .78$ $p = .01$). While an inverse correlation was found between the patients' Zonulin levels and their VMPT Learning Score, Highest Learning, Spontaneous Recall, and Total Recall scores, there was a positive correlation between patients' Zonulin levels and their Recognition score

($r = -.305$ $p = .05$, $r = -.381$ $p = .01$, $r = -.416$ $p < .001$, $r = -.354$ $p = .02$, $r = .423$ $p < .001$, respectively). For the patients, there was no statistically significant correlation between the Zonulin and I-FABP levels and the Wisconsin Card Sorting Test and digit span test parameters. For the control group, no significant correlation was found between the Stroop Test Scores and Zonulin and I-FABP levels. There was a positive correlation between the Zonulin levels of the control group and the time to perform Trail Making Test A form ($r = .360$ $p = .02$). While a positive correlation was observed between Zonulin levels and VMPT Learning scores of the control group, an inverse correlation was observed between their I-FABP levels and Immediate Memory scores ($r = .314$ $p = .05$, $r = -.321$ $p = .04$, respectively). It is noteworthy that there was a positive correlation between the Zonulin levels and the number of WCST Perseverative Errors of the control group ($r = .347$ $p = .03$). No statistically significant correlation was observed between the Zonulin and I-FABP levels of the control group and their Forward and Backward Digit Span Test scores.

Conclusion: It is known that Zonulin induces disassembly of tight junctions between cells of the duodenum and small intestine, resulting in increased intestinal permeability. I-FABP is found in the enterocytes of the small intestine. The alterations of intestinal wall integrity will cause increased enterocyte damage, leading to increased plasma I-FABP level. According to the results of our study, intestinal permeability parameters, Zonulin and I-FABP levels, are increased in Bipolar Disorder patients compared to healthy controls. Additionally, in our study, it was found that the patient group performed cognitive tests with lower scores compared to the healthy controls. In order to test the hypothesis that intestinal dysbiosis affects the blood brain barrier and may contribute to the cognitive impairment process, the correlations between cognitive tests and Zonulin and I-FABP levels were examined, and positive correlations were found between Zonulin levels and tests evaluating cognitive functions such as attention and memory. It has been revealed in our study that increasing Zonulin level has effect on cognitive impairment as well as causing an increase in intestinal permeability.

Keywords: Bipolar disorder, intestinal permeability, cognitive functions

GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk, depresyon dönemlerinin yanı sıra eleve ruh hali dönemlerine neden olabilen kronik seyirli mesleki ailesel ve sosyal alanlarda işlevsellikte bozulmaya yol açan bir duygudurum bozukluğudur[1]. Bipolar bozukluğun yaşam boyu sıklığı %1 olarak saptanmasına rağmen geniş bir spektrum olarak ele alındığında bu oran %5' e kadar yükselmektedir[2].

Bipolar Bozukluk da bilişsel işlevlerde bozulma hastalığının hemen her döneminde görülebilmekte, akut dönemde daha belirgin hale gelmektedir[3]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda remisyon dönemlerinde de bilişsel kayıpların devam ettiği saptanmıştır[4, 5]. Remisyon döneminde bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çalışmaların dahil edildiği metaanaliz de yürütücü işlevler ve sözel öğrenme alanlarındaki bozulmaların daha belirgin olduğu gösterilmiş, bununla birlikte sözel bellek, soyutlama, sürdürülebilir dikkat, cevap inhibisyonu gibi alanlarda da bozulmaların olduğu saptanmıştır[5].

Gastrointestinal patolojiler, psikiyatrik bozuklukların uzun süreli komorbiditeleridir ve bağırsak ve beyin fizyolojilerinin birbirine bağlı olduğunu çalışmalar desteklemektedir[6].

Şizofreni ve bipolar bozuklukta düşük dereceli inflamatuvar durum yaygındır[7]. Bu inflamasyonun kaynağı şu anda tam olarak anlaşılamamıştır, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bunun bağırsak mikrobiyomunun disbiyozuna bağlı süreçlerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir[8]. Erişkin dönemde değişen mikrobiyota içeriği pekçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Mikrobiyatadaki değişim, bağırsak bariyerinin yapısını bozarak bağırsak geçirgenliğinde artışa yol açmaktadır[9]. Özellikle sindirim sisteminde kolonize olan mikrobiyata bu sistemin hastalıklarında etken olabileceği gibi merkezi sinir sistemi gibi vücudun diğer kısımlarındaki hastalıklarda da etken olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyatadaki değişimin bağırsak bariyerinde değişikliklere sebep olarak geçirgenliği değiştirmesinin yanı sıra kan beyin bariyerinde geçirgenliğini bozabileceği saptanmıştır [10, 11].

Depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu gibi sıklıkla karşılaştığımız psikiyatrik hastalıkların

gelişiminde de mikrobiyal disbiyozisin katkısı bulunduğuna dair artan kanıtlar vardır[12].

Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek kognitif işlevlerde olumlu gelişmeler sağladığına, demans hastalarında mikrobiyal disbiyozisin kognitif yıkım sürecinde bir etken olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır[13].

Bağırsak geçirgenliği, kan plazmasında, zonulin ve bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteini (I-FABP) ölçülerek belirlenebilir. Zonulinin duodenum ve ince bağırsak hücreleri arasında sıkı kavşak sökülmesini indüklediği gösterilmiştir ve bu durum artan bağırsak geçirgenliği ile sonuçlanır. Zonulin, hem bağırsak hem de kan-beyin bariyerinde geçirgenliği düzenleyen hücre içi sıkı bağlantıların önemli modülatörlerindedir[14-16].

Bağırsak bütünlüğünün bir başka potansiyel belirteci de FABP2 olarak da bilinen I-FABP'dir. Bu sitoplazmik protein ince bağırsağın enterositlerinde bulunur ve yüksek seviyeler enterosit hasarını gösterir[17, 18].

Bu çalışmada bipolar bozukluk hastalarında ve sağlıklı kontrollerde bağırsak geçirgenliğinde artışı yansıttığı düşünülen Zonulin ve I-FABP düzeylerinin belirlenmesi, Stroop testi, iz sürme testi, öktek sözel bellek süreçleri testi, Wisconsin kart eşleme testi, sayı menzili testi aracılığıyla bilişsel işlevlerde değişikliklerin saptanması ve Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım ve tarihçe

Bipolar bozukluk, belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma dönemlerle karakterize, bu dönemler arasında kişinin tam ve ya tama yakın iyilik halinin sağlandığı, işlevsellikte bozulmaya neden olabilen kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur[19].

Duygudurum bozuklukları çok eski çağlardan bu yana insanlık tarihinin yaygın hastalıklarından biridir[20]. Eski din kitapları, Antik Yunan ve Latin yapıtlarında çökkünlük ve mani yaşayan kişiler tarif edilmektedir. Homeros İlyada destanında öfke ve gazap anlamına gelen ‘manis’ sözcüğünü kullanmıştır[21]. Melankoli ise Yunanca ‘Melan’ (kara) ve ‘chole’(safra) olarak iki sözcükten oluşmakta ve kara safra anlamına gelmektedir. Bugün ağır çökkünlük olarak tanımladığımız durumu ilk olarak Hipokrat M.Ö 400 yıllarında melankoli olarak adlandırmış bu tabloyu kara safra ile ilişkilendirmiştir[22]. Mani ile melankoli nöbetlerinin aynı hastalığın değişik zamanlarda yaşanan iki farklı durumu olduğunu öne süren ilk kişi M.Ö birinci yüzyılda yaşayan Aretaeus’tur. Kapadokyalı Aretaeus günümüzdeki bipolarite kavramının temellerini atmıştır[23]. 11 yy. da İbn i Sina da yazılarında ruhsal çökkünlükten bahsetmiştir. 19. yy. a kadar bu konuda başka kavram ya da gelişmeden bahsedilmemiştir. 1854 yılında aynı klinik tabloyu Baillarger ‘Bifazik Ruhsal Hastalık’, Falret ise ‘Döngüsel Ruhsal Hastalık’ ismiyle Fransız Tıp Akademik Kurulu’na sunmuştur. Tanımlanan klinik tablo esas olarak mani ve depresyon dönemlerinin aynı hastada periyodik olarak yaşanmasıdır. Bu dönemlerde akıl hastalarının hastane yatışları başlamıştır. Emil Kraepelin 1899 yılında manik-depresif kavramını kullanmış ve 1921 yılında manik depresif deliliğin ve erken bunamanın aynı kavramlar olmadığını söylemiştir. 1924 yılında Bleuler ilk kez ‘Afektif bozukluklar’ tanımını kullanmıştır[24]. 1952’de Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilen DSM-I’de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ilk defa ‘manik depresif reaksiyon’ tanımı kullanılmıştır. Leonard 1959’da manik ve depresif dönemlerin olmasını bipolar bozukluk sadece depresyon ya da sadece manik dönemlerin olmasını monopolar bozukluk olarak adlandırarak yeni bir sınıflamayı gündeme getirmiştir[25]. Hastalığın bipolar 1 ve bipolar 2 olmak üzere

iki alt tipe ayrılması 1976 yılında Dunner tarafından önerilmiştir. DSM III' de major depresyon ve bipolar bozukluk, affektif bozukluklar başlığı altında iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış DSM III-R'de ise affektif bozukluklar tanımı, daha kapsayıcı ve genel bir durumu ifade etmesi için duygudurum bozuklukları olarak yeniden isimlendirilmiştir[25]. DSM IV ve DSM IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer alan bipolar bozukluk, 2013 yılında yayımlanan DSM V'te bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak ele alınmıştır [26].

2.1.2. Epidemiyoloji

Duygudurum bozuklukları toplumda sık olarak görülen ruhsal bozukluklardır ve önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bipolar bozukluğun yaşam boyu sıklığı %1 olarak saptanmasına rağmen geniş bir spektrum olarak ele alındığında bu oran %5' e kadar yükselmektedir[2]. Bipolar bozukluk tip 1 için yaşam boyu sıklık ortalama %0.8, bipolar bozukluk tip II için %0.5 olarak saptanmıştır[27]. Bipolar bozukluk tip 1 kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmekte iken, bipolar bozukluk tip 2 kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir[28]. Hızlı döngülülük, karma dönemler, antidepresanla manik kayma gibi özelliklerin de kadın hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir[29]. Ortalama 20 li yaşlarda başlamakla birlikte bipolar bozukluk insidansı için bimodal yaş modeli de önerilmektedir. 15-24 ve 45-54 yaşları arasında başlangıç yaşının dağılımı açısından iki pik yaşandığı görülmektedir. Hastaların %20-30 unda ilk atak 21 yaşından önce %10 nunda ise 50 yaşından sonradır[30, 31]. İlk belirtiler ile düzenli tedaviye başlama, tanının netleşmesi arasında ortalama 5-10 yıllık bir süreç bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Bipolar Bozukluk tanı hastaların yakınlarında duygudurum bozuklukları genel topluma oranla daha sık görülmektedir[32]. Toplumda ortalama %1 sıklıkta görülmekte iken bipolar bozukluk tanı hastaların çocuklarında bu oran %13 e kadar çıkmaktadır[33].

İrk ve kültürler arasında bipolar bozukluk sıklığı açısından bir fark görülmemiştir. Sosyoekonomik olarak düşük gruplarda daha sık görülen unipolar depresyonun aksine, bipolar bozukluk sıklığı sosyoekonomik gruptan bağımsızdır. Yüksek sosyoekonomik grupta olmanın bipolar bozukluk için risk faktörü olabileceğine dair yayınlar vardır[34-36]. Bekar ve boşanmış kişilerde bipolar bozukluk tip 1 sıklığı evli olanlara kıyasla daha fazladır[37].

2.1.3. Etiyoloji

Bipolar bozukluk etyolojisi tek bir nedene bağılı olmamakla birlikte henüz tam olarak netleşmemiştir. Genetik yatkınlık, biyokimyasal etkenler, hormonlar, madde–ilaç kullanımı, psikososyal etkenler gibi pek çok etken etyolojide rol almaktadır[38].

2.1.3.1. Genetik etkenler

Genetik yatkınlık bipolar bozukluk etyolojisinde önemli bir yer almakta, yapılan çalışmalar genetik yükün önemine dikkat çekmektedir[39]. Bipolar bozukluk tanılı hastaların 1. derece yakınlarında yaşam boyu bu tanıyı alma riski % 5-10 iken genel popülasyon da bu oran % 0,5-1,5 arasındadır. Ebeveynlerden birinde bipolar bozukluk tanısı varsa çocukta duygudurum bozukluğuna yakalanma riski %25 iken, her iki ebeveyn bipolar bozukluk tanılı ise bu risk %50-75 e kadar çıkmaktadır[40, 41]. Yapılan ikiz çalışmalarında bipolar bozukluk tanılı tek yumurta ikizlerinde birlikte hastalanma oranı % 70 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %20 dir. Tek yumurta ikizlerindeki eş hastalanma oranının %100 olmaması çevresel, hormonal gibi diğer etkenlerinde etyolojide rol oynadığını göstermektedir[42]. Genetik aktarım yolu henüz aydınlatılamamış olup birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik-poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöriyel) bir genetik aktarım mevcuttur. Yapılan çalışmalar farklı gen bölgelerine işaret etsede, tekrarlanan çalışmalarda sonuçların birbirini desteklememesi nedeniyle spesifik bir gen bölgesi tanımlanamamıştır[43, 44].

2.1.3.2. Biyokimyasal etkenler

Bipolar Bozukluk etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda; dopamin, serotonin, noradrenalin, GABA, glutamat gibi pek çok nörotransmitterin rolü olduğu gösterilmiştir[45]. Depresyon döneminde beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma ve presinaptik beta 2 reseptörlerinin aktivasyonunu ile noradrenalin salınımı azalmış, mani döneminde ise noradrenerjik aktivite artmıştır. Serotoninin (5-HT) öncülü olan L-triptofan eksikliği depresyon, fazlalığı ise mani ile ilişkilidir. Dopamin miktarı depresyon da azalmış, manik dönemde ise artmıştır; dopamin miktarını düzenleyen ilaçların etkileride bu bilgiyi desteklemektedir[46-48]. Glutamat santral sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteri olarak bipolar bozukluk da beyinde

okspital bölgede artış, anterior singulat kortekste ise düşüş göstermektedir. GABA inhibitör etkili bir nörotransmitterdir ve bipolar bozukluk hastalarında plazma seviyesi düşmektedir. Kolinerjik aktivasyonun artması depresyonu, azalması ise maniye tetiklemektedir[49]. IL-4, IL-6, TNF alfa, CRP düzeyleri de bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmaktadır[50].

2.1.3.3. Beyin görüntüleme çalışmaları

Bipolar bozuklukta hem akut hem de remisyon döneminde, bilişsel ve duyuşsal belirtilere yol açabilecek işlevsel ve yapısal beyin anormallikleri gösterilmiştir[51]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda en sık rastlanan nörogörüntüleme bulguları periventriküler beyaz cevherde ve subkortikal gri cevherde hiperintens lezyonlar ve lateral ventriküllerde genişlemedir. Anterior singulat korteks ve insular korteks hacminde azalma; sağ ventral prefrontal korteks ve temporal korteks gri madde volümünde azalma; sol temporal lob ve sağ putamen volümünde artma; tüm beyin, globus pallidus ve prefrontal lobta volüm azalması yapılan metaanalizlerde karşımıza çıkmaktadır[52-54]. Hastalığın başlangıcından itibaren beyin görüntülemelerinde bir takım farklılıklar olabilmekle birlikte hastalık süresi uzadıkça ve atak sayısı arttıkça bu farklılıklar artmaktadır[55]. Bipolar bozukluk hastalarının 1. derece sağlıklı akrabalarında dahi yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollere göre bir takım farklılıklar mevcuttur[56]. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında ise amigdalada anormal aktivite artışı, dorsal prefrontal bölgede aktivite azalması ve strial ve talamik bölgelerde aktivite değişiklikleri gözlenmektedir[57].

2.1.3.4. Nöroendokrin sistem

Vücudun strese karşı verdiği yanıtı düzenleyen hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) eksendir. Bipolar bozuklukta dönemlerden bağımsız olarak CRH (Kortikotropin Salgılayıcı Hormon)' ya karşı verilen ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) ve kortizol yanıtlarındaki düzensizlik gösterilmiştir. Artan ACTH salınımına karşı sürrenal duyarlılığının da artması ile birlikte hiperkortizolemi oluşmaktadır. Artan kortizol seviyesinin beyinde hücre ölümüne neden olarak bilişsel yıkımda rol

aldığı gösterilmiştir[47]. Bipolar bozuklukta ayrıca TRH(Tirotropin Salgılayıcı Hormon) ya TSH(Tiroid Stimulan Hormon) yanıtında bozulmuştur. Tedaviye dirençli ya da hızlı döngülü formlarda tiroid bozukluklarına daha sık rastlanmakta iken tiroksin eklemenin tedavide etkili olduğu gösterilmiştir[58]. Psikiyatri alanında melatonin üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu depresyon ve uyku bozuklukları ile ilgilidir. Bipolar Bozukluk ta melatonin seviyesinin araştırıldığı çalışmalarda genel olarak melatonin seviyesinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Manik dönemde melatonin seviyesi depresif döneme göre daha yüksek bulunmuştur[59, 60].

2.1.3.5. Çevresel etkenler

Bipolar bozukluk tanılı hastaların ilk atak süreci araştırıldığında öncesinde yüksek oranda stresör bir olay tariflenmekte, tekrarlayan ataklar stresörden daha bağımsız hale gelmektedir[61, 62]. Psikososyal stresörle birlikte oluşan hiperkortizolemi süreci etkilemektedir. Kadınlarda perinatal dönem hastalık başlangıcı açısından yüksek risk taşımaktadır. Aile desteği hastalık sürecine olumlu katkı verirken aile de duygu dışavurumunun yüksek olması süreci olumsuz etkileyebilmektedir[63, 64].

2.1.4. Tanı ölçütleri ve Sınıflama

DSM-V'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. DSM V'te bipolar bozukluk tanımı DSM IV'ten farklılıklar göstermektedir. Bipolar bozukluktaki major depresyon dönemi DSM IV'e benzerdir. DSM V'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 V'te ise antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin üzerinde sendromu düzeyinde süren tam bir manik dönem, bipolar bozukluk tip I için yeterlidir[65]. DSM V 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 bölümüne 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 gereksinimde 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, elektrokonvülf 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 gereksinimde 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 belirsiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygu durum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarının 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 sayılması, 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 bir 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 bir 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 ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla 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 da 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
- Atipik özellikler gösteren
- Duygu durumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygu durumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren
- Katatoni ile giden
- Doğum zamanı (peripartum) başlayan

2.1.5. Klinik seyir

Bipolar Bozukluk sıklıkla depresyonla başlar ve hastaların yaklaşık yarısı genellikle başlangıçta depresif nöbet tanısı alır. Hastaların çoğunda hem depresif hem de manik dönem görülür iken %10 ile 20' lik kesim sadece manik atak geçirir[66]. Bipolar bozukluk tip 1 de depresif dönem süresi manik/hipomanik dönem süresinin yaklaşık 3 katı iken bipolar bozukluk tip 2 de bu fark yaklaşık 40 kata çıkmaktadır[67]. Bipolar bozukluk tip 2 de atipik özellik gösteren, bipolar bozukluk Tip 1 de ise psikotik özelliklik ve melankolik özellik gösteren depresif dönem daha sık görülmektedir. Mevsimsel özellik bipolar bozukluk tip 2 de daha çok karşımıza

çıkılmaktadır. Erken başlangıç, ileri yaş, kalıntı belirtiler, eş tanı, hızlı döngülülük, uzun depresif dönem ve karma dönemler olumsuz klinik seyir göstergesidir[68]. Manik dönemlerin baskın olması, uzun iyilik dönemleri, tedaviye uyumun iyi olması, olumlu aile ve iş koşullarının bulunması ve aile duygu dışavurumunun az olması klinik seyri olumlu etkilemektedir[69]. Dönemler arasında kalıntı belirtilerin varlığı atak geçirmede en etkili sebeplerdendir. Manik ataklar tipik olarak hızlı başlangıçlı olmasına rağmen haftalar içinde de gelişebilir. Tedavi edilmediğinde ortalama 3 ay kadar sürmektedir. Depresif dönem tedavi edilmezse ortalama 9-12 aya kadar sürebilmektedir. Hastalık süresince ortalama 8-10 atak yaşanmakla birlikte 2 ile 30 arasında atak sayısı değişmektedir[70]. Hastalık süresi ilerledikçe ve geçirilen atak sayısı arttıkça, ataklar arası süre kısalmaktadır. İntihar düşünceleri, girişimleri, riskli davranışlarda bulunma, dürtüsellik hastalığın önemli bir parçasıdır. Bu hastalarda intihar girişiminin yaşam boyu sıklığı ortalama %30, intihar girişiminin tamamlanması ise %20 olarak saptanmıştır[71]. Mesleki ve ilişkisel alanlarda işlevsellik azalmaktadır. Boşanma oranı 3 kat, işsizlik oranı ise genel topluma oranla 2 kat daha fazladır. Bilişsel bozulma hastalığın özellikle atak dönemlerinde belirgin olmakla birlikte ötimik dönemlerde de görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastaların sağlıklı birinci derece yakınlarında bile bilişsel bozukluklar bulunmuştur. Ötimik dönemde saptanan bilişsel eksikliklerin hastaların ilerleyen yıllardaki işlevsellikleri açısından öngördürücü olduğu bildirilmiştir[3].

