T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA SERUM NÖROFİLAMENT POLİPEPTİD DÜZEYLERİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİ

Dr. Elif Nur DONBALOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Halil ÖZCAN

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Dr. Elif Nur DONBALOĞLU	**Sınav tarihi:** 12 / 07 / 2024
Anabilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Halil ÖZCAN	
Tezin Konusu :**Bipolar Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Nörofilament Polipeptid Düzeyleri ve Bilişsel İşlevlere Etkisi**	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Halil ÖZCAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Serap SARI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xiii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı 2
2.3. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi 3
2.4. Bipolar Bozukluk Tanısı Ve Sınıflandırması 5
2.5. DSM-5'e Göre Bipolar Bozukluk 5
2.6. Etiyoloji 7
2.7. Biyokimyasal Faktörler 9
2.9. Bipolar Bozukluğun Nörokimyası 10
2.10. Nöroanatomik Faktörler ve Nörogörüntüleme 11
2.11. Psikososyal Faktörler 12
2.12. Klinik Seyir 13
2.13.1. Akut Bipolar Hipomani/Mani Tedavisi 14
2.13.2. Akut Depresif Dönem Tedavisi 15
2.13.3. İdame Tedavisi 15
2.14. Bipolar Bozuklukta Nöron Hasarı ve Nörodejenerasyon 16
2.14.1. Nörodejenerasyon Hipotezi 16
2.15. Yürütücü İşlevler 18
2.15.1. Tepki Ketleme 19
2.15.2. Çalışma Belleği 19
2.15.3. Dilin İçselleştirilmesi 19
2.15.4. Self Regülasyon 20

2.15.5. Genel Uyarılmışlık Düzeyinin Düzenlenmesi ve Yeniden Yapılandırılması 20
2.15.6. Yürütücü İşlevler ve Değerlendirme Yöntemleri 20
2.15.7. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler 21
2.16. Nörofilamentler 23
2.16.1. Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklarda Nörofilament Proteinleri 26
2.17. Nörofilamentlerin Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü 26
3. MATERYAL VE YÖNTEM 29
3.1. Araştırmanın Örneklemi 29
3.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Seçimi 29
3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler 30
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme 32
3.4.1. CNSVS Bilişsel Performans – Dikkat Testleri 33
3.4.1.1. Sözel Bellek Testi (SBT) 33
3.4.1.2. Görsel Bellek Testi (GBT) 34
3.4.1.3. Parmak Vurma Testi (PVT) 35
3.4.1.4. Sembol Rakam Kodlama Testi (SRKT) 35
3.4.1.5. Stroop Testi 36
3.4.1.6. Dikkat Yöneltme Testi (DYT) 37
3.4.1.7. Sürekli Performans Testi (SPT) 38
3.4.1.9. Duyguların Algılanması Testi (DAT) 39
3.4.1.10. Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi (4BSPT) 40
4. BULGULAR 45
4.1. Grupların Nörofilament Düzeylerinin Karşılaştırılması 54
4.2. Grupların CNS Alan Puanlarının Değerlendirilmesi 55
4.3. Grupların CNS Alt Grupları İle Nörofilament Düzeylerinin İlişkisinin İncelenmesi 60
5. TARTIŞMA 68
5.1. Sosyodemografik Verilerin Tartışılması 68
5.2. NF-L Belirtecinin Tartışılması 70
5.3. NF-M Belirtecinin Tartışılması 72
5.4. NF-H Belirtecinin Tartışılması 73
5.5. Grupların CNS Alan Puanlarının Tartışılması 76

5.5.1. Nörobilişsellik Endeksi 76
5.5.2. Sözel Bellek, Görsel Bellek ve Kompozit Hafıza 77
5.5.3. Motor Hız ve Psikomotor Hız 78
5.5.4. Tepki Süresi 79
5.5.5. Bilişsel Esneklik 80
5.5.6. Akıl Yürütme 81
5.5.7. Sosyal Keskinlik 82
5.5.8. Çalışma Belleği 83
5.5.9. İşlem Hızı 84
5.5.10. Basit Dikkat, Sürekli Dikkat ve Karmaşık Dikkat 85
5.5.11. Yürütücü İşlevler 86
5.6. Grupların CNS Alt Grup Puanları ve Nörofilament Düzeylerinin İlişkisinin Tartışılması 87
5.7. Bipolar Hastalarda (Mani-Depresyon ve Remisyon Grupları) CNS Alan Puanları İle Nörofilament Polipeptid Düzeyleri İlişkisinin Tartışılması 88
5.8. Kısıtlılıklar 89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 91
KAYNAKLAR 93
EKLER 112
EK-1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU 112
EK-2. HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ(HDDÖ) 116
EK-3. YOUNG MANI DERECELENDIRME ÖLÇEĞI 120
EK-4. KISA IŞLEVSELLIK DEĞERLENDIRME ÖLÇEĞI 123

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmada kullanılan cihaz ve Malzemeler.....33
Tablo 2. Grupların cinsiyete göre dağılımının değerlendirilmesi 45
Tablo 3. Grupların sosyodemografik özellikleri 45
Tablo 4. Grupların kimle yaşadığının incelenmesi 46
Tablo 5. Grupların çalışma durumlarının incelenmesi.....47
Tablo 6. Grupların gelir düzeyinin değerlendirilmesi 47
Tablo 7. Grupların epizot sayısı ve türlerinin değerlendirilmesi.....48
Tablo 8. Hastalığa dair özelliklerin değerlendirilmesi 49
Tablo 9. Hastalığa dair belirtilerin değerlendirilmesi.....49
Tablo 10. Grupların intihar girişimleri açısından değerlendirilmesi 50
Tablo 11. Grupların ailelerinde intihar girişimi açısından değerlendirilmesi 50
Tablo 12. Hastaların ailelerindeki psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesi 51
Tablo 13. Grupların madde kullanımlarının değerlendirilmesi.....51
Tablo 14. Grupların sigara kullanımının değerlendirilmesi 52
Tablo 15. Grupların alkol kullanımının değerlendirilmesi.....52
Tablo 16. Grupların kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirilmesi.....53
Tablo 17. Grupların ölçek değerlendirmeleri 54
Tablo 18. Grupların Nörofilament Düzeylerinin Karşılaştırılması 55
Tablo 19. Grupların CNS Alan Puanlarının değerlendirilmesi 59
Tablo 20. Mani grubunda nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi 63
Tablo 21. Depresyon grubunda nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi 64
Tablo 22. Remisyon grubunda nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi 65
Tablo 23. Kontrol grubunda nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi 66
Tablo 24. Tüm hastalarda(n=105) nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi 67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hücre iskelet yapısı.....24
Şekil 2. Nörofilamentlerin yapısı.....25
Şekil 3. Sözel bellek testi.....34
Şekil 4. Görsel bellek testi.....35
Şekil 5. Parmak vurma testi.....35
Şekil 6. Sembol rakam kodlama testi.....36
Şekil 7. Stroop testinin birinci bölümü.....36
Şekil 8. Stroop testi ikinci bölümü.....37
Şekil 9. Stroop testi üçüncü bölümü.....37
Şekil 10. Dikkat yöneltme testi.....38
Şekil 11. Sürekli Performans Testi.....39
Şekil 12. Sözsüz akıl yürütme testi.....39
Şekil 13. Duyguların algilanmasi testi.....40
Şekil 14. Dört bölümlü sürekli performans testi birinci bölümü.....41
Şekil 15. Dört bölümlü sürekli performans testi ikinci bölümü.....41
Şekil 16. Dört bölümlü sürekli performans testi üçüncü bölümü.....42
Şekil 17. Dört bölümlü sürekli performans testi dördüncü bölümü.....42
Şekil 18. Nörobilişsel alan puanlarının hesaplanması.....43
Şekil 19. Nörobilişsel testler ve alan puanlama süreci.....44

KISALTMALAR DİZİNİ

4BSPT	: Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
ANAM	: Automated Neuropsychological Assessment Metrics
BB	: Bipolar Bozukluk
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CANTAB	: Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery
CGI	: Klinik Global Değerlendirme Ölçeği
CNSVS	: The Central Nervous System Vital Signs
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DAT	: Duyguların Algılanması Testi
DBS	: Derin Beyin Stimülasyonu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DYT	: Dikkat Yöneltme Testi
EKT	: Elektrokonvulsif Tedavi
ELISA	: Enzim Immunoassay Yöntemi
GBT	: Görsel Bellek Testi
GSK-3	: Glikojen sentaz kinaz-3
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Bez
IP3	: Inozitol Trifosfat
KİDÖ	: Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği
LTD	: Uzun Süreli Depresyon
LTP	: Uzun Süreli Potansiyalizasyon
MS	: Multipl Skleroz
NF	: Nörofilamentler
NF-H	: Nörofilament Ağır Zincir
NF-L	: Nörofilament Hafif Zincir
NF-M	: Nörofilament Orta Zincir

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PLC : Fosfolipaz C Enzimi

PVT : Parmak Vurma Testi

SBT : Sözel Bellek Testi

SPT : Sürekli Performans Testi

SRKT : Sembol Rakam Kodlama Testi

TMS : Transkranial Manyetik Uyarım

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKKK : Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları

WKET : Wisconsin Kart Eşleştirme Testi

YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TEŞEKKÜR

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında eğitimim süresince bilgisi, çalışma azmi, hastalara yaklaşımı ve deneyimiyle daima yol gösterici olan tez danışmanım kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Halil ÖZCAN'a, asistanlığım süresince çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarım Sayın Doç. Dr. Hacer Akgül CEYHUN, Sayın Doç. Dr. Ömer Faruk UYGUR, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serap SARI, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma TUYGAR OKUTUCU ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esat Fahri AYDIN'a

Rotasyon sürecinde eğitimime katkıda bulunan Atatürk Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri ve asistanlarına, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN'e, Sayın Doç. Dr. Abdullah BOZKURT'a ve Sayın Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI'ya ve asistanlarına, desteğini daima hissettiğim kıymetli dostum Dr. Müberra KOLAK ÇELİK'e, rotasyonum esnasında yardımını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Büşra KAYA'ya ve Dr. Tuğba Nur SAYLAN'a

Tez sürecinde desteğiyle yol gösterici olan Atatürk Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, tezin istatistik analizi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALİ'ye

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, tanımaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Dr. Oğuzhan ŞENEL, Dr. Ceren ÖZAĞAÇHANLI, Dr. Merve ÇELİK, Dr. Hakan Emre BABACAN, Dr. Gonca KOÇER, Dr. Ayşe DUMAN, Dr. Esma Ulya AŞIK, Dr. Sevim Burcu DEMİRKOL, Dr. İbrahim BARİKAN, Dr. Ömer PINAR, Dr. Oğuz ERÇELİK, Dr. Beyza ASLAN, Dr. Ebru ERDOĞAN, Dr. Hatice AVCİOĞLU ve Dr. Mahmut BALAMUR'a

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım hemşire, sekreter, personel ve tüm anabilim dalı çalışanlarına, değerli psikoloğumuz Asena Büşra VAROLAN'a

Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim hastalarıma,

Varlıklarından güç aldığım ve koşulsuz sevgilerini her zaman hissettiğim canım annem ve babama, abim Yunus ve Oğuzhan'a

Hayatıma anlam katan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen, zor süreçleri birlikte atlattığımız sevgili eşim Mehmet Ali'ye

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif Nur DONBALOĞLU

ÖZET

Bipolar Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Nörofilament Polipeptid Düzeyleri ve Bilişsel İşlevlere Etkisi

Giriş: Bipolar bozukluk (BB), depresyon, mani veya hipomani epizotları ile seyreden, semptomatik dönemler arasında normal olan ya da eşik altı belirti gösteren, yetiyitimine ve çoğu alanda işlev kaybına yol açtığı bilinen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. BB'ta bilişsel işlevlerde bozukluk görülebilmektedir ve bu bozulmada nörodejeneratif süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir. BB'ta mani veya depresyon dönemlerinde nörobilişsel bozulmaların varlığı bilinmekle birlikte; ötimik dönem üzerine yapılan çalışmalar bu dönemde de bilişsel fonksiyonlarda bozulmaların devam edebileceğini göstermektedir. Nörofilamentler (NF), hücre içi nöronal hücre iskeleti ara filament polipeptidleridir. Nörofilament hafif zincir (NF-L), nörofilament orta zincir (NF-M), nörofilament ağır zincir (NF-H) ve alfa-interneksin subunitleri bulunmaktadır. NF birçok nörolojik bozuklukta, santral sinir sistemi hastalıklarında ve bazı psikiyatrik hastalıklarda nöronal hasara karşı duyarlıdır. Çalışmamızda BB manik, depresif ve ötimik evlerinde NF-L, NF-M VE NF-H serum düzeylerini ve bu düzeylerin sosyodemografik, klinik ve The Central Nervous System Vital Signs (CNSVS) aracılığıyla nöropsikolojik işlevlerle ilişkisini araştırarak literatüre katkı sağlamayı planlamaktayız.

Yöntem: Çalışmamız BB tanılı hastaların mani, depresyon ve ötimi dönemlerinde nöropsikolojik durumlarının ve yürütücü fonksiyonlarının CNSVS Bilişsel Performans - Dikkat Testleri aracılığıyla değerlendirilmesi; serum NF-L, NF-M, NF-H düzeylerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasına yönelik yapılan kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırmamızın örneklemi, Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören veya polikliniğimize ayaktan başvuran, 18-65 yaş arası olgular arasından seçilmiştir. Örneklemimiz DSM-V' e göre BB Tip 1 tanısı almış olan 105 BB hastası (35 hasta manik epizotta, 35 hasta depresif epizotta, 35 hasta ise remisyonda olan hastalardan seçilmiştir) ve 35 sağlıklı gönüllüden seçilmiştir. Çalışmamıza katılan olgu ve kontrol gruplarına sosyodemografik veri formu, Hamilton

Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ), Klinik Global Değerlendirme Ölçeği (CGI), bilgisayar karşısında The Central Nervous System Vital Signs (CNSVS) Bilişsel Performans - Dikkat Testleri uygulanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu katılımcılarından serum NF-L, NF-M ve NF-H düzeylerini değerlendirmek amacıyla venöz kan örnekleri alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda NF-L belirtecinin mani grubu ile remisyon grubu arasında ve remisyon grubu ile kontrol grubu arasında; NF-M belirtecinin mani grubu ile remisyon ve kontrol grupları arasında, depresyon grubu ile remisyon ve kontrol grubu arasında; NF-H belirtecinin ise mani grubu ile remisyon ve kontrol grupları arasında, depresyon grubu ile remisyon ve kontrol grupları arasında ve remisyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda CNSVS ana bölüm puanları; mani ve depresyon gruplarında daha belirgin olmak üzere remisyon dönemindeki hastalar da dahil olmak üzere bipolar bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük bulundu. BB olan hastalarda serum NF-M düzeyleri ile nörobilişsellik endeksi (NCI), kompozit hafıza, sözel bellek, karmaşık dikkat, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler arasında zayıf derecede negatif korelasyon olduğu; serum NF-H düzeyleri ile ise NCI, sözel bellek, görsel bellek, psikomotor hız, tepki süresi, karmaşık dikkat, işlem hızı, yürütücü işlevler, sosyal keskinlik, basit dikkat, motor hızı, kompozit hafıza, bilişsel esneklik ile düşük derecede negatif korelasyon olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda BB mani, depresyon ve remisyon grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum nörofilament polipeptid düzeyleri ve CNSVS bilişsel performans – dikkat testleri sonuçlarının karşılaştırılması neticesinde elde edilen bulgular, bipolar bozuklukta serum nörofilament düzeylerinde yükselme olduğu ve bipolar bozukluğun nörobilişsel işlevlerde belirgin düzeyde bozulmaya sebep olduğu görüşünü desteklemektedir. Bulgularımızın bipolar hastalarda gelişebilecek nöronal hasarın belirlenmesi ve tedavi hedeflerinin şekillendirilmesinde yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Nörofilament Polipeptidler, Yürütücü İşlevler, Nörodejenerasyon

ABSTRACT

Serum Neurofilament Polypeptide Levels and Its Effect on Cognitive Functions in Patients with Bipolar Disorder

Introduction: Bipolar disorder (BD) is a serious psychiatric disorder that progresses with episodes of depression, mania or hypomania, shows normal or subthreshold symptoms between symptomatic periods, and is known to cause disability and loss of function in many areas. Cognitive dysfunction may occur in bipolar disorder, and neurodegenerative processes are thought to play a role in this impairment. Although it is known that neurocognitive impairments occur during periods of mania or depression in bipolar disorder; studies on the euthymic period show that impairments in cognitive functions may continue during this period. Neurofilaments (NF) are intracellular neuronal cytoskeletal intermediate filament polypeptides. There are neurofilament light chain (NF-L), neurofilament medium chain (NF-M), neurofilament heavy chain (NF-H) and alpha-internexin subunits. NF is sensitive to neuronal damage in many neurological disorders, central nervous system diseases and some psychiatric diseases. In our study, we aim to evaluated the executive functions and cognitive functions of manic, depressive and euthymic stages of BD and healthy controls through Central Nervous System Vital Signs (CNVSS), serum levels of NF-L, NF-M and NF-H.

Method: Our study was to evaluate the neuropsychological states and executive functions of patients diagnosed with BD during periods of mania, depression and euthymia through CNSVS Cognitive Performance - Attention Tests; It is a cross-sectional and descriptive study to evaluate serum NF-L, NF-M, NF-H levels and compare them with the healthy control group. The sample of our research was selected among cases between the ages of 18-65 who received inpatient treatment at the Department of Mental Health and Diseases of Erzurum Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital or who applied to our outpatient clinic. Our sample was selected from 105 BD patients diagnosed with BD Type 1 according to DSM-V and 35 healthy volunteers. 35 patients were selected from manic episodes, 35 patients from depressive episodes, and 35 patients from remission. The case and control groups participating in our study were given a sociodemographic data form, Hamilton

Depression Rating Scale (HAM-D), Young Mania Rating Scale (YMDS), Brief Functionality Assessment Scale (CIDS), Clinical Global Assessment Scale (CGI). The Central Nervous System Vital Signs (CNVSS) Cognitive Performance - Attention Tests were administered to the case and control groups participating in our study in front of a computer. Venous blood samples were taken from the patient and control group participants included in the study to evaluate serum NF-L, NF-M and NF-H levels.

Results: In our study, the NF-L marker was found to be between the mania group and the remission group, and between the remission group and the control group; NF-M marker was found to be between the mania group and the remission and control groups, and between the depression group and the remission and control groups; It was determined that the NF-H marker showed a significant difference between the mania group and the remission and control groups, between the depression group and the remission and control groups, and between the remission group and the control group. In our study, CNSVS main section scores; It was found to be significantly lower in patients with bipolar disorder, including patients in the remission period, compared to healthy controls, being more prominent in the mania and depression groups. In patients with bipolar disorder, there is a weak negative correlation between serum NF-M levels and neurocognition index (NCI), composite memory, verbal memory, complex attention, cognitive flexibility, and executive functions; there is a low negative correlation between serum NF-H levels and NCI, verbal memory, visual memory, psychomotor speed, reaction time, complex attention, processing speed, executive functions, social acuity, simple attention, motor speed, composite memory, cognitive flexibility.

Conclusion: İn our study, the findings obtained as a result of comparing serum neurofilament polypeptide levels and CNSVS cognitive performance - attention test results between the BD mania, depression and remission groups and the healthy control group support the view that there is an increase in serum neurofilament levels in bipolar disorder, that bipolar disorder causes significant deterioration in neurocognitive functions. We believe that our findings may be guiding in determining the neuronal damage that may develop in bipolar patients and shaping treatment targets.

Keywords: Bipolar Disorder, Neurofilament Polypeptides, Executive Functions, Neurodegeneration

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB), depresyon, mani veya hipomani epizotları ile seyreden, semptomatik dönemler arasında normal olan ya da eşik altı belirti gösteren, yetiyitimine ve çoğu alanda işlev kaybına yol açtığı bilinen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur(1).

BB'ta yürütücü işlevler, bellek ve dikkat gibi nörobilişsel alanlardaki sorunlar iyilik dönemlerinde de sürmektedir. Psikomotor hız, dikkat, çalışma belleği, sözel akıcılık, yürütücü işlevler ve sosyal bilişte hastalık belirtilerinin aktif dönemlerinde şiddetli ve ötimi sırasında orta düzeyde bir bozulma vardır(2).

Nörofilamentler hücre iskeletinin ana bileşenleri olup beyinde en fazla bulunan proteinler arasındadır. Nörofilament hafif zincir (NF-L), nörofilament orta zincir (NF-M) ve nörofilament ağır zincir (NF-H) alt birimleri mevcuttur(3). Yapılan çalışmalarda NF-L, NF-M polipeptidlerinin bipolar bozukluklu bireylerin dorsolateral prefrontal korteksinde anlamlı düzeyde azaldığı, bipolar bozukluklu bireylerin beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde NF-L düzeyinin yükseldiği tespit edilmiş, aksonal hasar ve bipolar bozukluğa neden olabilecek nöropatolojiye dair bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür(4).

Biz de çalışmamızda nöropatolojik bir bileşen olduğuna dair literatürde kanıtlar bulunan NF-L, NF-M, NF-H düzeylerinin ötimik dönemde olan bipolar bozukluk hastalarının kan serum düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre yüksek olup olmayacağı; bipolar manik veya depresif epizotta olan hastalarda remisyondaki hastalara ve sağlıklı kontrollere göre yükselme gösterip göstermeyeceği; serum nörofilament polipeptid düzeylerinin bellek, psikomotor hız, yürütücü işlevler ve dikkat gibi kognitif fonksiyonlarda bozulmayla ilişkisini ve bu sayede bipolar bozuklukta muhtemel bir patofizyolojik yolak olan nörodejenerasyonun bipolar bozukluk etiyolojisindeki yerini araştırarak literatüre katkı sağlamayı planlıyoruz.

BB'ta bilişsel işlevlerde bozukluk görülebilmektedir ve bu bozulmada nörodejeneratif süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı

BB; mani, hipomani, depresyon ya da karma duygudurum dönemleri ve remisyon dönemleri olan yineleyici ve kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Çoğunlukla erişkinliğin erken evrelerinde belirti göstermeye başlar. BB tekrarlayan duygudurum epizotları ile gider ve epizotlar arasında kişi eşik altı belirtiler yaşayabilir veya remisyon ile iyilik haline dönebilir(5).

BB, ilerleyen süreçte işlevsellikte ciddi bozulmalara ve yetiyitimine sebep olabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre BB, dünyada 15-44 yaş aralığında yeti yitimine sebep olan altıncı hastalık olarak belirtilmiştir(5). Klinik özelliklerine göre bipolar 1 ve bipolar 2 bozukluk ve diğer spektrum bozuklukları olarak alt tiplere ayrılabilen bipolar bozuklukta; bipolar 1 bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık %1 iken bipolar 2 bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı %1,1'dir. Bipolar spektrumdaki diğer bozukluklar da eklenirse bipolar bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı % 4,5'e kadar çıkmaktadır(6).

2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihçesi

Duygudurum bozukluklarının tanımlanması binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Depresyon ve mani, eski Yunan ve Roma zamanından beri bilinmekte olup Homeros'un İlyada destanında 'mani' kelimesi kullanılmıştır. Hipokrat (M.Ö.4-5) melankoliyi 'kara safra' olarak ifade etmiş; 'yemek yemek istememe, uyku problemleri, öfke ve huzursuzluk' hali olarak tanımlamış ve bugünkü tanımına yakın ifade etmiştir(5) .

Soranus (M.S.1.yy), taşkın duygudurum dönemi olan vakaların melankoliyle ilişkili olabileceğini düşünmüştür. Depresyon ve mani dönemleri arasında ilişki olabileceğini keşfeden ve tek bir hastalık olarak belirten ise M.S. 150'de Kapadokyalı Areatus olmuştur. M.S. birinci yüzyılda Bergamalı Galen melankoliyi süreğen ve tekrarlayıcı bir durum olarak tanımlamıştır(7).

19. yüzyılın ortalarında Fransa'da Falret ve Baillarger, mani ve depresyonu aynı hastalığın farklı dönemleri olarak tanımlamış; Falret bu hastalığı döngüsel (la folie circularie) olarak tanımlarken Baillarger ise çift formlu hastalık (la folie a double form) demiştir. Kahlbaum ise 19. yüzyılın sonlarında siklotiminin manik depresif hastalığın hafif formu olduğunu ve demans ile sonlanmadığını belirtmiştir(8).

Kraepelin 1883-1926 yıllarında manik depresif hastalığı ve karma durumları tanımlamıştır. Hastalığın klinik görünümlerini sınıflamış ve manik-depresif bozukluk spektrumu modelini oluşturmuştur; 'Psikiyatri: Öğrenciler ve Doktorlar için Kitap' adlı kitabında dementia praecox, manik depresif hastalık ve maninin farklı formlarını tanımlamıştır(8). Meyer ise manik depresif reaksiyonun beynin psikolojik ve sosyal uyaranlara tepkisi olduğunu iddia etmiş ve bu tanımlama ilk defa 1952 yılında DSM-I'de kullanılmıştır. BB ise ilk kez Perris tarafından 1966'da Acta Psychiatria Scandinavia'da yayınlanmıştır. 1968'de DSM-II'de manik depresif hastalık tanımlaması kullanılmış; DSM-III'te ise BB adlandırması kullanılmaya başlamıştır(9).