2.1.6. Tedavi

Bipolar Bozukluk tedavisi; akut mani ve depresif dönemlerin tedavisini, yinelemelerin önlenmesini, mesleki, ilişkisel tüm alanlarda işlevselliğin en üst seviyede olmasını amaçlar. Akut ve koruyucu olarak iki temel tedavi düzenlenmesi gereklidir. Akut tedavide hasta oral alıma uygunsuzsa ilk seçenek lityum ve valproik asit gibi duygudurum düzenleyicilerdir. Eksitasyon, saldırganlık veya psikotik özelliklerin bulunduğu durumda tedaviye antipsikotik bir ajan eklenmelidir. Eğer hasta oral alıma uygun değilse ya da tedaviye uyum göstermiyorsa intramusküler antipsikotik enjeksiyonu uygulanır. Tedaviye cevap vermeyen, saldırganlık tehlikesi olan, oral alımı bozulan hastalarda EKT tedavisi düşünülmelidir. Karma dönem tedavisi, manik dönem tedavisine benzemekle birlikte lityum a yanıt klasik manik döneme göre daha azdır. Karma dönemdeki hastalarda ilk seçenek valproik asit tedavisidir. Lamotrijin de

mani belirtilerini tetiklemeden antidepresan özellik göstererek tedaviye yardımcı olmaktadır. Uykusuzluk, ajitasyon için ek tedavide tercih edilecek ilk ajan benzodiazepinlerdir. Depresif dönemdeki hastalarda öncelikle lityum tedavisinin düzenlenmesi ve lityum kan düzeyinin etkili konsantrasyona gelmesi beklenmelidir. Şikayetlerin devam etmesi durumunda tedaviye Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri başta olmak üzere antidepresanlar eklenebilir. Koruyucu tedavi atakların sıklığı ve şiddetini %70-80 oranında azaltmaktadır. Koruyucu tedavi duygudurum düzenleyici ilaçlarla yapılmaktadır. Dönemin özelliklerine göre antipsikotik, antidepresan ilaçlar tedaviye eklenir. Bipolar bozuklukta temel tedavi farmakoterapi olmakla birlikte psikoeğitim, bilişsel davranışçı terapiler, aile ve grup terapileri de fayda sağlamaktadır[72-74].

2.2 Bipolar Bozukluk ve Bağırsak Geçirgenliği

2.2.1. Mikrobiyata

Son yıllarda mikrobiyata ve mikrobiyom kelimeleri sıklıkla ve birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. Mikrobiyata, insanlarla birlikte yaşayan türlerin tamamını, mikrobiyom ise bu mikroorganizmaların genlerini ifade etmektedir[75]. Öncelikle bakteriler olmak üzere, virüs, mantar gibi pek çok farklı mikroorganizma bir araya gelerek insan mikrobiyotasını oluşturmaktadır[76, 77]. Mikrobiyata sayısı insan vücudundaki hücre sayısının 10 katı, bakteri genomu ise insan genomunun 150 katıdır[78, 79]. İnsan ve mikrobiyal genomun birlikteliğine hologenom adı verilir. Çoğunluğu sindirim sisteminde olmak üzere, deri, genitoüriner sistem, solunum sistemi gibi neredeyse vücudun tamamında mikrobiyata bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde organizma çeşitliliği ve miktarı proximalden distale doğru giderek artmakta, kolon bağırsak mikrobiyotasının en önemli kısmını oluşturmaktadır. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* insan bağırsak mikrobiyomunun önemli iki grubudur. *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobi* görece sayıca daha az olmakla birlikte 1000 den fazla bakteri türü bulunmaktadır[80]. Başlarda doğum öncesi fetusun steril olduğu düşünülmekteydi fakat yapılan çalışmalarda, amniyotik sıvı, umbilikal kord ve plasenta da mikrobiyal canlıların olduğu gösterilmiştir. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebekler mikrobiyata zenginliği açısından daha şanslıdır[81,

82]. Doğumla oluşan bağırsak mikrobiyotası yetişkinlerin ve daha ileri yaştaki çocukların bağırsak mikrobiyotasına göre daha az çeşitlilik göstermektedir ve daha değişken bir içeriğe sahiptir. Özellikle 3 yaşına kadar olan süreçte mikrobiyata içerik ve fonksiyonlar açısından büyük oranda değişikliğe uğrar. 3 yaşına kadar olan bu süreçte kişiye özgü ve daha stabil olan mikrobiyataya “çekirdek mikrobiyota” denir. Anne sütü önemli bir besin olmanın yanı sıra mikrobiyota içeriğini düzenleyerek çekirdek mikrobiyota oluşumuna katkıda bulunmaktadır[83, 84]. Mikrobiyata çeşitliliği ve yapısı, etnik köken, genetik yapı, yaş, beslenme alışkanlıkları, antibiyotik maruziyeti ve kronik hastalıklarla ilişkili olarak değişmektedir. Mikrobiyata modülasyonunda bilinen en etkili yöntem beslenme alışkanlığında yapılan düzenlemelerdir. İlaçlar, özellikle de antibiyotikler mikrobiyata içeriğinde değişikliklere sebep olarak insan sağlığı üzerinde uzun ve ya kısa süreli etkilere neden olabilir[85, 86].

Yaşlanma sürecinde bağırsak mikrobiyotasındaki faydalı türlerin sayısı ve çeşidi azalmaktadır.[87].

Bağırsak florası, bazı vitaminlerin sentezi, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi, safra asitlerinin üretimi, bazı esansiyel aminoasitlerin sentezi, sindirilemeyen besinlerin hidroliz ve fermentasyonu, detoksifikasyon ve immünmodulasyon gibi birçok görevleri olan yeni bir metabolik/endokrin organ olarak tanımlanmaktadır.

Karbonhidratlar, tek zincirli yağ asitleri ve bazı proteinlerin yıkımından oluşan asetik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin, enterik nöroendokrin sistem ve beyin bağırsak aksının önemli modülatörlerinden biri olduğu gösterilmiştir. Ig A ve defansin gibi maddelerin salgılanması da mikrobiyata ile ilişkilidir. Sağlıklı bir bağırsak florası, metabolizmayı düzenleyici, enfeksiyona, inflamasyona ve kansere karşı koruyucudur[80, 88].

2.2.2 Bağırsak - Beyin Ekseni

Bağırsak mikrobiyatası ve beyin arasındaki iletişim mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yapılan çalışmalar, beyin ve bağırsak arasındaki sinirsel, hormonal ve immünolojik gibi birden çok mekanizma ile bağırsak mikrobiyatasının beyini etkileyebileceğini, beynin otonom ve sinir sistemi yoluyla mikrobiyal kompozisyonu ve davranışı değiştirebileceğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyatasının beyinle, beynin de bağırsakla iletişim kurmasını sağlayan bu çift yönlü iletişim ağına bağırsak-beyin ekseni adı verilir. Bağırsak mikrobiyomunun santral ve enterik sinir sistemi ile etkileşiminin ortaya konulması ile bu kavram mikrobiyata-bağırsak-beyin ekseni olarak da adlandırılmaktadır[89, 90].

İlk olarak kuduz hastalığına yakalanan kişilerde saldırganlık, ajitasyon gibi belirtilerin olması; patojen mikroorganizmaların kan beyin bariyerini geçerek beyini etkilediğinin farkedilmesinde rol oynamıştır[91]. 2000 yılında Kanada'nın Walkerton kasabasında meydana gelen sel felaketinde içme suyu *Escherichia coli* ve *Campylobacter jejuni* tarafından kirlendi. 4561 enfekte katılımcıdan 2451'i 8 yıl sonra yeniden değerlendirmeyi tamamladı ve 1166'sına irritabl bağırsak sendromu (IBS) teşhisi kondu. IBS tanısı alan katılımcılarda anksiyete ve depresyon tanılarının fazla olması ile anksiyete ve depresyonun IBS' nin kronikleşmesinde bağımsız risk faktörleri olduğu ortaya çıkarmıştır[89]. 2011 yılında Diaz Heijtz, spesifik patojen içermeyen ortamda büyüyen farelere göre, deney koşulları altında mikropsuz ortamda büyüyen farelerin daha az kaygılı olduklarını ve talamusta serotonin sentezlerinin arttığını göstermiştir. Yetişkin mikropsuz ortamda büyüyen fareler, spesifik patojen içermeyen ortama aktarıldıklarında anksiyete davranışlarında değişiklik olmazken, mikropsuz ortamda büyüyen yavru fareler, spesifik patojen içermeyen ortama aktarıldıklarında anksiyete davranışları aynı ortamda büyüyen diğer farelerle benzer duruma gelmiştir. Bu durum bize bağırsak mikrobiyatasının davranış üzerine olan etkisi için belirli bir zaman aralığı olduğunu göstermektedir[92]. Amerika Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü, mental hastalıklar için yeni ilaçlar geliştirmek amacıyla bağırsak mikrobiyota-beyin iletişiminde yer alan mekanizmayı keşfetme konusunda özel bir proje başlatmıştır. Bu proje ile 2013 yılından itibaren, bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmalar artmaktadır[91, 93].

2.2.3. Bağırsak - Beyin Eksenindeki Haberleşme Mekanizmaları

2.2.3.1. Nöroanatomik Yollar

Gastrointestinal kanala besinlerin geçişiyle, beyine bilgi veren hormonal ve kompleks nöronal cevaplar başlamaktadır. Afferent sinir lifleri, bağırsaklardan gelen bilgiyi beyinde subkortikal ve kortikal merkeze iletir. Bu nöral yapılar enterik sinir sistemi ve enterik reflekslerden oluşan intrinsik yolak ve bağırsak ve beyin arasındaki nöral bağlantılardan sorumlu olan ekstrinsik yolaktır. X.kraniyal sinir olan vagus hem afferent hem de efferent liflere sahiptir. Vagus liflerinin büyük bir kısmı duyusaldır ve birçok organdan santral sinir sistemine bilgi aktarmaktadır. Yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyatası ile beyin arasındaki temel iletişim yolunun vagus siniri aracılığıyla olduğu ortaya konmuştur[94]. Probiyotik bakteri *Lactobacillus rhamnosus*'nun spontan vagal uyarılma hızını artırdığı ve trunkal vagotomi sonrası ise bu bakterinin etkilerinin kaybolduğu saptanmıştır[95, 96]. Vagusun nikotink asetilkolin reseptörüne bağlı olarak piyoseptisemiye karşı anti inflamatuvar yanıtı uyardığı bilinmektedir[97]. Bazı çalışmalar bağırsak mikrobiyatasının ve potansiyel probiyotiklerin beyin işlevleri üzerindeki etkilerinin vagal aktivasyondan bağımsız olduğunu göstermiştir[98].

2.2.3.2. Nöroendokrin Yolaklar

Farklılaşmış enterosit hücreleri ve salgıladığı hormonlar göz önüne alınarak bağırsak enteroendokrin organ olarak da kabul edilmekte, bu hücrelere enteroendokrin hücreler de denilmektedir. Bütün bağırsak boyunca yayılmış olan enteroendokrin hücreler, lümen osmolaritesi, pH ve besin içeriğindeki değişikliği algılayan kemoreseptör hücrelerdir. Ghrelin, somatostatin, kolesistokinin, gastrik inhibe edici polipeptit(GIP), glukagon benzeri polipeptit(GLP) ve peptid YY gibi hormonlar, serotonin gibi nörotransmitterler enteroendokrin hücreler tarafından salgılanmaktadır. Glukoz toleransı, yağ depolanması, açlık tokluk dengesinin düzenlenmesi gibi pekçok görevde bu hormonlar rol almaktadır[99, 100].

Serotoninin öncül maddesi olan esansiyel aminoasit triptofan, konak tarafından üretilemediğinden diyetle dışarıdan alınmak zorundadır[101]. Bağırsak mikrobiyatası serotoninin sentezi için gerekli olan triptofanın emilimine katkıda bulunmaktadır[102].

Serotonin enterokromaffin hücreler tarafından endojen yolla üretilebilmekte, vücudun serotonininin %95'i enterik hücrelerde depolanmaktadır. Santral sinir sisteminde serotonin yalnızca %5 i depolanabilmektedir. Serotonerjik sistem, korku, kaygı, öğrenme, uyku, iştah gibi işlevleri etkilemektedir[103].

Bağırsak bakterileri ayrıca gama-aminobütirik asit(GABA), asetilkolin gibi farklı santral nörotransmitterleri üretebilmektedir. Örneğin *Lactobacillus* ve *Bifidobacterialar* monosodyum glutamattan gama-amino butirik asit (GABA) sentezleyebilmektedir[104]. *Escherichia*, *Bacillus* ve *Sacromicesler* norepinefrin, *Candida*, *Streptococ*, *Escherichia* ve *Enterococlar* serotonin üretirken *Bacillus* ve *Serracialar* dopamin üretmektedir[105]. *Bifido-bacterium infantis*'in oral olarak verildiği ratlarda plazma triptofan düzeyleri artmaktadır[106, 107].

HPA eksenini, glukokortikoidler, mineralokortikoidler, katekolaminlerin salınması ile stres yanıtlarını düzenleyen hipotalamus hipofiz ve adrenal bezler arasında bir yolaktır[108]. Bağırsak mikrobiyatasının beyin gelişimi üzerine olan ana etkisi perinatal dönemde beyin gelişimi esnasında ve mikrobiyata da çeşitliliğin daha az olduğu bebeklik ve yaşlılık dönemlerinde ortaya çıkar[109]. Otonom sinir sistemi, bağırsak motilitesini, asit, bikarbonat, mukus salınımı, mukozal bağışıklık yanıtı gibi bağırsak fonksiyonlarını düzenler. Bu tür düzenlemeler enterik mikrobiyatayı etkilemektedir. Sempatik, parasempatik ve limbik devreler, hipotalamik paraventriküler çekirdeği doğrudan veya dolaylı olarak aktive ederek HPA ekseninin aktivitesini düzenlemiştir. Strese yanıt olarak katekolamin düzeyleri artar. Ardından ACTH salınımı olur. ACTH adrenal bezlerden glukokortikoidlerin sentezi ve salınmasını uyarır. HPA aksı glukogenez yoluyla kandaki glukoz seviyesini artırır, inflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını sağlar ve yağların metabolizmasını artırarak vücudu hasara karşı dayanıklı hale getirir. Strese maruziyet, HPA eksenini ve stres yanıtlarını değiştirmektedir[110-112]. Bağırsak mikrobiyomunun, pek çok psikiyatrik hastalıkta rol oynayan HPA ekseninin işlevi üzerinde, önemli etkileri olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur[113, 114].

2.2.3.3. İmmün Sistem

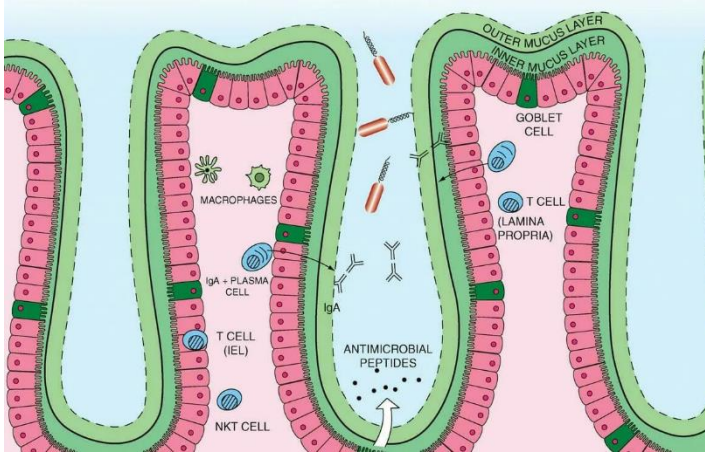
Bağıışıklık sisteminin gelişimi bağırsak mikrobiyatası ile ilişkilidir[115]. Mikropsuz ortamda büyüyen farelerde bağıışıklık sistemi gelişmemiştir[116]. Mikrobiyota ve bağırsak mukozası arasındaki etkileşim, IL(inter-lökin)-8 ve IL-1, IL-10 ve TGF-B (transforming growth factor B) gibi çeşitli sitokin ve kemokinlerin üretimini düzenlemektedir[117].

Bakteriler konak ile çeşitli yollarla iletişim kurmaktadır. Bu iletişim PRR (pattern recognition receptor)'lerden biri olan bağıışıklık sisteminde 10 farklı tipi tanımlanan TLR (toll-like receptor)'ler ile olmaktadır[118]. TLR'ler sitokin üretim yolağının ilk basamağıdır ve nöronlarda yaygın şekilde bulunurlar[119, 120]. Sağlıklı bağırsak epitel hücrelerinde bakteriyel lipopolisakkaritlerin bağırsakta inflamatuvar yanıtı tetiklemesi için düşük miktarda TLR-4 üretilmektedir. Düşük miktarlarda TLR-4 invaziv patojenlerin tanınması için yeterli olmaktadır. Bağırsak mikrobiyatası ve probiyotikler dolaşım sistemine salınan pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin düzeyinde değıışikliğine neden olarak beyin üzerine etki edebilirler[121, 122].

2.2.4. Bağırsak Bariyeri ve Yapısı

Gastrointestinal sistemin başlıca görevleri besinlerin ve elektrolitlerin sindirimi, emilimi ve su dengesinin düzenlenmesidir. Bu sistemin anatomisi ve fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar aynı zamanda gastrointestinal sistemin önemli başka işlevleri olduğunu da göstermiştir. Bunlardan biri, dış çevre ile konakçı doku arasında bariyer görevi görmek, patojenlerin ve makro moleküllerin geçişini ayarlamaktır[123].

Bağırsak bariyeri bağırsak florasından ve mukustan oluşan biyolojik bariyer, bağırsak lenfoid dokusu, düzenleyici T hücreleri, IgA üreten B (plazma) hücreleri, konjenital lenfoid hücreleri, lamina propriyadaki yerleşmiş makrofajlar ve dendritik hücrelerden oluşan immün bariyer ve bağırsak epitel hücrelerinin ve kapiler endotel hücrelerinin oluşturduğu mekanik bariyer olmak üzere 3 temel savunma bariyerinden oluşmaktadır[124, 125].



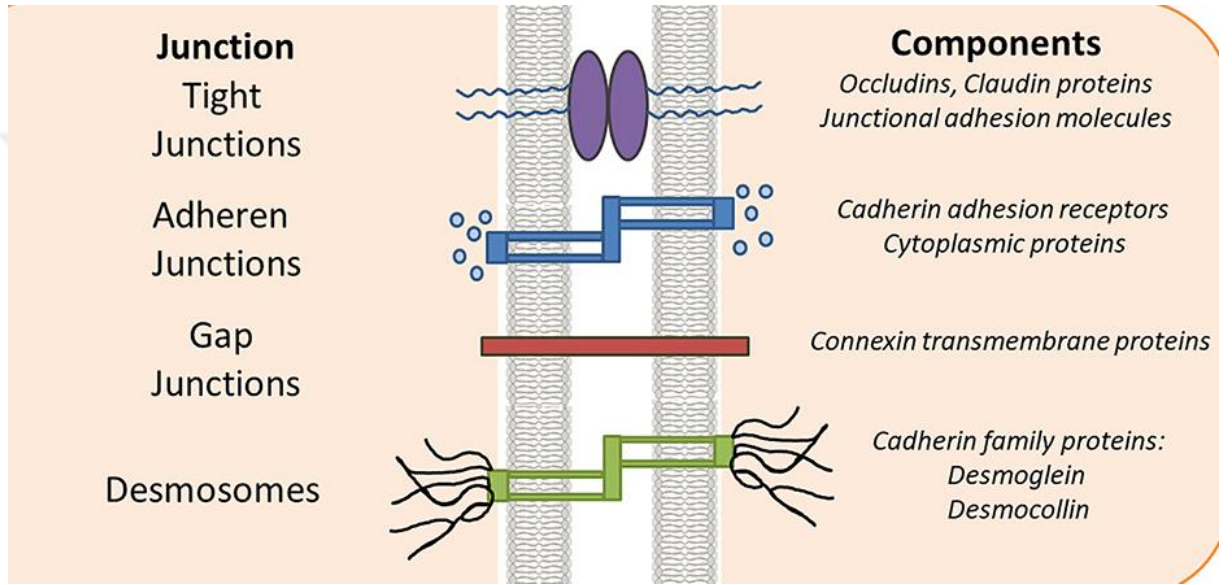
Resim 1. Bağırsak Bariyeri ve Yapısı

Mukus tabaka, epiteli dışardan gelen yabancı mikroorganizmalara ve antijenlere karşı korumaktadır. Aynı zamanda bağırsak hareketleri için kaygan bir yüzey oluşturmaktadır. Mukus tabaka, epitel dokuya sıkıca yapışık halde bulunan ince iç tabaka ve daha kalın ve gevşek dış tabaka olmak üzere 2 tabakadan oluşmaktadır. Dış mukozal tabaka, doğal mikroorganizmaların tutunması ile bağırsak mikrobiyotası için yaşam alanı haline gelmiştir. İç mukus tabakası yoğunluğu ile bakterilerin epitelden geçişine izin vermez. Bu farklılaşma bağırsak fonksiyonları için önemlidir [124, 126].

Bağırsak epitel hücreleri 200.000 cm²'den fazla yüzey alanı ile vücudun iç ortamı ve dış çevre arasındaki en geniş ara yüzünü oluşturmaktadır. Bu epitel tabakası enterositler, endokrin hücreler, M hücreleri, goblet hücreleri ve paneth hücreleri olmak üzere beş farklı hücre tipinden oluşan 20 µm'lik tek bir tabakadır[125]. Bu tabaka lümendeki içeriğin dokuya geçişini engelleyen fiziki bir bariyerdir. Hücre iskeletini oluşturan yapısal proteinler, hücreler arası kavşaklar ve hücreyi boylu boyunca kat eden proteinler birbirlerine bağlanarak güçlü bir ağ ortaya çıkarmaktadır. Tight junctionlar, adherent junctionlar ve desmosomlar epitelyum hücrelerini birbirine bağlayan üç ana bileşke kompleksidir. En apikalde bulunan tight junctionlar, hücreler arası boşluğu kapatır ve bağırsak epitel bariyeri parasellüler permeabilitesini, yani iki epitel hücresi arasındaki moleküllerin ve/veya partiküllerin geçişini düzenlemektedir. Adherent junctionlar ve desmosomlar, epitel hücrelerini birbirine bağlar ve epitel bariyerine mekanik kuvvet kazandırır[125, 127].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu bağlantıların yapısının çoklu proteinlerden oluştuğu gösterilmiştir. Tight junctionlar, yirmiden fazla dokuya özgü protein içermektedir. Bunlardan birkaçı occludin, claudin, kavşak bağlantı molekülü, sitoplazmik plak, zonula okludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3) vb. proteinlerdir[128].

Bağırsak epitelinin geçirgenliği hücreler arasındaki bağlantılar aracılığıyla düzenlenir. Tight junction fonksiyonlarını geri dönüşümlü olarak düzenleyen ve bu fonksiyonların bilinen tek fizyolojik düzenleyicisi olan zonulin molekülünün keşfi ile bağırsak bariyerinin nasıl düzenlendiğine ilişkin ek bilgiler sağlanmıştır.



Resim 2. Hücreler Arası Bağlantılar

2.2.5. Disbiyozis

Zararlı mikroorganizmaların arttığı ve/veya yararlı mikroorganizmaların azaldığı, mikrobiyal floranın yapısının genel olarak bozulup çeşitliliğinin azaldığı durumlar disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Disbiyoziste, mikrobiyata daki değişimle birlikte bağırsak epitel duvarında oluşan hasarla bağırsak epitel geçirgenliğinde(permeabilite) artış meydana gelmekte mikroorganizmaların ürettiği zararlı maddeler dolaşıma karışmaktadır[129]. Bu duruma sızdıran bağırsak, geçirgen bağırsak(leaky gut) da denilmektedir. Bu da vücutta immun yanıtı tetiklemektedir. Yapılan çalışmalarda bağırsak geçirgenliğindeki bozulma ile birlikte bakteri kaynaklı

lipopolisakkaritlerin sistemik dolaşıma karışması; TLR4 ve diğer TLR reseptörlerin uyarılmasıyla inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımı artmaktadır. Sıkı bağlantılar aracılığıyla kontrol edilen antijen trafiği, immün sistem hücreleri, kemokinler ve sitokin mediyatörleri ile bir uyum içerisinde çalışarak mukozal toleransın gelişmesini sağlarlar[130, 131]. Bağırsak bariyerinde geçirgenlik arttığında antijen geçişi kontrol edilemez ve submukozal doğal immün sistem uyarılır. Bu döngünün devamlı hale gelmesi durumunda, edinsel immün sistem de uyarılır ve IFN- γ , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artar; bu da parasellüler yolağın daha da açılmasına ve antijenlerin, bakterilerin daha fazla geçişine ve bir kısır döngü oluşmasına sebep olur. Bu kısır döngü, immün sistem üzerinde sürekli devam eden bir stres kaynağı oluşturarak, genetik yatkınlığın belirlediği organ veya dokulara karşı, immün toleransın kaybedilmesinde ve otoimmün sürecin başlamasında rol almaktadır[132]. Bağırsak bariyerindeki yıkımla birlikte vücudun kendi hücrelerine ait proteinlerin de dolaşıma karışmasıyla birlikte bu proteinlere karşı da antikor oluşması otoimmün süreçlerin başlamasına katkıda bulunmaktadır[133]. Otoimmün hastalıklara yatkın hale getirilmiş fare modelinde zararsız bir bağırsak bakterisi olan *Enterococcus gallinarum*' un, bağırsaktan, dalağa, karaciğere, lenf düğümlerine taşındığı ve taşındığı organlarda otoantikor üretimini tetiklediği gösterilmiştir. Sonrasında otoimmün bağırsak hastalığı olan ve lupus tanılı hastalarda bu bakterinin var olduğu sağlıklı kontrollerde ise bulunmadığı ortaya konmuştur.

Ro60, bir RNA bağlayıcı proteindir. Lupus hastaların da Ro60 ile reaksiyona giren otoantikorlar, Ro60 ile aynı homolojiyi paylaşan *Propionibacterium propionicum* ve *Bacteroides taiotaomicron* ile de çapraz reaksiyona girmektedir[134]. Filamin A (FLNA), aktin filamentlerinin kas hücrelerinde ortogonal dallanmasını destekleyen ve aktin filamentlerini membran glikoproteinlerine bağlayan, geniş çapta dağılmış, yüksek moleküler ağırlıklı bir aktin bağlayıcı proteindir. *Prevotella* ve *Butyrivibrio* her ikisi de FLNA ile aynı homolojiyi paylaşmaktadır. *Prevotella* ve *Parabacteroides* GNS geni tarafından kodlanan bir enzim olan glukozamin (N-asetil)-6-sülfataz (GNS) olarak da bilinen N-asetilglukozamin-6-sülfatazı taklit eder. Bu bakterilere karşı oluşan antikorlar, romatoid artritli hastaların kanında ve eklem sıvısında bulunur, ancak sağlıklı kontrollerde bulunmaz[135]. Disbiyoz ile birlikte bakterilerin dolaşıma daha çok karışması vücutta da pek çok otoimmün hastalığın etyolojisine katkıda bulunan, insan dokusu ile çapraz reaksiyona giren spesifik

bakteriyel tetikleyicileri arttırmaktadır. Bu tetikleyicileri tanımlamaya çalışmanın ve probiyotikler veya prebiyotikler kullanarak bu tetikleyicilere müdahale etmenin otoimmün hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir[133, 136].

2.2.6. Bağırsak Geçirgenliğini Göstermede Kullanılan Yöntemler

Crohn hastalığı, ülseratif kolit hastalığı gibi doğrudan bağırsak mukozasını etkileyen hastalıkların yanında enterosit hasarına ve sıkı bağlantıların gevşemesine neden olan diğer hastalıklar tarafından da bağırsak geçirgenliğini artabilmektedir[132].

Laktuloz / mannitol yükleme testi, dışkı kalprotektin seviyesi, bağırsak biyopsilerinin histolojik analizi bağırsak geçirgenliğinin belirlenmesinde kullanılan bazı belirteçlerdir[9]. Plazmada ya da idrarda Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ölçülebilen bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP) ve bağırsak safra asidi bağlayıcı protein(I-BABP) enterosit hasarı durumunda kanda seviyeleri artan proteinlerdir[9, 137]. Zonulin seviyeleri ELISA yöntemiyle serumda ya da feçeste ölçülebilmektedir[127]. Claudin-3 enterositler arasındaki bağlantı bütünlüğünü sağlayan proteinlerden biridir. Plazmada claudin-3 ve zonulin seviyesinin yüksekliği bağırsak geçirgenliği artışının bir göstergesi olarak kullanılabilir. İdrarda polietilen glikol, kromla işaretlenmiş etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ölçümleri de normal şartlarda bağırsaktan emilmesi beklenmeyen büyük moleküllerin, bağırsak geçirgenliği arttığında idrarda tespit edilir hale geldiklerini göstermektedir[138]. Normalde kanda olması beklenmeyen bakteriyel endotoksinlere karşı gelişmiş endotoxin core antibody (EndoCAb) gibi antikörlerin, lipopolisakkaritlerin (LPS) ya da D-laktat gibi bakteriyel fermentasyon ürünlerinin plazmada tespit edilmesi de bağırsak geçirgenliğinde artış olduğunu gösteren diğer belirteçlerdir[139].

2.2.7.Zonulin

Vibrio cholera aşısıyla ilgili yapılan çalışmalar esnasında, bir enterotoksin olan ve tight junction'ları geri dönüşümlü olarak açan zonula okludens toksininin (Zot) keşfi, araştırmacıları bu toksinin endojen bir proteini taklit ediyor olabileceği düşüncesine yöneltmiştir. Araştırmalar sonucunda, ~ 47 kDa ağırlığında zonulin adı

verilen protein keşfedilmiştir. İnsan serumunun proteomiks analizlerinde ise zonulinin, haptoglobulin (HP) öncüsü olan pre-haptoglobulin 2 olduğu anlaşılmıştır. HP'nin serbest hemoglobini (Hb) bağladığı stabil HP-Hb kompleksleri oluşturarak Hb'nin yaratacağı oksidatif hasarı önlediği bilinmektedir[140]. Zonulin olarak tanımlanan Pre-HP 2'nin önceleri görevi bilinmezken (191) ex vivo çalışmalarda jejunum ve ileumda permeabilityyi artırdığı gösterilmiştir. Dinlenme fazında TJ proteinleri homofilik ve heterofilik protein-protein etkileşimleriyle kapalı konumda tutulurlar. Zonulin, proteinaz aktive reseptör 2 (PAR2) 'yi kullanarak epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) transaktive eder. EGFR de fosfolipaz C'yi aktifleştirir. Fosfolipaz C fosfatidil inositolü (PPI) hidrolize ederek inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ve diasilgliserolü (DAG) serbest bırakır. Protein kinaz C (PKC) α daha sonra doğrudan (DAG vasıtasıyla) veya hücre içi Ca^{2+} 'nin (IP-3 yoluyla) serbest bırakılmasıyla (4a) aktive edilir. Membranla ilişkili aktive PKC α , Zonula occludens 1 (ZO-1) ve miyozin 1C'yi de içeren hedef proteinlerin fosforilasyonunu ve aynı zamanda F-aktin'de çözünebilir G-aktin'in polimerizasyonunu katalize eder. TJ protein fosforilasyonu ve aktin polimerleşmesinin kombinasyonu aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine ve daha sonra proteinlerin (ZO-1 dahil) birleşim kompleksinden yer değiştirmesine neden olur ve bağırsak TJ'ları gevşer. Zonulin sinyali bittikten sonra, TJ'lar başlangıçtaki sabit durumunu sürdürür[127]. Zonulin, hücreler arası sıkı bağlantıların en iyi fizyolojik modülatörüdür. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma durumunda, zonulin salınımı artmakta, zonulin salınımının artması ile bağırsak geçirgenliğinde artış olmakta, bu durum bakteriyel aşırı çoğalmaya katkıda bulunarak kısır bir döngüye sebebiyet vermektedir. Bağırsak geçirgenliğindeki artışın muhtemelen sebebinin lümeninde bakteri kolonizasyonunu önlemek ve doğal immüniteyi uyarmak olduğu düşünülmekte, zonulin salınımının ve uyarılmanın artması ile birlikte genetik yatkınlığı bulunan bireylerde otoimmün süreçlerin tetiklendiği saptanmıştır. Gliadin, zonulin salınımını arttırmaktadır[141]. Zonulin ekspresyonundaki artışın ve bağırsak geçirgenliğindeki bozulmanın, çölyak hastalığı ve tip 1 DM patofizyolojilerinde direkt rol aldığı gösterilmiştir[142].

Yapılan çalışmalarda bağırsak geçirgenliğinde artışla birlikte artan bağışıklık aktivasyonun pekçok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlar mevcuttur. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozuklukları, major depresif bozukluk, bipolar bozukluk, şizofreni

gibi psikiyatrik hastalıklarda bağırsak mikrobiyomlarının çeşitliliği ve dengesinin bozulduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar zonulin seviyesini bağırsak geçirgenliğinin bir belirteci olarak kabul etmiştir[143, 144]. Bizde çalışmamızda Bipolar bozukluk hastalarında ve sağlıklı kontrollerde bağırsak geçirgenliği arasındaki farklılıkları belirlemek için zonulin seviyesini kullanmaktayız.

2.2.8.Bağırsak Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (I-FABP)

Bağırsak bütünlüğünün bir başka potansiyel belirteci, FABP2 olarak da bilinen I-FABP'dir. Bu sitoplazmik protein, ince bağırsağın enterositlerinde bulunur, yağ asidi metabolizmasını düzenler ve normal koşullar altında dolaşımdaki IFABP konsantrasyonları düşük seviyededir. Yüksek seviyeler enterosit hasarını gösterir[145, 146]. Çalışmamızda bipolar bozukluk hastalarında ve sağlıklı kontrollerde bağırsak geçirgenliği arasındaki farklılıkları belirlemek için zonulin seviyesinin yanı sıra I-FABP seviyesini de kullanmaktayız.

2.2.9.Bağırsak Geçirgenliği ve İlişkili Hastalıklar

Diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, sağlık hizmetlerindeki değişiklikler insan vücudunda genlerden daha çok birlikte yaşadığımız mikrobiyaya üzerinde etkili olmuştur[147, 148]. Bulaşıcı hastalıklar sanayileşme ile birlikte daha az görülürken, alerji, astım, hipertansiyon, depresyon ve anksiyete bozukluğu, alzheimer ve parkinson hastalığı gibi hastalıkların tümü daha sık görülmektedir[149]. Bağırsak mikrobiyatası, sadece bağırsak-beynin yapısını ve işlevini düzenlemekle kalmaz, beynin ve davranışın gelişimini de etkiler ve çeşitli aşamalarda mikrobiyota bozulmaları, farklı zihinsel bozuklukları tetikleyebilir[150-153].

İlk olarak ağrı algısını düzenler, GF farelerin ağrı duyarlılığının, vahşi farelerden fekal transplantasyon yapıldıktan sonra azaldığı gösterilmiştir. Miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromu hastaları, fonksiyonel karın ağrısı, migren ve kronik sırt ağrısı gibi ağrıyla ilgili birçok bozukluk anormal mikrobiyota ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve probiyotik takviyesi sonrası ağrı şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir[154, 155].

Öğrenme kapasitesi ve bellek dahil olmak üzere bilişsel işlevler, bağırsak mikrobiyotası ile yakından ilişkilidir[156]. Sık ve yüksek dozlarda antibiyotik kullanmak, çalışma belleğine ve uzamsal belleğe zarar verirken, probiyotik kullanmak belleği geliştirmektedir[157].

Depresif bozukluk, bağırsak mikrobiyotasıyla güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Depresif belirtiler, insanlardan GF' veya mikrobiyotası tükenmiş kemirgenlere fekal transplantasyon yoluyla bulaşabilir[150, 158, 159]. Obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu gibi hastalıkların etiyolojisinde de disbiyozisin etken olabileceği gösterilmiştir ve mikrobiyotayı düzenlemek bu bozukluklar için tedavi edicidir[160, 161]. Bipolar bozukluk, mikrobiyota anormallikleri ile önemli ölçüde ilişkilidir[162, 163]. Şizofreni, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin işlev bozukluğu ile ilişkilidir[164].

Otizm spektrum bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu dahil olmak üzere nörogelişimsel bozukluklara maruz kalan hastalar anormal bağırsak mikrobiyotasına sahiptir[165, 166]. Alzheimer hastalığı ve parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar da bağırsaktan kaynaklanabilir, aberasyonlar ilk olarak bağırsak mikrobiyotasında ve bağırsakta görülür[167, 168]. Enterik sinir sistemi dejenerasyonu ilk olarak meydana gelir ve yavaş yavaş santral sinir sistemine yayılır[169, 170]. Bağırsak mikrobiyotası, uyuşturucu bağımlılığı ve madde kötüye kullanımını dahil olmak üzere davranış bozukluklarının patofizyolojisinde de yer alırken, mikrobiyota düzenlemesi ile birlikte davranış değişikliklerinin faydalı etkileri olabilir[171-174].

Bağırsak mikrobiyotası, anoreksiya nervoza gibi yeme bozukluklarında da önemli bir rol oynamaktadır[175].

Normal bir bağırsak mikrobiyotası, sosyal davranışın gelişimi için gereklidir. GF fareler daha fazla sosyal kaçınma sergilemektedir[176]. Memelilerde koku alma ve üreme davranışına bağlı olan çiftleşme seçimleri, ortak mikrobiyotadan etkilenmektedir[174, 177, 178].

Bağırsak mikrobiyotası, multipl skleroz, epilepsi ve migren gibi nörobiyolojik hastalıkların patofizyolojisinde de önemli bir rol oynamaktadır[179-181].

Sağlıklı bir insanın bağırsak epiteli oldukça sıkı bağlantılar içeren bir bariyer gibidir. Bu bariyer, epitel hücreleri tarafından bakteriler ve yabancı antijenlere karşı oluşturulmuştur. Mikrobiyatanın değişmesiyle bağırsağın epitel duvarında hasarlar oluşmakta ve bağırsak epitelinin geçirgenliği artmaktadır. Buna “sızdıran bağırsak”denilmiştir. Sızdıran bağırsak, mikropların veya mikropla ilişkili moleküllerin translokasyonunun artmasına neden olur. Sistemik dolaşıma geçen bu maddelerin vücuttaki stresi arttırıp duygudurum bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir[182].

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda ve birinci derece akrabalarında değişmiş bağırsak geçirgenliğine dair çalışmalar vardır. Çalışmaların sonucu göstermiştir ki duygudurum bozukluğu, olan kişilerin dolaşımında inflamasyon ürünleri yüksektir. Yani mikroorganizmalar inflamasyonu arttırmaktadır ki bu da vücuttaki stresin artmasına neden olmaktadır ve stres de bu hastalıkları tetiklemektedir. Bu yüzden de birçok psikiyatrik hastalığın altında artan inflamasyonun yattığı söylenebilir. Sonuç olarak TLR-4 ekspresyonunun artması inflamasyonun artmasına, inflamasyonun artması da duygudurum bozukluğu ve anksiyeteye neden olmaktadır. Bu etkilerin bağırsaktan kaynaklandığının yanı sıra LPS sızdıran bir bağırsağa yanıt olarak da gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Sızdıran bağırsak hipotezinde asıl bahsedilen bakteriyel metabolitlerin kana fazla geçmesidir. Aslında kana geçen bu metabolitlerin anksiyeteyi tetiklemesinin temel mekanizması enterik sinir sistemi nöronları ve beyindeki çeşitli hücre tiplerinde (nöron, mikroglia) TLR’ nin bulunmasıdır. Bağırsak geçirgenliğinin artmasından dolayı kana daha çok metabolit geçmekte ve TLR’ lerden dolayı da inflamasyon oluşmaktadır[183, 184].

2.2.10.Bağırsak Geçirgenliği ve Tedavi

Fekal mikrobiyata transplantasyonu, probiyotikler, prebiyotikler ve diyet düzenlemesi mikrobiyata dolayısıyla bağırsak geçirgenliğini düzenlemede kullanılan yöntemlerdir[90, 185-187].

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), bozulmuş bağırsak florasını iyileştirmek için sağlıklı bir donörden alıcının bağırsağına dışkı nakli işlemidir. Tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde etkin olarak kullanılmış ve geliştirilmiş

olarak seçici mikrobiyota transplantasyonu kullanıma sunulmuştur[187]. Bağırsak mikrobiyotasının FMT yoluyla yeniden şekillendirilmesi sindirim fonksiyonlarını iyileştirmenin yanı sıra psikiyatrik ve davranışsal iyileşmelere de katkıda bulunur[188]. Yapılan araştırmalarda otizm spektrum bozuklukları, tourette Sendromu gibi hastalıklarda FMT' nin kullanılabilceği gösterilmiştir[174, 189].

Lactobacillus ve *Bifidobacterium* gibi probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının önemli bileşenleridir ve ilgili ürünleri mevcut ilaçlarda yaygın olarak kullanılmaktadır[190]. Ruhsal bozuklukların tedavisinde bazı probiyotiklerin önemini vurgulamak için “psikobiyotik” kelimesi gündeme gelmiştir. Hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar, iyi bir antidepresan, anti-anksiyete ve/veya anti-otizm etkileri sunan bazı probiyotikleri tanımlamıştır. Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını düzenleme ve mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin iyileştirme mekanizmasıyla faydalı olmaktadır[191].

Prebiyotikler esas olarak oligosakaritler, doymamış yağ asitleri, diyet lifleri ve polifenollerini içerir. Yapılan araştırmalar, omega-3 yağ asitleri ve oligosakaritler gibi prebiyotiklerin, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini düzenleyerek ruh sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir[185, 192, 193]. Yoğurt ve turşu gibi geleneksel fermente gıdalar da bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek ve bağırsak-beyin sağlığını desteklemektedir[194, 195].

Akdeniz diyeti ve Japon diyeti gibi fermente gıda, diyet lifleri, ve doymamış yağlı asitler bakımından zengin diyet, aynı zamanda yararlı mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştırarak mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin olumlu yönde etkilerken, rafine karbonhidrat diyetleri dahil olmak üzere sağlıksız diyetler ruh haline olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda diyet ve ruh sağlığı arasındaki ilişki ele alınmaktadır[195-197].