1970'li yıllarda Akiskal Amerika'da BB ile ilgili kapsamlı araştırmalar yapmış; BB sınıflaması ve klinik özellikleri üzerine çalışmıştır. Benzer yıllarda Avrupa'da Angst ve Kukopulos BB üzerine çalışmış; Kukopulos tedaviye dirençli depresyon ve hızlı döngülülük gösteren hastalara odaklanmıştır(10).

DSM-III'te affektif bozukluklar, major depresif bozukluk ve BB olmak üzere iki farklı hastalık olarak tanımlanmıştır. DSM III-R'de affektif bozukluklar, duygudurum bozuklukları olarak adlandırılmıştır. BB, DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer almışken DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır(11).

2.3. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

BB, yüksek yetiyitimine neden olan hastalıklardan biridir. DSÖ'ye göre dünyada 15-44 yaş aralığında yetiyitimi yapan hastalıklar arasında altıncı sıradadır(8).

Bipolar 1 ve 2 bozukluğun (DSM-IV'e göre) yaşam boyu görülme sıklığı sırası ile %1 ve %1,1'dir. Eşik altı bipolar bozukluklar da eklenirse, bipolar bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı %4,5'e kadar çıkmaktadır. Dünya Ruh Sağlığı Araştırması birkaç kıtadan 61392 kişide yürütülmüş ve bu araştırmaya göre yaşam boyu bipolar 1 bozukluk görülme sıklığı % 0,6, bipolar 2 bozukluk için %0,4 ve eşikaltı bipolar bozukluk için %1,4 tür. Cinsiyete göre görülme sıklığı ise bipolar 1 bozukluk için erkeklerde %0,8 ve kadınlarda %1,1, bipolar 2 bozukluk için erkeklerde %0,9 ve kadınlarda %1,3, eşikaltı bipolar bozukluk için sırasıyla %2,6 ve %2,1'dir(12).

Bipolar 1 bozukluk genel yaygınlığında cinsiyetler arasında belirgin farklılık saptanmadığı ancak depresyon dönemlerinin kadınlarda, mani dönemlerinin ise erkeklerde daha sık görüldüğü düşünülmektedir(13). Bipolar 2 bozukluk kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (14).

BB başlangıç yaşı itibariyle genç yaşların hastalığı olup; sıklıkla 17-21 yaşlarında başladığı bilinmektedir. Hastalık başlangıç yaşı ile cinsiyet ve bipolar tipleri arasında farklılık olmadığı bilinmektedir. Hastaların ilk şikâyetlerinin başlaması ve ilk tedavi alma yaşı arasında en az 6 yıl vardır ve hastaların en az yarısının ilk duygudurum döneminde herhangi bir tedavi almadığı bildirilmiştir(5).

Bir grup araştırmacı hastalık başlangıç yaşını ikiye ayırmaktadır: 19 yaş öncesi erken ve 40 yaş sonrası geç başlangıç. Erken başlangıçlı hastaların birinci derece akrabalarında BB görülme sıklığı geç başlangıçlılara göre daha fazladır. Psikotik özellikli duygudurum epizotlarının daha sıklıkla erken başlangıçlılarda görüldüğü ve bu hastalarda hastalık seyrinin daha kötü olduğu ileri sürülmüştür. 60 yaş sonrası gibi ileri yaşlarda ilk kez manik belirtiler ortaya çıkıyorsa tıbbi etiyoloji araştırılmalıdır(5).

Yapılan çalışmalarda BB olan kişilerin birinci derece akrabalarında, BB gelişme riskinin % 8,7, unipolar depresyon riskinin ise % 14 oranında olduğu gösterilmiştir(15).

BB, boşanmış olan veya yalnız yaşayan bireylerde daha fazla görülmektedir; ancak bu durumun hastalığın neden olduğu işlevsellikte bozulmanın bir sonucu olabileceği de düşünülmektedir(16).

2.4. Bipolar Bozukluk Tanısı Ve Sınıflandırması

Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar depresif bozukluklardan ayrı yerde şizofreni ve ilişkili bozukluklar ile depresif bozukluklar arasında yer almıştır. Bu başlık altında bipolar 1 bozukluk, bipolar 2 bozukluk, siklotimik bozukluk, madde/ilaçla indüklenmiş bipolar ve ilişkili bozukluklar, diğer tıbbi durumlara bağlı bipolar ve ilişkili bozukluklar, diğer bipolar ve ilişkili bozukluklar ve tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluklar yer alır(17).

ICD-11'e göre BB, duygudurum bozuklukları başlığı içinde bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak yer almaktadır. Bu başlık altında 'bipolar 1 bozukluk, bipolar 2 bozukluk, siklotimik bozukluk, diğer tanımlanmış bipolar veya ilgili bozukluklar, bipolar ve ilişkili bozukluklar, belirtilmemiş' tanımlamaları bulunmaktadır.

Akiskal ve arkadaşları 1990'ların sonunda bipolar bozukluklar spektrumunu genişleterek yeni alt tipler önermişlerdir. Bipolar ½ bozukluk şizobipolar bozukluk, bipolar I bozukluk manik depresif hastalık, bipolar I½ bozukluk uzamış hipomanilerle birlikte depresyon, bipolar II bozukluk hipomanik dönemler ve depresyon, bipolar II ½ bozukluk siklotimiye eklenmiş depresyon, bipolar III yineleyici depresyon ve antidepresan veya diğer tedavilerle ilişkili hipomanik, bipolar III ½ psikostimulan ve/veya alkol kullanımı ile ilişkili duygudurum dalgalanmaları, bipolar IV hipertimiye eklenen depresyon şeklinde tanımlanmıştır(18).

2.5. DSM-5'e Göre Bipolar Bozukluk

Bipolar 1 bozukluk tanısının konulabilmesi için en az bir manik dönem olması gerekmektedir. Manik dönemin öncesinde veya sonrasında depresif, karma

veya hipomanik dönemler olabilir. Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı DSM-5'e göre manik dönem en az bir hafta süre ile (hastaneye yatış gerekliyse süre şartı aranmaksızın), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde devam eden, kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir döneminin olması; bu A tanı ölçütlerine eşlik eden en az üç veya daha fazla belirti olmalıdır. Bu belirtiler şöyle sıralanabilir: Benlik saygısında abartılı artış ya da büyüklük düşünceleri, uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuya kendini dinlenmiş olarak duyumsar) , her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma, düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı, dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir, amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma). Mani döneminde duygudurum bozukluğu, mesleki veya toplumsal işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açacak düzeyde veya kişinin kendisine veya çevresine zarar vermesini engellemek için hastaneye yatışı gerektirecek kadar ağırdır ve psikotik belirtiler eşlik edebilir. Belirtiler herhangi bir maddenin fizyolojik etkilerine veya tıbbi bir duruma bağlı olmamalıdır(19).

Bipolar 2 bozukluk tanısının konulabilmesi için en az bir hipomani ve major depresyon döneminin saptanması gereklidir. DSM-5'e göre hipomani tanımı için en az 4 gün süre ile mani tanı ölçütlerinin karşılanması gerekmektedir; fakat mani döneminden işlevsellikte bozulma ve yatış gerekliliğinin olmaması ile ayrılır(17).

Bipolar depresyon tanısı en az iki haftalık dönem boyunca devam eden çökkün duygudurum ve/veya neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da zevk alamama durumuna ek olarak kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme veya kilo alma, uykusuzluk çekme veya aşırı uyuma, psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon, enerjide azalma ve bitkinlik hissetme, uygunsuz suçluluk-değersizlik hissi, odaklanma güçlüğü, yineleyici özkıyım düşünceleri kriterlerinden dördünün olması ile konur(17).

Bipolar depresyonun unipolar depresyondan farklı olduğu ileri sürülse de kesitsel olarak tek başına klinik özelliklerle ayrım yapmak pek mümkün değildir. Bipolar depresyonda; hipersomni-artmış gündüz kestirmeleri, hiperfaji-kilo alımı, psikomotor yavaşlama-kurşun paralizisi gibi atipik depresyon belirtileri, psikotik bulgular, uygunsuz suçluluk duyguları, daha fazla kalıtsallık gösterme, biyolojik ritm düzensizlikleri, mevsimsellik, gün içinde duygudurum dalgalanmaları, daha erken başlangıç yaşı, katotonik semptomlar, ağrı-stres-gürültüye aşırı duyarlılık gibi klinik farklılıklar görülebilmektedir(20).

BB olan bireylerde depresif ve manik belirtiler bir arada bulunabilir. DSM-5 ile birlikte karma belirtiler; major depresyon dönemi ve manik-hipomanik dönemler için bir gidiş belirleyicisi olarak yer almıştır. Karma özellik gösteren depresyon tanısı için depresyon belirtilerine ek olarak distraktibilite, çabuk kızma ve psikomotor etkinlik artışı dışında üç manik belirtinin bulunması gerekmektedir. Karma özellikli mani tanısı için; mani dönemi ya da hipomani dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmasına ek olarak 'belirgin disfori ya da çökkün duygudurum, etkinliklere karşı ilgide azalma ya da bunlardan zevk alamama, psikomotor yavaşlama, enerji düşüklüğü, değersizlik ya da suçluluk duyguları, yineleyici ölüm düşünceleri ya da girişimi' belirtilerinden en az üçü eklenmelidir. Kadınlarda karma dönem erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Karma dönem yaşayan hastalarda saf hastalık dönemi yaşayanlara göre; daha sık hastalık geçirme, hastalık süresinin daha uzun olması, daha fazla işlevsellik kaybı, özkıyım riskinde daha fazla artış, alkol-madde kullanımı gibi komorbid durumlar daha sık görülür(21).

2.6. Etiyoloji

BB etiyolojisi ile ilgili araştırmalar halen devam etmekte olup biyolojik ve çevresel etmenlerin ağırlığı ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Bu nedenle Kraepelin'den beri BB tanısı etiyopatogenezden ziyade klinik verilerle konulmaktadır. Şizofreni, şizoaffektif bozukluk, depresyon gibi diğer ruhsal hastalıklarla ayırıcı tanısı da klinik gözlem ve geçmiş anamnez bilgileri ile yapılmaya çalışılmaktadır. Hem tanı hem ayırıcı tanı aşamasında zaman zaman zorluklar yaşanabilmektedir ve bu durum BB ile ilgili klinik belirteç ihtiyacını

doğurabilmektedir. Genetik, biyokimya, nörogörüntüleme, psikososyal etmenlerin değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcut olup BB etiyopatogenezi hakkında bilgiler giderek artmaktadır. Henüz klinik anlamda belirgin fayda sağlayacak bir belirtece ulaşılamamış olunsa da yapılan çalışmalar umut vadetmektedir(22).

2.7. Genetik

Duygudurum bozukluklarının özellikle bazı ailelerde daha fazla görülebildiği bilinmektedir. BB'ta kalıtım özellikleri birden çok yatkınlık oluşturan genin ve çevresel nedenlerin rol oynadığı karmaşık poligenik-multifaktöriyel geçişe uymaktadır(23).

BB tanılı hastaların ailelerinde duygudurum bozuklukları ve psikotik bozukluklar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Aile, ikiz, evlat edinme çalışmalarına göre duygudurum bozukluklarında genetiğin önemli bir etken olduğuna dair veriler giderek artmaktadır(24).

Yaşam boyu BB geliştirme riski genel popülasyonda %0,5-1,5 iken bipolar bozukluklu bireylerin birinci derece akrabalarında %5-10, tek yumurta ikiz eşinde ise %40-70 olarak bulunmuştur. Tek yumurta ikiz eşlerinde ayrıca unipolar depresyon ve diğer duygudurum bozuklukları, şizoaffektif bozukluk, daha az sıklıkla şizofreni genel popülasyondan daha sık görülmektedir(15).

Evlat edinme çalışmalarında ise bipolar bozukluk tanılı hastaların biyolojik anababalarındaki duygudurum bozukluğu riski kendilerini yetiştiren anababalarına göre neredeyse 3 kat artmış olarak tespit edilmiştir(15).

Bipolar bozukluklu bireylerin birinci derece akrabalarında en sık görülen psikiyatrik hastalık unipolar depresyon olup görülme riski %14,1 iken; bipolar bozukluk görülme riski %8,7 dir(15).

Genetik çalışmalar başlangıçta bağlantı (linkage) çalışmaları olarak yapılırken teknolojik ilerlemelerle ilişkilendirme (association) çalışmalarına kaymıştır.

Duygudurum bozukluklarında rol alabileceği düşünülen serotonerjik ve monoaminerjik dizgelerde rol alan birçok genin incelendiği çalışmalarda beklenilen sonuç alınamamış; genomdaki tek nükleotid polimorfizmlerinin görülebildiği ilişkilendirme çalışmaları neticesinde voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ilişkili genler (CACNA1, CACNA1D, CACNB2) üzerine yoğunlaşılmıştır(25).

DNA baz değişiklikleri ve nadir görülen kopya sayı varyantları (copy number variant-CNV) BB'ta sınırlı da olsa çalışılmaktadır. Bu çalışmalar neticesinde bir kopya sayı varyantı 3q29 öne çıkmaktadır(26).

Aday genler ile yapılan ilişkilendirme çalışmalarında hızlı döngülülük ile NRG1, DISC1, dysbindin ve DAOA genleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Onbirinci kromozom ilişkili BDNF, GABA-A iyon kanalı reseptörünü kodlayan GABRB1, metobotropik glutamat reseptörünü kodlayan GRM7, synapsin III'ü kodlayan SYN3 genleri de BB ile ilişkili bulunmuştur(27).

2.7. Biyokimyasal Faktörler

Üç temel nörotransmitter olan norepinefrin, dopamin ve serotoninin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi ve tedavisindeki yeri bilinmektedir. Bu üçlü monoaminerjik sistemin uyum ve işlev bozukluğu neticesinde duygudurum bozukluğu belirtilerinin ortaya çıktığı varsayılmaktadır(28).

BB'ta çeşitli farmakolojik kanıtlar; depresyonun noradrenalin ve dopamin aktivitesinde azalma; manik belirtilerin oluşmasında ise noradrenalin ve dopamin aktivitesinde artışa işaret etmektedir. Dopamin dizgesindeki bozukluklar sıklıkla psikotik belirtiler, psikomotor yavaşlama ve hızlanma, anhedoni ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca GABA ve glutamatın da manik epizot gelişiminde ve duygudurum kontrolünde etkili olduğu düşünülmektedir(29).

Serotonin ise nöron çıkıntılarının uzaması, sinaptogenez, nöron sağ kalımı ve dolayısıyla beyin gelişimi için büyük önem taşımaktadır. Depresyonun serotonerjik

hipotezine göre 5HT düzeylerindeki düşmenin depresyon riskini artırdığı öne sürülmüştür(30).

2.8. Nöroendokrin Faktörler ve Inflamatuar Süreçler

Nöroendokrin dizge, duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde önemli rol oynayan sistemlerden biridir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) aksının stres sebebiyle aktive olması durumunda, hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılanarak hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını artırır. ACTH adrenal bezleri etkileyerek kortizol salınımını uyarmaktadır. BB'ta CRH salgılanmasına uygunsuz ACTH ve kortizol yanıtları olup kortizol yanıtlarının diurnal ritme uygun olmadığı bildirilmiştir. Bu düzensizliğin depresif ve karma belirtilerin oluşmasında rol oynaması muhtemeldir. Manik belirtilerin ortaya çıkmasına ise CRH salınımına karşı artmış ACTH yanıtının neden olduğu düşünülmektedir(31).

Birçok ruhsal hastalıkta olduğu gibi son yıllarda bipolar bozukluk etiyolojisinde de inflamatuar süreçler, oksidatif stres ve nörotrofik faktörler araştırılmaktadır. Nöroenflamasyon; proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin dengesinin bozulması olarak karşımıza çıkar. C-reaktif protein, TNF-alfa reseptörleri ve interlökinlerin nöroenflamasyon belirteçleri olarak etiyopatogenezde yer alabileceğine dair çalışmalar giderek artmaktadır. Oksidatif stres ise hücrede hasara yol açarak; apoptozu ve sonuç olarak nöron ve glia hasarını tetiklemektedir. BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), Bcl-2, VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) gibi nörotrofik faktörler nörogenezde rol oynamaktadır ve BB'ta düzeylerinde değişiklikler olabileceği gösterilmiştir(32).

2.9. Bipolar Bozukluğun Nörokimyası

Na-K ATPaz sinyal yolağı; hücre içindeki potasyum lehine gradienti korumak için çalışan ve hücrenin uyarılabilirliğini belirleyen bir pompa sistemidir. BB hastalarında manik ve depresif dönemlerde Na-K ATPaz etkinliğinde azalma gözlenmiştir(33).

Hücre içi kalsiyum düzeyleri, hücrenin uyarılabilirliğini etkileyen başlıca etkenlerden biridir. Hücre yüzeyi G proteinleri, fosfolipaz C enzimi (PLC) ile birlikte inozitol trifosfat (IP3) sentezini sağlar. Hücre içi IP3 artışı endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasına yol açar. Hücre içi enzimlerin uyarılması, nöronal iskeletin şekillenmesi, dendritik çıkıntı gelişimi ve sinaptik iletimin sağlıklı işleyişinde kalsiyum salınımının hayati önemi bulunmaktadır(34). BB'ta nöronal kalsiyum metabolizmasının da sorumlu olabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır. Duygudurum bozukluklarının eyitopatogenezinde nörokimyasal bileşenlerin rolü ile ilgili olarak voltaj kapılı kalsiyum kanalları(VKKK) üzerine yoğunlaşılmıştır. VKKK ile ilgili genetik çalışmalar neticesinde CACN genlerinin pek çok kalıtsal nöropsikiyatrik hastalıkta etkili olduğu bilinmektedir(25).

Glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3), hücre içi haberleşme yolaklarının kesiştiği noktada bulunan ve sirkadyen ritm, apoptozis, nöronal plastisite ve dayanıklılıkta rolü olan bir enzimdir. GSK-3B polimorfizminin major depresif bozukluk ve BB'ta başlangıç yaşı ve lityuma yanıtı belirlediği saptanmıştır. GSK-3 işlevinin yüksek olmasının hücresel düzeyde strese dayanıklılığı azaltarak duygudurum bozukluklarına yatkınlığı artırdığı öne sürülmüştür(35).

2.10. Nöroanatomik Faktörler ve Nörogörüntüleme

Duygudurum bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalarda duyguların düzenlenmesinde ve bilişsel işlevlerde rol alan kortikal, subkortikal ve limbik beyin bölgelerinde yapısal anomaliler ve fonksiyonel değişiklikler olabileceği düşünülmüştür. Duyguların düzenlenmesinde dört beyin bölgesinin önemi üzerine odaklanılmıştır: prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus ve amigdala(36).

Bipolar bozuklukta yapılan radyolojik görüntüleme yöntemleri ile beyinde birçok yapısal ve işlevsel sorun tespit edilmiştir. Örneğin gri cevherde hacim kaybı, sulkus ve giruslarda yapısal değişiklikler, beyaz cevherde lezyonlar ve liflerinde anormallikler görülebilmektedir(37). BB'ta ventriküllerin etrafındaki beyaz cevherde ve subkortikal gri cevherde hiperintens alanlar olduğu, bunların hastalık tanısından

ziyade hastalığın şiddeti ve yaş ile ilgili olduğu varsayılmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda BB olan kişilerde sol taraf ön singulat hacminde ve gri cevher yoğunluğunda bir azalma olduğu gösterilmiştir(38).

Beyin dokusunda glial hücrelerle nöronlar arası etkileşimin bozulması, hücre içi ikinci haberci sistemlerde ve metabolik yolaklarda ortaya çıkan anormalliklere bağlı olarak nöral dokuda metabolik faaliyetlerin yavaşladığı bilinmektedir. Hücresel apoptozis süreçlerinin aktifleşmesi ve hücre kayıpları beyinde atrofik değişikliklerle ilişkilendirilmektedir(39). Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında, depresyon dönemlerinde özellikle sol tarafta belirgin olan anterior beyin metabolizmasında azalma, mani döneminde ise sağ hemisfer metabolizmasında azalma daha fazla görülmektedir(40). Manik dönemde yapılan görüntüleme çalışmalarında prefrontal korteks metabolizmasında azalma, limbik bölgelerde ise metabolizma artışı gösterilmiştir(41).

2.11. Psikososyal Faktörler

Yapılan çalışmalarda BB'ta genetiğin rolü gösterilmiş olup tek yumurta ikizlerinin incelendiği çalışmalarda eşhastalanma oranının bire bir benzer olmaması, manik dönemlerin biyolojik yatkın bireylerde kendiliğinden veya stresör sonrası oluşabilmesi etiyolojide çevresel etkenlerin de rol oynadığını göstermektedir(22). Gen-çevre etkileşimine göre çevresel faktörler genom üzerine etki etmekte ve biyolojik olarak yatkın kişilerde duyarlılık oluşturabilmektedir(42).

Çevresel etkenler arasında çocukluk çağı stresörleri önemli bir yer edinmekte olup duygusal suistimal, fiziksel şiddete maruziyet, cinsel kötü muamele gören çocuklarda psikiyatrik bozukluklar daha fazla görülmektedir. Şizofreni, şizoaffektif bozukluk, BB tanılı hastaları kapsayan bir çalışmada çocukluk çağı travması oranı %47,5 olarak saptanmış ve travma ne kadar erken yaşta olursa etkilenmenin o kadar fazla olacağı vurgulanmıştır(43).

BB olan hastalarda çevresel risk faktörleri relapsları artırmaktadır. Travma hikâyesi, madde bağımlılığı, var olan anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres

bozukluğu gibi durumlar depresif semptomları artırırken cinsel veya fiziksel suistimale maruz kalanlarda manik epizot semptomları daha şiddetli seyredebilmektedir(44). Bir çalışmada ciddi düzeyde olumsuz yaşam olayı tecrübe eden hastaların, uygun ve yeterli farmakoterapiye rağmen iyileşme sürelerinin üç kat uzadığı saptanmıştır(45).

Pediatrik BB'ta çevresel etkenleri değerlendiren çalışmalarda düşük sosyoekonomik düzey, geçmişte olumsuz olaylara maruz kalma ve aşırı dışa vurulmuş duygulanım kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Aşırı dışa vurulmuş duygulanım hastaların eleştirel yorum, düşmanlık ve duygusal aşırı katılım ile ilgili aile ortamlarındaki ifadelerini değerlendirmektedir(46).

2.12. Klinik Seyir

BB genellikle erken erişkinlikte ortaya çıkan, yineleyici duygudurum epizotları ve remisyon dönemleriyle devam eden kronik bir rahatsızlıktır. Bipolar 1 bozuklukta ilk mani, hipomani veya depresyon döneminin ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 18'dir. İlk mani görülme yaşı erkeklerde daha erken yaşlarda olup kadınlarda orta yaşlarda ikinci bir pik yapabilir. Bipolar 2 bozukluk ise geç ergenlik yıllarında ve erişkinlik yılları süresince başlayabilmekte olup ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların ortalarıdır. Hastalığın ilk belirtilerinin başlaması ve ilk doktora başvuru arasında yaklaşık 5 yıl olduğu bildirilmiştir(47).

Erken başlangıçlı manik dönemlerde semptom şiddeti daha fazla olup genellikle pozitif aile öyküsü eşlik eder. Manik dönem yaşayan hastaların % 90'ında tekrarlayan duygudurum dönemleri görülmektedir. Mani dönemleri genellikle depresyon dönemlerinden daha kısa olup yaklaşık 4-6 hafta sürmekte ve 2 ay içinde yatışmaktadır; fakat bazı hastalarda daha uzun sürebilmektedir. Tedavi almalarına rağmen hastaların %37'sinin ilk bir yıl içinde, %60'ının ise iki yıl içinde bir semptomatik dönem yaşadıkları bilinmektedir(48).

Depresyon dönemleri ise genellikle kadınlarda daha sık görülmekte ve mani dönemlerine kıyasla daha uzun sürmektedir. Bipolar 2 bozuklukta, bipolar 1

bozukluğa göre depresyon belirtileri daha uzun süre devam etmektedir. BB genellikle depresyonla başlamaktadır. Hastalar büyük çoğunlukla manik dönem yaşamadan önce birkaç depresyon dönemi geçirirler(49).