2.3. Bipolar Bozukluk ve Bilişsel İşlevler

Bilişsel işlevler; dikkat, bellek, dili kullanma, anlama, öğrenme, muhakeme etme, problem çözme ve karar verme gibi yürütücü işlevleri de içeren bileşenlerden oluşur[198]. Bilişsel işlevler prefrontal korteks ve ilişkili beyin devreleri tarafından yürütülmektedir. Bu devrelerden birincisi kortiko-kortikal devredir. Kortiko-kortikal

devre içerisinde orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteks birbiriyle etkileşim içerisinde bulunmaktadır. İkinci devre kortiko-striato-talamo-kortikal devredir. Yürütücü işlevleri kontrol ettiği düşünülen bu devre içerisinde, dorsolateral prefrontal korteks, striatum ve talamus yer almaktadır. Her iki devrede yer alan dorsolateral prefrontal korteks piramidal nöronları, yürütücü işlevlerin gerçekleşmesinde lider görevi görmektedir. Devre içerisindeki dorsal anterior singulat korteks-striatum-talamus ilişkisi sonucunda dikkatin sürdürülebilirliği sağlanmaktadır. Psikomotor yavaşlama bilişsel açıdan prefrontal korteks ve striatum ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca motor bileşenin serebellum ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Prefrontal korteks haricinde bilişsel işlevler açısından göze çarpan diğer önemli beyin bölgeleri ise hipokampus ve amigdaladır. Hipokampus; öğrenme, bellek, korku koşullanmasında görevlidir. Amigdala ise emosyonel uyarıları işleme ve korteks yanıtlarını düzenlemede etkin rol oynamakta, yaşam olaylarıyla ilişkili duygusal uyarıların belleğe kodlanmasını sağlamaktadır. Bu nedenle amigdala duygudurum tarafından etkilenen bilişsel performans üzerinde önemli bir role sahiptir[199]. Bipolar bozukluk hastalarında bilişsel işlevlerdeki değişiklikleri ortaya koyan çok sayıda araştırma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi alanlarda görülen bozulmaların bipolar bozukluğun mani ve depresyon ataklarında görüldüğü ötimi döneminde de devam ettiği gösterilmiştir. Başka çalışmalar da yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek, dikkat, işleme hızı gibi bilişsel alanlarda bozulmaların hastalığın tüm evrelerinde görüldüğünü desteklemiştir[200]. Robinson ve arkadaşlarının yaptığı bu konudaki ilk meta-analiz çalışmasında bipolar bozukluğu olan ötimik hastalarda yürütücü işlevler ve sözel belleğin, dikkat ve anlık belleğe kıyasla daha çok hasara uğradığını gösterilmiştir[5]. Arts' ın metaanaliz çalışmasında; bipolar bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere göre premorbid IQ dışındaki tüm bilişsel alanlarda daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır. İşlem belleği, kavram değiştirme, akıcılık, anlık bellek ve uzak belleğin ise en çok yıkıma uğrayan alanlar olduğu ortaya konmuştur. Arts ve arkadaşlarının yaptığı bu metaanalize, bipolar bozukluk tip 1 tanılı hastaların birinci derece yakınlarının da bilişsel işlevlerini değerlendiren 14 çalışma daha eklenmiştir. Metaanaliz bulgularına göre 1. derece yakınlarında bilişsel alanlarda bozulma olduğu saptanmış fakat bipolar bozukluk tanılı hastalardan daha hafif düzeyde olduğu bildirilmiştir[201].

Yürütücü işlevler; kişinin yapmayı istediği şeyleri başarabilmesi için amaçlarına yönelik davranışlarını düzenleyebilme becerisidir. Kompleks hareketlerin sıralanması ya da strateji üretme, yeni bilgiyle davranışların düzenlenmesi ve problem çözmeyi kapsar. Yürütücü işlevlerin temel parçalarının planlama, organizasyon, yeni bilgi ile davranışların düzenlenmesi, cevabın inhibe edilmesi, bilişsel esneklik ve problem çözme şeklinde olduğu düşünülmektedir[202, 203]. Yeni yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk ötimi dönemindeki hastalarda yürütücü işlevler, dikkat, sözel bellek ve öğrenme performansları sağlıklı gruba göre düşük saptanmıştır[204].

Yaşanılan manik ve depresif atak sayısı arttıkça dolyasıyla hastane yatış sayısı yükseldikçe bipolar bozukluk hastalarında bilişsel yıkım artmaktadır[205]. Hastalık süresinin uzaması ve hastalığın daha erken yaşta başlamasının bellek ve psikomotor yavaşlamayla ilişkili olduğu saptanmıştır[206, 207]. Hastaların eğitim düzeyi arttıkça bilişsel işlevlerdeki bozulmanın daha az olduğu gösterilmiştir. Kadın ve ya erkek cinsiyetin bilişsel işlevler üzerinde bir etkisi olmadığı saptanmıştır [208]. Klinik değişkenlerin bilişsel işlev bozuklukları üzerine etkisi incelendiğinde yürütücü işlev bozukluklarının sözel belleğe göre klinik değişkenlerle daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bipolar bozukluk tanıli hastalar ötimik dönemde de ilaç kullanımına devam etmektedir. Lityumun bilişsel işlevlere etkisi ile ilgili farklı sonuçlar olmasına rağmen çalışmaların çoğunda lityumun sözel bellek üzerine olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Lityum monoterapisi ile takip edilen BB tanıli hastalar ile yapılan çalışmada sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin kontrol grubu ile benzer olduğu; iki yıl sonra yapılan değerlendirmede de puanların düşmediği bildirilmiş ve BB' de görülen sözel öğrenme bozukluklarının polifarmasi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada hasta grubunda yürütücü işlevler ve işlem hızında bozulma olduğu bulunmuş; lityum tedavisinin sözel işlevler üzerinde koruyucu etkisi olduğu; yürütücü işlevleri ise olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Lityum tedavisine cevap vermeyen hastalarda bilişsel bozukluğun daha fazla olduğunu tespit edilmiştir[209]. Bipolar bozukluk hastalarında uzun dönemli lityum kullanımının demans riskini belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir[210]. Valproik asidin dikkat üzerinde olumsuz etkisi olduğu onun dışındaki bilişsel alanlarda bir etki oluşturmadığı düşünülmektedir[211]. Sadece valproat ya da lityum kullanan bipolar bozukluk hastalarının bilişsel işlevlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır[212]. Atipik antipsikotik kullanımının ise

sadece lityum veya sadece valproik asit kullanımına göre bilişsel işlevleri daha fazla olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır[212, 213].

2.4. Bağırsak Geçirgenliği ve Bilişsel İşlevler

Bağırsak mikrobiyatasındaki değişim ve bağırsak bariyerinde geçirgenlik artışı sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar süreçler, BOS proteinlerinin artması ve yer değiştirmesiyle sızdıran beyine, kan beyin bariyerinde geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Kan beyin bariyerinde pinositozun azalması veya yokluğu durumunda lipopolisakkarit gibi inflamasyona sebep olabilecek maddeler kan beyin bariyerini aşmakta ve meninkslerde inflamasyon meydana gelmektedir. Bu durum geçirgenliği artırarak kısır bir döngüye yol açmaktadır. İnflamasyonun, serbest radikallerin ortaya çıkışı ve oksidatif stresle birlikte ilerlediği bilinmektedir. Oksidatif stres mekanizmaları psikiyatrik bozuklukların patogenezinde rol oynamaktadır. Beyin çeşitli nedenlerden dolayı oksidatif hasara özellikle savunmasız kabul edilir. Bunlar arasında diğer dokulara kıyasla yüksek oksijen kullanımı nedeniyle daha fazla serbest radikal üretimi, antioksidan savunmaların yetersizliği, oksidasyon için hazır substratlar sağlayan lipit açısından zengin yapısı, demir ve bakır gibi redoks katalitik metallerin bazı nörotransmitterleri azaltma özelliği sayılabilir. Beyinde çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkan oksidatif stres nörodejeneratif süreçleri tetiklemektedir. Mikrobiyata değişiklikleri sonucu tetiklenen inflamatuvar süreçler, oksidatif hasara ve nörodejenerasyona neden olarak, bilişsel işlevlerdeki bozulmaya katkıda bulunan yollardan biridir. Alzheimer demansının en önemli özelliklerinden biri bozulmuş bilişsel fonksiyon, davranıştır. Bağırsak mikrobiyotasının bilişsel davranıştaki rolü, alzheimer demansının gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının potansiyel rolünü de ortaya koymaktadır[167, 214].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kişinin psikoloji ve davranışlarının iyilik halinin sürdürülebilmesinde bağırsak mikrobiyotasının önemi çok daha fazla ortaya konmuştur[215]. Mikrobiyatadaki değişiklikler beyin fonksiyonlarının ve kişinin davranış değişikliklerinin nedeni olabilmektedir. Probiyotikler, prebiyotikler, fekal mikrobiyata transplantasyonu ile bağırsak mikrobiyotası modüle edilerek konağın bilişsel fonksiyonlarında modüle edilebilmektedir. GF fareler de uzamsal bellek ve öğrenme belleği, spesifik patojen içermeyen farelere oranla daha fazla

bozulmuştur[216]. Antibiyotikler bağırsak mikrobiyatasına zarar vermektedir. Farelerle yapılan bir çalışmada 1 ay süreyle ampisilin tedavisi uygulanan farelerin serum kortikosteron seviyesinin yükseldiği, kaygı benzeri davranışlarında artış olduğu ve uzamsal bellekte kusurlarının arttığı gözlemlenmiştir[217]. *Lactobacillus fermentum* takviyesi ile ampisilin tarafından oluşan sorunların çözümlendiği ortaya konmuştur. Probiyotik tedavisi ile *Lactobacillus helveticus* NS8 takviyesi, sıçanlarda kronik kısıtlama stresinin neden olduğu bilişsel işlev bozukluklarını önemli ölçüde iyileştirebilir. 4 hafta süresince intraperitoneal amonyum asetat enjeksiyonu yapılarak elde edilen hiperamonyemik sıçan modelinde öğrenme belleğinde bozulmalar olduğu tespit edilmiştir. Farelerde skopolamin tarafından indüklenen hafıza bozukluğu *Lactobacillus helveticus* ile fermente edilen süt takviyesi ile önemli ölçüde iyileşebilmektedir[157]. Yapılan çalışmada *Bifidobacterium longum* 1714, nesne tanımayı ve barnes labirenti ve korku koşullandırma testiyle gösterilen öğrenme ve hafıza yeteneğini açıkça artırmaktadır. Sağlıklı kadın gönüllüler üzerinde yapılan fMRI kullanılarak nörogörüntüleme ile değerlendirilen bir insan çalışması, probiyotikli fermente süt ürünü tüketimi, dinlenme fazında beyin aktivitesini değiştirerek, duyu ve duyuların işlenmesinde görevli beyin bölgelerinin aktivitesindeki farklılıkları göstermiştir[218, 219]. Benzer şekilde, *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175'ten oluşan probiyotik takviyesinin bilişsel performanslar üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır[220]. Obezitenin bilişsel fonksiyonlara zarar verdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Araştırmacılar obezitenin bağırsak mikrobiyata içeriğini bozarak bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğunu düşünmektedir. Bir diğer çalışmada, 10 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen fareler, normal yemle beslenen farelerden daha fazla kilo almıştır. Daha sonra kolonik mikrobiyota, yüksek yağlı veya normal yemle beslenen farelerden toplanmış ve antibiyotiklerle mikrobiyotası tükenmiş normal ağırlıkta farelere nakledilmiş, yüksek yağla beslenen farelerden mikrobiyota alan farelerin, keşifsel, bilişsel ve basmakalıp davranışlarda seçici bozulmalar yansıttığı ve bunun bağırsak geçirgenliğinin artması ve sistemik iltihaplanma ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş bilişsel fonksiyonların, davranışların düzenlenmesine bağırsak mikrobiyatası katılabilir[221].

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje no: 2.2019/9)ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31.01.2019 tarihinde 2/20 karar no ile onaylanmıştır.

3.1. Katılımcılar

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran DSM-5 kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış, remisyon döneminde olan ve en az 5 yıllık hastalık süresine sahip 40 hasta, hastalarla yaş ve cinsiyet bakımından eşleşmiş herhangi bir psikiyatrik tanı almamış 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Araştırmaya katılanlara araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

Katılımcılar(remisyonda, bipolar bozukluk tanılı 40 birey, 40 sağlıklı kontrol) Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi psikiyatri kliniğinde görüldü. Katılımcılara Sosyo-Demografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi(SBST), Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Sayı Menzili Testleri uygulandı. Katılımcılardan Zonulin ve Bağırsak Yağ Asidi Bağlayıcı Proteini (I-FABP) yanında, hastaların genel metabolik durumlarını belirleyebilmek için ve olası bir sistemik enfeksiyonu gösterebilmek için glukoz, trigliserid, HDL-kolesterol, CRP düzeyleri bakıldı. Bu amaçla katılımcılardan psikiyatri kliniğinde görevli bir hemşire tarafından 08.00-10.00 saatleri arasında açlık kan örneği alındı. Bu kan örnekleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.1.1. Olguların seçim ölçütleri

3.1.1.1. Dahil olma ölçütleri

1. DSM-5 kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak ve remisyon döneminde olunması, son 6 ayda geçirilmiş manik veya depresif atak olmaması

2. 18-65 yaş arasında olmak
3. Okur yazar olmak
4. Çalışma tanımı ve prosedürlerin tam olarak açıklanmasının ardından yazılı onam vermiş olmak

3.1.1.2. Dışlama ölçütleri

1. 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak
2. Zeka Geriliği
3. Alkol ve madde bağımlılığı
4. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, İrritabl bağırsak hastalığı, Çölyak Hastalığı, Laktoz İntoleransı, Gıda alerjileri gibi sindirim sistemi hastalıkları
5. Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, malignite, vasküler demans, nörodejeneratif hastalıklar, hipotiroidi, hipertiroidi, akut enfeksiyonlar
6. Otoimmün hastalıklar
7. Ağır kafa travması ve diğer nörolojik bozukluklar
8. Komorbid major psikiyatrik bozukluk tanısı
9. Halen manik veya depresif nöbeti olan hastalar
10. Onam vermeyenler
11. Okur yazar olmayanlar
12. Beden kitle indeksi (BKİ) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ve $> 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar

3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu

Tarafımızca hazırlanan ve hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile hastalık başlangıç yaşı, süresi,

manik atak ve depresif atak sayısı, hastane yatış ve suisid girişimi sayıları, şu anda kullanmakta oldukları ve geçmişte kullandıkları tedaviler, ek tanıli psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklar, alkol/sigara/madde kullanım durumları, boy ve vücut ağırlıkları gibi bilgilerinden oluşan sosyodemografik ve klinik veriler formu tüm katılımcılara uygulandı.

Hastaların BKİ vücut ağırlığının boy uzunluğunun metrekaresine bölünmesi ile hesaplanmıştır.

3.2.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş araştırmacı tarafından doldurulan yapılandırılmış bir ölçektir [158]. Max Hamilton tarafından 17 maddeli olarak geliştirilmiştir. Depresif duygudurum, suçluluk duyguları, özkıyım, uykusuzluk, iş ve aktivitelerde yetersizlik, retardasyon, ajitasyon, psikik ve somatik anksiyete, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, genital semptomlar, hipokondriyak belirtiler, içgörü ve kilo kaybı alt grupları bulunmaktadır. Ülkemizde türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [159].

3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşları tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış araştırmacı tarafından doldurulan yapılandırılmış bir ölçektir [160].

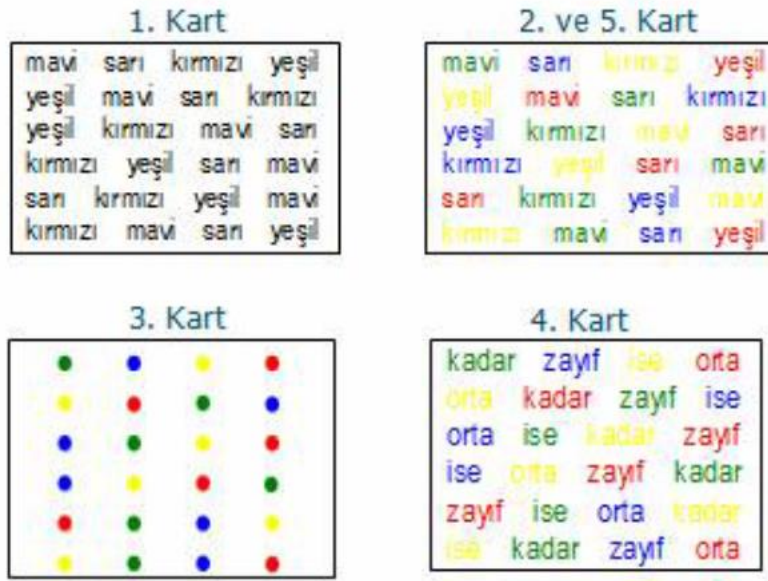
Ölçek yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı-saldırgan davranış, dış görünüm ve içgörü olarak 11 maddeden oluşmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [161].

3.2.4.Stroop Testi

Stroop Testi, frontal bölge faaliyetini yansıtan ve 1935 yılında ilk kez John Ridley Stroop tarafından geliştirilen bir nöropsikolojik testtir.

Stroop Testi Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG) formunun, Karakaş ve arkadaşları tarafından Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test (BİLNOT) bataryası dahilinde de geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Stroop Testi TBAG formu, orijinal Stroop Testi ve Victoria formunun birleşiminden oluşturulmuştur[222].

Victoria formunda olduğu gibi, Stroop Testi TBAG Formu 14.0 x 21.5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçmeden sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleri olup bu uyarıcılara karşı katılımcının yerine getirmesi gereken "görevler" (task), testin bölümlerini oluşturmaktadır. Testin temel puanları, bu bölümlerin ayrı ayrı puanlanmasıyla elde edilmektedir. Stroop Testi TBAG Formunda, Victoria Formunda kullanılan mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır. 1.kart beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimlerinden oluşmaktadır. 2. kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır; örneğin, "kırmızı" kelimesi "sarı" renkte basılmıştır. Bu kart tüm Stroop testlerinin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür. 3. kart farklı renklerde basılmış, 0.4 cm çapında dairelerden oluşmaktadır. 4. kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler ("kadar, zayıf, ise, orta" kelimeleri) bulunmaktadır. Uygulama sırasına göre siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (1. kart) okunduğu 1. bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (2. kart) okunduğu 2. bölüm; renkli basılmış dairelerin bulunduğu karttaki (3. kart) şekillerin renginin söylendiği 3. bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu karttaki (4. kart) kelimelerin renginin söylendiği 4. bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu 2. karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği 5. bölümüdür. Her bölümde süre, hata ve düzeltme sayıları kaydedilmektedir.



Resim-1. Stroop Testi Kartları

Kelimenin yazılımında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda stroop etkisi elde edilir. Stroop bozucu etkisi olarak bilinen enterferans, renk isimlerini söylemenin renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır.

3.2.5. İz Sürme Testi

İz Sürme Testi, görsel-motor kavramsal tarama, dikkat, zihinsel esneklik ve motor fonksiyon testidir. A ve B formu olmak üzere 2 bölümden oluşmaktadır. A ve B bölümü için alıştırmalar ve test sayfaları bulunmaktadır. A formunda katılımcıdan içinde 1'den 25'e kadar sayıların bulunduğu daireleri birleştirmesi istenir. B formunda sayfa üzerinde sayılar ve harfler yuvarlaklar içinde bulunmaktadır. Katılımcıdan her seferinde sıra içerisinde 1 sayı 1 harf olacak şekilde daireleri birleştirmesi istenir (1-A, 2-B gibi). B bölümünde, yürütücü işlevlerin göstergesi olarak kabul edilen perseverasyon hataları katılımcıyı sadece sayıları ya da sadece harfleri birleştirmeye yönlendirebilir. Testin değerlendirilmesinde, her iki bölümü tamamlayınca kadar geçen süre ve yapılan hata sayıları kullanılmaktadır. Hata yapılıncaya kadar süre devam etmekte performans zamanı uzamaktadır. Katılımcılara süre kısıtlaması yapılmamaktadır[223].

3.2.6. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Sözel bellek ve öğrenmenin değerlendirilmesinde kullanılan Öget Öktem tarafından geliştirilmiş bir testtir. 15 tane birbiriyle ilişkisiz kelimelerden oluşan kelime listesi okunarak, her okumanın ardından katılımcıdan aklında kalan kelimeleri sırası önemsiz bir şekilde söylemesi istenir ve bu kelimeler kaydedilir. 10 kere ya da tüm liste hatasız olarak tekrar edilinceye kadar kelimeler okunur. 30-40 dakika sonra katılımcıdan kelimeleri hatırlaması istenir. Katılımcının hatırlayamadığı kelimeler için tanıyarak hatırlaması istenir.

İlk denemede söylenen kelime sayısı ‘anlık bellek puanı’, her bir denemede söylenen kelimelerin toplamı ‘toplam öğrenme puanı’, katılımcının hatırlayabildiği en fazla kelime sayısı ‘en yüksek öğrenme puanı’, üst üste en az iki veya aralıklı olarak üç öğrenme denemesinde söylendiği halde sonraki denemede hatırlanamayan kelime sayısı ‘tutarsızlık’, 30-40 dakika sonra kendiliğinden hatırlanan kelime sayısı ‘hatırlama puanı’, 30-40 dakika sonra yanlış hatırlanan kelime sayısı ‘yanlış hatırlama puanı’, ip ucu ile hatırlanan kelime sayısı ‘tanıma puanı’, kendiliğinden hatırlama ve tanıma puanlarının toplamı ‘toplam hatırlama puanı’ olarak belirlenmiştir.

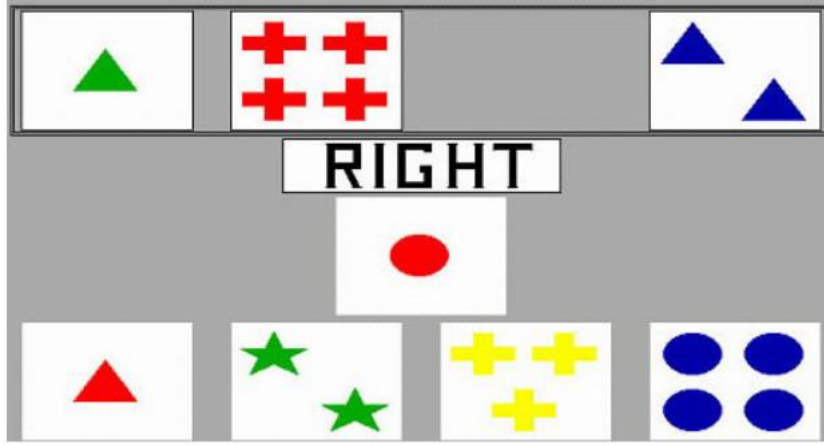
3.2.7. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ilk olarak 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiştir. Teste bugünkü son halini ise Heaton 1981 yılında vermiştir. Karmaşık dikkat, özellik belirleme, esneklik, çalışma belleği, soyut düşünme, kavramsallaştırma, irdeleme, amaca yönelik davranış oluşturma ve gerektiğinde bu davranışı yeniden düzenleme gibi yürütücü işlevleri değerlendirmektedir.

Bireysel olarak uygulanan klasik WKET dört adet uyarıcı kartı ve buna ek olarak 64'er adet tepki kartından oluşan iki kart destesinden oluşmaktadır. Kartların her birinde, değişik renk ve miktarlarda şekiller bulunmaktadır. Bu şekiller artı, daire, yıldız ve üçgendir. Şekillerin miktarı ise 1-4 arasında değişmektedir. Buna karşın şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Testte katılımcıdan destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kartı ile eşlemesi istenmektedir.

Doğru eşleme kategorisi her bir deste için renk, şekil, miktar olarak sıralanmakta, katılımcı aynı kategoride art arda 10 kere doğru eşleme yaptığında, sonraki kategoriye geçilmektedir. Katılımcı her tepkiden sonra tepkisinin doğru veya yanlış olduğu şeklinde geri bildirim almaktadır. Altı kategorinin tümü de tamamlandığında veya her iki deste de bittiğinde test sonlanmaktadır.

Buna göre WKET uygulaması sonucu, toplam cevap sayısı, toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, toplam perseveratif olmayan hata sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, öğrenmeyi öğrenme puanı olmak üzere 12 puan hesaplanabilmektedir.



Resim-2. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Bilgisayar Sürümü

Çalışmamızda WKET in Berg tarafından geliştirilmiş olan klasik formunun bilgisayar sürümü kullanılmıştır. Bilgisayar ekranının alt bölümünde uyarıcı kartları bulunmaktadır. Katılımcıdan sırayla ekranın ortasına gelen tepki kartlarını bu uyarıcı kartlarıyla eşleştirmesi ve hangi kartla eşleştirdiğine göre 1,2,3,4 sayılarından birine basması istenmektedir. Çalışmamızda test süresince katılımcıların yanında bulunularak katılımcılardan eşleştirdikleri kartı göstermeleri istenmiş ve araştırmacı tarafından o kartlara uygun sayılara basılmıştır. Her eşleştirme sonrası yanıtın doğru veya yanlış olduğu araştırmacı tarafından sözel olarak ifade edilmiştir. Her bir katılımcı için testin alt puanları yazılım tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda;

perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ve öğrenmeyi öğrenme puanı analizlere dahil edilmemiştir.

3.2.8. Sayı Menzili Testi

Sayı Menzili Testi iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru sayı menzili, ikinci bölüm geriye doğru sayı menzildir. İki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Her iki bölümde de sayılar birer birer artan rakamlardan oluşur. Sayılar saniyede bir sayı söylenecek şekilde katılımcıya okunur. Hem ileri hem de geri sayı menzillerinde katılımcı herhangi bir denemede başarılı oldukça bir sonraki dizeye geçilir. Her iki denemede başarısız olursa test sonlanır. Tekrarlanabilen son dizinin rakam sayısı menzili oluşturur.

3.3. Bağırsak Geçirgenliği Parametrelerinin Belirlenmesi

3.3.1. Kan örneğinin toplanması

Katılımcılardan psikiyatri kliniğinde görevli bir hemşire tarafından 08.00-10.00 saatleri arasında açlık kan örneği alındı. Hasta ve sağlıklı kişilerin kübital veninden jelli biyokimya tüpüne alınan bu kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra 3500 x rpm'de 10 dakika boyunca oda sıcaklığında santrifüj edildi. Ayrılan serumlar çalışma tamamlanıncaya kadar -80°C'de saklandı.

3.3.2. Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Ölçümü

Serum Zonulin ve I-FABP düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (Zonulin BT Lab - E3704Hu ve IFAB2 BT Lab - E7143Hu) üreticinin prosedürüne göre ölçüm yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu ve sonuçlar ng/mL ve ng/L olarak ifade edildi.

3.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma sahip iki bağımsız grup kıyaslamalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grup kıyaslamalarında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare, Fisher's Exact Ki-Kare ve Fisher Freeman Halton testi uygulanmıştır. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman Korelasyon analizi uygulanmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma sahip olanlarda ortalama±standart sapma (SD), normal dağılıma sahip olmayanlarda medyan(min-max) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans(yüzde) olarak verilmiştir. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 26.0 programında $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesinde analiz edilip raporlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya 40 hasta, 40 kontrol olmak üzere toplam 80 kişi dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Grupların sosyodemografik özellikleri

	H(n=40)	K (n=40)	p	U/χ ²
Cinsiyet (%)				
<i>Kadın</i>	24(%60)	24(%60)	.34	0.879
<i>Erkek</i>	16(%40)	16(%40)		
Yaş (yıl)	37(19-60)	33,5(23-56) □	.37	-.881
Medeni durumu(%)				
<i>Evli</i>	20(%50)	22(%58)	.65	.201
<i>Bekar</i>	20(%50)	18(%45)		
Eğitim durumu(%)				
<i>İlköğretim</i>	10(%25)	13(%32,5)	.64	.865
<i>Lise</i>	11(%27,5)	8(%20)		
<i>Üniversite</i>	19(%47,5)	19(%47,5)		
Sigara(%)				
<i>Var</i>	9(%22,5)	12(%30)	.40	.692
<i>Yok</i>	31(%77,5)	28(%70)		
Alkol(%)				
<i>Var</i>	3(%7,5)	2 (%5)	.64	.211
<i>Yok</i>	37(%92,5)	38(%95)		
Gelir düzeyi(%)				
<i><1500 tl</i>	28(%70)	9(%22,5)	<.001	19.00
<i>1500-2500 tl</i>	3(%7,5)	13(%32,5)		
<i>>2500 tl</i>	9(%22,5)	18(%45)		
Düzenli iş(%)				
<i>Çalışıyor</i>	17(%42,5)	24(%60)	<.001	.000
<i>Çalışmıyor</i>	23(%57,5)	16(%40)		
BKİ(kg/m²)				

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

U: Mann Whitney U Test, χ²: Ki kare testi,

H: Hasta,, K: Kontrol

Hastaların yaş ortalaması 37(19-60), kontrol grubunun yaş ortalaması 33.5(23-56) idi. Hasta grubunda kadınların sayısı 24 (%60), kontrol grubunda da 24(%60) idi. Hasta grubunda erkeklerin sayısı 16(%40), kontrol grubunda da 16(%40) idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (*sırasıyla* $p=.34$, $p=.37$).

Hasta grubunda katılımcıların 20'si (%50), kontrol grubunda katılımcıların 22'si (%58) evli idi($p=.65$). Hasta grubunda katılımcıların 19'u (%47,5), kontrol grubunda da katılımcıların 19'u (%47.5) üniversite mezunu idi ($p=.64$).

Hasta ve kontrol grubunda sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (*sırasıyla* $p= .40$, $p= .64$). Beden kitle indeksleri (BKİ) açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı (hasta grubu 26.55(19,8-30), kontrol 25.3(18-37) $p= .67$).

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların klinik özellikleri *Tablo-2*'de verilmiştir. Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 25.55 ± 8.62 , ortalama hastalık süresi 11.98 ± 7.74 yıl idi. Hastaların ortalama hastalık remisyon süresi ise 24.56 ± 7.33 ay idi.

Hastaların ortalama yaşam boyu depresif atak sayısı 4.73 ± 4.80 , ortalama yaşam boyu manik atak sayısı 2.58 ± 2.45 idi. Hastaların %50 sinde en az bir kez hospitalizasyon öyküsü mevcut idi. Hastaların %10 unda en az bir kez suikid öyküsü mevcut idi.

Hastaların %27.5'i sadece lityum, %17.5'i sadece valproik asit, %10'u lityum+valproik asit, %5'i sadece antipsikotik, %15'i lityum+antipsikotik, %22.5'i valproik asit+antipsikotik, %2.5'i lamotrijin+antipsikotik kullanmakta idi.

Hastaların ortalama *Young mani derecelendirme ölçeği* puanı 0.02 ± 0.014 , ortalama *Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği* puanı 1.16 ± 1.18 idi.

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

	Ortalama±SD / n (%)
<i>Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)</i>	25.55±8.62
<i>Hastalık Süresi (yıl)</i>	11.98±7.74
<i>Hastalık remisyon süresi (ay)</i>	24.56±27.33
<i>Depresif atak sayısı</i>	4.73±4.80
<i>Manik atak sayısı</i>	2.58±2.45
<i>Hospitalizasyon</i>	
<i>Var</i>	20 (%50)
<i>Yok</i>	20 (%50)
<i>Suisid Öyküsü</i>	
<i>Var</i>	4(% 10)
<i>Yok</i>	36 (%90)
<i>Mevcut tedavisi</i>	
<i>Lityum</i>	11(%27,5)
<i>Valproik asit</i>	7(% 17,5)
<i>Lityum+valproik asit</i>	4(% 10)
<i>Antipsikotik</i>	2(%5)
<i>Lityum+antipsikotik</i>	6(% 15)
<i>Valproik asit+antipsikotik</i>	9(%22,5)
<i>Lamotrijin+antipsikotik</i>	1(%2,5)
<i>Klinik Değerlendirme Ölçekleri</i>	
<i>YMDÖ</i>	0.02±0.014
<i>HDDÖ</i>	1.16±1.18

YMDÖ: Young mani derecelendirme ölçeği, HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği

4.3. Biyokimyasal Parametreler

Hasta ve kontrol gruplarının açlık glukoz, trigliserid, HDL-kolesterol ve CRP düzeyleri Tablo-3'te verilmiştir. Gruplar arasında glukoz, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir (*sırasıyla p= .62, p= .96 p= .58*).CRP düzeyleri ise gruplar arasında farklılık göstermekteydi (*p< .001*). Hasta

grubunda kontrol grubuna göre CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Açlık Glukoz, Trigliserid, HDL-Kolesterol ve CRP Düzeyleri

	HASTA(n=40)	KONTROL(n=40)		
	ORTALAMA±SD	ORTALAMA±SD	p	U/Z
Glukoz	91.43±7.55	90.57±7.41	.62	0,493
	MEDİAN (MİN-MAX)	MEDİAN(MİN-MAX)		
Trigliserid	102(43-310)	81(26-284)	.58	-.542
HDL	54(34-98)	56(32-76)	.96	-.043
CRP	0,57(0,02-5,26)	0,2(0,02-3,22)	<0,001	-3.287

Veriler ORTALAMA±SD ve MEDİAN(MİN-MAX) olarak açıklanmıştır.

t: Bağımsız Örneklem t testi U:Mann whitney U testi

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

4.4. Zonulin ve I-FABP

Hasta ve kontrollerin bağırsak geçirgenliği parametreleri *Tablo-4* 'te gösterilmiştir. Her iki parametrede gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p < .001$). Zonulin ve I-FABP düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur

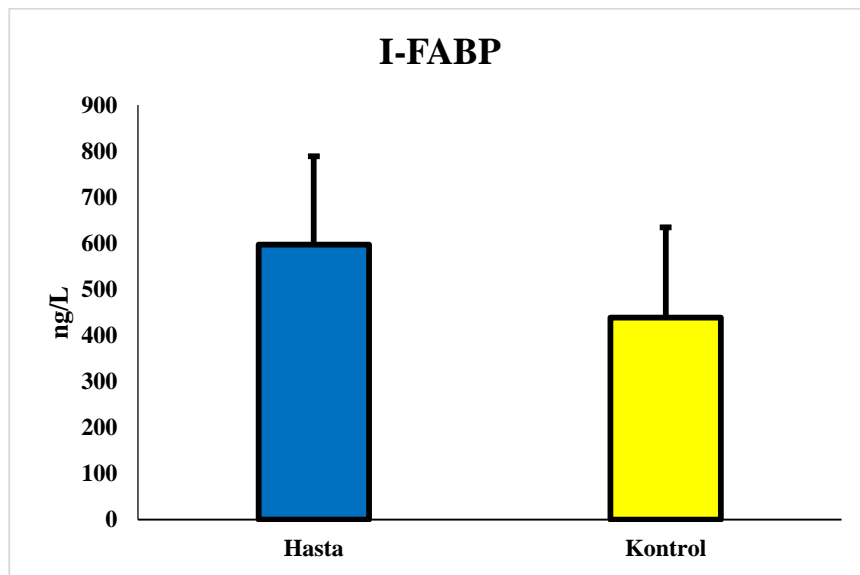
($p < .001$).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarında Zonulin ve I-FABP

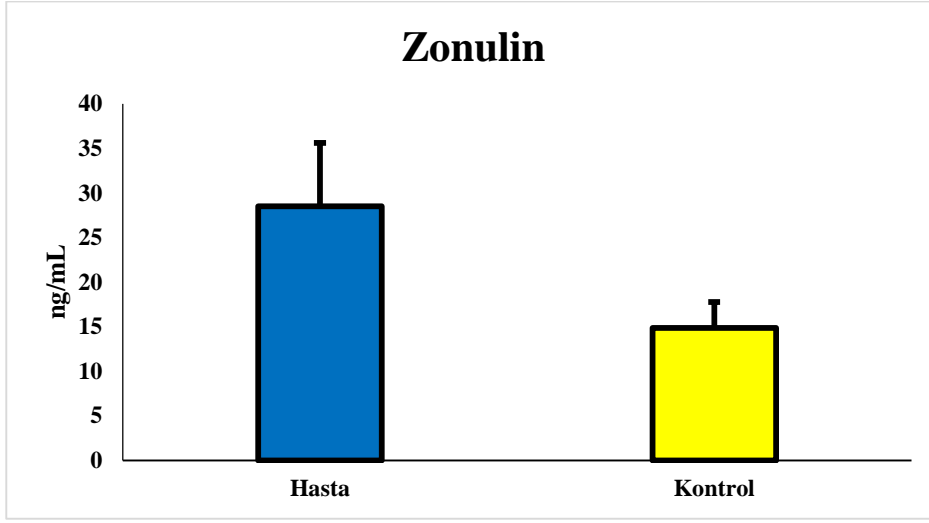
	HASTA(n=40)	KONTROL (n=40)		
	MEDİAN (MİN-MAX)	MEDİAN (MİN-MAX)	p	U
ZONULİN	26,7(12,25-45,81)	15,13(5,34-20,79)	<0,001	-6.842
I-FABP	659,44(268,34-987,15)	379,605(128,9-915,83)	<0,001	-3.560

U: Mann whitney U testi

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir*



Şekil 1. Hasta ve Kontrol Gruplarında I-FABP Seviyeleri



Şekil 2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Zonulin Seviyeleri

4.5. Bilişsel İşlevler

4.5.1. Stroop Testi

Hasta ve kontrollerin stroop testi puanları *Tablo-5*'te gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre hasta grubunda Stroop 1. ,2. ,3. ,4. ve 5. Kartı tamamlama sürelerinin anlamlı derecede daha uzun olduğu gözlenmektedir ($p < .001$). Hasta grubunda Stroop İnterferans Süresinin de kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p < .001$).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Stroop Testi Puanları

	HASTA (n=40) MEDIAN (MIN-MAX)	KONTROL (n=40) MEDIAN (MIN-MAX)	p	U
Kart 1-Süre(sn)	15(10-46)	10(6-17)	<.001	-4.903
Kart 2-Süre(sn)	21(9-41)	11(5-24)	<.001	-5.203
Kart 3-Süre(sn)	24,5(11-46)	12(7-23)	<.001	-6.441
Kart 4-Süre(sn)	29,5(14-55)	14,5(8-32)	<.001	-5.862
Kart 5-Süre(sn)	47(21-135)	25,5(8-48)	<.001	-6.638
Stroop İnterferans etkisi (sn)	31(3-58)	12(0-37)	<.001	-6.032

U: Mann whitney U testi

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir*

4.5.2. İz Sürme Testi

Hasta ve kontrollerin İz Sürme testi puanları *Tablo-6*'da gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre hasta grubu kontrol grubuna göre hem İz sürme A formunu hem de İz Sürme B formunu anlamlı derece de daha uzun sürede tamamlamışlardır ($p < .001$).Hasta grubunda ve kontrol grubunda İz sürme A formu ve İz sürme B formunda hata sayıları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (*sırasıyla* $p = .98$, $p = .06$).

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının İz sürme testi Puanları

	HASTA(n=40)	KONTROL(n=40)	P	U
	MEDİAN (MİN-MAX)	MEDİAN (MİN-MAX)		
A formu-Süre(sn)	43(23-103)	34,5(10-74)	<.001	-3.601
A formu-Hata	.00(.00-4.00)	.00(.00-4.00)	.986	-.018
B formu-Süre(sn)	100(55-200)	69(25-194)	<.001	-3.977
B formu-Hata	.00(.00-4.00)	.00(.00-1.00)	.068	-1.825

U: Mann whitney U testi

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir*

4.5.3. Sözel Bellek Süreçleri Testi

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testinde hastaların anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, tanıma ve yanlış tanıma puanları daha yüksek saptanmıştır. (tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları

	HASTA(n=40) MEDİAN (MİN-MAX)	KONTROL(n=40) MEDİAN (MİN-MAX)	P	t/U
<i>Anlık Bellek</i>	4(2-7)	5(0-10)	<.001	-3.33
<i>Öğrenme Puanı</i>	88(44-136)	114(68-145)	<.001	
<i>En Yüksek Öğrenme</i>	10.79±3,07	13,20±2,01	<.001	-4.09
<i>Kendiliğinden Hatırlama</i>	5(0-10)	10(4-15)	<.001	-5.59
<i>Tanıma</i>	7(0-11)	4(0-8)	.05	-2.53
<i>Yanlış Tanıma</i>	1(0-9)	0(0-2)	<.001	-3.95
<i>Toplam Hatırlama</i>	12(0-15)	15(11-15)	<.001	-5.08
<i>Yanlış Hatırlama</i>	0(0-2)	0	<.001	-3.36

Veriler *ORTALAMA*±*SD* ve *MEDİAN*(*MİN-MAX*) olarak açıklanmıştır.

t: Bağımsız Örneklem t testi U:Mann whitney U testi

**p*<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

4.5.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi

Hasta grubunda kontrol grubuna göre toplam yanlış, perseveratif tepki, perseveratif hata ve perseveratif hata yüzdesi anlamlı ölçüde daha yüksek saptanırken, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ise anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. WKET puanlarına ilişkin hasta ve kontrol gruplarının ortalamaları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Gruplarının Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları

	HASTA(n=40)	KONTROL(n=40)		
	MEDİAN (MİN- MAX)	MEDİAN (MİN-MAX)	p	U
<i>Toplam Doğru</i>	64(26-112)	91(32-112)	.008	-2.652
<i>Toplam Yanlış</i>	64(16-98)	37(16-96)	.011	-2.556
<i>Perseveratif Tepki</i>	36(8-122)	20(0-109)	.002	-3.134
<i>Perseveratif Olmayan Hata</i>	15(1-66)	15(3-52)	.560	-.538
<i>Perseveratif Hata</i>	32,5(8-92)	17(0-74)	<.001	-3.486
<i>Tamamlanan Kategori Sayısı</i>	2(0-10)	6(0-10)	.051	-1.947
<i>Perseveratif Hata Yüzdesi</i>	25,39(6,25-73,79)	14,45(6,25-72,66)	.005	-2.788

U: Mann whitney U testi

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

4.5.5. Sayı Menzili Testi

Hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri sayı menzili ve geri sayı menzili puanları istatistiki olarak anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır.(*tablo 9*).