BB'ta manik dönemlerin baskın olması, iyi tedavi uyumu, remisyon dönemlerinin uzun olması, sosyal desteğin iyi olması, ailede duygu dışavurumunun düşük olması iyi prognostik faktörler olarak kabul edilirken; erken başlangıç yaşı, ileri yaş, ara dönemlerde tam iyilik halinin sağlanamaması, psikiyatrik eştanı bulunması, 10'dan fazla manik dönem geçirme, karma belirtili dönemler, depresyon dönemlerinin uzun sürmesi ve hızlı döngülülük öyküsü olumsuz prognoz göstergeleridir. BB tanılı bireylerde alkol ve madde kullanımı yaygındır. BB psikiyatrik hastalıklar içerisinde madde kullanım bozukluğu eş tanısının en çok olduğu hastalıktır(38).

BB olan bireylerde yaşam süresi beklenenden kısadır. Önde gelen ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, solunum yolu enfeksiyonları, kazalar ve özkıyım gelmektedir. BB olan bireylerin yaklaşık %14-59' unda özkıyım düşüncesi görülür. Hastaların dörtte biri ile yarısı yaşam boyu en az bir kez intihar girişiminde bulunur ve %8-19'u özkıyım nedeniyle kaybedilir(50, 51).

2.13. Bipolar Bozukluğun Tedavisi

2.13.1. Akut Bipolar Hipomani/Mani Tedavisi

Tedavide öncelik ilaçlar başta olmak üzere biyolojik sağaltım seçenekleridir. Hastanın geçmiş psikiyatrik ve tıbbi öyküsü detaylandırılıp uygun tedavi zaman kaybedilmeden başlanmalıdır. Hastanın saldırganlığının olması, kendine veya çevreye zarar verici davranışlarda bulunması, ayaktan tedaviye uyum sağlayamayacak olması, psikomotor hareketlilikte artma ve uykusuzluk gibi etkenlerle genel sağlık durumunun tehlikeye girmesi halinde hasta hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Mani tedavisinde haloperidol, klorpromazin, olanzapin, risperidon, aripiprazol, ketiapin, asenapin, kariprazin gibi antipsikotik ilaçlar ve

lityum, valproat, karbamazepin gibi duygudurum dengeleyiciler; gerekirse benzodiazepin etkili ilaçlar kullanılmaktadır(52). Yeme-içme reddi olup antipsikotik ilaçlara yanıtsız hastalarda EKT gibi yöntemler de kullanılabilmektedir(52, 53).

2.13.2. Akut Depresif Dönem Tedavisi

BB'ta depresyon dönemi özkıyım riskinin yüksek olduğu bir süreçtir. BB olan hastaların çoğu maniden çok daha fazla süreyi depresif olarak geçirirler ve bipolar depresyonun tedavisi çok daha zor olabilir(54). Tedavinin ana hedefleri ise depresif belirtilerin ortadan kalkması, yinelemenin önlenmesi ve hastanın işlevselliğinin düzelmesidir(55). Tedavide kullanılan duygudurum düzenleyicileri başlıca lityum, valproat, lamotrijin ve karbamazepindir. Olanzapin ve fluoksetin kombinasyonu, ketiapin, lurasidon, kariprazin diğer tedavi seçenekleridir(56). Antidepresan ilaçların kullanımından kaçınılması, gerekirse manik kayma riski düşük olanların tercih edilmesi önerilmektedir. Psikotik belirtilerin bulunması, yeme-içme reddi ve özkıyım riski gibi durumlarda EKT de kullanılabilmektedir. Tedaviye direnç söz konusu ise derin beyin stimülasyonu (DBS) ve transkranial manyetik uyarım (TMS) uygulanabilmektedir(57).

2.13.3. İdame Tedavisi

BB olan hastalarda duygudurum epizotlarının ortalama süresi 13 hafta olarak bildirilmiş ve hastaların yaklaşık dörtte birinde duygudurum dönemi 1 yıla kadar sürmüştür. İdame tedavide amaç hastanın iyilik halinin devamı ve yeni duygudurum epizotlarının gelişmesinin önlenmesi olmalıdır. Koruyucu tedavi farmakolojik, psikososyal ve yaşam biçimine dönük girişimlerin bir bütünü şeklinde olmalıdır. Profilaktik tedavi döneminde lityum başta olmak üzere valproat ve karbamazepin tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir(58). BB olan hastaların ciddi bir bölümü tek bir duygudurum dengeleyici ile yeterli ve uygun şekilde tedavi edilemediğinden duygudurum düzenleyicilerin kombinasyonları ya da bir duygudurum düzenleyici ve antipsikotiğin beraber kullanımı oldukça yaygındır(59).

2.14. Bipolar Bozuklukta Nöron Hasarı ve Nörodejenerasyon

BB, semptomatik dönemler ve ötimik evrelerde de bilişsel gerileme ile ilişkili bir psikiyatrik bozukluktur; bu durum hastaların yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemektedir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde daha belirgin hale gelen yapısal beyin değişiklikleri, beyin yaşlanmasının hızlanması, nöronal inflamasyon ve bilişsel işlevlerin kötüleşmesiyle karakterize nörodejeneratif bir hastalık olarak kavramsallaştırılabileceği ileri sürülmüştür(60). Nörodejenerasyon hipotezi şizofreni ve BB etiyolojisinde yer alan; beyinde yapısal ve işlevsel bozulmalarla hastalığın gidişatını etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. BB'ta nörobilişsel işlevlerde bozulma görülebildiği; bu bilişsel yetersizliğin ötimik dönemde de devam edebildiği bilinmektedir.

2.14.1. Nörodejenerasyon Hipotezi

Nörodejenerasyon; beyinde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerle kendini gösteren, nöronal yapıların veya işlevlerin ilerleyici ve genellikle geri dönüşsüz kaybıdır. Nörogörüntüleme çalışmaları nörodejenerasyonun; hafıza, dikkat, dil, yürütücü işlevler gibi birçok temel bilişsel alanda etkili olduğunu göstermektedir. Çeşitli nörobiyolojik çalışmalar telomer kısalması, DNA metilasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, nöronal inflamasyon ve oksidatif stres gibi mekanizmaların nörodejenerasyonda rol oynadığını öne sürmüştür(61). Mevcut süreçlerin bipolar bozukluğun başlamasında, duygudurum dönemlerinin ortaya çıkmasında, hastalık seyrinde ve ilerlemesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. BB, beyinde yapısal ve işlevsel bozulmalara neden olabilen genelde ilerleyici seyir gösteren, birçok nörobilişsel alanda gerilemeye sebep olabilen bir hastalıktır. Hastalık seyrinde bilişsel işlevlerde, motor beceri alanlarında, gündelik işlevsellikte progresif kayıplar gözlenebilmektedir(62).

BB patogenezinde yer alan beyin bölgelerinden olan ventrolateral ve dorsolateral prefrontal korteks duyguların düzenlenmesi ve nörobilişsel işlevlerde rol almaktadır. Dorsolateral prefrontal korteks, temporal ve parietal lobların yüksek asosiyasyon merkezleri ile bağlantılı olup işlem belleği ve yürütücü işlevlerden sorumludur. BB'ta genellikle duygularla ilişkili bölgelerde etkinlik artışı, bilişle ilgili

bölgelerde ise etkinlik azalması görülmektedir. BB'ta en sık rastlanan MRG bulgusu periventriküler beyaz cevherde ve subkortikal gri cevherde hiperintens lezyonlar ve lateral ventriküllerde genişlemedir. Bu lezyonların BB için özgül olmadığı, daha çok ileri yaş ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(63). Yapılan bir çalışmada lateral ventriküllerde genişlemenin tekrarlayan duygudurum epizotları olan hastalarda daha fazla görüldüğü ancak ilk manik atakta saptanmadığı belirtilmiştir ve bu sonuçlar BB'taki nöroanatomik değişikliklerin ileriye dönük olarak incelenmesinin önemini desteklemektedir(64). BB'ta kronik inflamasyon, apoptozis, hücrelerde küçülme ve nörogenezin sekteye uğraması gibi sebeplerle beyinde kortikal atrofi ile birlikte ventriküllerde genişleme, gri madde hacminde ve beyaz madde yoğunluğunda azalmayla karakterize yapısal anomalilerle bilişsel bozulmaya yol açabileceği gösterilmiştir(65).

BB tanılı hastalarda ilerleyici gri madde kaybı ile ilgili yapılan bir izlem çalışmasında dört yıllık takip neticesinde hastalarda sağlıklı kontrollere göre hipokampal, fusiform ve serebellar gri madde yoğunluğunda belirgin düşüş gösterilmekle birlikte beyaz madde yoğunluğunda anlamlı farklılık saptanmamıştır(66).

İleri yaş BB ve frontotemporal demans davranışsal variant hastalarını nörobilişsel gerileme ve davranışsal bozukluklar açısından değerlendiren bir çalışmada; dikkat, sözel akıcılık, çalışma belleği, sözel bellek ve praksi gibi nöropsikolojik testlerde her iki hasta grubunun da sağlıklı kontrollere göre düşük performans gösterdiği saptanmıştır. Etiyolojileri farklı ve multifaktöriyel olsa da; örtüşen bilişsel, beyin morfometrisi ve yapısal bağlantı profillerinde ortak mekanizmalar rol oynayabilir(67).

BB'ta nöroprogresyon ile ilgili 114 çalışma dahil edilerek yapılan bir derlemede nörogörüntüleme ve klinik bulgular neticesinde bir grup BB hastasının yapısal beyin değişiklikleri ve olumsuz gidiş neticesinde nöroprogresif bir seyir gösterdiği öngörülmüştür. Olumsuz seyire neden olabilecek risk faktörleri; duygudurum ataklarının sayısı, erken travma, psikiyatrik veya klinik komorbidite sayılabilir. Manik epizot sayısı nöroprogresyonla ilişkili bir klinik gösterge gibi görünmektedir(68).

BB tanılı hastaların sağlıklı kontrollere göre nörobilişsel işlevler, bellek gibi alanlarda daha zayıf performans gösterdiği; hastaneye yatış sayısı, ailede duygudurum bozukluğu öyküsü, geçirilen epizot sayısı, hastalığın erken başlangıçlı olması gibi faktörlerin BB'ta bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu gözlenmiştir(69).

Sonuç olarak BB'ta hem ötimik dönemlerde hem de manik ve depresif dönemlerde bilişsel bozulmanın görülebildiği, mevcut bilişsel yetersizliğin duydurum dönemlerinin sayısı, hastalık başlangıç yaşı, hastaneye yatış sayısı, ailede duygudurum bozukluğu öyküsü gibi faktörlerden etkilenebildiği; bilişsel bozulmanın epizotlardan bağımsız olarak kalıcı ve ilerleyici olabilmesi nedeniyle nörodejenerasyonun bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

2.15. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler planlama ve organize etme, öz kontrol ve karmaşık problem çözme yanıtlarını kontrol etme ve düzenleme için gerekli üst bilişsel işlevler kümesi olarak tanımlanan şemsiye bir terimdir. Yürütücü işlevler bir hedefin formülasyonu, bu hedefe ulaşmadaki motivasyon ve kişinin bu hedefe ulaşma yeteneğinin farkında olması, planlama, hedefe yönelik yanıt seçimi ve başlatılması, devam ettirilmesi, değiştirme, durdurma, kişinin kendini izlemesi ve düzeltmesi yanında zamansal-mekansal olarak tepkinin kontrolünü içeren işlevleri kapsamaktadır(70). Yürütücü işlevler, beyindeki prefrontal yapılar ve bu yapıların beynin diğer alanları ile bağlantıları üzerinden kontrol edilir. Dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, orbitofrontal prefrontal korteks ve ventromedial prefrontal korteks yürütücü işlevlerle en fazla ilişkilendirilen beyin alanlarıdır (71).

Yürütücü işlevler arasında; tepki ketleme, çalışma belleği, bilişsel esneklik, planlama, soyutlama, duygu düzenleme, güncelleme, önceden kazanılmış bilgi ve becerilerin uygun ortamlarda amaca yönelik olarak kullanılabilmesi gibi beceriler bulunmaktadır. Yürütücü işlevlerin hiyerarşik organizasyonu ile ilgili en kapsayıcı model Barkley'e ait yürütücü işlev modelidir. Barkley yürütücü işlevleri temele tepki ketlemeyi alarak çalışma belleği, dilin içselleştirilmesi, self regülasyon, genel

uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi ve yeniden yapılandırılması şeklinde kategorize etmiştir(72).

2.15.1. Tepki Ketleme

Tepki ketleme bir olayda olması muhtemel veya süregelen davranışı durdurmayı ve bozucu etkinin kontrolünü içerir. Bir hareketi başlatmadan once üzerinde düşünmek açısından bekleyebilme, bir şey yapma veya söyleme dürtülerine karşı koyabilme becerisini de kapsar. Barkley tepki ketlemenin, diğer yürütücü işlevlerin temelini oluşturduğunu ve bu becerinin diğer yürütücü işlevlerin doğru bir şekilde çalışmasını sağladığını ileri sürmüştür. Ketleme eksikliği farklı alanlarda kendini gösterebilir. Motor kontrol ile ilgili bir ketleme eksikliği hiperaktivite ile, dikkat üzerine ketleme eksikliği dikkatsizlik ile, davranışsal ketleme eksikliği ise dürtüsel davranışlar ile ortaya çıkabilir(73). Prefrontal lobu etkileyen organik sebepler veya alkol-madde kullanımı gibi etkenler neticesinde inhibisyon kontrolü bozulabilmektedir, bu durum uygunsuz konuşma ve davranışlara neden olabilmektedir(74).

2.15.2. Çalışma Belleği

Bir görev üzerinde çalışırken gerekli bilgiyi, bilgi o anda ortamda olmasa bile zihinde tutma, bilgiyi işleme işlevini yerine getirir. Çalışma belleği bir işi zamanında tamamlamak ve amaca uygun hareket etmek, okuma, anlama, öğrenme ve akıl yürütme açısından önemlidir. Geçmiş deneyimleri göze alarak geleceği planlayabilmek, başkalarının kompleks ve yeni davranışlarını taklit etmek için gerekli donanımı sağlar(72).

2.15.3. Dilin İçselleştirilmesi

Öğrenmeyle ilişkili davranışın düzenlenmesine, kuralların içselleştirilmesine, formüle edilmesine ve problemlerin aktif çözümünde kuralların izlenmesine olanak sağlar(73).

2.15.4. Self Regülasyon

Duyguların, motivasyonun, uyarılmışlık düzeyinin kontrol edilmesine, anlık tutkuların ve eğilimlerin dizginlenebilmesine, uygun sosyal davranış oluşturabilmeye, uzun vadeli amaçlar için uygun motivasyona olanak sağlar(73).

2.15.5. Genel Uyarılmışlık Düzeyinin Düzenlenmesi ve Yeniden Yapılandırılması

Analiz ve sentezi kullanarak, sözel veya sözel olmayan yeni ve yaratıcı davranış kalıplarının geliştirilmesi ve gelecek amaçlara ulaşılabilmesi açısından önemlidir(73).

2.15.6. Yürütücü İşlevler ve Değerlendirme Yöntemleri

Yapılan çalışmalarda yürütücü işlevler genel olarak performansa dayalı değerlendirmeler ve günlük işlev değerlendirmeleri olarak iki farklı şekilde ele alınmıştır.

Performansa dayalı değerlendirmeler laboratuvar ve klinik koşullarında yapılan testleri içerir ve belirli bir yürütücü işleve özgü olabilir. Bu testlere Sürekli Performans Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Geri Sayı Menzili Testi, Walk Don’t Walk testi örnek verilebilir (75).

Bilgisayar teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte nöropsikolojik testler bilgisayar ortamında yapılmaya başlanmış ve geleneksel kâğıt-kalem testlerine göre; milisaniye seviyesinde ölçümler yapabilmesi, hassas ve güvenilir olmaları, kısa değerlendirme sürelerine olanak sağlaması, sonuçların sisteme veya veri tabanına otomatik olarak kaydedilmesi, bireylerin testler ile ilgili geri bildirimleri nesnel olarak alabilmesi, testlerin paralel örnekleri ile birlikte tekrar etkisinden kaçınmaya imkan tanıması, tek bilgisayar üzerinden çok sayıda bireye ulaşmaya olanak tanıması, veri toplamanın kolaylığı ve maliyetin düşük olması avantajları arasında sayılabilir(76).

Bilgisayar tabanlı nöropsikolojik test bataryaları arasında CNSVS (Central Nervous System Vital Signs), Mindstreams, ANAM (Automated Neuropsychological Assessment Metrics) ve CANTAB (Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery) gibi örnekler bulunmaktadır (77). Gualtieri ve Johnson'un geçerlik ve güvenilirliğini yaptığı CNSVS, bilgisayar tabanlı nöropsikolojik testler üzerinden bilişsel işlevlerin değerlendirilmesine imkan sağlar. Test esnasında psikomotor hız, bellek (sözel, görsel), tepki süresi, çalışma belleği, dikkat (basit, sürekli, karmaşık), tepki süresi, akıl yürütme, bilişsel esneklik, işlem hızı alanları değerlendirilir. CNSVS birçok nöropsikiyatrik durumun değerlendirilmesine ve komorbiditelerin belirlenmesine yardımcı olabilen, çok sayıda ve kanıta dayalı derecelendirme aracı içermektedir. CNSVS kapsamında sözel ve görsel bellek testi, parmak vurma testi, sembol-rakam kodlama testi, stroop testi, duygu tanıma testi, sözel olmayan akıl yürütme testi, sürekli performans testleri gibi testler bulunmaktadır (78).

2.15.7. Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler

BB'ta mani veya depresyon dönemlerinde nörobilişsel bozulmaların varlığı bilinmekle birlikte; ötimik dönem üzerine yapılan çalışmalar bu dönemde de bilişsel fonksiyonlarda bozulmaların devam edebileceğini göstermektedir(79). Ötimik dönemdeki hastalarda dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda süreğen bozulmaların olabileceği gösterilmiştir(80). Bipolar bozukluğun hem epizot dönemlerinde hem de ötimik dönemlerde bilişsel işlevlerde bozulma göstermesi; nörodejeneratif süreçlerin hastalık seyrinde yerinin belirlenmesi açısından nörobilişsel süreçlerin önemini arttırmaktadır(81).

BB'ta birçok nörobilişsel alan etkilenmekle birlikte bunların başında yürütücü işlevler gelmektedir. Yapılan bir metanaliz çalışması BB'ta ötimik dönemde özellikle yürütücü işlevlerde ve sözel öğrenmede bilişsel bozulmalara dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Sözel bellek, tepki ketleme, sürekli dikkat, psikomotor hız, set değiştirme açısından anlamlı sonuçlar rapor edilmiştir(82).

Mora ve arkadaşları tarafından ötimik dönemdeki tip 1 ve Tip 2 BB hastalarının dahil edildiği çalışmada hastaların yürütücü işlevler, tepki ketleme, işlem

hızı ve sözel bellek alanlarında sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdikleri saptanmış; fakat hastaların 6 yıllık takibi neticesinde bilişsel bozulmanın anlamlı farklılık göstermediği belirtilmiştir(83).

BB'ta bilişsel işlevlerin seyrini boylamsal olarak değerlendirmek amacıyla ötimik dönemdeki BB hastalarının 5 yıl sonraki değerlendirmelerinde bilişsel işlevlerdeki bozulmalarda anlamlı bir değişiklik olmadığı, sadece sözel bellek kusurlarında artış görüldüğü, ayrıca takip dönemindeki klinik seyrin nörobilişsel işlev bozukluklarının seyrini etkilemediği bildirilmiştir(84). Yine ötimik dönemdeki BB hastalarının bir yıl ara ile değerlendirildiği bir çalışmada yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellekte bozulmaların benzer olduğu; başka bir dört yıllık izlem çalışmasında ise sözel bellek ve yürütücü işlevlerdeki bozulmanın devam ettiği fakat süreç içerisinde anlamlı bir kötüye gidişin olmadığı bildirilmiştir(85, 86).

Depresif ve manik hastaların değerlendirildiği çalışmalarda dikkat, sözel öğrenme, yürütücü işlevler, psikomotor hız ve görsel bellek gibi alanlarda bozulmalar olduğu; manik hastaların depresyon döneminde veya ötimik dönemde olan hastalarla karşılaştırıldığında sözel bellek, sözel akıcılık ve bilişsel değerlendirmede daha zayıf fonksiyonel bilişsel yetenekler sergiledikleri görülmektedir(87).

Başka bir çalışmada epizodik belleğin ve çalışma belleğinin, uzamsal dikkatin ve problem çözmenin BB manik veya karma evreleri sırasında daha belirgin olduğu, bipolar depresyon hastaları ve major depresif bozukluk hastalarının ise yalnızca epizodik hafızada eksiklikler gösterdiği bulunmuştur(88).

Gruber ve arkadaşlarının yaptığı major depresyonlu 30 hasta, 17 manik bipolar hasta ve 22 depresif bipolar hastanın dahil edildiği ve bellek, dikkat ve yürütücü işlevler açısından taburculukta ve taburculuktan 7 hafta sonra değerlendirildiği çalışmada; manik bipolar hastaların seçici dikkat ve tepki verme hızı açısından diğer iki gruba göre daha düşük performans gösterdiği, takip değerlendirmesinde tüm hasta gruplarında genel bir iyileşme görülmesine rağmen yürütücü işlevler başta olmak üzere bazı bozuklukların devam ettiği ve manik

hastaların yine en kötü performansı gösterdiği, bipolar depresyon hastalarının unipolar depresyon hastalarına göre daha kötü bir sonuç göstermediği bildirilmiştir(89).

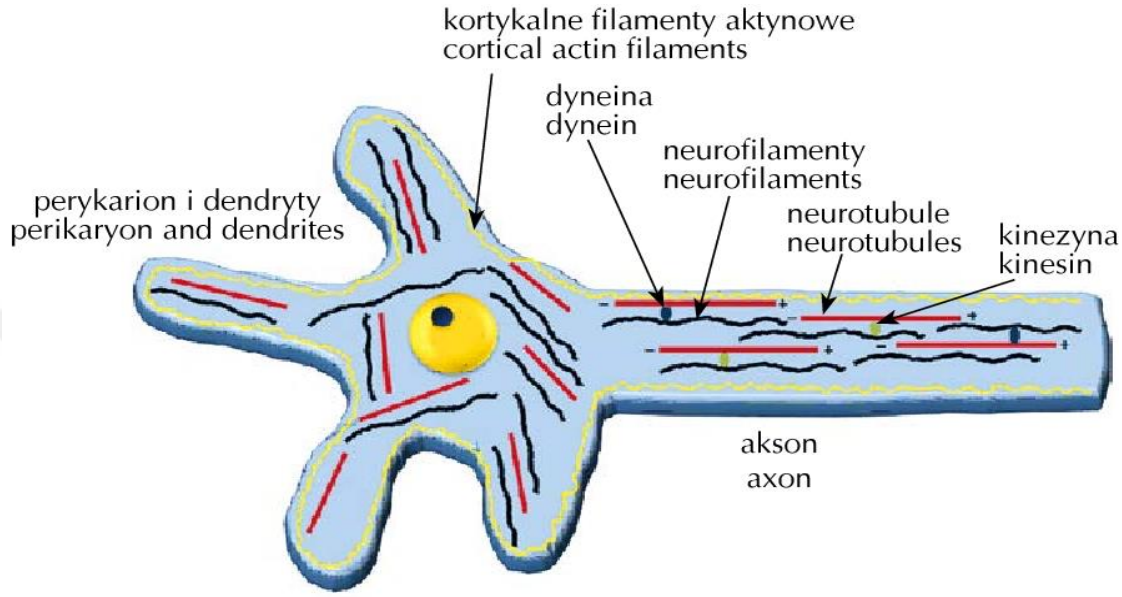
2009 yılında yapılan bir metanaliz çalışmasında, hastalığın manik ve karma dönemlerinde değerlendirilen hastaların sözel öğrenme alanında; depresif dönemde değerlendirilen hastaların ise sözel öğrenme ve sözel akıcılık alanlarında daha düşük performans gösterdikleri belirtilmiştir(90).

Ötimi sırasında nörobilişsel bozukluğun devam etmesi, bu eksikliklerin yalnızca akut hastalığın belirtileri değil, BB nöropsikopatolojisinin kalıcı bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir. Nörobilişsel bozukluğun, başta şizofreni olmak üzere diğer ciddi psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda yaratıcılığı, iş performansını, yaşam kalitesini, özsaygıyı ve psikososyal işlevselliği büyük ölçüde sınırladığı bulunmuştur(91, 92). Bipolar bozukluğa eşlik eden söz konusu nörobilişsel bozulmalar, kişilerin yaşam kalitesini ve psikososyal becerilerini olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, hastaların hem belirti dönemlerinde hem de ötimik dönemde nörobilişsel işlevsellik düzeylerinde azalma ile bozulmuş psikososyal işlevsellik arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(93). Bilişsel işlevler ile psikososyal işlevselliğin değerlendirildiği 22 çalışmanın dahil edildiği bir metanaliz çalışmasında; bilişsel bozulmanın günlük işlevsellik üzerine orta derecede olumsuz etki gösterdiği belirtilmiştir(94).