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sayı Menzili Testi Puanları

	HASTA(n=40)	KONTROL (n=40)		
	MEDİAN (MİN- MAX)	MEDİAN (MİN-MAX)	p	U
İleri Sayı Menzili	3(1-7)	5(3-7)	<.001	-3.972
Geri Sayı Menzili	2(0-5)	3(2-6)	<.001	-2.880

U:Mann whitney U testi ,

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

4.6. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi

Tablo 10' da hastaların Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir. Bu tabloya göre hastalık süresi ile Zonulin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Manik atak sayısı ile Zonulin ve I-FABP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir. Diğer parametreler ve klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 10. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi

	Zonulin	I-FABP
Hospitalizasyon	$t=0.38$ $p=0.07$	$z=-.1.73$ $p=0,86$
Var	28.92±6.70	722.51(268.34-836.25)
Yok	28.05±7.65	566.62(322.75-987.15)
Hastalık Başlangıç Yaşı	$r=0.20$ $p=.20$	$r=-.185$ $p=.25$
Hastalık Süresi	$r=0.46$ $p=.01^*$	$r=.003$ $p=.98$
Depresif atak sayısı	$r=0.55$ $p=.73$	$r=-0.58$ $p=.72$
Manik atak sayısı	$r=0.13$ $p=.03$	$r=0.342$ $p=.03$

Veriler ORTALAMA \pm SD ve MEDIAN(MIN-MAX) olarak açıklanmıştır.

t: Bağımsız Örneklem t testi U: Mann whitney U testi

r= Spearman korelasyon katsayısı

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.7. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Metabolik Parametrelerle İlişkisi

Tablo 11’ de hastaların Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile metabolik parametreler arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir. Bu tabloya göre Zonulin ve I-FABP ile metabolik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 11. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Metabolik Parametrelerle İlişkisi

	<i>Glukoz</i>	<i>HDL-k</i>	<i>Trigliserid</i>	<i>BKİ</i>	<i>CRP</i>
Zonulin	$r=.096$	$r=-.059$	$r_s=-.15$	$r=-.06$	$r=.16$
	$p=.55$	$p=.71$	$p=.34$	$p=.68$	$p=.32$
I-FABP	$r=.022$	$r=-.236$	$r_s=.022$	$r=-.041$	$r=-0.164$
	$p=.89$	$p=.14$	$p=.89$	$p=.80$	$p=.31$

r =Spearman korelasyon katsayısı

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.8. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Kognitif İşlevlerle İlişkisi

4.8.1. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Stroop Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 12'ye göre hastaların Zonulin düzeyleri ile Stroop Testi 3.Kart Süre, 4.Kart Süre, 5.Kart Süre ve Stroop İnterferans Etkisi süreleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır(sırasıyla $r= .59 p= .01$, $r= .49 p= .01$, $r= .58 p< .001$, $r= .46 p< .001$).

Tablo 12. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Stroop Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>Kart-1 Süre</i>	<i>Kart-2 Süre</i>	<i>Kart-3 Süre</i>	<i>Kart-4 Süre</i>	<i>Kart-5 Süre</i>	<i>Stroop Etkisi</i>	<i>İnterferans</i>
Zonulin	$r=-.104$	$r=0.60$	$r=.592$	$r=.49$	$r=.582$	$r=.469$	
	$p=.52$	$p=.15$	$p=.01$	$p=.01$	$p<.001$	$p<.001$	
I-FABP	$r=-.104$	$r=-.101$	$r=-.177$	$r=-.112$	$r=-0.42$	$r=.055$	
	$p=0.52$	$p=.53$	$p=.27$	$p=.49$	$p=.79$	$p=.73$	

$r =$ Spearman korelasyon katsayısı * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.8.2. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin İz Sürme Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 13'e göre hastaların Zonulin düzeyleri ile İz Sürme Testi B formunu tamamlama süreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = .78$ $p = .01$).

Tablo 13. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin İz Sürme Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>İz sürme Testi A Süre</i>	<i>İz sürme Testi A Hata</i>	<i>İz sürme Testi B Süre</i>	<i>İz sürme Testi B Hata</i>
Zonulin	$r=.199$	$r=.257$	$r=.782$	$r=-.274$
	$p=.21$	$p=.11$	$p=.01$	$p=.15$
I-FABP	$r=-.180$	$r=.062$	$r=.267$	$r=.015$
	$p=.26$	$p=.70$	$p=.90$	$p=.92$

r= Spearman korelasyon katsayısı

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

4.8.3. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları ile İlişkisi

Hastaların Zonulin düzeyleri ile SBST Öğrenme Puanı, En Yüksek Öğrenme, Kendiliğinden Hatırlama, Toplam Hatırlama puanları arasında ters bir ilişki saptanırken, Tanıma puanı ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir. (sırasıyla $r = -.305$ $p = .05$, $r = -.381$ $p = .01$, $r = -.416$, $p < .001$ $r = -.354$ $p = .02$, $r = .423$ $p < .001$).

Tablo 14. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>Anlık Bellek</i>	<i>Öğrenme Puanı</i>	<i>En Yüksek Öğrenme</i>	<i>Kendiliğinden Hatırlama</i>	<i>Tanıma</i>	<i>Yanlış Tanıma</i>	<i>Toplam Hatırlama</i>
Zonulin	$r = -.060$	$r = -.305$	$r = -.381$	$r = -.416$	$r = .423$	$r = .084$	$r = -.354$
	$p = .71$	$p = .05$	$p = .01$	$p < .001$	$p < .001$	$p = .61$	$p = .02$
I-FABP	$r = -.01$	$r = .092$	$r = .134$	$r = .133$	$r = -.193$	$r = -.036$	$r = -.133$
	$p = .95$	$p = .57$	$p = .41$	$p = .41$	$p = .23$	$p = .82$	$p = .42$

r= Spearman korelasyon katsayısı

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

4.8.4. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile İlişkisi

Hastaların Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile Wisconsin Kart Eşleme Testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 15. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>Toplam Doğru</i>	<i>Toplam Yanlış</i>	<i>Perseveratif Tepki</i>	<i>Perseveratif Olmayan Hata</i>	<i>Perseveratif Hata</i>	<i>Tamamlanan Kategori Sayısı</i>	<i>Perseveratif Hata Yüzdesi</i>
Zonulin	<i>r=.182</i>	<i>r=-.167</i>	<i>r=-.118</i>	<i>r=-.140</i>	<i>r=-.127</i>	<i>r=.159</i>	<i>r=-.139</i>
	<i>p=.26</i>	<i>p=.30</i>	<i>p=.46</i>	<i>p=.39</i>	<i>p=.43</i>	<i>p=.32</i>	<i>p=.39</i>
I-FABP	<i>r=.140</i>	<i>r=-.173</i>	<i>r=-.132</i>	<i>r=-.007</i>	<i>r=-.133</i>	<i>r=.255</i>	<i>r=-.122</i>
	<i>p=.38</i>	<i>p=.28</i>	<i>p=.41</i>	<i>p=.96</i>	<i>p=.41</i>	<i>p=.16</i>	<i>p=.45</i>

r= Spearman korelasyon katsayısı

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

4.8.5. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Sayı Menzili Testi Puanları ile İlişkisi

Hastaların Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile İleri Sayı Menzili ve Geri Sayı Menzili Test Puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 16. Hasta Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Sayı Menzili Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>Zonulin</i>	<i>I-FABP</i>
<i>İleri Sayı Menzili Testi</i>	$r=.297$	$r=-.016$
	$p=.06$	$p=.92$
<i>Geri Sayı Menzili Testi</i>	$r=.133$	$r=-.006$
	$p=.41$	$p=.97$

$r=$ Spearman korelasyon katsayısı

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.9. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Metabolik Parametreler ile İlişkisi

Kontrol grubunda Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile Metabolik Parametreler arasında İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 17. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Metabolik Parametreler ile İlişkisi

	<i>Glukoz</i>	<i>HDL-k</i>	<i>Trigliserid</i>	<i>BKİ</i>	<i>CRP</i>
Zonulin	$r=-.201$	$r=.089$	$r_s=-.22$	$r=-.067$	$r=-.073$
	$p=.24$	$p=.61$	$p=.20$	$p=.68$	$p=.67$
I-FABP	$r=.185$	$r=.140$	$r_s=-.047$	$r=-.041$	$r=-.035$
	$p=.28$	$p=.42$	$p=.78$	$p=.80$	$p=.84$

$r=$ Spearman korelasyon katsayısı

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.10. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Kognitif İşlevlerle İlişkisi

4.10.1. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Stroop Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 18'e göre Kontrol grubunun Stroop Testi Puanları ile Zonulin ve I-FABP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($r = .308$ $p = .05$).

Tablo 18. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Stroop Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>Kart-1 Süre</i>	<i>Kart-2 Süre</i>	<i>Kart-3 Süre</i>	<i>Kart-4 Süre</i>	<i>Kart-5 Süre</i>	<i>Stroop İnterferans Etkisi</i>
Zonulin	$r=0.38$	$r=-.082$	$r=-.039$	$r=.024$	$r=-.083$	$r=-.093$
	$p=.81$	$p=.61$	$p=.80$	$p=.88$	$p=.61$	$p=.56$
I-FABP	$p=-.005$	$r=-.075$	$r=.246$	$r=.233$	$r=.248$	$r=.211$
	$p=.97$	$p=.64$	$p=.12$	$p=.14$	$p=.12$	$p=.191$

$r =$ Spearman korelasyon katsayısı

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.10.2. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin İz Sürme Testi Puanları ile İlişkisi

Tablo 19'a göre Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile İz Sürme testi A formunu tamamlama süreleri arasında pozitif bir korelasyon dikkat çekmektedir($r = .360$ $p = .02$).

Tablo 19. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin İz Sürme Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>İz sürme Testi A</i> <i>Süre</i>	<i>İz sürme Testi A</i> <i>Hata</i>	<i>İz sürme Testi B</i> <i>Süre</i>	<i>İz sürme Testi B</i> <i>Hata</i>
Zonulin	$r=.360$ $p=.02$	$r=.215$ $p=.18$	$r=.041$ $p=.80$	$r=-.229$ $p=.15$
I-FABP	$r=-.203$ $p=.20$	$r=-.090$ $p=.58$	$r=.178$ $p=.27$	$r=-.020$ $p=.90$

$r =$ Spearman korelasyon katsayısı

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.10.3. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları ile İlişkisi

Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile SBST Öğrenme Puanları arasında pozitif bir korelasyon gözlenmekteyken, I-FABP düzeyleri ile Anlık Bellek puanları arasında ters bir korelasyon göze çarpmaktadır (*sırasıyla* $r = .314$ $p = .05$, $r = -.321$ $p = .04$).

Tablo 20. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Sözel Bellek Süreçleri Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>Anlık Bellek</i>	<i>Öğrenme Puanı</i>	<i>En Yüksek Öğrenme</i>	<i>Kendiliğinden Hatırlama</i>	<i>Tanıma</i>	<i>Yanlış Tanıma</i>	<i>Toplam Hatırlama</i>
Zonulin	$r=.278$	$r=.314$	$r=.261$	$r=.148$	$r=.091$	$r=.048$	$r=.203$
	$p=.08$	$p=.05$	$p=.10$	$p=.37$	$p=.58$	$p=.77$	$p=.21$
I-FABP	$r=-.321$	$r=-.065$	$r=-.017$	$r=-.080$	$r=-.041$	$r=-.075$	$r=-.136$
	$p=.04$	$p=.69$	$p=.91$	$p=.63$	$p=.80$	$p=.65$	$p=.41$

$r = Spearman$ korelasyon katsayısı

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.10.4. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile İlişkisi

Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile WKET Perseveratif Hata Sayıları ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir($r=.347$ $p=.03$). Kontrol grubunun Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 21. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Wisconsin Kart Eşleme Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>Toplam Doğru</i>	<i>Toplam Yanlış</i>	<i>Perseveratif Tepki</i>	<i>Perseveratif Olmayan Hata</i>	<i>Perseveratif Hata</i>	<i>Tamamlanan Kategori Sayısı</i>	<i>Perseveratif Hata Yüzdesi</i>
Zonulin	$r=.130$	$r=-.590$	$r=-.255$	$r=-.191$	$r=.347$	$r=.196$	$r=-.258$
	$p=.44$	$p=.44$	$p=.128$	$p=.25$	$p=.03$	$p=.24$	$p=.12$
I-FABP	$r=.004$	$r=-.004$	$r=-.011$	$r=.110$	$r=.017$	$r=.063$	$r=-.025$
	$p=.98$	$p=.98$	$p=.95$	$p=.51$	$p=.92$	$p=.71$	$p=.88$

$r=$ Spearman korelasyon katsayısı

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.10.5. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Sayı Menzili Testi Puanları ile İlişkisi

Kontrol Grubunun Zonulin ve IFABP2 düzeyleri ile İleri Sayı Menzili ve Geri Sayı Menzili Test Puanları arasında İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 22. Kontrol Grubunda Zonulin ve I-FABP Düzeylerinin Sayı Menzili Testi Puanları ile İlişkisi

	<i>Zonulin</i>	<i>I-FABP</i>
<i>İleri Sayı Menzili Testi</i>	$r=-.269$	$r=-.017$
	$p=.33$	$p=.95$
<i>Geri Sayı Menzili Testi</i>	$r=-.059$	$r=.050$
	$p=.83$	$p=.85$

$r=$ Spearman korelasyon katsayısı

*** $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir**

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk ile bağırsak geçirgenliği arasındaki ilişki halen üzerinde araştırma yapılan önemli alanlardan biridir. Bipolar bozukluk nedeniyle mi bağırsak geçirgenliğinin arttığı yoksa bağırsak geçirgenliği fazla olanlarda mı bipolar bozukluk geliştiği tam olarak net değildir. Artmış bağırsak geçirgenliği hastalık gelişiminde etkili olabileceği gibi hastalık sürecinde gözlenen bağırsak geçirgenliğindeki değişiklikler hastalığa sekonder olarak da ortaya çıkıyor olabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrollerin bağırsak geçirgenliği parametreleri olarak değerlendirmeye aldığımız Zonulin ve I-FABP düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($p < .001$). Yaş, cinsiyet, BKİ, sigara içiciliği gibi karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurularak kovaryans analizi yapıldığında, tüm bu parametreler için, gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı kalmaya devam etmiştir. Ayrıca bağırsak geçirgenliğini etkileyebileceği düşünülen aktif hastalığı olan veya madde kullanımı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgular, yüksek Zonulin ve I-FABP düzeyleri bipolar bozukluk hastalarından bağırsak geçirgenliğinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Bipolar bozuklukta bağırsak geçirgenliğinde artışı tespit etmek hastalığın tedavi sürecinde yeni müdahale olanakları sağlayarak, bipolar bozukluğun yıkıcı etkilerinin hafifletilmesinde önemli bir unsur olabilmektedir.

Fasano ve ark'larının yaptığı çalışma da yüksek plazma zonulin seviyesinin epitelde sıkı bağlantıların gevşemesine yol açarak bağırsak geçirgenliğini artırdığı gösterilmiştir. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma durumunda, zonulin salınımı artmakta, zonulin salınımının artması ile bağırsak geçirgenliğinde artış olmakta, bu durum bakteriyel aşırı çoğalmaya katkıda bulunarak kısır bir döngüye sebebiyet vermektedir[127].

Bruce R Stevens ve ark'larının yaptıkları çalışmada depresif nöbet ve anksiyete bozukluğu tanısı almış olan 22 hasta ve 28 sağlıklı gönüllüden alınan plazma örneklerinde Zonulin ve I-FABP seviyesinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve hasta grubunda bağırsakta disbiyozisin daha fazla olduğu gösterilmiştir[15]. Faruk Kılıç ve ark'larının yaptığı çalışmada ise 21 remisyonunda, 20 manik dönemde bipolar bozukluk tanılı toplam 41 hasta ve 41 sağlıklı

kontrol de, plazma zonulin ve claudin-5 düzeyleri ölçülmüş ve hasta grubunda zonulin ve claudin-5 seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Serum zonulin ve claudin 5 seviyeleri remisyonunda ve manik dönemde bipolar bozukluk hastaları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir[143].

Orkun Aydın ve ark'larının yaptığı çalışmada 30 bipolar bozukluk tanılı hasta ile 29 sağlıklı gönüllüden alınan plazma örneklerinde zonulin seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Plazma zonulin seviyeleri ile hasta grubunun semptom şiddetleri arasında da bir ilişki saptanmamıştır[224].

Orkun Aydın ve ark'larının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda sonuçların anlamlı çıkmasında örneklem sayısının fazla olması, ek bedensel hastalığı olanların dışlanması, BKİ ve sigara içiciliğinin gruplar arasında fark göstermemesi etkili olmuş olabilir.

Özyurt ve ark'larının yaptığı çalışmada 40 DEHB tanısı almış çocuk ile 41 sağlıklı gönüllü çocukta plazma zonulin seviyeleri karşılaştırılmış olup DEHB tanılı çocuklarda plazma zonulin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek zonulin düzeylerinin daha şiddetli semptom ve sosyal işlevsellikte daha fazla bozulma ile ilişkili olması dikkat çekmiştir[225].

Barber ve arkadaşlarının yaptığı 98 şizofreni tanılı hastanın zonulin seviyelerini değerlendiren çalışmada 42 şizofreni hastasının zonulin seviyesinin normal değerlerin üstünde olduğu saptanmıştır[144].

Ohlsson ve ark'larının yaptığı yakın zamanda intihar girişiminde bulunan çeşitli psikiyatrik hastalık tanısı almış 54 gönüllü, öncesinde intihar girişimi bulunmayan major depresif bozukluk tanılı 13 gönüllü ve 17 sağlıklı kontrol grubunun bulunduğu çalışma da, intihar girişiminde bulunan grupta I-FABP seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek düzeyde bulunurken, zonulin seviyesi daha düşük olarak saptanmıştır. Yüksek I-FABP seviyeleri daha büyük enterosit hasarını gösterirken, düşük zonulin seviyeleri aslında bağırsak bütünlüğünün tehlikeye girdiğinin daha fazla bağırsak epitel hücre ölümünün olduğuna işaret ettiği varsayılmıştır[17].

Yapılan pek çok çalışmada Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar alınmasına rağmen, ortak olarak çalışmaların büyük kısmında psikiyatrik

hastalıklar da bağırsak geçirgenliğinin göstergesi olarak ele aldığımız Zonulin ve I-FABP seviyeleri yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da hem plazma zonulin seviyeleri hem de plazma I-FABP seviyeleri bipolar bozukluk hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek seviyede bulunmuştur. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda ve birinci derece akrabalarında değişmiş bağırsak geçirgenliğine dair çalışmalar vardır. Çalışmaların sonucu göstermiştir ki duygudurum bozukluğu, olan kişilerin dolaşımında inflamasyon ürünleri yüksektir. Yani mikroorganizmalar inflamasyonu arttırmaktadır ki bu da vücuttaki stresin artmasına neden olmaktadır ve stres de bu hastalıkları tetiklemektedir. Bu yüzden de birçok psikiyatrik hastalığın altında artan inflamasyonun yattığı söylenebilir. Sonuç olarak TLR-4 ekspresyonunun artması inflamasyonun artmasına, inflamasyonun artması da duygu durum bozukluğuna neden olmaktadır.

Çalışmamızda hastalık süresi ile Zonulin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Manik atak sayısı ile Zonulin ve I-FABP düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir. Hastalık süresi uzadıkça ve manik atak sayısı arttıkça bağırsak mikrobiyatasındaki tahribat ve zonulin salınımı artmakta, zonulin salınımının artması ile bağırsak geçirgenliğinde artış olmaktadır. Manik atak sayısı ile I-FABP arasındaki ilişkide bipolar bozukluğun remisyon dönemlerinden daha ziyade atak dönemlerinde mikrobiyal dizbiyoziste artışa sebep olabileceğini göstermektedir. Başka bir bakış açısıyla bağırsak mikrobiyatasındaki disbiyozis fazla olan hastaların hastalık süresince daha çok alevlenmeler yaşadığı ve manik atak sayısının arttığı söylenebilir.

Bipolar bozuklukta, literatürde bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çok fazla çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, psikomotor hız, dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevler gibi alanlarda görülen bozulmaların bipolar bozukluğun mani ve depresyon ataklarında görüldüğü ötimi döneminde de devam ettiği gösterilmiştir. Başka çalışmalar da yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek, dikkat, işleme hızı gibi bilişsel alanlarda bozulmaların hastalığın tüm evrelerinde görüldüğünü desteklemiştir[200]. Robinson ve arkadaşlarının yaptığı bu konudaki ilk meta-analiz çalışmasında bipolar bozukluğu olan ötimik hastalarda dikkat ve anlık belleğe oranla, yürütücü işlevler ve sözel belleğin daha çok hasara uğradığını göstermektedir[5]. Demirel ve ark'larının yeni yaptıkları çalışmada da bipolar

bozukluk ötimi dönemindeki hastalarda yürütücü işlevler, dikkat, sözel bellek ve öğrenme performansları sağlıklı gruba göre düşük saptanmıştır[204].

Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak ötimik dönemde bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda odaklanmış dikkati, çeldiriciyle baş etme gücünü ve bilgi işleme hızını değerlendirmekte kullandığımız stroop testinde 1. ,2. ,3. ,4. ve 5. Kartı tamamlama sürelerinin anlamlı derecede daha uzun olduğu gözlenmektedir ($p < .001$). Hasta grubunda stroop interferans süresinin de kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p < .001$). Hasta grubu kontrol grubuna göre, görsel-motor kavramsal tarama, dikkat, zihinsel esneklik ve motor fonksiyonları değerlendirdiğimiz iz sürme A formunu hem de iz Sürme B formunu anlamlı derece de daha uzun sürede tamamlamışlardır ($p < .001$). Hasta grubunda ve kontrol grubunda iz sürme A formu ve iz sürme B formunda hata sayıları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(*sırasıyla* $p = .98$, $p = .06$). Sözel belleği değerlendirmekte kullandığımız öktek sözel bellek süreçleri testinde hastaların anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, tanıma ve yanlış tanıma puanları daha yüksek saptanmıştır. Karmaşık dikkat, özellik belirleme, esneklik, çalışma belleği, soyut düşünme, kavramsallaştırma, irdeleme, amaca yönelik davranış oluşturma ve gerektiğinde bu davranışı yeniden düzenleme gibi yürütücü işlevleri değerlendirdiğimiz wisconsin kart eşleme testinde hasta grubunda kontrol grubuna göre toplam yanlış, perseveratif tepki, perseveratif hata ve perseveratif hata yüzdesi anlamlı ölçüde daha yüksek saptanırken, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ise anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. Yine anlık belleği ve dikkati değerlendirdiğimiz sayı menzili testinde hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri sayı menzili ve geri sayı menzili puanları istatistiki olarak anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda da bipolar bozukluk hastaları literatürle uyumlu olarak sağlıklı kontrol grubuna göre bilişsel işlevlerde daha geride kalmışlardır. Bunda hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerin özellikle benzer eğitim düzeyinde olmaları bilişsel işlevlerdeki farklılıkları daha sağlıklı değerlendirmemizi sağlamıştır.