2.16. Nörofilamentler

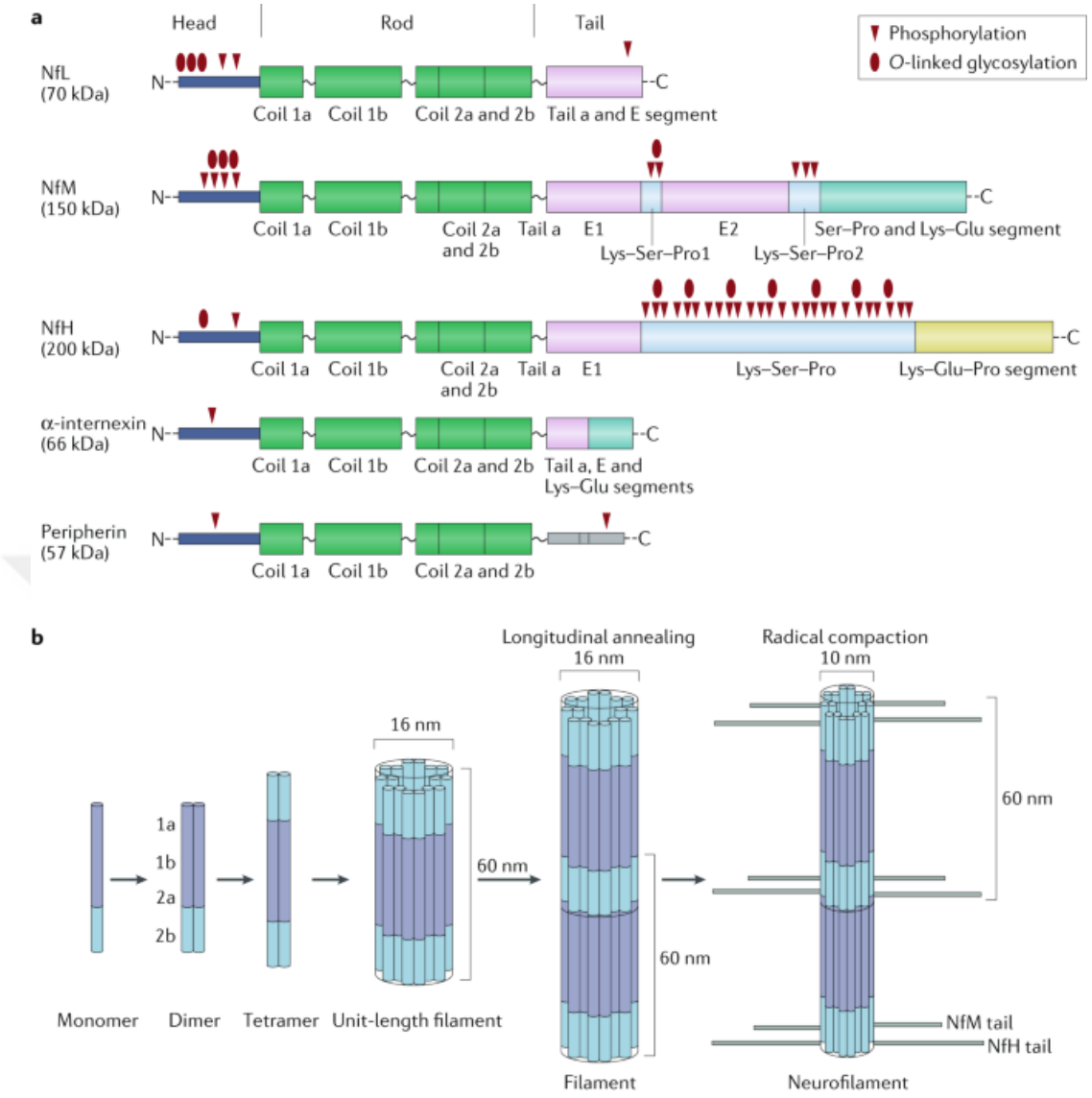
Kas dışı hücreler kendini ileri itme, morfogenez, yarılma, endositoz, hücre içi taşıma ve hücre biçimin değiştirme gibi mekanik iş gerçekleştirir. Bu hücresel işlevler hücre iskeletini oluşturan iplikçiksi yapılardan meydana gelen yaygın hücre içi ağ yapısı tarafından gerçekleştirilir. Tüm ökaryot hücrelerde üç tip iplikçiksi yapı bulunur: aktin iplikçikleri, mikrotübüller ve ara iplikçikler(95). Nörofilamentler(NF), ökaryotik hücrelerde bulunan ara liflerdendir ve hücre iskeletinin ana elemanlarındandır. Temel olarak dağılımı nöronlarda olup beyin yapısında en fazla bulunan proteinlerdendir(96).

Genellikle homopolimer yapıda olan diğer ara iplikçiklerden farklı olarak merkezi sinir sistemindeki NF heteropolimer yapıdadır. Nörofilament hafif zincir, nörofilament orta zincir, nörofilament ağır zincir ve alfa-interneksin subunitleri bulunmaktadır(97).



Şekil 1. Hücre iskelet yapısı(98)

NF, merkezi bir alfa sarmal bölgesi, amino terminal ucunda bulunan değişken baş bölgesi ve karboksi terminal uçtaki farklı uzunluktaki kuyruk bölgesinden oluşur. Baş bölgesi serin-treonin aminoasitlerini ve glikolizasyon ve fosforilasyon bölgelerini içermektedir. Kuyruk bölgesi, hafif, orta ve ağır zincir için farklı uzunluktadır; serin fosforilasyon bölgesinin yanı sıra, glutamik asit ve lizin açısından zengin bölgelere sahiptir. Korunmuş olan merkezi bölge ise, çift kıvrımlı dimer oluşumunu kolaylaştıran hidrofobik tekrarlar içerir(97).



Şekil 2. Nörofilamentlerin yapısı(99)

NF, sinir sisteminin düzgün ve fonksiyonel bir şekilde çalışmasını sağlayarak etkili sinir iletiminde önemli bir role sahiptir, miyelinli periferik sinir aksonlarının çapını genişleterek işlevlerini kolaylaştırmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada yenilenen miyelinli aksonların olgunlaşmasında nörofilamentlerin doğrudan rolü olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur(100). NF polimerleri, geleneksel elektron mikroskobu ile tahmin edildiği gibi miyelinli aksonlarda oldukça bol miktarda bulunur(101).

Nörofilamentlerin aksonal yapının düzenlenmesi ve aksonun radyal büyümesi, aksonal transport, nöron göçü, sinaptik fonksiyonlar, postsinaptik nörotransmisyon, davranış modülasyonu gibi birçok görevi bilinmektedir(102). NF sinaptik plastisiteyi düzenler, NMDA reseptörleri aracılığıyla uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) oluşmasında görev alır. Farelerde yapılan bir çalışmada beynin doğum sonrası 3-8 haftalar arasında olgunlaşması esnasında NF seviyelerinin arttığı görülmüştür(103).

2.16.1. Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklarda Nörofilament Proteinleri

NF, hücre içi nöronal hücre iskeleti ara filament polipeptidleridir. Aksonal hasar sonucu proteinlerin hücre dışı ekspresyonu artar(99). Ekspresyonu ve fosforilasyon seviyeleri nöronların aksonal çapını, miyelinasyonunu ve iletim hızını belirler. Nöronal hasarın ardından NF interstisyel sıvıya, BOS'a ve son olarak periferik dolaşıma salınır. NF-L ve fosforile edilmiş NF-H (pNFH), birincil veya ikincil bir olay olarak ortaya çıkan nörodejenerasyon ile nörolojik bozukluklarda prognostik biyobelirteçler olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve multipl skleroz (MS) gibi birçok santral sinir sistemi hastalığı için önde gelen biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır(104). Bu proteinler ayrıca merkezi sinir sistemine metastastik hücre infiltrasyonu veya tümör kaynaklı basıya bağlı nöronal hasara karşı duyarlıdır(105).

2.17. Nörofilamentlerin Psikiyatrik Hastalıklardaki Rolü

Şizofreni karmaşık, ciddi ve heterojen bir hastalıktır. Etiyolojisi ve patofizyolojisine yönelik birçok hipotez ortaya atılmış olsa da henüz aydınlatılamamıştır. Şizofreninin kötüleşen seyri, şizofreniyi en çok maluliyet oluşturan psikiyatrik bozukluk haline getirmektedir. Şizofrenide nöronal hasar ve gri madde anormallikleri, nörogelişimsel ve nörodejeneratif modellerle açıklanmaktadır. Tedavi edilmeyen psikozun bilişsel bozukluk ve işlevsellikte düşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(106). Yapılan çalışmalarda hücre iskeleti elemanlarındaki anormalliklerin şizofreni etiyopatogenezi ile ilgili olabileceği, şizofrenlerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek NF düzeylerinin olduğu

gösterilmiştir(106). Şizofrenide talamustaki NF alt birimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada NF-L ve NF-M transkriptlerinin her ikisinin de arttığı ancak NF-H ifadesinin değişmediği bulunmuştur(107). NF-L'nin, glutamat NMDAR GluN1 alt birimi ile etkileşimi olduğu, sinapslarda NMDAR stabilitesinin sağlanması ve aktivitesinin sürdürülmesi için gerekli olduğu bilinmektedir. Şizofrenide NF-L düzeylerinin azaldığı, NMDAR hipofonksiyonunun muhtemel bir patofizyolojik yolak olduğu düşünülmektedir(108). Aksonal ve sinaptik hasarın biyobelirteçlerinden olan NF-L serum seviyelerinin, 5 yıllık takipte şizofrenide hastalığın nüksü ve prognozu açısından öngördürücü olabileceği belirtilmiştir.

Anoreksiya nervoza, yüksek mortaliteye sahip ve büyük ölçüde patofizyolojisi bilinmeyen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Anoreksiya nervozalı bireylerde gri veya beyaz madde hacimlerinde azalma, sulkus ve ventriküllerde genişleme gibi yapısal beyin farklılıkları gözlemlenmiştir. Anoreksiya nervozanın nöronal hasarla ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada NF-L seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandığı bildirilmiştir(109).

Morfin veya kokaine kronik olarak maruz bırakılan sıçanların ventral tegmental alanlarında NF proteinlerinde bölgeye özgü azalmalar tarif edilmiştir. Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada kronik nikotin tedavisi ile ventral tegmental bölgedeki NF protein düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir(110). Aşırı dozda eroin veya metadon nedeniyle ölen kronik opiyat bağımlılarının ölüm sonrası beyinlerinde immünoreaktif NF-L proteinlerinin yoğunluğunu değerlendiren bir çalışmada; frontal kortekste immünoreaktif NF-L protein seviyelerinin belirgin şekilde azaldığı ve opiyat ilaçların kronik kullanım sonrası nöronal hasara neden olabileceği düşünülmektedir(111).

Nöroaksonal hasarın bir göstergesi olarak NF-L son zamanlarda alkol kullanım bozukluğunda da dikkat çekmiştir. Alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda başlangıç NF-L düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, 1-2 haftalık detoksifikasyonun ardından önemli ölçüde azaldığı, klinik semptomların düzelmesi ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir(112). Ayrıca alkol

kullanım bozukluğunun neden olduğu nörobilişsel bozukluğun takibinde NF-L düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir(113, 114)

Major depresif bozuklukta serum NF-L düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve major depresif bozukluğa bağlı yürütücü işlev bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür(115). Ayrıca depresyonda tedavi direncinin artan NF-L düzeyleriyle ilişkili olabileceği, NF-L'nin ileri yaş depresyonları için bir öngördürücü olabileceği belirtilmiştir(116, 117).

Deneysel bir depresyon modeline göre amitriptilin tedavisi, strese maruz kalan sıçan hipokampuslarında NF-H seviyelerinde strese bağlı değişikliklerin düzelmesine katkıda bulunabilir(118).

Ruhsal hastalıklarda ve özellikle BB'ta tanısal veya prognostik kullanıma yönelik spesifik biyobelirteçler araştırılmaktadır. Nöroaksonal hasarın bir belirteci olan serum NF-L düzeyleri çeşitli akut ve kronik nörolojik bozuklukların yanı sıra duygudurum bozuklukları da dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda artış göstermektedir(119). Yapılan bir çalışmada serum NF-L düzeylerinin geçirilmiş manik dönem sayısı, yaş ve hastalık süresi ile ilişkili olduğundan ve NF-L'nin hastalık seyrine yönelik bir belirteç olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir(120). 2014 yılında Jakobsson ve arkadaşları tarafından bipolar bozukluklu bireylerde NF-L düzeyleri BOS'ta ölçülmüş ve subkortikal aksonal hasar belirteci olan NF-L düzeylerinde artış saptanmıştır. Ayrıca atipik antipsikotik kullanımı ile yüksek NF-L konsantrasyonları da ilişkili bulunmuştur(4). BB olan hastaların gri cevherlerinin postmortem değerlendirildiği bir çalışmada dorsolateral prefrontal kortekste NF-L, NF-M, alfa interneksin proteinlerinin anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir(121). Biz de çalışmamızda, bildiğimiz kadarıyla daha önce çalışılmamış olan, BB manik, depresif ve ötimik evlerinde NF-L, NF-M VE NF-H serum düzeylerini ve bu düzeylerin sosyodemografik, klinik ve nöropsikolojik işlevlerle ilişkisini araştırarak literatüre katkı sağlamayı planlamaktayız.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmaya 01.03.2023-01.05.2024 tarihleri arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören veya polikliniğimize ayaktan başvuran, çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen, sözlü ve yazılı onam veren 105 BB hastası (35 hasta manik epizotta, 35 hasta depresif epizotta, 35 hasta ise remisyonda olan hastalardan seçilmiştir) ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. TTU-2023-11967 numaralı projenin finansal kaynağı Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından karşılanmıştır. Çalışma ‘‘Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’’tarafından 01.12.2022 tarihinde B.30.2.ATA.0.01.00/723 sayısı ile onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden yazılı onam alınmıştır.

3.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Seçimi

Olgu grubu için çalışmaya katılma ölçütleri:

1. DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk tanısı almış olmak
2. Bipolar bozukluk haricinde komorbid psikiyatrik hastalığa sahip olmamak
3. Alkol veya madde kullanım bozukluğunun olmaması
4. 18-65 yaş aralığında olmak
5. Okur-yazar olmak
6. Ciddi fiziksel ve nörolojik hastalığa sahip olmamak (şiddetli diabet, hipertansiyon, geçirilmiş inme gibi)
7. Mental kapasitesi muayenede olağan olmak ve bilişsel testlere koopere olacak kadar iyi olmak
8. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olmak

Olgu grubu için dışlama ölçütleri:

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek

2. 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak

3. Eşlik eden önemli tıbbi veya nörolojik bir hastalığa sahip olmak

4. İletişimi engelleyen fiziksel bir soruna sahip olmak

5. Okur-yazar olmamak

Kontrol grubu için dışlama ölçütleri:

1. Şimdi veya geçmişte psikiyatrik bir bozukluk olması

2. Nörolojik bozukluklar

3. Alkol veya madde kullanım bozukluğunun olması

4. Mental retardasyon tanısı almak veya geçmişte almış olmak

5. **5**-Okur-yazar olmamak

6. **6**-Teste uyum sağlayamamak

3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler

1- Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulamaya yönelik olarak olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir bilgi formudur. Çalışmaya alınan hastalara yüz yüze görüşme tekniği uygulanacaktır.

Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, kimlerle ve nerede yaşadığı, mesleği, sigara-alkol-madde kullanımı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, depresif dönem sayısı, son depresif dönem süresi, manik ve hipomanik dönem sayısı, hastane yatış sayısı, kullandığı ilaçlar, intihar girişimi öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, fiziksel hastalık ile ilgili bilgiler bu formda değerlendirilecektir.

2- Ölçekler

- **Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

Max Hamilton tarafından geliştirilen (1960), klinisyen tarafından son 1 hafta içinde depresyon belirtilerini ve hastalık şiddetini değerlendiren bir ölçektir. 17 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Belirtilerin şiddeti hafif, orta, ağır olarak derecelendirilmiştir. Puanlama 0 ile 53 arasında olup, alınan puan arttıkça depresyon şiddeti artmaktadır. 7'nin altındaki puanlar depresyon olmadığını, 8-15 arası puanlama depresyonun hafif şiddette olduğunu, 16-28 arası puanlama orta şiddette depresyonu, 29 ve üzeri puanlama ise şiddetli depresyonu işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

- **Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)**

Bu ölçek, 11 maddeden oluşmakta ve her biri 5 aşamalı belirti şiddeti ölçmektedir. Ölçekteki maddeler, bipolar bozukluğun manik dönemindeki tanımlanmış çekirdek belirtilerini (hafiften ağıra doğru derecelendirecek biçimde) kapsamaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karadağ, Oral, Aran Yalçın ve Erten (2001) tarafından yapılmıştır.

- **Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (KİDÖ)**

Özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevsellik, mali konular, kişiler arası ilişkiler ve boş zaman etkinlikleri olmak üzere 6 alt ölçekten oluşan ve kişilerin işlevselliğini değerlendiren ölçek Rosa ve arkadaşları (2007) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve Uykur (2012) tarafından yapılmıştır. 24 sorudan oluşmaktadır, her bir sorunun puanlaması 0-3 arasında yapılmaktadır. Alınan puanlardaki artış işlevsellikte bozulmayı göstermektedir.

- **Klinik Global Değerlendirme Ölçeği (CGI)**

Klinik Global İzlenim Ölçeği Guy (1976) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek amacıyla yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur.

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu katılımcılarından 10-12 saatlik gece açlığının ardından, sabah saatlerinde, oturur pozisyonda, venöz kan örnekleri alınmıştır. Serum eldesi için pıhtılaşmayı sağlayan jel separatörlü kuru tüpler (BD Vacutainer, SST II Advance, Avusturya) kullanılmıştır. Kan örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dk santrifüj (Beckman Coulter Allegra X30, ABD) edilerek serumları ayrıştırılmıştır. Alikotlanan serumlar, -80 °C'de derin dondurucuda (Nüve DF 290, Türkiye) saklandı.

Analizlerin yapılacağı günün bir önceki gününden itibaren dondurulmuş örnekler sırasıyla -20 °C, +4°C ve oda sıcaklığında alınarak aşamalı olarak çözdürüldü. Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarları'nda NF-L, NF-M ve NF-H' ye ait serum değerleri, çift antikor sandviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile Human NEFL (Neurofilament, Light Polypeptide- BT Lab marka, Detection range: 0.1-40ng/ml, sensitivity: 0.049ng/ml), Human NEFH (Neurofilament, Heavy Polypeptide, BT Lab marka, Detection range: 0.5-150ng/ml, Sensitivity: 0.27ng/ml) ve NEF3 (Neurofilament, Medium Polypeptide, Sunred marka, assey range: 15 ng/L-3000 ng/L sensitivity: 10.635 g/L) ELISA Kit metoduyla ve ticari kitlerde yer alan direktiflere göre serum numunesinde ölçüldü.

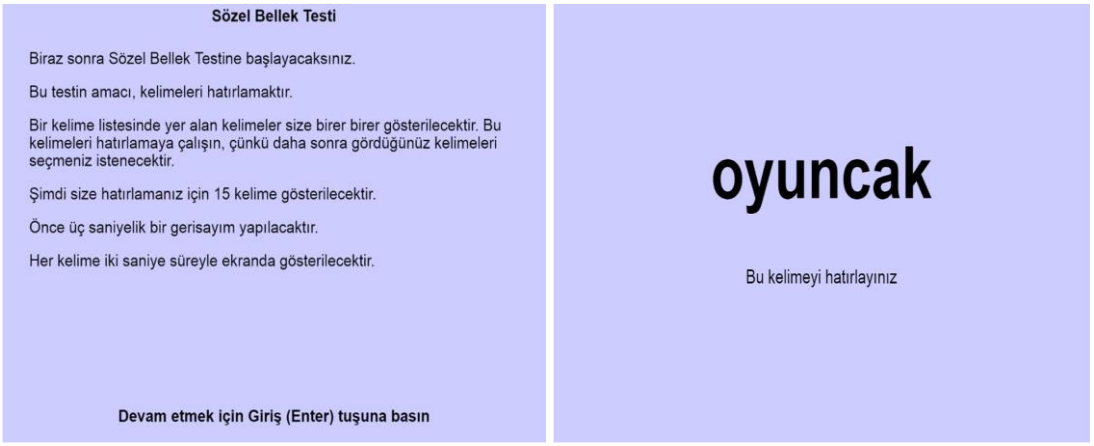
Tablo 1. Çalışmada kullanılan cihaz ve Malzemeler

Cihaz/Malzeme adı	Firma	Menşei
Santrifüj	Beckman coulter	ABD
Derin dondurucu	Nüve DF 290	Türkiye
Buzdolabı	Arçelik 5231 NFY	Türkiye
Ayarlanabilir hacimli otomatik pipet (100-1000 µl)	Axygen	ABD
Ayarlanabilir hacimli otomatik pipet (20-200 µl)	Axygen	ABD
Tek kullanımlık pipet ucu (1000 µl)	ISOLAB	Almanya
Kilitli kapaklı mikro santrifüj tüpü(1,5 ml)	ISOLAB	Almanya

3.4.1. CNSVS Bilişsel Performans – Dikkat Testleri

3.4.1.1. Sözel Bellek Testi (SBT)

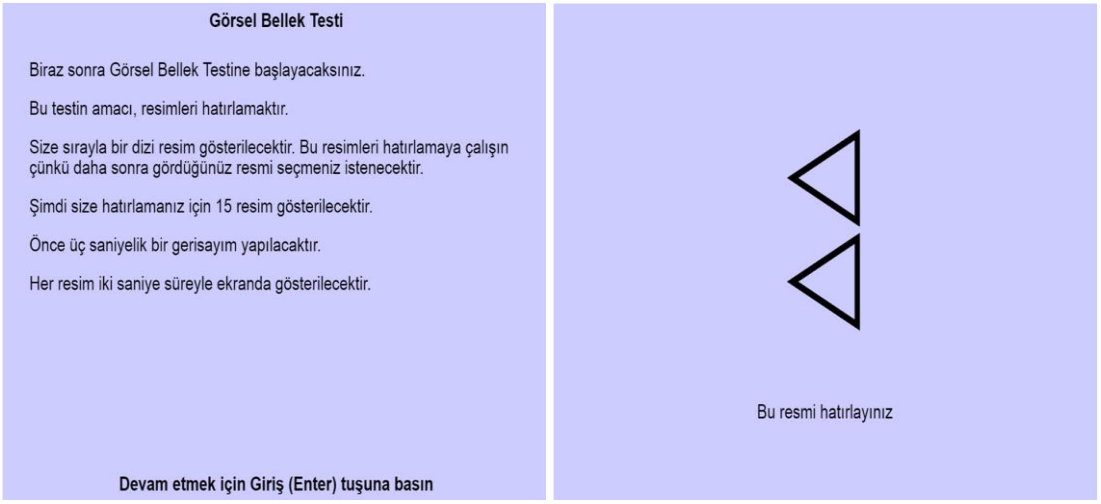
SBT, kelime öğrenme, akılda tutma, tanıma ve geri çağırma konularında veri sağlar. Deneğe ilk kısımda 2'şer saniye aralıklarla 15 hedef kelime gösterilir ve denekten bu kelimeleri hatırlaması istenir. Sonrasında, bu 15 hedef kelime, farklı 15 yeni kelime ile rastgele karıştırılarak 30 kelimelik bir liste oluşturulur. Bu kelimeler yine 2'şer saniye aralıkla deneğe sunulur. Denekten hatırlaması istenen kelimeleri gördüğünde klavyedeki boşluk tuşuna basması (doğru isabet), diğer kelimeleri gördüğünde herhangi bir tuşa basmaması (doğru geçiş) istenir. Bu testin sonunda ilk tanıma puanı elde edilir. Ardından denekler diğer testlere devam ederler. Diğer testler tamamlandıktan sonra SBT tekrarlanır. Deneklere hatırlaması istenen 15 kelimenin bulunduğu 30 kelimelik karışık liste tekrar sunulur ve hatırlaması istenen kelimeleri gördüğünde boşluk tuşuna basması (doğru isabet), diğer kelimelerdeyse herhangi bir tuşa basmaması (doğru geçiş) istenir. Bu testin sonundaysa gecikmeli tanıma puanı oluşturulur.



Şekil 3. Sözel bellek testi

3.4.1.2. Görsel Bellek Testi (GBT)

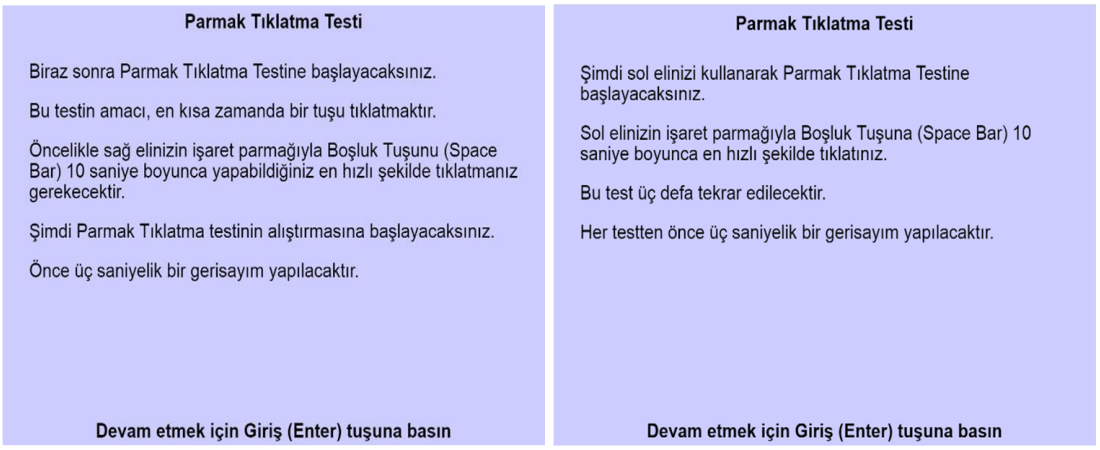
CNSVS'de GBT, uyaran olarak sözcükler yerine şekiller kullanılması dışında SBT'nin aynısıdır. Sözel bellek testinde kelimeler kullanılırken; görsel bellek testinde şekiller kullanılır. Deneğe ilk bölümde 2'şer saniye aralıklarla 15 hedef şekil gösterilir ve bu şekilleri hatırlaması istenir. Sonrasında, bu 15 hedef şekil, farklı 15 yeni şekil ile rastgele karıştırılarak 30 şekil içeren bir liste oluşturulur. Bu şekiller yine 2'şer saniye aralıkla deneğe sunulur. Denekten hatırlaması istenen şekilleri gördüğünde klavyedeki boşluk tuşuna basması (doğru isabet), diğer şekilleri gördüğünde herhangi bir tuşa basmaması (doğru geçiş) istenir. Bu testin sonunda ilk tanıma puanı elde edilir. Ardından denekler diğer testlere devam ederler. Diğer testler tamamlandıktan sonra GBT tekrarlanır. Deneklere hatırlaması istenen 15 şeklin bulunduğu 30 şekilden oluşan karışık liste tekrar sunulur ve hatırlaması istenen şekilleri gördüğünde boşluk tuşuna basması (doğru isabet), diğer kelimelerdeyse herhangi bir tuşa basmaması (doğru geçiş) istenir. Bu testin sonundaysa gecikmeli tanıma puanı oluşturulur.



Şekil 4. Görsel bellek testi

3.4.1.3. Parmak Vurma Testi (PVT)

İlk aşamada denekten, sağ işaret parmağıyla boşluk tuşuna 10 saniye içinde basabildiği kadar basması istenir. İkinci aşamada ise sol işaret parmağı kullanılarak test tekrarlanır. Test iki parmak için de üçer kez tekrarlanır. Sağ ve sol işaret parmaklarının tuşa basma sayılarının ortalamasıyla puan oluşturulur.

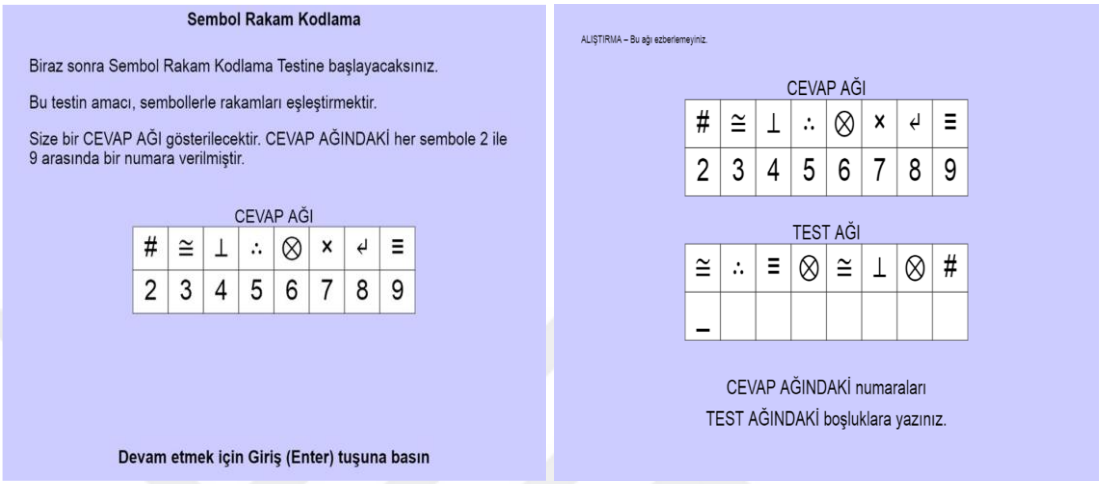


Şekil 5. Parmak vurma testi

3.4.1.4. Sembol Rakam Kodlama Testi (SRKT)

Bu testte deneğin sembollerle rakamları ilişkilendirmesi istenmektedir. Üst bölümdeki kutularda semboller (X, ⊥, # vb) bulunur. Alt kısımdaki kutularda ise rakamlar (2'den 9'a) yer almaktadır. Test sırasında üstteki kutularda semboller

bulunurken, alttaki kutularda rakamlar boş bırakılmaktadır. Deneğin üstteki sembollerin karşılığı olan rakamları klavyeden tuşlayarak alttaki kutulara yerleştirmesi istenir. Amaç, test süresi boyunca mümkün olduğu kadar çok 'doğru' sembol-rakam eşleşmesi yapmaktır.



Şekil 6. Sembol rakam kodlama testi

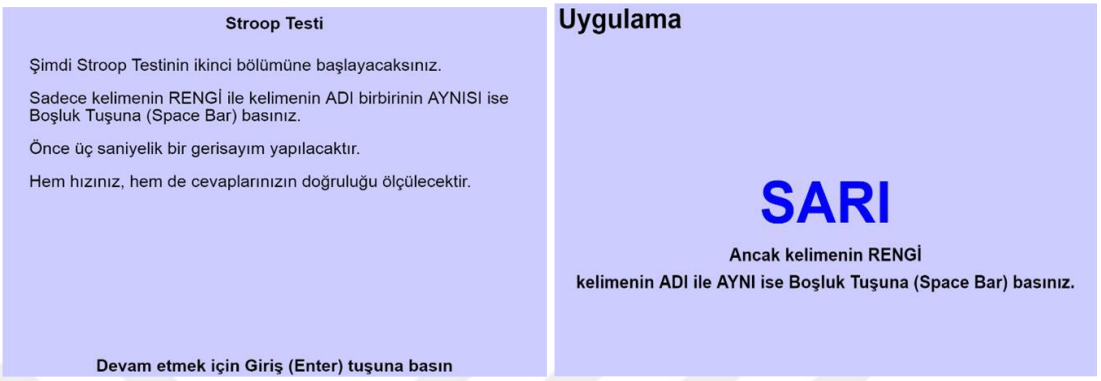
3.4.1.5. Stroop Testi

CNSVS'de Stroop testi 4 renk ve renk kelimesini (mavi, sarı, yeşil, kırmızı) kullanmaktadır. Test 3 aşamadan oluşur. İlk aşamada renk kelimeleri (mavi, sarı, yeşil, kırmızı) ekranda rastgele zaman aralıklarında belirir ve denekten her kelimeyi gördüğünde tuşa basması istenir.



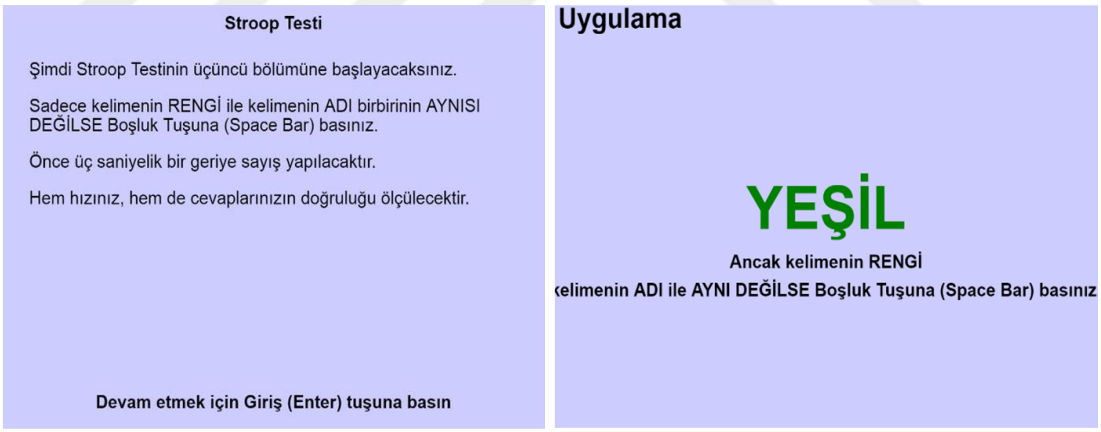
Şekil 7. Stroop testinin birinci bölümü

İkinci bölümde renk kelimeleri (mavi, sarı, yeşil, kırmızı), renkli şekilde, rastgele aralıklarla ekranda görünür. Denekten kelime ve renk uyumluysa tuşa basması istenir.



Şekil 8. Stroop testi ikinci bölümü

Son aşamada renk ve renk kelimeleri yine renkli olarak, farklı zaman aralıklarında ekranda belirir. Bu defa kelime ve renk uyumsuz olduğunda tuşa basması istenir.

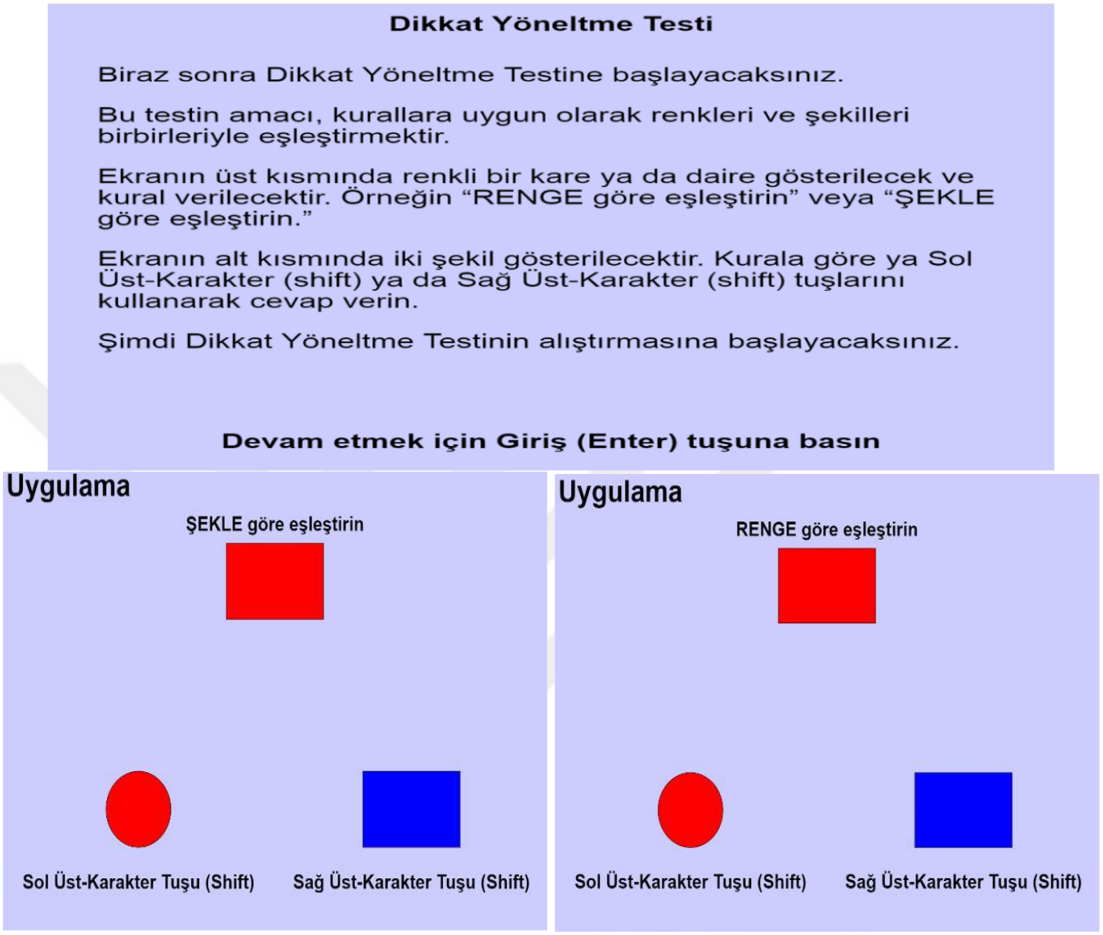


Şekil 9. Stroop testi üçüncü bölümü

3.4.1.6. Dikkat Yöneltme Testi (DYT)

Dikkat Yöneltme Testi (DYT), deneğin dikkatini bir görevden diğerine kaydırma yeteneğini ölçmektedir. CNSVS'deki DYT, deneklerden nesneleri -talimata göre- renk veya şekil olarak eşleştirmesini ister. Ekranın üst bölümünde bir şekil ve bir talimat -renge göre eşleştir veya şekle göre eşleştir- yer alır. Denekten bu

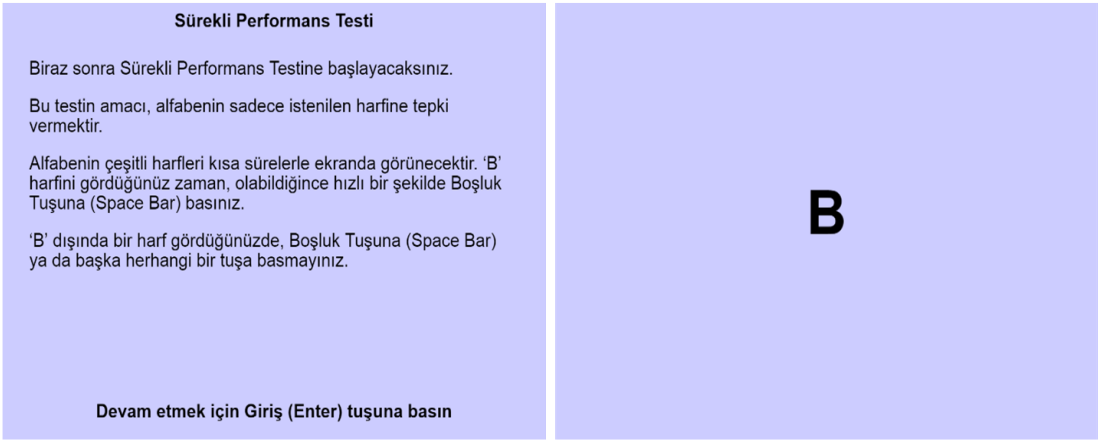
talimat doğrultusunda hareket ederek üstteki şekli, alttaki şekillerden doğru olanla eşleştirmesi istenir. Amaç, test süresi boyunca mümkün olduğunca çok sayıda ve doğru eşleştirmeler yapmaktır.



Şekil 10. Dikkat yöneltme testi

3.4.1.7. Sürekli Performans Testi (SPT)

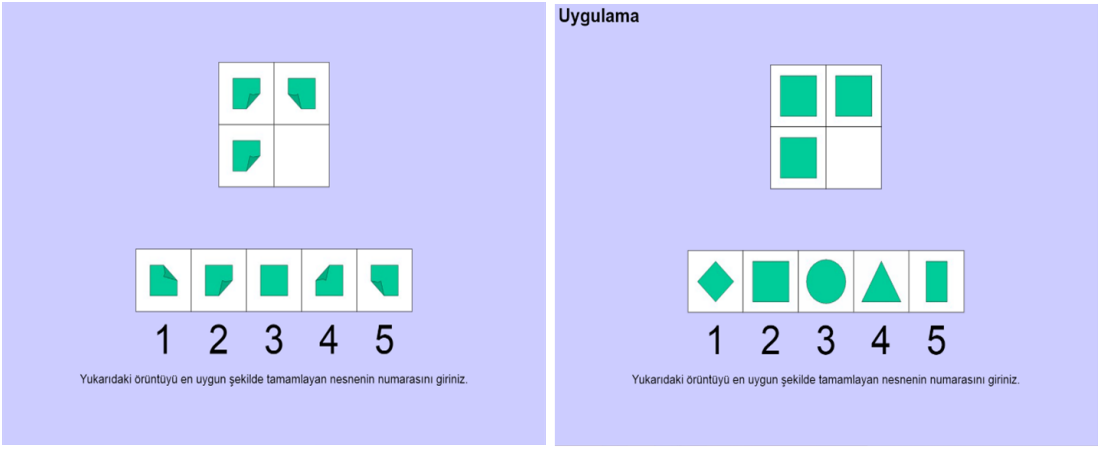
SPT, dikkatin zaman içerisinde değişiminin ve korunmasının (sürekli dikkat) ölçümüdür. CNSVS'deki SPT'de 5 dakika boyunca ekranda farklı farklı harfler görünmektedir. Hedef uyaran B harfidir ve denekten B harfini gördüğünde tuşa basması, diğer harfleri gördüğünde tuşa basmaması istenir. Test esnasında doğru yanıtlar, yanlış yanıtlar (diğer harflerde basması) ve ihmal hataları (B harfi gördüğünde basmaması) puanlanır.



Şekil 11. Sürekli Performans Testi

3.4.1.8. Sözsüz Akıl Yürütme Testi (SAYT)

Sözel olmayan akıl yürütme, görsel materyalleri algılama, bu materyaller arasında ilişki kurabilme ve sonuca ulaşma sürecidir. CNSVS'de SAYT'de ekranda belirli bir örüntüye göre sıralanmış görsel şekiller bulunmaktadır. Deneğin bu örüntüyü bulması ve devamında gelecek olan şekli alttaki seçenekler arasından seçmesi istenir. Örüntüler giderek zorlaşır. Deneğin verdiği doğru cevaplar, hatalı cevaplar, pas geçilen sorular ve doğru cevap verme süresi puanlanır.

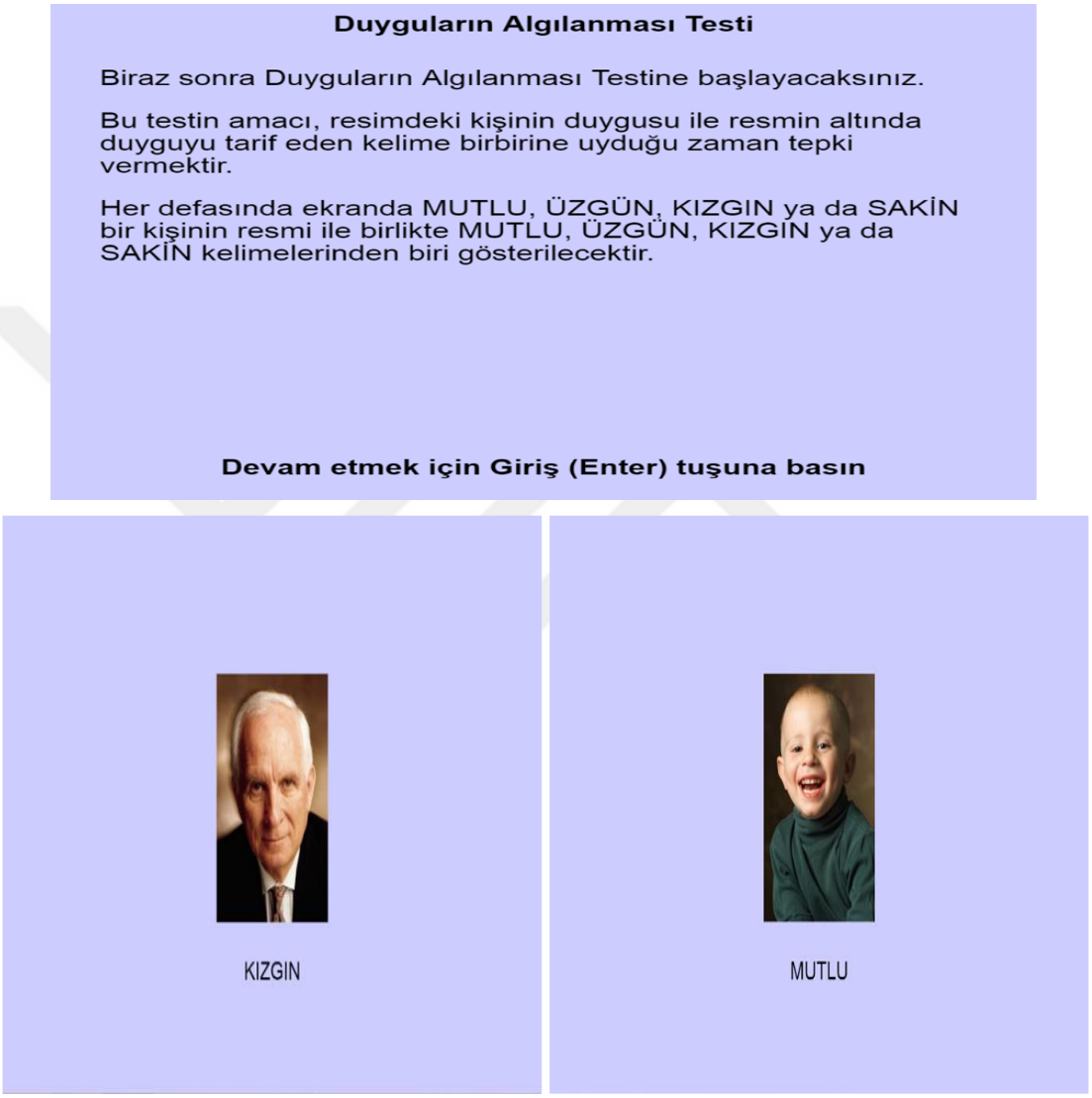


Şekil 12. Sözsüz akıl yürütme testi

3.4.1.9. Duyguların Algılanması Testi (DAT)

Duygu tanıma, sözel olmayan iletişimin önemli bir parçasıdır. Sosyal durumlara ve ortamlara uyum sağlayabilmek için gerekli bir beceridir. CNSVS'de

DAT, 4 temel duyguyu (mutlu, üzgün, kızgın, sakin) içermektedir. Test sırasında ekrana bu 4 duyguyu barındıran yüz fotoğrafları gelmektedir. Denekten kişinin duygusu ile altta yazan duygu uyumlu olduğunda tuşa basması istenir. Doğru yanıtlar puanlanır.



Şekil 13. Duyguların algilanmasi testi

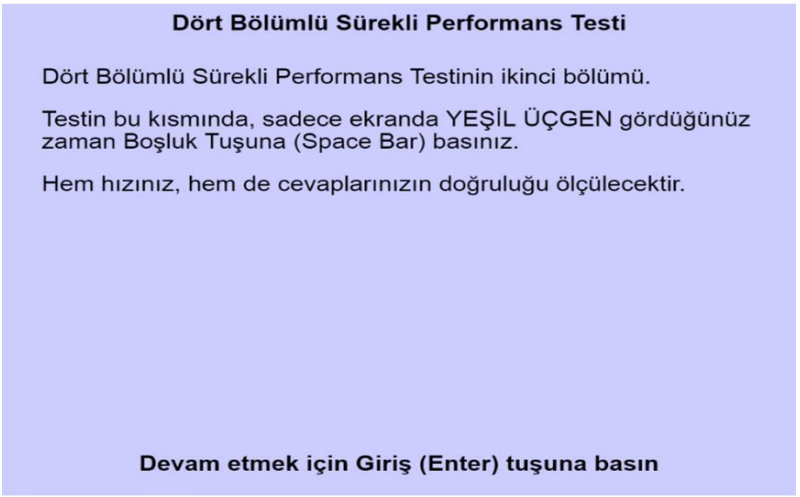
3.4.1.10. Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi (4BSPT)

İlk aşamada ekrana sırayla, farklı şekil ve renklerde şekiller sunulur. Denekten ekranda herhangi bir şekil gördüğünde tuşa basması istenir.



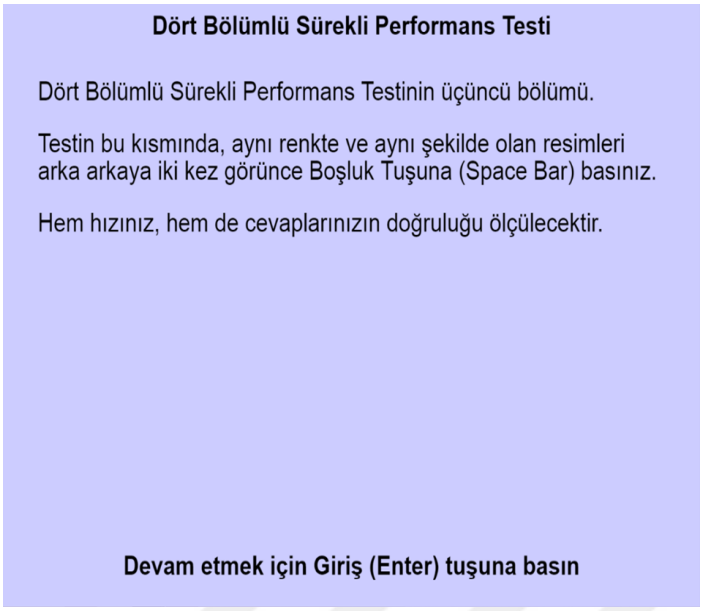
Şekil 14. Dört bölümlü sürekli performans testi birinci bölümü

İkinci aşamada ilk olarak deneğe hedef uyaran (sarı bir kare, kırmızı bir yıldız vs.) sunulur. Denekten ekranda hedef uyaranı görünce tuşa basması, diğer şekilleri gördüğünde tuşa basmaması istenir.