Bağırsak beyin eksenini, beyin ve bağırsak arasındaki çift yönlü iletişim bağırsakta meydana gelen değişikliklerin ruh sağlığını nasıl etkilediğini açıklamaktadır. Gastrointestinal hastalıklarla psikiyatrik hastalıkların uzun yıllardan

bu yana sıklıkla birliktelik gösterdiği bilinmektedir. Son çalışmalar bağırsak mikrobiyatasındaki bir dengesizliğin yani bağırsak disbiyozisinin bağırsak bariyerinde hasara yol açıp bağırsak geçirgenliğinde artışa sebep olarak psikiyatrik hastalıkların patogenezinde etkili olabileceğini göstermiştir. Bağırsak mikrobiyata içeriğini zenginleştiren bağırsak üzerine olumlu etkisi olan müdahalelerin ise psikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastaların Zonulin düzeyleri ile stroop testi 3.kart Süre, 4.kart süre, 5.kart süre ve stroop interferans etkisi süreleri(*sırasıyla* $r = .59$ $p = .01$, $r = .49$ $p = .01$, $r = .58$ $p < .001$, $r = .46$ $p < .001$) ve iz sürme testi B formunu tamamlama süreleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır($r = .78$ $p = .01$). Yine hastaların Zonulin düzeyleri ile SBST öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama, toplam hatırlama puanları arasında ters bir ilişki saptanırken, tanıma puanı ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir.(*sırasıyla* $r = -.305$ $p = .05$, $r = -.381$ $p = .01$, $r = -.416$ $p < .001$, $r = -.354$ $p = .02$ $r = .423$ $p < .001$). Hastaların Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile wisconsin kart eşleme testi parametreleri ve sayı menzili testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunun stroop testi puanları ile Zonulin ve I-FABP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($r = .308$ $p = .05$). Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile iz sürme testi A formunu tamamlama süreleri arasında pozitif bir korelasyon dikkat çekmektedir($r = .360$ $p = .02$). Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile SBST öğrenme puanları arasında pozitif bir korelasyon gözlenmekteyken, I-FABP düzeyleri ile anlık bellek puanları arasında ters bir korelasyon göze çarpmaktadır(*sırasıyla* $r = .314$ $p = .05$, $r = -.321$ $p = .04$). Kontrol grubunun Zonulin düzeyleri ile WKET perseveratif hata sayıları ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu dikkat çekmektedir($r = .347$ $p = .03$). Kontrol grubunun Zonulin ve I-FABP düzeyleri ile ileri sayı menzili ve geri sayı menzili test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Artmış zonulin düzeyi, bağırsak mikrobiyomundaki dizbiyozisi ve bağırsak geçirgenliğinde artışı göstermektedir. Bizim çalışmamızda ortaya konduğu üzere bağırsak mikrobiyomundaki disbiyoziste artışın ve bağırsak bariyerindeki bozulmanın bir göstergesi olarak özellikle hasta grubunda artmış olan zonulin seviyelerinin bilişsel işlevlerle özellikle dikkat ve bellekteki bozulmalarla ilişkili olması, bağırsak ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi açıklamaya katkıda bulunacaktır.

Tillisch ve ark'larının sağlıklı kadın gönüllüler de fMRI kullanılarak yaptıkları bir çalışmada, probiyotikli fermente süt ürünü tüketiminin, dinlenme fazında beyin aktivitesini değiştirerek, duyu ve duyuların işlenmesinde görevli beyin bölgelerinin aktivitesindeki farklılıklar oluşturduğunu göstermiştir[218, 219]. Messaoudi ve ark'larının yaptığı çalışmada da benzer şekilde, *Lactobacillus helveticus R0052* ve *Bifidobacterium longum R0175*'ten oluşan bir probiyotik formülasyonun alınması, sağlıklı insanlarda bilişsel performansları iyileştirmektedir[220].

Obezitenin bilişsel fonksiyonlara zarar verdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Bruce-Keller ve ark'larının yaptığı çalışma obezitenin bağırsak mikrobiyota içeriğini bozarak bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğunu düşündürmektedir. 10 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen fareler, normal yemle beslenen farelerden daha fazla kilo almıştır. Daha sonra kolonik mikrobiyota, yüksek yağlı veya normal yemle beslenen farelerden toplanmış ve antibiyotiklerle mikrobiyotası tükenmiş normal ağırlıkta farelere nakledilmiş. Yüksek yağla beslenen farelerden mikrobiyota alan farelerin, keşifsel, bilişsel ve basmakalıp davranışlarda seçici bozulmalar yansıttığı ve bunun bağırsak geçirgenliğinin artması ve sistemik iltihaplanma ile birlikte olduğu gösterilmiştir.

Alzheimer demansının en önemli özelliklerinden biri bozulmuş bilişsel fonksiyon, davranıştır. Hu, X. Ve ark'larının yaptığı çalışma bağırsak mikrobiyotasının bilişsel davranıştaki rolünü ve dolayısıyla alzheimer demansının gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının potansiyel rolünü ortaya koymaktadır[167].

Literatürde bağırsak geçirgenliği ile bipolar bozukluk, depresif bozukluk, şizofreni gibi pek çok psikiyatrik ve nörolojik hastalık arasındaki bağlantılar incelenmiştir. Yukarıdaki çalışmalarda da gösterildiği üzere bağırsaktaki disbiyozis süreci bilişsel işlevlere olumsuz etki göstermekte, bağırsaktaki mikrobiyatanın zenginleşmesi ve düzenlenmesi ise bilişsel işlevlerde olumlu etkiler göstermektedir. Bizim çalışmamız da bipolar bozukluk hastalarının bağırsağındaki geçirgenlik artışı bazı bilişsel işlevlerde bozulma daki artışla birliktelik göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bipolar bozuklukta bilişsel yıkımın, bağırsaktaki yıkımla ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

6. SONUÇ

Bipolar bozukluk yaşam kalitesi, sosyal, mesleki ve bilişsel fonksiyonların ciddi şekilde bozulmasına neden olan kronik epizodik bir hastalıktır. Bipolar bozukluk gelişiminde ve seyrinde rol oynayan çeşitli patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasının, bipolar bozukluğun tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımların geliştirilebilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bipolar bozukluk patofizyolojisinde bağırsak geçirgenliğine ve bu geçirgenliğin bilişsel performansla ilişkisine dikkat çekmektedir. Gruplar arası farklılıkların beden kitle indeksi, sigara içiciliği gibi karıştırıcı faktörlerin etkilerinden bağımsız olarak ortaya konması çalışmanın güçlü taraflarından biridir. Katılımcıların ek psikiyatrik ya da organik herhangi bir hastalık tanısı almış olmaması da çalışmanın güçlü olduğu bir başka alandır. Beslenme alışkanlıkları, kullanılan antibiyotik miktarı, anne sütü alımı gibi bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkili diğer faktörlerin ise göz önünde bulundurulmamış olması çalışmamızın kısıtlı yönlerindedir. Hastaların ilaç tedavisi altında olması, kullanılan duygudurum düzenleyici ve psikotik ilaçların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olası etkileri de kısıtlı yönlerimizden biridir. Tüm bu kısıtlamalara rağmen Zonulin ve I-FABP nin bipolar bozukluk hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde olması bize bağırsak disbiyosizini göstermiştir. Özellikle zonulin seviyesi ile dikkat bellek gibi alanları değerlendiren bilişsel testler arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. I-FABP seviyeleri ile bilişsel testler arasında önemli bir ilişki saptanmaması bu belirteçle ilgili ileri araştırmaların gerekliliğini göstermektedir. Çalışmamız bağırsak mikrobiyotasını korumaya yönelik ilaç seçimleri, takviye edici preparatlar gibi yeni tedavi hedeflerinin oluşmasına katkıda bulunacaktır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular pek çok psikopatolojinin etyolojisinde rol oynadığı gösterilen artmış otoimmün aktivite ve artmış inflamatuvar süreçlerin yatıştırılmasında bağırsak mikrobiyotasını korumanın önemine ve sürecin daha az bilişsel, işlevsel yıkımla devam etmesine olanak sağlanmasına katkı vermesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Maj, M., et al., *Bipolar disorder*. Vol. 15. 2003: John Wiley & Sons.
2. Erođlu, M.Z. and N. Özpoyraz, *Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2010. **2**(2): p. 206-236.
3. Martínez-Arán, A., et al., *Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome*. Bipolar disorders, 2004. **6**(3): p. 224-232.
4. İlhan, R.S. and V. Şentürk Cankorur, *Bipolar Tip II Bozuklukta Ötimik Dönemde İşlevselliğin Klinik ve Bilişsel Yordayıcıları*. Turk Psikiyatri Derg, 2015. **26**: p. 13-20.
5. Robinson, L.J., et al., *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2006. **93**(1-3): p. 105-115.
6. Severance, E.G., et al., *Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters*. Current psychiatry reports, 2015. **17**(5): p. 27.
7. Fillman, S.G., et al., *Markers of inflammation and stress distinguish subsets of individuals with schizophrenia and bipolar disorder*. Translational psychiatry, 2014. **4**(2): p. e365-e365.
8. Anderson, G. and M. Maes, *Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites*. Current psychiatry reports, 2015. **17**(2): p. 8.
9. Kelly, J.R., et al., *Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders*. Frontiers in cellular neuroscience, 2015. **9**: p. 392.

10. Banks, W.A., *The blood-brain barrier: connecting the gut and the brain*. Regulatory peptides, 2008. **149**(1-3): p. 11-14.
11. Braniste, V., et al., *The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice*. Science translational medicine, 2014. **6**(263): p. 263ra158-263ra158.
12. Halverson, T. and K. Alagiakrishnan, *Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders*. Annals of Medicine, 2020. **52**(8): p. 423-443.
13. Slykerman, R., et al., *Effect of early probiotic supplementation on childhood cognition, behaviour and mood a randomised, placebo-controlled trial*. Acta Paediatrica, 2018. **107**(12): p. 2172-2178.
14. Sturgeon, C. and A. Fasano, *Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases*. Tissue barriers, 2016. **4**(4): p. e1251384.
15. Stevens, B.R., et al., *Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression*. Gut, 2018. **67**(8): p. 1555-1557.
16. Fasano, A., *Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2012. **1258**(1): p. 25.
17. Ohlsson, L., et al., *Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2019. **139**(2): p. 185-193.
18. Sawicki, L.R., et al., *FABP1 knockdown in human enterocytes impairs proliferation and alters lipid metabolism*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2017. **1862**(12): p. 1587-1594.
19. Akiskal, H.S., *Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review*. Bipolar disorder, 2002. **5**: p. 1-96.

20. Akdeniz, F., *Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk*. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1997. **1**: p. 5-8.
21. Karadağ, F. and E.T. Oral, *Genel Klinik Bilgi–Duygudurum Bozuklukları–Şizoaffektif Bozukluk*.
22. Pies, R., *The historical roots of the “bipolar spectrum”: Did Aristotle anticipate Kraepelin's broad concept of manic-depression?* Journal of Affective Disorders, 2007. **100**(1-3): p. 7-11.
23. Angst, J. and R. Sellaro, *Historical perspectives and natural history of bipolar disorder*. Biological psychiatry, 2000. **48**(6): p. 445-457.
24. Angst, J. and A. Marneros, *Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth*. Journal of affective disorders, 2001. **67**(1-3): p. 3-19.
25. Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Vol. 2. 2007: Oxford University Press.
26. Vahia, V.N., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance*. Indian Journal of Psychiatry, 2013. **55**(3): p. 220.
27. Weissman, M.M., et al., *Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder*. Jama, 1996. **276**(4): p. 293-299.
28. Bebbington, P. and R. Ramana, *The epidemiology of bipolar affective disorder*. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 1995. **30**(6): p. 279-292.
29. Abood, Z., et al., *Are patients with bipolar affective disorder socially disadvantaged? A comparison with a control group*. Bipolar Disorders, 2002. **4**(4): p. 243-248.
30. McDonald, W.M. and C.B. Nemeroff, *The diagnosis and treatment of mania in the elderly*. Bulletin of the Menninger Clinic, 1996. **60**(2): p. 174.

31. Rege, S. and S.J. Hodgkinson, *Immune dysregulation and autoimmunity in bipolar disorder: Synthesis of the evidence and its clinical application*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2013. **47**(12): p. 1136-1151.
32. Werder, S., *An update on the diagnosis and treatment of mania in bipolar disorder*. American family physician, 1995. **51**(5): p. 1126-1136.
33. Gershon, E.S., et al., *A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands*. Archives of General psychiatry, 1982. **39**(10): p. 1157-1167.
34. Işık, E., *Duygudurum Bozuklukları: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, İntihar*. Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003: p. 382-96.
35. Yeloğlu, Ç.H., *ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2017. **8**(30): p. 41-54.
36. Bozuklukları, K.E.D. and I.B. Ruhsal Hastalıklar, *Ankara*. Hekimler Yayın Birliği, 1996. **1**: p. 429-448.
37. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey*. Psychological medicine, 1997. **27**(5): p. 1079-1089.
38. Öztürk, O., *Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 1. Tuna Matbaacılık. 11. Baskı*. Ankara, 2008: p. 496-497.
39. Patel, N.C., et al., *Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization*. Bipolar disorders, 2006. **8**(1): p. 91-94.
40. Köroğlu, E. and Y. Anksiyete, *Hekimler Yayın Birliği*. 2013, Ankara.

41. Stringaris, A. and E. Youngstrom, *Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2014. **53**(6): p. 609-611.
42. Rice, J., et al., *The familial transmission of bipolar illness*. Archives of general psychiatry, 1987. **44**(5): p. 441-447.
43. Craddock, N. and P. Sklar, *Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey*. Trends in Genetics, 2009. **25**(2): p. 99-105.
44. Öztürk, O., *Ruh sağlığı ve bozuklukları*,(9. Baskı). Ankara: Feryal Matbaası, 2002. **436**.
45. Sobczak, S., A. Honig, and W. Riedel, *Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research*. Acta neuropsychiatrica, 2000. **12**(3): p. 69-72.
46. Anand, A., et al., *Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(7): p. 1108-1114.
47. Daban, C., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder*. Psychiatric Clinics, 2005. **28**(2): p. 469-480.
48. Berk, M., et al., *Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2007. **116**: p. 41-49.
49. Lener, M.S., et al., *Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine*. Biological psychiatry, 2017. **81**(10): p. 886-897.
50. Modabbernia, A., et al., *Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies*. Biological psychiatry, 2013. **74**(1): p. 15-25.

51. Kempton, M.J., et al., *Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder*. Archives of general psychiatry, 2008. **65**(9): p. 1017-1032.
52. Vita, A., 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. **11**(8): p. 807-814.
53. Moorhead, T.W.J., et al., *Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder*. Biological psychiatry, 2007. **62**(8): p. 894-900.
54. Frey, B.N., et al., *Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration?* European Neuropsychopharmacology, 2008. **18**(10): p. 717-722.
55. Papiol, S., et al., *Gray matter deficits in bipolar disorder are associated with genetic variability at interleukin-1 beta gene (2q13)*. Genes, Brain and Behavior, 2008. **7**(7): p. 796-801.
56. Ladouceur, C.D., et al., *Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder?* Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2008. **47**(5): p. 532-539.
57. Chen, C.H., et al., *A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2011. **13**(1): p. 1-15.
58. Chakrabarti, S., *Thyroid functions and bipolar affective disorder*. Journal of thyroid research, 2011. **2011**.
59. Singh, M. and H.R. Jadhav, *Melatonin: functions and ligands*. Drug discovery today, 2014. **19**(9): p. 1410-1418.

60. Cardinali, D.P., et al., *Melatonin and its analogs in insomnia and depression*. Journal of pineal research, 2012. **52**(4): p. 365-375.
61. Agid, O., et al., *Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. Molecular psychiatry, 1999. **4**(2): p. 163-172.
62. Daruy-Filho, L., et al., *Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2011. **124**(6): p. 427-434.
63. Johnson, S.L., et al., *Social support and the course of bipolar disorder*. Journal of Abnormal psychology, 1999. **108**(4): p. 558.
64. KOCABIYIK, A., et al., *Bipolar Bozuklukta Duygu Dışavurumunun Relaps Üzerine Etkisi*.
65. Birliği, A.P., *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5)*, Köroğlu E (Çeviri editör). 5. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
66. Akiskal, H.S., et al., *Switching from'unipolar'to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients*. Archives of general psychiatry, 1995. **52**(2): p. 114-123.
67. Mazarini, L., et al., *Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders*. Journal of affective disorders, 2009. **119**(1-3): p. 28-33.
68. Bowden, C.L., *Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression*. Psychiatric Services, 2001. **52**(1): p. 51-55.
69. Saunders, K.E. and G.M. Goodwin, *The course of bipolar disorder*. Advances in psychiatric treatment, 2010. **16**(5): p. 318-328.

70. Suominen, K., et al., *Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking*. *Bipolar disorders*, 2007. **9**(7): p. 698-705.
71. Schaffer, A., 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 & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2015. **49**(9): p. 785-802.
72. Aydemir, Ö., A. Uluşahin, and F. Akdeniz, *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu, 1. Baskı*. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010.
73. Rihmer, Z., *Suicide and bipolar disorder*, in *Bipolar depression: molecular neurobiology, clinical diagnosis and pharmacotherapy*. 2009, Springer. p. 47-56.
74. Goodwin, G.o. and C.G.o.t.B.A.f. Psychopharmacology, *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *Journal of Psychopharmacology*, 2009. **23**(4): p. 346-388.
75. Lederberg, J. and A.T. McCray, *Ome SweetOmics--A genealogical treasury of words*. *The scientist*, 2001. **15**(7): p. 8-8.
76. Cénit, M., et al., *Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2014. **1842**(10): p. 1981-1992.
77. Kim, B.-S., Y.-S. Jeon, and J. Chun, *Current status and future promise of the human microbiome*. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 2013. **16**(2): p. 71-79.
78. Walker, A.W. and T.D. Lawley, *Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis*. *Pharmacological research*, 2013. **69**(1): p. 75-86.

79. Tuğ, A., İ.H. Hancı, and A. Balseven, *İnsan genom projesi: Umut mu, kabus mu.* Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 2002. **11**(2): p. 56-57.
80. Kurtaran, B., *Mikrobiyom ve mikrobiyota.* Ege Tıp Dergisi, 2021: p. 88-93.
81. Mohajeri, M.H., et al., *Relationship between the gut microbiome and brain function.* Nutrition reviews, 2018. **76**(7): p. 481-496.
82. Jakobsson, H.E., et al., *Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section.* Gut, 2014. **63**(4): p. 559-566.
83. Eckburg, P.B., et al., *Diversity of the human intestinal microbial flora.* science, 2005. **308**(5728): p. 1635-1638.
84. Salazar, N., et al., *Microbiome: Effects of ageing and diet.* Current issues in molecular biology, 2020. **36**(1): p. 33-62.
85. Singh, R.K., et al., *Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health.* Journal of translational medicine, 2017. **15**(1): p. 1-17.
86. Wilson, I. and J. Nicholson, *The role of gut microbiota in drug response.* Current pharmaceutical design, 2009. **15**(13): p. 1519-1523.
87. de la Cuesta-Zuluaga, J., et al., *Age-and sex-dependent patterns of gut microbial diversity in human adults.* Msystems, 2019. **4**(4): p. e00261-19.
88. Biedermann, L. and G. Rogler, *The intestinal microbiota: its role in health and disease.* European journal of pediatrics, 2015. **174**(2): p. 151-167.
89. Pacheco-Lopez, G. and R. Gonzalez-Cervantes, *The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality.* 2013.

90. Cryan, J.F. and T.G. Dinan, *Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour*. Nature reviews neuroscience, 2012. **13**(10): p. 701-712.
91. Smith, P.A., *The tantalizing links between gut microbes and the brain*. Nature News, 2015. **526**(7573): p. 312.
92. Heijtz, R.D., et al., *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(7): p. 3047-3052.
93. Mayer, E.A., et al., *Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience*. Journal of Neuroscience, 2014. **34**(46): p. 15490-15496.
94. Furness, J.B., et al., *The gut as a sensory organ*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2013. **10**(12): p. 729-740.
95. Perez-Burgos, A., et al., *Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2013. **304**(2): p. G211-G220.
96. Bravo, J.A., et al., *Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(38): p. 16050-16055.
97. Wang, H., et al., *Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation*. Nature, 2003. **421**(6921): p. 384-388.
98. Forsythe, P., J. Bienenstock, and W.A. Kunze, *Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication*. Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease, 2014: p. 115-133.