Şekil 15. Dört bölümlü sürekli performans testi ikinci bölümü

Üçüncü aşamada denekten aynı renk ve şekildeki nesneler arka arkaya geldiğinde (yani gelen şekil bir öncekiyle aynıysa) tuşa basması istenir.



Şekil 16. Dört bölümlü sürekli performans testi üçüncü bölümü

Dördüncü aşama '2 geri' SPT'dir. Denekten iki önceki şekli aklında tutması ve hatırlaması istenir. Ekrana gelen şekil, 2 önceki şekil ile aynıysa (örn: kırmızı üçgen – mavi kare – kırmızı üçgen; yeşil kare – sari yıldız – yeşil kare vs.) boşluk tuşuna basması istenir.



Şekil 17. Dört bölümlü sürekli performans testi dördüncü bölümü

Nörobilişsel Alan Puanlarının Hesaplanması:

Tekli Test Puan Alanı Çoklu Test Puan Alanı

Klinik Alanlar	Alan Puan Hesaplamaları: 1600+ Norms, 8'den 90'a Yaş Aralığı
Nörobilişsellik Endeksi -NCI	Beş alan puanının ortalaması: Kompozit Bellek, Psikomotor Hızı, Reaksiyon Süresi, Karmaşık Dikkat ve Bilişsel Esneklik; bir küresel nörobilişsellik puan türünü temsil eder.
Kompozit Bellek	SBT Doğru Zamanda Tuşa Basılanlar Anlık + SBT Doğru Şekilde Pas Geçilenler + SBT Doğru Zamanda Tuşa Basılanlar Gecikme + SBT Doğru Şekilde Pas Geçilenler Gecikme +GBT Doğru Zamanda Tuşa Basılanlar Anlık + GBT Doğru Şekilde Pas Geçilenler Anlık +GBT Doğru Zamanda Tuşa Basılanlar Gecikme + GBT Doğru Şekilde Pas Geçilenler Gecikme
Sözel Bellek	SBT Doğru Zamanda Tuşa Basılanlar Anlık + SBT Doğru Şekilde Pas Geçilenler Anlık + SBT Doğru Zamanda Tuşa Basılanlar Gecikme + SBT Doğru Şekilde Pas Geçilenler Gecikme
Görsel Bellek	GBT Doğru Zamanda Tuşa Basılanlar Anlık + GBT Doğru Şekilde Pas Geçilenler Anlık + GBT Doğru Zamanda Tuşa Basılanlar Gecikme + GBT Doğru Şekilde Pas Geçilenler Gecikme
Psikomotor Hızı	PTT Sağ Elle Tıklatma Ortalaması +PTT Sol Elle Tıklama Ortalaması+ SDC Doğru Yanıtlar
Tepki Süresi	(ST Karmaşık Tepki Süresi Doğru + Stroop Tepki Süresi Doğru) / 2
Karmaşık Dikkat	Stroop Dahil Etme Hataları + DYT Hataları + SPT Dahil Etme Hataları + SPT Atlama Hataları
Bilişsel Esneklik	DYT Doğru Yanıtlar - DYT Hatalar - Stroop Dahil Etme Hataları
İşlem Hızı	SRK Doğru Yanıtlar- SRK Hatalar
Yürütücü İşlev	DYT Doğru Yanıtlar - DYT Hatalar
Basit Dikkat	Sürekli Performans (SPT) Doğru Yanıtlar eksi SPT Dahil Etme Hataları
Motor Hızı	Parmak Tıklatma Testi Sağ Elle Tıklatma Ortalaması + Parmak Tıklatma Testi Sol Elle Tıklatma Ortalaması
Klinik Alanlar	**Alan Puan Hesaplamaları: 700+ Norms, 8'den 90'a Yaş Aralığı**
Çalışma Belleği	(4BSPT 4. Bölüm Doğru Yanıtlar) - (4BSPT 4. Bölüm Yanlış Yanıtlar)
Sürekli Dikkat	(4BSPT 2. Bölüm Doğru Yanıtlar + 4BSPT 4. Bölüm Doğru Yanıtlar + 4BSPT 4. Bölüm Doğru Yanıtlar) - (4BSPT 2. Bölüm Yanlış Yanıtlar + 4BSPT 4. Bölüm Yanlış Yanıtlar + 4BSPT 4. Bölüm Yanlış Yanıtlar)
Sosyal Keskinlik	DAT Doğru Yanıtlar - DAT Dahil Etme Hataları
Sözsüz Akıl Yürütme	SAYT Doğru Yanıtlar - SAYT Dahil Etme Hataları

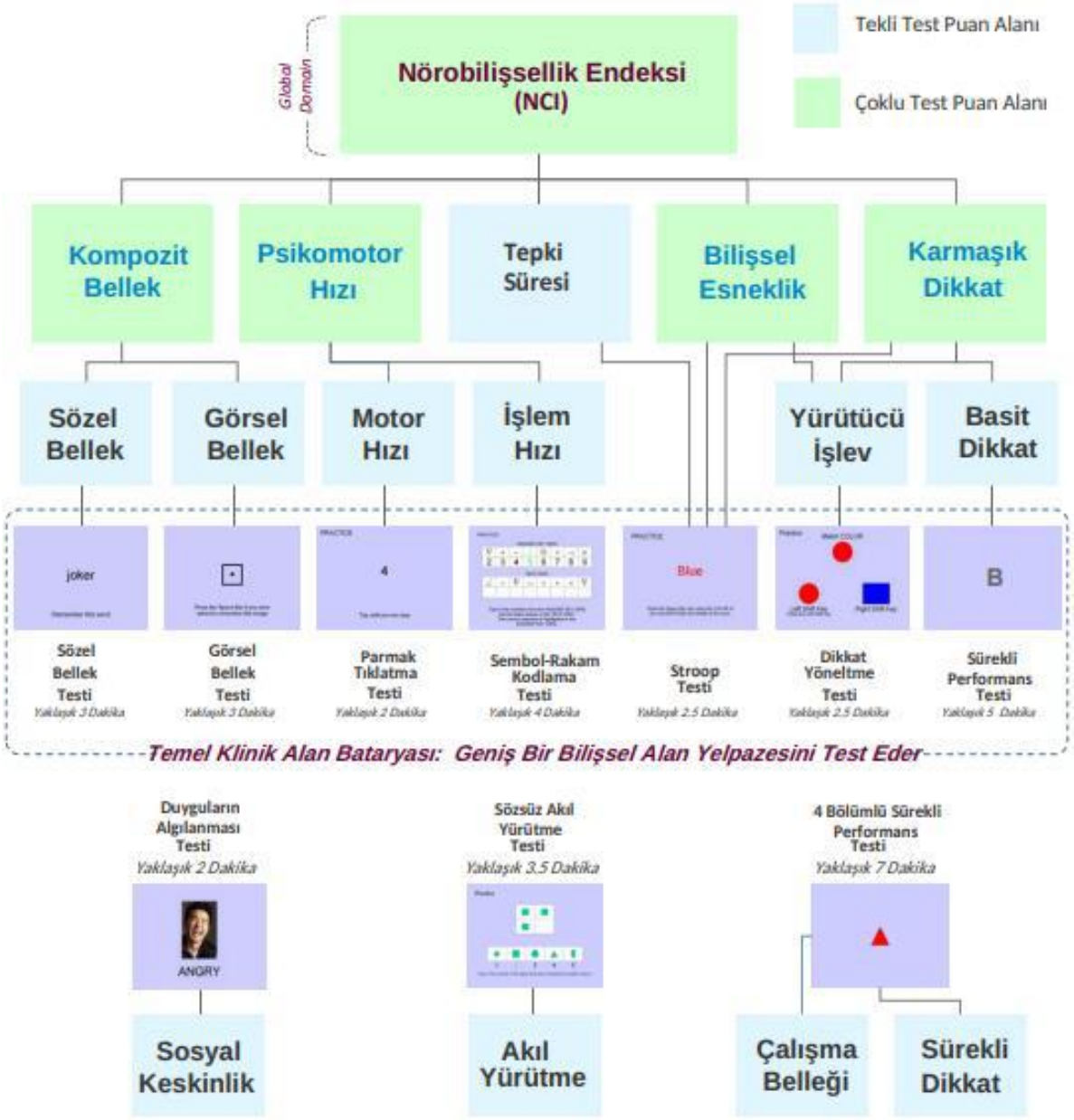
Kısaltmaların Açıklamaları:

SBT - Sözel Bellek Testi; GBT - Görsel Bellek Testi; SRK - Sembol Rakam Kodlama Testi; DYT - Dikkat Yöneltme Testi; PTT - Parmak Tıklatma Testi; ST - Stroop Testi; SPT - Sürekli Sürekli Performans Testi; 4BSPT - Dört Bölümlü SPT; DAT - Duyguların Algılanması Testi; SAYT - Sözsüz Akıl Yürütme Testi.

Şekil 18. Nörobilişsel alan puanlarının hesaplanması

Nörobilişsel Testler ve Alan Puanlama Süreci

CNS Vital Signs alanı puanları, bir test (mavi kutu) veya birden çok (yeşil kutu) testten elde edilen birincil ham puanların toplanmasıyla elde edilir. Etki Alanı Puanları, Temel Alan(ham) Puanları, Standart Puanlar ve Yüzdelik Sıralamaları olarak sunulur. Temel Alan Puanları, bireysel alt testlerin veri değerleri kullanılarak ham puan hesaplamalarından hesaplanır ve yalnızca doğru yanıtların, yanlış yanıtların, komisyon yanıtlarının, ihmal yanıtlarının ve reaksiyon sürelerinin sayısıdır. Aşağıdaki yedi testin Temel Klinik Alan Bataryası, on bir Nörobilişsel Alanı ve Nörobilişsel İndeksi puanlamaktadır. On testin tümü, klinik test test veya araştırma ihtiyaçlarını karşılamak için özel olarak yapılandırılabilir.



Şekil 19. Nörobilişsel testler ve alan puanlama süreci

4. BULGULAR

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran veya Psikiyatri servisinde yatmakta olan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre BB tanısı konulan ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan 105 BB hastası (35 kişi manik epizotta, 35 kişi depresif epizotta, 35 kişi ise remisyonda olan hastalardan rastgele seçildi) ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş 35 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplamda 140 kişi alındı. Örneklemin sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de özetlendi.

Katılımcıların % 54,3 ü erkek, % 45,7 si kadındı. Her grupta 19 erkek, 16 kadın katılımcı mevcuttu. Mani, depresyon, remisyon ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların cinsiyete göre dağılımının değerlendirilmesi

Cinsiyet	Mani	Depresyon	Remisyon	Kontrol	Toplam	p
Erkek n(%)	19 (%54.3)	19 (%54.3)	19 (%54.3)	19 (%54.3)	76 (%54.3)	1.000
Kadın n(%)	16 (%45.7)	16 (%45.7)	16 (%45.7)	16 (%45.7)	64 (%45.7)	
Toplam	35 (%100)	35 (%100)	35 (%100)	35 (%100)	140 (%100)	

Ki kare testi

Tablo 3. Grupların sosyodemografik özellikleri

	Grup	Ortalama	Ortanca	SD	Minimum	Maximum	p
Yaş	Mani	29.686	28.00	7.182	19.00	48.00	0.833
	Depresyon	30.743	30.00	7.273	19.00	50.00	
	Remisyon	30.714	29.00	6.884	21.00	48.00	
	Kontrol	30.229	28.00	7.289	19.00	48.00	
Çocuk sayısı	Mani	0.514	0.00	0.887	0.00	3.00	0.754
	Depresyon	0.771	0.00	1.395	0.00	5.00	
	Remisyon	0.886	0.00	1.367	0.00	5.00	
	Kontrol	0.629	0.00	1.114	0.00	4.00	

Tablo 3. (Devamı)

Kardeş sayısı	Mani	4.800	4.00	2.349	2.00	13.00	0.002
	Depresyon	5.429	5.00	2.883	2.00	12.00	
	Remisyon	4.800	4.00	1.952	2.00	10.00	
	Kontrol	3.429	3.00	1.461	2.00	7.00	
Eğitim yılı	Mani	11.743	12.00	3.657	5.00	17.00	0.764
	Depresyon	11.743	12.00	3.681	5.00	17.00	
	Remisyon	12.086	12.00	3.665	5.00	18.00	
	Kontrol	12.514	12.00	3.737	5.00	18.00	
Çalıştığı süre	Mani	3.514	2.00	4.341	0.00	15.00	0.877
	Depresyon	3.986	2.00	5.187	0.00	18.00	
	Remisyon	3.386	1.00	4.394	0.00	15.00	
	Kontrol	4.543	3.00	5.878	0.00	20.00	

Kruskal Wallis Testi

Mani grubunun %5,7 si(n=2), depresyon grubunun %14,3 ü(n=5), remisyon grubunun % 11,4 ü(n=4), kontrol grubunun ise %11,4 ü(n=5) yalnız yaşamaktadır. Ailesi ile yaşama oranları ise mani grubunda %91,4(n=32), depresyon grubunda %77,1(n=27), remisyon grubunda %85,7(n=30), kontrol grubunda ise %74,3(n=26) olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların kimle yaşadığının incelenmesi

Kimle yaşamakta	**Mani**	**Depresyon**	**Remisyon**	**Kontrol**	**Toplam**	**p**
Yalnız n(%)	2(%5,7)	5(%14,3)	4(%11,4)	4(%14,3)	16(%11,4)	0.567
Ailesiyle n(%)	32(%91,4)	27(%77,1)	30(85,7)	26(%74.3)	115(%82,1)	
Arkadaşlarıyla n(%)	1(%2,9)	2(%5,7)	1(%2,9)	4(%11,4)	8(%57)	
Diğer n(%)	0(% 0)	1(%2,9)	0(% 0)	0(% 0)	1(%0,7)	
Total n(%)	35(%100)	35(%100)	35(%100)	35(%100)	140(%100)	

Ki kare testi

Grupların işsizlik oranlarına bakıldığında mani grubunda % 37,1(n=13), depresyon grubunda % 45,7(n=16), remisyon grubunda % 22,9(n=8), kontrol grubunda ise % 2,9(n=1) olarak değerlendirilmiştir ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir($p<0,01$). Tablo 5'te grupların çalışma durumları belirtilmiştir.

Tablo 5. Grupların çalışma durumlarının incelenmesi

İş Durumu	Mani (n %)	Depresyon (n %)	Remisyon (n %)	Kontrol (n %)	Toplam (n %)	p
Çalışıyor	8	12	17	22	59	
	%22.9	%34.3	%48.6	%62.9	%42.1	
İşsiz	13	16	8	1	38	
	%37.1	**%45.7**	**%22.9**	**%2.9**	%27.1	
Öğrenci	6	2	3	10	21	< .001
	%17.1	%5.7	%8.6	%28.6	%15.0	
Ev hanımı	8	5	7	2	22	
	%22.9	%14.3	%20.0	%5.7	%15.7	
Toplam	35	35	35	35	140	
	%100	%100	%100	%100	%100	

Fisher's exact test

Mani grubunun %68,6'sının (n=24), depresyon grubunun %68,6'sının (n=24),remisyon grubunun %45,7'sinin (n=16), kontrol grubunun ise %37,1'inin (n=13) düşük gelir düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların gelir düzeyinin değerlendirilmesi

Gelir Durumu	Mani (n %)	Depresyon (n %)	Remisyon (n %)	Kontrol (n %)	Toplam (n %)	p
Düşük	24 (%68.6)	24 (%68.6)	16 (%45.7)	13 (%37.1)	77 (%55.0)	
Orta	8 (%22.9)	5 (%14.3)	10 (%28.6)	11 (%31.4)	34 (%24.3)	
Yüksek	3 (%8.6)	6 (%17.1)	9 (%25.7)	11 (%31.4)	29 (%20.7)	0.052
Toplam	35 (%100)	35 (%100)	35(%100)	35(%100)	140 (%100)	

Ki kare testi

Ortalama başlangıç yaşı; mani grubunda 21,6±4,9, depresyon grubunda 20,4±6,5, remisyon grubunda 20±5,6; teşhis yaşı ise mani grubunda 21,9±6,7, depresyon grubunda 25,8±7,1, remisyon grubunda ise 22,06±5,9 olarak tespit edilmiştir. İlk başvuru yaşı mani grubunda 21,5± 5,4, depresyon grubunda 21,9±6,3, remisyon grubunda ise 20,8±5,6 olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların epizot sayısı ve türlerinin değerlendirilmesi

	Grup	Ortalama	Ortanca	SD	Minimum	Maximum	P
Başlangıç yaşı	Mani	21.600	20.00	4.906	15.00	33.00	
	Depresyon	20.400	18.00	6.554	14.00	41.00	0.163
	Remisyon	20.000	18.00	5.615	11.00	40.00	
Teşhis yaşı	Mani	23.914	22.00	6.714	15.00	48.00	
	Depresyon	25.829	23.00	7.131	16.00	41.00	0.105
	Remisyon	22.057	21.00	5.980	11.00	40.00	
İlk başvuru yaşı	Mani	21.571	20.00	5.414	11.00	34.00	
	Depresyon	21.943	21.00	6.361	14.00	41.00	0.934
	Remisyon	20.886	20.00	5.676	11.00	40.00	
Yatış sayısı	Mani	2.629	2.00	1.848	1.00	10.00	
	Depresyon	3.143	2.00	3.599	0.00	15.00	0.602
	Remisyon	2.371	2.00	2.116	0.00	7.00	
Remisyon süresi	Remisyon	17.886	12.00	20.666	2.00	84.00	
	Mani	1.229	1.00	1.114	0.00	4.00	
Depresyon sayısı	Depresyon	4.314	4.00	2.494	1.00	10.00	
	Remisyon	2.143	1.00	2.102	0.00	10.00	
Depresyon yaşı	Mani	21.923	20.00	5.145	16.00	33.00	
	Depresyon	20.657	19.00	6.571	14.00	41.00	
	Remisyon	20.967	20.00	5.945	14.00	46.00	
Mani sayısı	Mani	2.743	2.00	1.990	1.00	10.00	
	Depresyon	2.457	1.00	2.227	1.00	11.00	
	Remisyon	2.600	2.00	1.594	1.00	7.00	
İlk mani Yaşı	Mani	24.057	22.00	6.686	16.00	48.00	
	Depresyon	25.829	25.00	7.106	16.00	41.00	
	Remisyon	22.029	21.00	5.366	14.00	40.00	
Hipomani sayısı	Mani	0.571	0.00	0.979	0.00	4.00	
	Depresyon	1.371	0.00	1.664	0.00	5.00	
	Remisyon	1.118	1.00	1.343	0.00	5.00	
İlk hipomani yaşı	Mani	20.000	20.00	2.828	15.00	23.00	
	Depresyon	20.053	22.00	9.168	0.00	37.00	
	Remisyon	20.350	21.00	6.115	0.00	27.00	
Karma sayısı	Mani	0.257	0.00	0.561	0.00	2.00	
	Depresyon	0.314	0.00	0.718	0.00	2.00	
	Remisyon	0.265	0.00	0.567	0.00	2.00	
İlk karma yaşı	Mani	25.714	24.00	3.352	23.00	31.00	
	Depresyon	27.000	26.00	6.033	22.00	38.00	
	Remisyon	16.667	15.00	13.397	0.00	40.00	
Toplam epizod sayısı	Mani	4.800	5.00	2.298	2.00	12.00	
	Depresyon	8.457	8.00	3.958	2.00	19.00	
	Remisyon	6.029	5.00	3.527	2.00	16.00	

Kruskal Wallis Testi

Mani, depresyon ve remisyon grubu hastalar birlikte değerlendirildiğinde; bipolar bozukluğu olan hastalarda ortalama başlangıç yaşı 20,66±5,71, teşhis yaşı 24,00±6,72, ilk başvuru yaşı 21,46±5,7, ortalama yatış sayısı ise 2,71±2,63 olarak hesaplanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalığa dair özelliklerin değerlendirilmesi

	Hasta sayısı	**Ortalama**	**Ortanca**	**SD**	**Minimum**	**Maximum**
Başlangıç yaşı	105	20,6667	20,6667	5,71716	11,00	41,00
Teşhis yaşı	105	24,0096	22,0000	6,72843	11,00	48,00
İlk başvuru yaşı	105	21,4667	20,0000	5,79135	11,00	41,00
Yatış sayısı	105	2,7143	2,0000	2,63013	,00	15,00

Hastaların yüzde %65,7 sinde ilk atak depresyon iken; %28,6 sında mani, %2,9 unda hipomani, %2,9 unda ise karma epizot olarak bulunmuştur. Hastaların % 82,9 unda psikotik belirti varlığı, %6,7 sinde hızlı döngülülük, %20 sinde ise self mutilatif davranış öyküsü olduğu görülmüştür (Tablo 9).

Tablo 9. Hastalığa dair belirtilerin değerlendirilmesi

	(%)
İlk atağın türü	
Depresyon	%65.7
Mani	%28.6
Hipomani	% 2.9
Karma	% 2.9
Psikotik belirti varlığı	
Evet	%82.9
Hayır	%17.1
Hızlı döngülülük	
Var	%6.7
Yok	%93.3
Self mutilasyon	
Evet	% 20.0
Hayır	%80.0

Mani grubunun %17,1'inin (n=6), depresyon grubunun %37,1'inin (n=13), remisyon grubunun % 17,1'inin (n=6) intihar girişiminde bulunduğu; mani, depresyon ve remisyon grubu hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise % 23,8'inin (n=25) intihar girişiminde bulunduğu saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların intihar girişimleri açısından değerlendirilmesi

İntihar Girişimi	Mani(n %)	Depresyon(n %)	Remisyon(n %)	Toplam(n %)	p
Yok	29 %82.9	22 %62.9	29 %82.9	80 %76.2	0.076
Var	6 **%17.1**	13 **%37.1**	6 **%17.1**	25 **%23.8**	
Toplam	35 %100	35 %100	35 %100	105 %100	

Ki kare testi

Mani grubunun %17,1'inin (n=6), depresyon grubunun %17,1'inin (n=6), remisyon grubunun % 14,3'ünün (n=5) ailesinde intihar girişimi öyküsünün bulunduğu; mani, depresyon ve remisyon grubu hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise % 16,2'sinin (n=17) ailesinde intihar girişimi öyküsünün bulunduğu saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların ailelerinde intihar girişimi açısından değerlendirilmesi

Ailede İntihar	Mani (n %)	Depresyon (n %)	Remisyon (n %)	Toplam (n %)	p
Yok	29 %82.9	29 %82.9	30 %85.7	88 %83.8	0.932
Var	6 **%17.1**	6 **%17.1**	5 **%14.3**	17 **%16.2**	
Toplam	35 %100	35 %100	35 %100	105 %100	

Ki kare testi

Mani, depresyon ve remisyon hastaları birlikte değerlendirildiğinde hastaların %40,9'unda birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü yokken; %13,3'ünde Major Depresif Bozukluk, % 37,1'inde BB, %5,7'sinde şizofreni, %0,1'inde Alkol Kullanım Bozukluğu, % 0,1'inde Madde Kullanım Bozukluğu, %0,1'inde ise Obsesif Kompulsif Bozukluk olduğu görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların ailelerindeki psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesi

Ailede psikiyatrik hastalık	Mani		Depresyon		Remisyon		Toplam		p
	n	%	**n**	%	**n**	%	**n**	%	
Yok	17	%48,6	13	%37,1	13	%37,1	43	%40,9	
Major Depresif Bozukluk	5	%14,2	4	%11,4	5	%14,2	14	**%13,3**	
Bipolar Bozukluk	11	%31,4	13	%37,1	15	%42,9	39	**%37,1**	
Şizofreni	1	%2,9	3	%8,6	2	%5,8	6	**%5,7**	0.883
Alkol Kullanım Bozukluğu	1	%2,9	0	%0	0	%0	1	%0,1	
Madde Kullanım Bozukluğu	0	%0	1	%2,9	0	%0	1	%0,1	
Obsesif Kompulsif Bozukluk	0	%0	1	%2,9	0	%0	1	%0,1	
Toplam	35	%100	35	%100	35	%100	105	%100	

Fisher Freeman Halton Testi

Mani grubunun %8,6'sının (n=3), depresyon grubunun % 1,4'ünün (n=4), remisyon grubunun %2,9'unun (n=1) madde kullanım öyküsünün olduğu saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların madde kullanımlarının değerlendirilmesi

Madde kullanımı	Mani (n %)	Depresyon (n %)	Remisyon (n %)	Kontrol (n %)	Toplam (n %)	p
Yok	32 % 91,4	31 %88.6	34 %97.1	35 %100	132 %94.3	
Var	3 **%8.6**	4 **%11.4**	1 **%2.9**	0 **%0,0**	8 % **5.7**	0.178
Toplam	35 %100	35 %100	35 %100	35 %100	140 %100	

Fisher Freeman Halton Testi

Mani grubunun %54,3'ünün (n=19), depresyon grubunun %65,7'sinin (n=23), remisyon grubunun %31,4'ünün (n=11), kontrol grubunun %45,7'sinin (n=16) halihazırda sigara kullanmakta olduğu saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların sigara kullanımının değerlendirilmesi

Sigara kullanımı	Mani (n %)	Depresyon (n %)	Remisyon (n %)	Kontrol (n %)	Total (n %)	p
Yok	16 % 45,7	12 %34,3	24 %68,6	19 %54,3	71 %50,7	0.032
Var	19 **%54,3**	23 **%65,7**	11 **%31,4**	16 **%45,7**	69 %49,3	
Total	35 %100	35 %100	35 %100	35 %100	140 %100	

Ki kare testi

Mani grubunun %25,7'sinin (n=9), depresyon grubunun %25,7'sinin (n=9), remisyon grubunun %0.0 'ının (n=0), kontrol grubunun %8,6'sının (n=3) alkol kullanım öyküsünün olduğu saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların alkol kullanımının değerlendirilmesi

Alkol kullanımı	Mani (n %)	Depresyon (n %)	Remisyon (n %)	Kontrol (n %)	Toplam (n %)	p
Yok	26 % 74,3	26 %74,3	35 %100	32 %91,4	119 %85,0	0.001
Var	9 **%25,7**	9 **%25,7**	0 **%0,0**	3 **%8,6**	21 %15,0	
Toplam	35 %100	35 %100	35 %100	35 %100	140 %100	

Fisher Freeman Halton Testi

Grupların kullandıkları ilaçlar Tablo 16 da özetlenmiştir.

Tablo 16. Grupların kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirilmesi

Kullanılan İlaç	Mani (%)	Depresyon (%)	Remisyon (%)	Toplam (%)	P
Lityum	40,0	48,5	57,1	48,5	0,357
Vaproat	28,6	25,7	22,9	25,7	0.861
Lamotrijin	0,0	28.6	0,0	9,5	< .001
Ketiapin	57,1	57,1	40,0	51,4	0.253
Olanzapin	45,7	8,6	22,9	55,7	0.002
Risperidon	2,9	0,0	0,0	1,0	1.000
Paliperidon	14,3	8,6	5,7	9,5	0.597
Amisülpirid	0,0	8,6	8,6	5,7	0.241
Aripiprazol	28,6	28,6	48,6	35,2	0.129
Klozapin	2,9	2,9	5,7	3,8	1.000
Haloperidol	5,7	0,0	0,0	1,9	0.130
Zuklopentiksol	5,7	2,9	0,0	2,9	0.771
Bupropion	0,0	2,9	2,9	1,9	1.000
Duloksetin	0,0	2,9	0,0	1,0	1.000
Fluoksetin	0,0	8,6	5,7	4,8	0.366
Modafinil	0,0	2,9	0,0	1,0	1.000
Biperiden	14,3	8,6	2,9	8,6	0.289
Benzodiazepin	51,4	14,3	0,0	21,9	< .001

Ki kare testi

Grupların Young Mani ölçeği değerlendirmelerinde; mani grubunun ölçek puanının 22,48±4,41olarak saptandığı ve diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0.001$). Grupların Hamilton Depresyon Ölçeği puanlamalarına bakıldığında depresyon grubunun ortalamasının 15,65±3,46 puan olarak saptandığı ve diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.001$). Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği toplam puanı değerlendirilmesinde mani grubunun 41,57±9,6, depresyon grubunun 30,54±8,2, remisyon grubunun 13,02±8,2 puan ortalaması ile kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0.001$); mani ve depresyon gruplarının ise remisyon grubuna göre, mani grubunun depresyon grubuna göre anlamlı fark gösterdiği ($p<0.001$) tespit edilmiştir. Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği Bilişsel İşlevler alt grup puanı değerlendirilmesinde mani grubunun 8,54±2,4, depresyon grubunun 5,82±2,0, remisyon grubunun 2,48±1,7 puan ortalaması ile kontrol grubuna göre anlamlı

farklılık gösterdiği (p<0.001); mani ve depresyon gruplarının remisyon grubuna göre, mani grubunun ise depresyon grubuna göre anlamlı fark gösterdiği (p<0.001) tespit edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Grupların ölçek değerlendirmeleri

	Grup	**Ortalama**	**Ortanca**	**SD**	**Minimum**	**Maximum**	**P**
Young Mani	Mani	22.4857	23.00	4.415	13.00	30.00	**<0.001**
	Depresyon	2.8286	3.00	1.689	0.00	5.00	
	Remisyon	1.4286	1.00	1.335	0.00	4.00	
	Kontrol	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.00	
HAM-D	Mani	5.0857	5.00	1.755	0.00	7.00	**<0.001**
	Depresyon	15.6571	15.00	3.464	8.00	23.00	
	Remisyon	1.4286	1.00	1.378	0.00	5.00	
	Kontrol	0.0571	0.00	0.338	0.00	2.00	
KİDÖ-toplam	Mani	41.5714	42.00	9.626	25.00	63.00	**<0.001**
	Depresyon	30.5429	32.00	8.287	12.00	46.00	
	Remisyon	13.0286	16.00	6.841	0.00	23.00	
	Kontrol	0.5429	0.00	1.268	0.00	5.00	
KİDÖ-B	Mani	8.5429	8.00	2.417	5.00	13.00	**<0.001**
	Depresyon	5.8286	5.00	2.007	2.00	10.00	
	Remisyon	2.4857	2.00	1.704	0.00	5.00	
	Kontrol	0.3143	0.00	0.718	0.00	2.00	

HAM-D(Hamilton Depresyon Ölçeği), KİDÖ(Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği), KİDÖ-B(Kısa İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği, Bilişsel işlevsellik alt puanı)
Kruskal Wallis Testi

4.1. Grupların Nörofilament Düzeylerinin Karşılaştırılması

Grupların NF-L düzeyleri mani grubunun 7,22±6,46 ng/ml, depresyon grubunun 7,41±4,79 ng/ml, remisyon grubunun 6,86±2,97 ng/ml, kontrol grubunun 4,92±0,56 ng/ml olarak saptanmıştır. Gruplar birbiriyle kıyaslandığında mani grubu ile remisyon grubu arasında ve remisyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (p<0.001). Sonuçlar Tablo 18'de özetlenmiştir.

Grupların NF-M düzeyleri mani grubunun 778,77±529,65 ng/L, depresyon grubunun 1013,63±681,50 ng/L, remisyon grubunun 541,66±202,24 ng/L, kontrol

grubunun 454,85±81,73 ng/L olarak saptanmıştır. Gruplar birbiriyle kıyaslandığında mani grubu ile remisyon grubu arasında, mani grubu ile kontrol grubu arasında, depresyon grubu remisyon grubu arasında ve depresyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (p<0.001). Sonuçlar Tablo 18'de özetlenmiştir.

Grupların NF-H düzeyleri mani grubunun 29,39±20,70 ng/ml, depresyon grubunun 33,10±21,62 ng/ml, remisyon grubunun 21,72±10,65 ng/ml, kontrol grubunun 13,37±2,65 ng/ml olarak saptanmıştır. Gruplar birbiriyle kıyaslandığında mani grubu ile remisyon grubu arasında, mani grubu ile kontrol grubu arasında, depresyon grubu ile remisyon grubu arasında, depresyon grubu ile kontrol grubu arasında ve remisyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (p<0.001). Sonuçlar Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Grupların Nörofilament Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Ortanca	SD	Minimum	Maximum	P	Anlamlı Farklılıklar
NF-L düzeyleri (ng/ml)	Mani	35	7.22	4.91	6.462	2.85	30.70	<0.001	Mani>remisyon Remisyon>kontrol
	Depresyon	35	7.41	5.97	4.793	3.30	20.03		
	Remisyon	35	6.86	5.59	2.975	4.43	20.60		
	Kontrol	35	4.92	4.91	0.563	3.75	6.42		
NF-M düzeyleri	Mani	35	778.77	621.17	529.656	375.66	2885.32	<0.001	Mani>remisyon Mani>kontrol Depresyon>remisyon Depresyon> kontrol
	Depresyon	35	1013.63	829.03	681.507	431.33	2975.82		
	Remisyon	35	541.66	456.46	202.243	344.92	1308.61		
	Kontrol	35	454.85	430.62	81.737	290.07	664.64		
NF-H düzeyleri	Mani	35	29.39	21.49	20.704	17.35	107.86	<0.001	Mani>remisyon Mani>kontrol Depresyon>remisyon Depresyon> kontrol Remisyon>kontrol
	Depresyon	35	33.10	23.13	21.623	15.71	88.87		
	Remisyon	35	21.72	18.80	10.652	13.14	66.84		
	Kontrol	35	13.37	12.72	2.659	8.39	19.61		

Kruskal Wallis Testi

4.2. Grupların CNS Alan Puanlarının Değerlendirilmesi

Grupların Nörobilişsellik Endeksi puanları; mani grubunun 54,43±20,14, depresyon grubunun 59,14±23,24, remisyon grubunun 66,63±19,43 ve kontrol grubunun 88,09±11,57 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve remisyon, mani ve

kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir(p<0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Kompozit Hafıza puanları; mani grubunun 75,34±19,11, depresyon grubunun 72,71±16,99, remisyon grubunun 82,86±13,52 ve kontrol grubunun 94,43±12,21 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve remisyon, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Sözel Bellek puanları; mani grubunun 83,40±20,91, depresyon grubunun 76,23±22,18, remisyon grubunun 90,60±16,32 ve kontrol grubunun 97,09±11,11 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve remisyon, depresyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Görsel Bellek puanları; mani grubunun 80,14±15,40, depresyon grubunun 77,23±16,36, remisyon grubunun 80,49±15,04 ve kontrol grubunun 93,43±13,75 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Psikomotor Hız puanları; mani grubunun 65,74±15,87, depresyon grubunun 65,46±21,13, remisyon grubunun 69,74±20,17 ve kontrol grubunun 87,23±12,63 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Tepki Süresi puanları; mani grubunun 56,80±19,39, depresyon grubunun 59,60±24,85, remisyon grubunun 57,97±23,73 ve kontrol grubunun 81,57±16,66 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Karmaşık Dikkat puanları; mani grubunun 45,83±28,38, depresyon grubunun 60,00±32,48, remisyon grubunun 66,00±30,73 ve kontrol grubunun 96,29±13,75 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmişti r($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Bilişsel Esneklik puanları; mani grubunun 40,11±21,80, depresyon grubunun 50,31±31,69, remisyon grubunun 56,66±25,63 ve kontrol grubunun 85,51±15,72 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların İşlem Hızı puanları; mani grubunun 55,80±11,61, depresyon grubunun 65,03±21,88, remisyon grubunun 66,89±18,67 ve kontrol grubunun 86,51±15,58 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Yürütücü İşlev puanları; mani grubunun 41,63±21,02, depresyon grubunun 51,77±31,11, remisyon grubunun 56,94±25,05 ve kontrol grubunun 86,66±15,31 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Sosyal Keskinlik puanları; mani grubunun 70,23±22,36, depresyon grubunun 88,26±20,93, remisyon grubunun 91,06±16,72 ve kontrol grubunun 99,17±9,20 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve depresyon, mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Akıl Yürütme puanları; mani grubunun 72,63±18,69, depresyon grubunun 80,74±16,84, remisyon grubunun 79,29±18,90 ve kontrol grubunun

86,11±16,26 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir(p=0,040). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Çalışma Belleği puanları; mani grubunun 80,09±16,32, depresyon grubunun 86,29±15,70, remisyon grubunun 90,09±12,26 ve kontrol grubunun 94,80±17,66 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,005). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Sürekli Dikkat puanları; mani grubunun 80,54±15,13, depresyon grubunun 89,69±16,44, remisyon grubunun 93,43±9,68 ve kontrol grubunun 98,63±13,15 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve depresyon, mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Basit Dikkat puanları; mani grubunun 49,46±39,11, depresyon grubunun 34,63±42,15, remisyon grubunun 47,31±45,80 ve kontrol grubunun 84,46±33,36 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmişti r(p<0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Grupların Motor Hız puanları; mani grubunun 81,09±15,33, depresyon grubunun 77,11±20,69, remisyon grubunun 82,89±15,30 ve kontrol grubunun 92,00±10,80 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,001). Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19. Grupların CNS Alan Puanlarının değerlendirilmesi

	Grup	Ortalama	Ortanca	SD	Minimum	Maximum	P	Açıklama
NCI	Mani	54.43	51.00	20.141	28.00	110.00	<0.001	Mani<remisyon Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	59.14	66.00	23.249	11.00	96.00		
	Remisyon	66.63	66.00	19.438	17.00	92.00		
	Kontrol	88.09	90.00	11.577	66.00	106.00		
Kompozit hafıza	Mani	75.34	79.00	19.111	8.00	105.00	<0.001	Mani<kontrol Depresyon<remisyon Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	72.71	75.00	16.998	32.00	113.00		
	Remisyon	82.86	84.00	13.526	46.00	107.00		
	Kontrol	94.43	96.00	12.219	57.00	117.00		
Sözel bellek	Mani	83.40	89.00	20.915	42.00	118.00	<0.001	Mani<kontrol Depresyon<remisyon Depresyon< kontrol
	Depresyon	76.23	79.00	22.185	35.00	115.00		
	Remisyon	90.60	90.00	16.326	61.00	125.00		
	Kontrol	97.09	99.00	11.113	69.00	116.00		
Görsel bellek	Mani	80.14	79.00	15.401	42.00	118.00	<0.001	Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	77.23	72.00	16.365	53.00	113.00		
	Remisyon	80.49	85.00	15.044	26.00	103.00		
	Kontrol	93.43	99.00	13.759	62.00	121.00		
Psikomotor hız	Mani	65.74	67.00	15.875	30.00	98.00	<0.001	Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	65.46	67.00	21.136	7.00	97.00		
	Remisyon	69.74	73.00	20.176	5.00	98.00		
	Kontrol	87.23	89.00	12.633	57.00	114.00		
Tepki süresi	Mani	56.80	60.00	19.396	19.00	110.00	<0.001	Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	59.60	56.00	24.853	8.00	110.00		
	Remisyon	57.97	59.00	23.737	12.00	101.00		
	Kontrol	81.57	88.00	16.667	44.00	102.00		
Karmaşık dikkat	Mani	45.83	47.00	28.386	2.00	110.00	<0.001	Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	60.00	68.00	32.482	3.00	102.00		
	Remisyon	66.00	61.00	30.739	17.00	113.00		
	Kontrol	96.29	101.00	13.751	72.00	117.00		
Bilişsel esneklik	Mani	40.11	37.00	21.804	4.00	89.00	<0.001	Mani<remisyon Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	50.31	46.00	31.696	2.00	103.00		
	Remisyon	56.66	53.00	25.638	2.00	96.00		
	Kontrol	85.51	89.00	15.723	55.00	114.00		
İşlem hızı	Mani	55.80	56.00	11.616	29.00	83.00	<0.001	Mani<remisyon Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	65.03	65.00	21.888	22.00	116.00		
	Remisyon	66.89	68.00	18.670	19.00	99.00		
	Kontrol	86.51	88.00	15.582	58.00	117.00		

Tablo 19. (Devamı)

Yürütücü işlev	Mani	41.63	37.00	21.028	6.00	90.00	<0.001	Mani<remisyon Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	51.77	47.00	31.116	5.00	104.00		
	Remisyon	56.94	53.00	25.054	8.00	96.00		
	Kontrol	86.66	88.00	15.310	53.00	116.00		
Sosyal keskinlik	Mani	70.23	69.00	22.363	17.00	117.00	<0.001	Mani<remisyon Mani<kontrol Mani<depresyon Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	88.26	88.00	20.936	22.00	124.00		
	Remisyon	91.06	92.00	16.726	44.00	117.00		
	Kontrol	99.17	102.00	9.199	81.00	115.00		
Akıl yürütme	Mani	72.63	76.00	18.693	31.00	102.00	0.040	Mani<kontrol
	Depresyon	80.74	76.00	16.848	54.00	121.00		
	Remisyon	79.29	76.00	18.902	43.00	121.00		
	Kontrol	86.11	91.00	16.260	60.00	117.00		
Çalışma belleği	Mani	80.09	81.00	16.326	43.00	105.00	0.005	Mani<kontrol
	Depresyon	86.29	84.00	15.708	42.00	121.00		
	Remisyon	90.09	90.00	12.268	67.00	116.00		
	Kontrol	94.80	102.00	17.665	65.00	119.00		
Sürekli dikkat	Mani	80.54	81.00	15.135	38.00	106.00	<0.001	Mani<remisyon Mani<kontrol Mani<depresyon Depresyon< kontrol
	Depresyon	89.69	91.00	16.440	44.00	121.00		
	Remisyon	93.43	93.00	9.687	75.00	111.00		
	Kontrol	98.63	103.00	13.151	68.00	115.00		
Basit dikkat	Mani	49.46	50.00	39.118	0.00	112.00	<0.001	Mani<kontrol Depresyon< kontrol
	Depresyon	34.63	0.00	42.158	0.00	96.00		
	Remisyon	47.31	59.00	45.803	0.00	108.00		
	Kontrol	84.46	96.00	33.369	0.00	112.00		
Motor hızı	Mani	81.09	81.00	15.332	49.00	111.00	0.001	Mani<kontrol Depresyon< kontrol Remisyon<kontrol
	Depresyon	77.11	84.00	20.694	3.00	111.00		
	Remisyon	82.89	84.00	15.308	38.00	106.00		
	Kontrol	92.00	92.00	10.800	61.00	109.00		

Kruskal wallis Testi

4.3. Grupların CNS Alt Grupları İle Nörofilament Düzeylerinin İlişkisinin İncelenmesi

Mani grubunda nörofilament düzeyleri ile; nörobilişsellik endeksi (NCI), kompozit hafıza, özel bellek, görsel bellek, psikomotor hız, tepki süresi, karmaşık dikkat, bilişsel esneklik, yürütücü işlev, akıl yürütme, basit dikkat ve motor hız arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

Mani grubunda işlem hızı ile NF-L düzeyleri arasında; düşük pozitif korelasyon (p=0,048, r=0,377) tespit edilmiştir.

Mani grubunda sosyal keskinlik puanı ile; NF-L düzeyleri arasında düşük pozitif korelasyon (p=0,022, r=0,386), NF-M düzeyleri ile düşük pozitif korelasyon (p=0,013, r=0,416), NF-H düzeyleri ile düşük pozitif korelasyon (p=0,0148, r=0,396) tespit edilmiştir (Tablo 20).

Mani grubunda NF-L ve NF-M düzeyleri arasında (p<0,01, Spearman's rho=0,751), NF-L ile NF-H düzeyleri arasında(p<0,01, Spearman's rho=0,874), NF-M ve NF-H düzeyleri arasında (p<0,01, Spearman's rho=0,801) pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 20).

Depresyon grubunda NF-L ve NF-M düzeyleri arasında (p<0,01, r=0,866), NF-L ile NF-H düzeyleri arasında (p<0,01, r=0,887), NF-M ve NF-H düzeyleri arasında (p<0,01, r=0,842) güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 21).

Depresyon grubunda NF-L düzeyleri ile görsel bellek test puanı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (p<0,05, r=-0,352). Sonuçlar Tablo 21 de özetlenmiştir.

Remisyon grubunda NF-L ve NF-M düzeyleri arasında (p<0,01, r=0,742), NF-L ile NF-H düzeyleri arasında(p<0,01, r=0,773), NF-M ve NF-H düzeyleri arasında (p<0,01, r=0,588) pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 21).

Bipolar hastalarda (n=105) nörofilament düzeyleri ve nörobilişsel alanlar değerlendirildiğinde; NF-M düzeyleri ile; NCI arasında negatif korelasyon bulunduğu (p<0,01, r=-0,216), kompozit hafıza ile negatif korelasyon bulunduğu (p<0,01, r=-0,265), sözel bellek ile negatif korelasyon bulunduğu (p<0,01, r=-0,225), karmaşık dikkat ile negatif korelasyon bulunduğu (p<0,01, r=-0,196), bilişsel esneklik ile negatif korelasyon bulunduğu (p<0,01, r=-0,231), yürütücü işlevler ile negatif korelasyon bulunduğu (p<0,01, r=-0,214) tespit edilmiştir.

Bipolar hastalarda (n=105) NF-H düzeyleri ile NCI arasında negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,01$, $r=-0,3$), kompozit hafıza ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,01$, $r=-0,326$), sözel bellek ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,01$, $r=-0,23$), görsel ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,05$, $r=-0,207$), psikomotor hız ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,05$, $r=-0,204$), tepki süresi ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,01$, $r=-0,227$), karmaşık dikkat ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,01$, $r=-0,296$), bilişsel esneklik ile negatif korelasyon bulunduğu $p<0,01$, $r=-0,3$), işlem hızı ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,01$, $r=-0,236$), yürütücü işlevler ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,01$, $r=-0,294$), sosyal keskinlik ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,05$, $r=-0,184$), basit dikkat ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,01$, $r=-0,254$), motor hızı ile negatif korelasyon bulunduğu ($p<0,05$, $r=-0,173$) tespit edilmiştir.