99. Li, Y., et al., *Serotonin released from intestinal enterochromaffin cells mediates luminal non-cholecystokinin-stimulated pancreatic secretion in rats*. *Gastroenterology*, 2000. **118**(6): p. 1197-1207.
100. Abreu, M.T., M. Fukata, and M. Arditi, *TLR signaling in the gut in health and disease*. *The Journal of Immunology*, 2005. **174**(8): p. 4453-4460.
101. Ruddick, J.P., et al., *Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications*. *Expert reviews in molecular medicine*, 2006. **8**(20): p. 1-27.
102. Desbonnet, L., et al., *Effects of bifidobacterium infantis probiotic in maternal model of depression separation*. *Neuroscience*, 2010. **170**: p. 1179-1188.
103. Yano, J.M., et al., *Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis*. *Cell*, 2015. **161**(2): p. 264-276.
104. Barrett, E., et al., *γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine*. *Journal of applied microbiology*, 2012. **113**(2): p. 411-417.
105. Lyte, M., *Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics*. *Bioessays*, 2011. **33**(8): p. 574-581.
106. Desbonnet, L., et al., *The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat*. *Journal of psychiatric research*, 2008. **43**(2): p. 164-174.
107. Evrensel, A. and M.E. Ceylan, *Gut-Brain Axis: The Role of Gut Microbiota in Psychiatric Disorders/Bagirsak Beyin Ekseni: Psikiyatrik Bozukluklarda Bagirsak Mikrobiyotasinin Rolu*. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar/Current Approaches to Psychiatry*, 2015. **7**(4): p. 461-474.
108. Ling, Z., et al., *Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants*. *Applied and environmental microbiology*, 2014. **80**(8): p. 2546-2554.

109. Sepp, E., et al., *Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old estonian children*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2005. **35**(9): p. 1141-1146.
110. Vael, C., et al., *Denaturing gradient gel electrophoresis of neonatal intestinal microbiota in relation to the development of asthma*. *BMC microbiology*, 2011. **11**(1): p. 1-7.
111. Songjinda, P., et al., *Differences in developing intestinal microbiota between allergic and non-allergic infants: a pilot study in Japan*. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 2007: p. 0708240537-0708240537.
112. Azad, M.B., et al., *Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015. **45**(3): p. 632-643.
113. Sirisinha, S., *The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges*. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2016. **34**(4): p. 249-264.
114. Yılmaz, Ö., *MİKROBİYOTA İÇİMİZDEKİ EVREN*. 2020.
115. Furusawa, Y., et al., *Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells*. *Nature*, 2013. **504**(7480): p. 446-450.
116. Mayer, E.A., K. Tillisch, and A. Gupta, *Gut/brain axis and the microbiota*. *The Journal of clinical investigation*, 2015. **125**(3): p. 926-938.
117. Neish, A.S., *Microbes in gastrointestinal health and disease*. *Gastroenterology*, 2009. **136**(1): p. 65-80.
118. Takeuchi, O. and S. Akira, *Pattern recognition receptors and inflammation*. *Cell*, 2010. **140**(6): p. 805-820.
119. McCusker, R.H. and K.W. Kelley, *Immune–neural connections: how the immune system’s response to infectious agents influences behavior*. *Journal of Experimental Biology*, 2013. **216**(1): p. 84-98.

120. Evrensel, A. and M.E. Ceylan, *Bağırsak beyin eksenini: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü*. Psikiyatride güncel yaklaşımlar, 2015. **7**(4): p. 461-472.
121. El Aidy, S., T.G. Dinan, and J.F. Cryan, *Immune modulation of the brain-gut-microbe axis*. Frontiers in microbiology, 2014. **5**: p. 146.
122. Forsythe, P., et al., *Mood and gut feelings*. Brain, behavior, and immunity, 2010. **24**(1): p. 9-16.
123. Fasano, A. and T. Shea-Donohue, *Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases*. Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology, 2005. **2**(9): p. 416-422.
124. Viggiano, D., et al., *Gut barrier in health and disease: focus on childhood*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. **19**(6): p. 1077-85.
125. Moens, E. and M. Veldhoen, *Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours*. Immunology, 2012. **135**(1): p. 1-8.
126. Neunlist, M., et al., *The digestive neuronal–glial–epithelial unit: a new actor in gut health and disease*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2013. **10**(2): p. 90-100.
127. Fasano, A., *Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2012. **10**(10): p. 1096-1100.
128. Fasano, A., et al., *Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro*. The Journal of clinical investigation, 1995. **96**(2): p. 710-720.

129. Ahmad, A. and S. Khalid, *Therapeutic aspects of probiotics and prebiotics*, in *Diet, Microbiome and Health*. 2018, Elsevier. p. 53-91.
130. Hornig, M., *The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness*. *Current opinion in rheumatology*, 2013. **25**(4): p. 488-795.
131. Fetissof, S.O. and P. Déchelotte, *The new link between gut–brain axis and neuropsychiatric disorders*. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2011. **14**(5): p. 477-482.
132. Mu, Q., et al., *Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases*. *Frontiers in immunology*, 2017. **8**: p. 598.
133. Vojdani, A., L.R. Gushgari, and E. Vojdani, *Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders*. *Autoimmunity reviews*, 2020. **19**(3): p. 102459.
134. Greiling, T.M., et al., *Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus*. *Science translational medicine*, 2018. **10**(434).
135. Pianta, A., et al., *Two rheumatoid arthritis–specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints*. *The Journal of clinical investigation*, 2017. **127**(8): p. 2946-2956.
136. Balakrishnan, B., D. Luckey, and V. Taneja, *Autoimmunity-associated gut commensals modulate gut permeability and immunity in humanized mice*. *Military medicine*, 2019. **184**(Supplement_1): p. 529-536.
137. Thuijls, G., et al., *Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis*. *Annals of surgery*, 2010. **251**(6): p. 1174-1180.
138. Grootjans, J., et al., *Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut*. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010. **2**(3): p. 61.

139. Camara-Lemarroy, C.R., et al., *Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity*. Multiple Sclerosis Journal, 2020. **26**(11): p. 1340-1350.
140. Asleh, R., et al., *Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease*. Circulation research, 2003. **92**(11): p. 1193-1200.
141. Lammers, K.M., et al., *Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3*. Gastroenterology, 2008. **135**(1): p. 194-204. e3.
142. Fasano, A., *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer*. Physiological reviews, 2011.
143. Kılıç, F., et al., *Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2020. **266**: p. 37-42.
144. Barber, G.S., et al., *Elevated zonulin, a measure of tight-junction permeability, may be implicated in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2019. **211**: p. 111-112.
145. Piton, G., et al., *Enterocyte damage: a piece in the puzzle of post-cardiac arrest syndrome*. Shock, 2015. **44**(5): p. 438-444.
146. Adriaanse, M., et al., *Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2013. **37**(4): p. 482-490.
147. Gomez, A., *Loss of gut microbiome diversity in industrialized societies: Alternative views*. Bioessays, 2017. **39**(3).
148. Mancabelli, L., et al., *Meta-analysis of the human gut microbiome from urbanized and pre-agricultural populations*. Environmental microbiology, 2017. **19**(4): p. 1379-1390.

149. De Filippo, C., et al., *Diet, environments, and gut microbiota. A preliminary investigation in children living in rural and urban Burkina Faso and Italy*. *Frontiers in microbiology*, 2017. **8**: p. 1979.
150. Luczynski, P., et al., *Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior*. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2016. **19**(8).
151. Kundu, P., et al., *Our gut microbiome: the evolving inner self*. *Cell*, 2017. **171**(7): p. 1481-1493.
152. Vuong, H.E., et al., *The microbiome and host behavior*. *Annual review of neuroscience*, 2017. **40**: p. 21-49.
153. Carlson, A.L., et al., *Infant gut microbiome associated with cognitive development*. *Biological psychiatry*, 2018. **83**(2): p. 148-159.
154. Luczynski, P., et al., *Microbiota regulates visceral pain in the mouse*. *Elife*, 2017. **6**: p. e25887.
155. Gawrońska, A., et al., *A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007. **25**(2): p. 177-184.
156. Manderino, L., et al., *Preliminary evidence for an association between the composition of the gut microbiome and cognitive function in neurologically healthy older adults*. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2017. **23**(8): p. 700-705.
157. Liang, S., et al., *Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress*. *Neuroscience*, 2015. **310**: p. 561-577.

158. Kelly, J.R., et al., *Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat*. Journal of psychiatric research, 2016. **82**: p. 109-118.
159. Zheng, P., et al., *Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism*. Molecular psychiatry, 2016. **21**(6): p. 786-796.
160. Kantak, P.A., D.N. Bobrow, and J.G. Nyby, *Obsessive-compulsive-like behaviors in house mice are attenuated by a probiotic (Lactobacillus rhamnosus GG)*. Behavioural pharmacology, 2014. **25**(1): p. 71-79.
161. Leclercq, S., P. Forsythe, and J. Bienenstock, *Posttraumatic stress disorder: does the gut microbiome hold the key?* The Canadian Journal of Psychiatry, 2016. **61**(4): p. 204-213.
162. Evans, S.J., et al., *The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity*. Journal of psychiatric research, 2017. **87**: p. 23-29.
163. Yolken, R. and F. Dickerson, *772. The Role of the Microbiome in Bipolar Disorder-A New Model*. Biological Psychiatry, 2017. **81**(10): p. S313-S314.
164. Rodrigues-Amorim, D., et al., *The role of the gut microbiota in schizophrenia: Current and future perspectives*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2018. **19**(8): p. 571-585.
165. Mayer, E.A., D. Padua, and K. Tillisch, *Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms?* Bioessays, 2014. **36**(10): p. 933-939.
166. Strati, F., et al., *New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders*. Microbiome, 2017. **5**(1): p. 1-11.
167. Hu, X., T. Wang, and F. Jin, *Alzheimer's disease and gut microbiota*. Science China Life Sciences, 2016. **59**(10): p. 1006-1023.

168. Liddle, R.A., *Parkinson's disease from the gut*. Brain research, 2018. **1693**: p. 201-206.
169. Li, W., et al., *Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features*. Science China Life Sciences, 2017. **60**(11): p. 1223-1233.
170. Mancuso, C. and R. Santangelo, *Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence*. Pharmacological research, 2018. **129**: p. 329-336.
171. Engen, P.A., et al., *The gastrointestinal microbiome: alcohol effects on the composition of intestinal microbiota*. Alcohol research: current reviews, 2015. **37**(2): p. 223.
172. Vogtmann, E., et al., *Association between tobacco use and the upper gastrointestinal microbiome among Chinese men*. Cancer Causes & Control, 2015. **26**(4): p. 581-588.
173. Kiraly, D.D., et al., *Alterations of the host microbiome affect behavioral responses to cocaine*. Scientific reports, 2016. **6**(1): p. 1-12.
174. Liang, S., X. Wu, and F. Jin, *Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis*. Frontiers in integrative neuroscience, 2018. **12**: p. 33.
175. Glenny, E.M., et al., *Eating disorders and the intestinal microbiota: mechanisms of energy homeostasis and behavioral influence*. Current psychiatry reports, 2017. **19**(8): p. 1-9.
176. Desbonnet, L., et al., *Microbiota is essential for social development in the mouse*. Molecular psychiatry, 2014. **19**(2): p. 146-148.

177. McFall-Ngai, M., et al., *Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. **110**(9): p. 3229-3236.
178. Stumpf, R.M., et al., *The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease*. American Journal of Physical Anthropology, 2013. **152**: p. 119-134.
179. van den Hoogen, W.J., J.D. Laman, and B.A. t Hart, *Modulation of multiple sclerosis and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis by food and gut microbiota*. Frontiers in Immunology, 2017. **8**: p. 1081.
180. Yu-Jie Dai M, H.-Y., et al., *Potential beneficial effects of probiotics on human migraine headache: a literature review*. Pain Phys, 2017. **20**: p. E251-E5.
181. Wu, J., et al., *Intestinal microbiota as an alternative therapeutic target for epilepsy*. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 2016. **2016**.
182. Maes, M., R. Smith, and S. Scharpe, *The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression*. Psychoneuroendocrinology, 1995.
183. van Noort, J.M. and M. Bsibsi, *Toll-like receptors in the CNS: implications for neurodegeneration and repair*. Progress in brain research, 2009. **175**: p. 139-148.
184. Maes, M., et al., *Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut*. Journal of affective disorders, 2012. **141**(1): p. 55-62.
185. Liu, X., S. Cao, and X. Zhang, *Modulation of gut microbiota–brain axis by probiotics, prebiotics, and diet*. Journal of agricultural and food chemistry, 2015. **63**(36): p. 7885-7895.
186. Cammarota, G., et al., *Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? Internal and emergency medicine*, 2014. **9**(4): p. 365-373.

187. Aroniadis, O.C. and L.J. Brandt, *Fecal microbiota transplantation: past, present and future*. Current opinion in gastroenterology, 2013. **29**(1): p. 79-84.
188. Evrensel, A. and M.E. Ceylan, *Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders*. Clinical psychopharmacology and neuroscience, 2016. **14**(3): p. 231.
189. Kang, D.-W., et al., *Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study*. Microbiome, 2017. **5**(1): p. 1-16.
190. Sánchez, B., et al., *Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease*. Molecular nutrition & food research, 2017. **61**(1): p. 1600240.
191. Dinan, T.G., C. Stanton, and J.F. Cryan, *Psychobiotics: a novel class of psychotropic*. Biological psychiatry, 2013. **74**(10): p. 720-726.
192. Cerdó, T., et al., *Probiotic, prebiotic, and brain development*. Nutrients, 2017. **9**(11): p. 1247.
193. Gibson, G.R., et al., *Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2017. **14**(8): p. 491-502.
194. Quirk, S.E., et al., *The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review*. BMC psychiatry, 2013. **13**(1): p. 1-22.
195. Gutiérrez-Díaz, I., et al., *Mediterranean diet and faecal microbiota: a transversal study*. Food & function, 2016. **7**(5): p. 2347-2356.
196. Sandhu, K.V., et al., *Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry*. Translational Research, 2017. **179**: p. 223-244.

197. Sarris, J., et al., *Nutritional medicine as mainstream in psychiatry*. The Lancet Psychiatry, 2015. **2**(3): p. 271-274.
198. Karakaş, S., M. Irak, and B. Bekçi, *Sağlıklı insanda bilgi işleme süreçleri: Biliş ve üst-biliş*. Beyin ve Nöropsikoloji: Temel ve Klinik Bilimler Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: p. 31-53.
199. Stahl, S.M., *Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder*. 2000: Cambridge university press.
200. Latalova, K., et al., *Cognitive impairment in bipolar disorder*. Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc, 2011. **155**(1).
201. Arts, B., et al., *Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives*. Psychological medicine, 2008. **38**(6): p. 771-785.
202. Godefroy, O., et al., *Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study*. Annals of neurology, 2010. **68**(6): p. 855-864.
203. Elliott, R., *Executive functions and their disorders: Imaging in clinical neuroscience*. British medical bulletin, 2003. **65**(1): p. 49-59.
204. Demirel, A., et al., *Ötimik bipolar hastalarda nörobilişsel defisitler*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2012. **4**(3): p. 381-395.
205. Thompson, J.M., et al., *Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder*. The British Journal of Psychiatry, 2005. **186**(1): p. 32-40.
206. Bora, E., et al., *The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients*. Bipolar disorders, 2007. **9**(5): p. 468-477.
207. Torrent, C., et al., *Cognitive impairment in bipolar II disorder*. The British Journal of Psychiatry, 2006. **189**(3): p. 254-259.

208. Mann-Wrobel, M.C., J.T. Carreno, and D. Dickinson, *Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: An update and investigation of moderator variables*. *Bipolar disorders*, 2011. **13**(4): p. 334-342.
209. Janssen Pharmaceutica, L., *An ever-increasing pharmacopoeia for the management of patients with bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry*, 2000. **61**(13): p. 19-25.
210. Dell'Osso, L., et al., *A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts*. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2016. **12**: p. 1687.
211. Savitz, J., M. Solms, and R. Ramesar, *Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion*. *Bipolar disorders*, 2005. **7**(3): p. 216-235.
212. Senturk, V., et al., *Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate*. *Bipolar disorders*, 2007. **9**: p. 136-144.
213. Cankorur, V.Ş., *İki uçlu bozukluk ve bilişsel işlevler*. *Journal of Mood Disorders*, 2013. **3**(5).
214. Obrenovich, M.E., *Leaky gut, leaky brain?* *Microorganisms*, 2018. **6**(4): p. 107.
215. Sampson, T.R. and S.K. Mazmanian, *Control of brain development, function, and behavior by the microbiome*. *Cell host & microbe*, 2015. **17**(5): p. 565-576.
216. Gareau, M.G., et al., *Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice*. *Gut*, 2011. **60**(3): p. 307-317.
217. Wang, T., et al., *Lactobacillus fermentum NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats*. *Beneficial microbes*, 2015. **6**(5): p. 707-717.

218. Savignac, H., et al., *Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain*. Behavioural brain research, 2015. **287**: p. 59-72.
219. Tillisch, K., et al., *Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity*. Gastroenterology, 2013. **144**(7): p. 1394-1401. e4.
220. Messaoudi, M., et al., *Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects*. British Journal of Nutrition, 2011. **105**(5): p. 755-764.
221. Bruce-Keller, A.J., et al., *Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity*. Biological psychiatry, 2015. **77**(7): p. 607-615.
222. Karakaş, S., et al., *Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik*. Klinik Psikiyatri, 1999. **2**(2): p. 75-88.
223. Lezak, M., *Neuropsychological Assessment 3rd Edition New York: Oxford University Press.[Google Scholar]*. 1995.
224. Aydın, O., et al., *Examination of plasma zonulin levels in bipolar I disorder: a case-control study with follow-up*. Journal of Neural Transmission, 2020. **127**(10): p. 1419-1426.
225. AVŞAR, D.P.A., D. IŞIK, and D.D.E. AKTEPE, *DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA ZONULİN VE CLAUDİN-5 KAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIĞIN PATOGENEZİNDEKİ POTANSİYEL ROLÜ*.

EKLER

EK A: HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

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

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken 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, müteredit 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) Psşik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve iritabilite.

- 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- İlmli
- 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 olduğunun 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 yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

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

belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da 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; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç

8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması

3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj

4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor

3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

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

16. Daha önce intihar girişiminde bulundunuz mu? Cevabınız evet ise kaç kez ?

a)evet

b)hayır

Güvenirlilik Çalışması/The Validity and Reliability of the Trypophobia Questionnaire Turkish Form.

7. Kilicarslan, T., Sahan, E., Kirik, F., Guler, E. M., Kurtulmus, A., Yildiz, F. B. P., ... & Kirpinar, İ. (2021). The Relation of Optical Coherence Tomography Findings with Oxidative Stress Parameters in Patients with Bipolar Disorder and Unaffected First-Degree Relatives. *Journal of Affective Disorders*.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

1. 22. TPD Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim Sempozyumu , Nisan 2018

Huzursuz Bacak Sendromlu Hastaların Yüz İfadesi Tanıma Özelliklerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması (Sözlü Sunum)

Onur Yılmaz, Büşra Parlakkaya,İsmet Kırpınar

2. 5. Psikiyatri Zirvesi 12. Anksiyete Kongresi, Ekim 2020

Aldatılan Eşlerde Bağlanma Stilleri, Çocukluk Çağı Travmaları, Evlilik Doyumu ve Cinsel Doyum Tanımlayıcı Çalışma (Sözlü Sunum)

Ebru Şahan, Merve Suma, Fatma Büşra Parlakkaya Yıldız

- 3.21. TPD Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim Sempozyumu , Nisan 2017

Epilepsi Olgusunda Psikoz ve Mignon Hezeyanları (Poster)

Parlakkaya F. Şahbaz Ç.D., Kirpinar

- 4.22. TPD Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim Sempozyumu , Nisan 2018

Paroksetin Kullanımı Sonrası Bulanık Görme (Poster)

Yılmaz O. ,Parlakkaya F., Kirpinar I

- 5.22. TPD Yıllık Toplantısı ve Klinik Eğitim Sempozyumu , Nisan 2018

Oral D Vitamini Replasmanı Sonucu Ortaya Çıkan Obsesyonlar ve Panik Atakları Olgusu (Poster)

Yılmaz O. ,Parlakkaya F., Kirpinar I

3. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

1. World Congress of Psychiatry 2018, Mexico City

Optical Coherence Tomography Findings in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia: a Potential Candidate Endophenotype?

(Oral Presentation)

F.B. Parlakkaya, Kurtulmuş. A. , Kılıcarslan. T. , Kirpınar. İ.

2. World Congress of Psychiatry 2018, Mexico City

Cytokine Alterations in Unaffected First Degree Relatives of Schizophrenia Patients.

(Oral Presentation)

Kılıcarslan. T. , Kurtulmuş. A. , Parlakkaya. F.B. , Kirpınar. İ.

3. 27.th European Congress of Psychiatry, April 2019

Comparative study of obstructive sleep apnea syndrome patients with healthy volunteers in terms of childhood traumas and dissociative experiences

(Oral Presentation)

A Nabi, I Kirpınar, FB Parlakkaya, O Yılmaz

Kurslar/Sertifikalar

1. Bilişsel Davranışçı Psikoterapi Sertifikası

Türkiye Psikiyatri Derneği 2017- 2019

2. CETAD Temel Eğitim 1. Ve 2. Kısım

3. Travma Ve İlişkili Ruhsal Bozukluklarda EMDR uygulamaları Kursu

4. Bezmialem Vakıf Üniversitesi 13. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası
Kursu