Tüm hastalarda (n=105) NF-L ve NF-M düzeyleri arasında ($p<0,01$, $r=0,52$), NF-L ile NF-H düzeyleri arasında ($p<0,01$, $r=0,584$), NF-M ve NF-H düzeyleri arasında ($p<0,01$, $r=0,783$) pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 20. Mani grubunda nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi

	NF-L	NF-M	NF-H	NCI	K-H	SB	GB	PMH	TS	KD	BE	İH	Yİ	SK	AY	ÇB	SD	BD	MH
NF-L	—																		
NF-M	0,751**	—																	
NF-H	0,874**	0,801**	—																
NCI	0,313	0,17	0,221	—															
KH	0,097	0,018	-0,027	0,707**	—														
SB	0,093	-0,087	0,001	0,55**	0,789**	—													
GB	0,314	0,246	0,195	0,583**	0,602**	0,19	—												
PMH	0,309	0,201	0,247	0,708**	0,481*	0,453**	0,432**	—											
TS	0,135	-0,045	0,073	0,638**	0,195	0,308	0,169	0,513**	—										
KD	0,224	0,027	0,177	0,821**	0,59**	0,472**	0,34*	0,691**	0,478**	—									
BE	0,251	0,092	0,219	0,771**	0,5**	0,31	0,403*	0,618**	0,405*	0,879**	—								
İH	0,337*	0,095	0,206	0,817**	0,647**	0,672**	0,31	0,682**	0,6**	0,676**	0,615**	—							
Yİ	0,18	0,054	0,123	0,806**	0,579**	0,373*	0,459**	0,626**	0,375*	0,85**	0,957**	0,633**	—						
SK	0,386*	0,416*	0,396*	0,417*	0,368*	0,308	0,432**	0,367*	0,123	0,288	0,203	0,22	0,266	—					
AY	0,123	0,008	0,041	0,505**	0,57**	0,641**	0,252	0,56**	0,205	0,49**	0,495**	0,516**	0,574**	0,134	—				
ÇB	0,374*	0,279	0,403*	0,565**	0,384*	0,398*	0,467**	0,699**	0,289	0,529**	0,573**	0,492**	0,65**	0,564**	0,551**	—			
SD	0,353*	0,215	0,355*	0,593**	0,395*	0,433**	0,473**	0,542**	0,249	0,559**	0,573**	0,402*	0,661**	0,467**	0,53**	0,851**	—		
BD	0,236	0,049	0,194	0,375*	0,258	0,474**	0,077	0,225	0,24	0,344*	0,148	0,404*	0,228	0,343*	0,145	0,363*	0,535**	—	
MH	0,253	0,223	0,107	0,63**	0,511**	0,464**	0,501**	0,839**	0,441**	0,533**	0,453**	0,555**	0,514**	0,431**	0,48**	0,602**	0,548**	0,28	—

Spearman korelasyon analizi p<0,05 * p<0,001 **

NCI(nörobilişsellik indeksi), KH(kompozit hafıza), SB(sözel bellek), GB(görsel bellek), PMH(psikomotor hız), TS(tepki süresi), KD(karmaşık dikkat), BE(bilişsel esneklik), İH(işlem hızı), Yİ(yürütücü işlevler), SK(sosyal keskinlik), AY(akıl yürütme), ÇB(çalışma belleği), SD(sürekli dikkat), BD(basit dikkat), MH(motor hız)

Tablo 21. Depresyon grubunda nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi

	NF-L	NF-M	NF-H	NCI	K-H	SB	GB	PMH	TS	KD	BE	İH	Yİ	SK	AY	ÇB	SD	BD	MH
NF-L	—																		
NF-M	0,866**	—																	
NF-H	0,887**	0,842**	—																
NCI	0,162	0,179	0,31	—															
KH	-0,106	-0,098	-0,05	0,232	—														
SB	0,035	-0,056	-0,009	0,177	0,786**	—													
GB	-0,352*	-0,227	-0,26	-0,011	0,576**	0,097	—												
PMH	0,295	0,271	0,352*	0,792**	-0,01	-0,104	0,011	—											
TS	0,321	0,381*	0,425*	0,741**	0,094	0,177	-0,083	0,542**	—										
KD	0,052	0,172	0,212	0,769**	-0,112	-0,074	-0,117	0,617**	0,73**	—									
BE	0,11	0,164	0,272	0,919**	0,181	0,154	-0,062	0,651**	0,654**	0,781**	—								
İH	0,137	0,202	0,31	0,813**	-0,041	-0,096	-0,08	0,758**	0,621**	0,848**	0,846**	—							
Yİ	0,092	0,146	0,262	0,914**	0,123	0,121	-0,133	0,651**	0,626**	0,772**	0,987**	0,858**	—						
SK	-0,106	-0,212	-0,071	0,49**	0,287	0,342*	0,164	0,321	0,405*	0,447**	0,528**	0,502**	0,498**	—					
AY	0,179	0,12	0,077	0,279	0,164	0,247	-0,033	0,372*	0,268	0,217	0,227	0,159	0,232	0,133	—				
ÇB	0,153	0,241	0,181	0,57**	0,117	0,149	-0,036	0,487**	0,492**	0,457**	0,65**	0,658**	0,664**	0,45**	0,167	—			
SD	0,15	0,163	0,208	0,813**	0,075	0,098	-0,091	0,721**	0,572**	0,718**	0,816**	0,846**	0,831**	0,594**	0,297	0,827**	—		
BD	0,133	-0,042	0,148	0,284	-0,501**	-0,357*	-0,275	0,268	0,168	0,344*	0,27	0,32	0,307	0,158	-0,035	0,079	0,301	—	
MH	0,336*	0,227	0,237	0,432**	-0,027	-0,059	0,058	0,803**	0,236	0,182	0,245	0,297	0,229	0,136	0,345*	0,276	0,425*	0,194	—

Spearman korelasyon analizi p<0,05 * p<0,001 **

NCI(nörobilişsellik indeksi), KH(kompozit hafıza), SB(sözel bellek), GB(görsel bellek), PMH(psikomotor hız), TS(tepki süresi), KD(karmaşık dikkat), BE(bilişsel esneklik), İH(işlem hızı), Yİ(yürütücü işlevler), SK(sosyal keskinlik), AY(akıl yürütme), ÇB(çalışma belleği), SD(sürekli dikkat), BD(basit dikkat), MH(motor hız)

Tablo 22. Remisyon grubunda nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi

	NF-L	NF-M	NF-H	NCI	K-H	SB	GB	PMH	TS	KD	BE	İH	Yİ	SK	AY	ÇB	SD	BD	MH
NF-L	—																		
NF-M	0,742**	—																	
NF-H	0,773**	0,588**	—																
NCI	0,267	0,153	0,181	—															
KH	0,067	0,025	0,227	0,217	—														
SB	0,018	0,053	0,135	0,007	0,82**	—													
GB	0,24	0,126	0,288	0,525**	0,666**	0,235	—												
PMH	0,312	0,352*	0,172	0,798**	0,051	-0,05	0,297	—											
TS	0,079	0,002	-0,001	0,858**	-0,029	-0,131	0,273	0,648**	—										
KD	0,296	0,177	0,217	0,909**	0,19	-0,005	0,537**	0,707**	0,717**	—									
BE	0,214	0,035	0,158	0,858**	0,27	0,117	0,433**	0,541**	0,685**	0,893**	—								
İH	0,429**	0,376*	0,362*	0,664**	-0,049	-0,193	0,275	0,859**	0,48**	0,65**	0,456**	—							
Yİ	0,34*	0,141	0,261	0,866**	0,219	0,058	0,515**	0,579**	0,701**	0,909**	0,933**	0,528**	—						
SK	0,16	0,205	0,227	0,328	0,093	-0,084	0,224	0,412*	0,307	0,227	0,108	0,337*	0,132	—					
AY	0,331	0,265	0,266	0,583**	0,044	0,027	0,07	0,685**	0,421*	0,574**	0,465*	0,732**	0,509**	0,168	—				
ÇB	0,143	0,168	0,195	0,555**	0,424*	0,187	0,622**	0,41*	0,313	0,578**	0,485**	0,342*	0,448**	0,349*	0,217	—			
SD	0,327	0,21	0,19	0,747**	0,319	0,04	0,726**	0,551**	0,539**	0,725**	0,62**	0,463**	0,668**	0,298	0,243	0,835**	—		
BD	0,262	0,299	0,055	0,32	0,084	-0,195	0,433**	0,381*	0,164	0,384*	0,143	0,427*	0,221	-0,008	0,404*	0,281	0,432**	—	
MH	0,219	0,257	0,01	0,764**	0,057	-0,023	0,295	0,915**	0,674**	0,624**	0,506**	0,63**	0,539**	0,389*	0,509**	0,434**	0,603**	0,342*	—

Spearman korelasyon analizi p<0,05 * p<0,001 **

NCI(nörobilişsellik indeksi), KH(kompozit hafıza), SB(sözel bellek), GB(görsel bellek), PMH(psikomotor hız), TS(tepki süresi), KD(karmaşık dikkat), BE(bilişsel esneklik), İH(işlem hızı), Yİ(yürütücü işlevler), SK(sosyal keskinlik), AY(akıl yürütme), ÇB(çalışma belleği), SD(sürekli dikkat), BD(basit dikkat), MH(motor hız)

Tablo 23. Kontrol grubunda nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi

	NF-L	NF-M	NF-H	NCI	K-H	SB	GB	PMH	TS	KD	BE	İH	Yİ	SK	AY	ÇB	SD	BD	MH
NF-L	—																		
NF-M	0,317	—																	
NF-H	0,41	0,415*	—																
NCI	0,164	0,05	-0,1	—															
KH	0,155	0,201	0,039	0,646**	—														
SB	-0,03	-0,01	-0,1	0,503**	0,72**	—													
GB	0,23	0,185	0,126	0,607**	0,906**	0,43**	—												
PMH	0,071	0,219	-0,05	0,783**	0,557**	0,362*	0,554**	—											
TS	0,036	-0,02	-0,11	0,724**	0,413*	0,206	0,458**	0,528**	—										
KD	0,294	0,086	-0	0,868**	0,693**	0,474**	0,691**	0,825**	0,491**	—									
BE	0,205	0,117	-0,06	0,887**	0,676**	0,496**	0,675**	0,841**	0,544**	0,955**	—								
İH	0,116	0,164	-0,09	0,902**	0,564**	0,416*	0,515**	0,815**	0,667**	0,733**	0,763**	—							
Yİ	0,192	0,116	-0,08	0,902**	0,672**	0,498**	0,668**	0,863**	0,565**	0,952**	0,99**	0,779**	—						
SK	0,328	0,287	0,133	0,661**	0,497**	0,495**	0,347*	0,478**	0,396*	0,594**	0,542**	0,715**	0,562**	—					
AY	0,158	0,195	-0,05	0,764**	0,678**	0,4*	0,682**	0,848**	0,585**	0,79**	0,858**	0,794**	0,838**	0,439**	—				
ÇB	0,184	-0,01	-0,04	0,678**	0,74**	0,589**	0,683**	0,602**	0,368*	0,861**	0,829**	0,478**	0,808**	0,425**	0,699**	—			
SD	0,22	0,031	0,006	0,665**	0,699**	0,538**	0,654**	0,556**	0,41**	0,827**	0,802**	0,457**	0,779**	0,437**	0,69**	0,98**	—		
BD	0,304	0,253	0,075	0,626**	0,472**	0,24	0,541**	0,679**	0,483**	0,717**	0,675**	0,637**	0,704**	0,621**	0,621**	0,517**	0,511**	—	
MH	0,041	0,113	-0,01	0,449**	0,292	0,239	0,307	0,817**	0,218	0,671**	0,698**	0,467**	0,687**	0,204	0,72**	0,546**	0,513**	0,598**	—

Spearman korelasyon analizi p<0,05 * p<0,001 **

NCI(nörobilişsellik indeksi), KH(kompozit hafıza), SB(sözel bellek), GB(görsel bellek), PMH(psikomotor hız), TS(tepki süresi), KD(karmaşık dikkat), BE(bilişsel esneklik), İH(işlem hızı), Yİ(yürütücü işlevler), SK(sosyal keskinlik), AY(akıl yürütme), ÇB(çalışma belleği), SD(sürekli dikkat), BD(basit dikkat), MH(motor hız)

Tablo 24. Tüm hastalarda(n=105) nörofilament düzeyleri ile CNS alt alan puanlarının spearman korelasyon analizi

	NF-L	NF-M	NF-H	NCI	K-H	SB	GB	PMH	TS	KD	BE	İH	Yİ	SK	AY	ÇB	SD	BD	MH
NF-L	—																		
NF-M	0,52**	—																	
NF-H	0,584**	0,783**	—																
NCI	0,074	-0,216**	-0,3**	—															
KH	-0,063	-0,265**	-0,326**	0,598**	—														
SB	0,005	-0,225**	-0,23**	0,425**	0,828**	—													
GB	-0,06	-0,138	-0,207*	0,524**	0,731**	0,342**	—												
PMH	0,155	-0,076	-0,204*	0,84**	0,404**	0,258**	0,42**	—											
TS	0,023	-0,13	-0,227**	0,782**	0,317**	0,224**	0,306**	0,658**	—										
KD	0,071	-0,196*	-0,296**	0,905**	0,49**	0,315**	0,429**	0,761**	0,705**	—									
BE	0,044	-0,231**	-0,3**	0,92**	0,532**	0,352**	0,437**	0,732**	0,683**	0,918**	—								
İH	0,096	-0,143	-0,236**	0,854**	0,4**	0,247**	0,375**	0,825**	0,676**	0,829**	0,806**	—							
Yİ	0,037	-0,214*	-0,294**	0,92**	0,521**	0,339**	0,442**	0,748**	0,68**	0,914**	0,982**	0,831**	—						
SK	0,095	-0,156	-0,184*	0,573**	0,369**	0,266**	0,354**	0,463**	0,429**	0,536**	0,519**	0,552**	0,517**	—					
AY	0,175*	0,052	-0,057	0,542**	0,38**	0,333**	0,294**	0,603**	0,391**	0,524**	0,503**	0,567**	0,52**	0,255**	—				
ÇB	0,171*	-0,05	-0,075	0,627**	0,454**	0,386**	0,418**	0,565**	0,408**	0,611**	0,642**	0,568**	0,634**	0,495**	0,441**	—			
SD	0,204*	-0,107	-0,144	0,772**	0,448**	0,323**	0,459**	0,647**	0,534**	0,759**	0,77**	0,698**	0,775**	0,571**	0,497**	0,872**	—		
BD	0,073	-0,129	-0,254**	0,537**	0,271**	0,187*	0,314**	0,512**	0,403**	0,546**	0,432**	0,528**	0,468**	0,305**	0,331**	0,344**	0,472	—	
MH	0,147	-0,027	-0,173*	0,613**	0,324**	0,254**	0,358**	0,84**	0,47**	0,529**	0,493**	0,522**	0,503**	0,314**	0,519**	0,477**	0,522	0,446	—

Spearman korelasyon analizi p<0,05 * p<0,001 **

NCI(nörobilişsellik indeksi), KH(kompozit hafıza), SB(sözel bellek), GB(görsel bellek), PMH(psikomotor hız), TS(tepki süresi), KD(karmaşık dikkat), BE(bilişsel esneklik), İH(işlem hızı), Yİ(yürütücü işlevler), SK(sosyal keskinlik), AY(akıl yürütme), ÇB(çalışma belleği), SD(sürekli dikkat), BD(basit dikkat), MH(motor hız)

5. TARTIŞMA

BB, kronik ve yineleyici bir doğada olan; bilişsel bozukluk ve tıbbi hastalık yükü ile seyreden, gidişi değişken olan ve öngörülemeyen bir hastalıktır. Tedaviye rağmen hastalık dönemleri yinelemekte ve psikolojik ve bilişsel yıkım görülmektedir. Yüksek yetiyitimi yapan bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütüne göre dünya çapında 15-44 yaş aralığında yetiyitimi yapan hastalıklar arasında altıncı sırada yer almaktadır. Etiyolojisinde birçok genetik ve çevresel faktörün etkili olduğu düşünülmekle birlikte; oksidatif stres ve nöroinflamasyonun yol açtığı nöron hasarı, immunolojik mekanizmalar ve çevresel faktörler son zamanlarda üzerinde durulan alanlardır. BB etiyolojisinde nörodejenerasyonun da önemli bir patofizyolojik yolak olabileceğine yönelik çalışmalar mevcut ise de henüz yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir.

Çalışmamızda 18-65 yaş aralığındaki bipolar bozukluk tanılı bireylerin serum NF-L, NF-M ve NF-H düzeylerinin ve bilişsel durumlarının bilgisayar tabanlı CNSVS ile değerlendirilmesinin; benzer yaş, cinsiyete ve eğitim düzeyinde sahip kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılması sunulmuştur. Çalışmamız nöron hasarı, nöron ve sinaps yapısındaki anormalliklerin BB etiyolojisindeki yerinin, serum nörofilament düzeylerine bakılarak değerlendirilmesi ve serum nörofilament düzeylerinin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi hedef olarak belirlemiştir. Bildiğimiz kadarıyla bipolar bozukluğun mani, depresyon ve remisyon dönemlerinde hastalığın bütün epizotlarıyla; nörofilament alt grupları olan hafif, orta ve ağır zincir serum düzeylerinin incelendiği ve bilişsel işlevlerle birlikte değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız BB etiyopatogenezini bu perspektifte değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

5.1. Sosyodemografik Verilerin Tartışılması

Çalışmaya 35 BB Tip 1 tanılı manik epizotta hasta, 35 BB Tip 1 tanılı depresif epizotta hasta, 35 BB Tip 1 tanılı remisyonda hasta ve 35 sağlıklı kontrol katılmıştır. Çalışmaya katılan mani hastalarının ortalama yaşı 29,68±7,18, depresyon

hastalarının ortalama yaşı 30,74±7,27, remisyon hastalarının ortalama yaşı 30,71±6,88'dir. Çalışmaya katılan kontrol grubunun ise ortalama yaşı 30,22 ± 7,28'dir. . Her iki grup arasında yaş parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.833). Yaş parametresinin nörodejeneratif hastalıklar için başlıca risk faktörü olması, yaşlanmanın hem oksidatif stres ürünlerinin miktarını hem de serbest oksijen radikallerine olan duyarlılığı artırması ve nörodejeneratif hastalıkların ilerleyişini hızlandırması nedeniyle çalışmaya alınan katılımcıların yaşları benzer tutulmuştur(122).

Katılımcıların % 54,3 ü erkek, % 45,7 si kadındı. Mani, depresyon, remisyon ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bipolar bozukluğun görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında farklılık olmadığı bilinmektedir(123). Çalışmamızda da kadın ve erkek katılımcı sayıları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmaya katılan hastalardan mani grubunun % 37,1 i, depresyon grubunun % 45,7 si, remisyon grubunun %22,9'unun işsiz olduğu; kontrol grubunda ise işsizlik oranının % 2,9 olduğu görülmüştür.

Çalışmadan elde edilen bu veri, literatür araştırmasında belirtilen BB hastalarının çalışma hayatlarında işlevselliğin bozulmuş/azalmış olduğu bilgisi ile uyumludur. Sözel hafıza ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda bozulmalar da depresyon grubunda işsizlik oranlarının daha yüksek olmasına katkı sağlıyor gibi görünmektedir(124).

Çalışmada mani grubunun % 54,3 ü, depresyon grubunun % 65,7 si, remisyon grubunun %31,4 ü sigara kullanmakta iken; kontrol grubunda bu oran % 45,7 si olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında sigara kullanım durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Sigaranın demans için major risk faktörü oluşu, nörodejenerasyonla ilişkili kortekste beyaz madde azalması ve nörodejenerasyonu arttırması (125) gibi etkileri nedeniyle çalışmaya alınan katılımcıların sigara kullanımının benzer tutulması dikkate alınmıştır.

Mani, depresyon ve remisyon grubu hastalar birlikte değerlendirildiğinde; bipolar bozukluğu olan hastalarda ortalama başlangıç yaşı 20,66±5,71, teşhis yaşı 24,00±6,72, ilk başvuru yaşı 21,46±5,7, ortalama yatış sayısı ise 2,71±2,63 olarak hesaplanmıştır. Literatürde bipolar bozukluğun sıklıkla 17-21 yaş aralığında başladığı, hastalık başlangıç yaşı ile tedavi başlama yaşı arasında 5-6 yıl olduğu bildirilmektedir(126). Çalışmamız literatür verileri ile uyumludur.

Çalışmaya katılan BB hastalarının % 40,9 unda birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü yokken; %13,3 ünde major depresif bozukluk, % 37,1 inde BB, % 5,7 sinde şizofreni olduğu görülmüştür. Klinik olarak bipolar bozukluğu olan kişilerin akrabalarında en sık BB ve tekrarlayıcı unipolar depresyon görülmektedir(15). Diğer yandan yapılan en geniş çaplı aile çalışmasında, her ne kadar bipolar bozukluğu olan kişilerin ailelerinde BB, şizofreni olan kişilerin ailelerinde şizofreni görülme riski daha fazla bulunmuş olsa da her iki bozukluk için paylaşılmış genetik bir ailesel yatkınlık tespit edilmiştir(127).

Çalışmaya katılan BB hastalarının % 23,8'inin intihar girişiminde bulunduğu saptanmıştır. Çalışmada saptadığımız bu bulgu literatürle uyumlu olup literatüre göre BB hastalarının dörtte biri ile yarısında özkıyım girişiminin olduğu bildirilmiş ve BB olan hastaların %17-19'unun özkıyım nedeniyle hayatını kaybettiği belirtilmiştir(128).

Hastaların yüzde % 65,7 sinde ilk atak depresyon iken; %28,6 sında mani, % 2,9 unda hipomani, % 2,9 unda ise karma epizot olarak bulunmuştur. Literatürde de BB çoğunlukla depresif epizot ile başladığı bildirilmekte olup çalışmamızdaki veriler literatür ile benzerdir(129).

5.2. NF-L Belirtecinin Tartışılması

Grupların NF-L düzeyleri mani grubunun 7,22±6,46 ng/ml, depresyon grubunun 7,41±4,79 ng/ml, remisyon grubunun 6,86±2,97 ng/ml, kontrol grubunun 4,92±0,56 ng/ml olarak saptanmıştır. Gruplar birbiriyle kıyaslandığında mani grubu

ile remisyon grubu arasında ve remisyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmektedir.

Literatür incelendiğinde BB beyinde yapısal ve işlevsel bozulmalara neden olabilen, genelde ilerleyici seyir gösteren; bilişsel işlevlerde, motor beceri alanlarında, gündelik işlevsellikte kayıplara sebep olabilen nöroprogresif seyir gösteren bir hastalıktır. Ruhsal hastalıklarda ve özellikle BB'ta tanısal veya prognostik kullanıma yönelik spesifik biyobelirteçler araştırılmaktadır. Nöro-aksonal hasarın bir belirteci olan serum NF-L düzeyleri çeşitli akut ve kronik nörolojik bozuklukların yanı sıra duygudurum bozuklukları da dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda da artış göstermektedir(119). Yapılan bir çalışmada serum NF-L düzeylerinin geçirilmiş manik dönem sayısı, yaş ve hastalık süresi ile ilişkili olduğu, NF-L nin hastalık seyrine yönelik bir belirteç olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir(120). 2014 yılında Jakobsson ve arkadaşları tarafından bipolar bozukluklu bireylerde NF-L düzeyleri BOS'ta ölçülmüş ve subkortikal aksonal hasar belirteci olan NF-L düzeylerinde artış saptanmıştır. Ayrıca atipik antipsikotik kullanımı ile yüksek NF-L konsantrasyonları da ilişkili bulunmuştur(4). BB olan hastaların gri cevherlerinin postmortem değerlendirildiği bir çalışmada dorsolateral prefrontal kortekste NF-L, NF-M, alfa interneksin proteinlerinin anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir(121).

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla BB olan hastalarda hastalığın bütün dönemlerinde serum NF-L düzeyinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Araştırmamız sonucunda nörodejenerasyonu gösteren NF-L düzeylerinin manik epizotta remisyon ve kontrol grubuna göre; remisyon grubunda ise kontrollere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Mevcut sonuçlar ışığında bipolar bozukluğun mani döneminde nörodejenerasyonun daha fazla olduğu, geçirilen manik epizotların bipolar bozukluk seyrinde nöronal hasarı artırabileceği ve dolayısıyla bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabileceği, manik epizot esnasında hastalarda bellek ve dikkat sorunlarının kaynağı olabileceği düşünülmektedir. Remisyon döneminde NF-L düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması ise nörodejenasyonun ötimik dönemde de devam ettiği, bu sonucun ötimik hastalarda devam eden bilişsel işlev sorunlarının nedeni olabileceğini göstermektedir. NF-L düzeyi nöroinflamasyon

ve nörodejenerasyonu gösteren bir belirteçtir ve çalışmamızda BB'ta NF-L düzeyinin yüksek oluşu, bipolar bozukluğun nöroinflamatuar ve nörodejeneratif bir hastalık oluşu lehine bir bulgu olarak düşünülebilir.

5.3. NF-M Belirtecinin Tartışılması

Grupların NF-M düzeyleri mani grubunun 778,77±529,65 ng/L, depresyon grubunun 1013,63±681,50 ng/L, remisyon grubunun 541,66±202,24 ng/L, kontrol grubunun 454,85±81,73 ng/L olarak saptanmıştır. Gruplar birbiriyle kıyaslandığında mani grubu ile remisyon grubu arasında, mani grubu ile kontrol grubu arasında, depresyon grubu remisyon grubu arasında ve depresyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmektedir.

Nörofilamentler birçok nörolojik hasar ve nörodejenerasyon durumunun altında yatan patofizyolojik süreçte yer alır ve nöronların yapısal bütünlüğündeki değişiklikleri yansıtır(130). NF-M alt birimi yeterince araştırılmamış bir protein olup araştırmalar genellikle Alzheimer demansı, frontotemporal demans, ALS, hemorajik inme gibi nörolojik hastalıklar üzerinedir(131-134). Şizofreni spektrum bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada BOS'ta NF-M düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı, NF-M' nin nöronal, sinaptik ve aksonal bütünlüğün bozulmasına neden olan nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür(135).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde BB'ta serum NF-M düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız hem NF-M düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması hem de bipolar bozukluğun farklı epizotlarını ve ötimik dönemi de kapsayacak şekilde hastalığı tüm yönleriyle ele alması açısından önem arz etmektedir.

Mani grubunun, remisyon grubu ve kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek serum NF-M düzeylerine sahip olması; epizot esnasında nörodejeneratif ve nöroinflamatuar süreçlerin rol oynadığı, atağın başlaması veya sürmesinde etken

olabileceği veya diğer inflamatuar veya dejeneratif süreçlerin epizodu başlatıcı etken olabileceğini düşündürmektedir.

Depresyon grubunun, remisyon ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek serum NF-M düzeylerine sahip olması; depresyonun bilişsel süreçlerdeki yıkıcı etkilerini açıklamakta olup hafıza, bellek, dikkat, yürütücü işlevler gibi alanlardaki bozulmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Nöronal ve glial hücre atrofisi veya kaybına yansıyan nörodejeneratif süreçlerin duygudurum bozukluklarına katkıda bulunan faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Duygudurum bozukluğu olan hastaların prefrontal korteks ve amigdala gibi önemli beyin bölgelerinde hücresel kaybı gösteren görüntüleme çalışmaları, beyin hacmindeki seçilmiş azalmayı nedensel olarak depresyona bağlamaktadır(136). Alzheimer hastalarının önemli bir kısmında bilişsel semptomların yanı sıra depresyon da görülmektedir. Depresyonun AD için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ve AD için olası bir prodrom olduğu ileri sürülmüştür. Enflamatuar süreçler, azalmış nörotrofik faktörler ve değişen nöronal plastisite dahil olmak üzere çeşitli yaygın nörodejeneratif mekanizmalar AD ve depresyon gelişiminin altında yatmaktadır. Paylaşılan nöropatolojik süreçler, yakın ilişkiyi destekleyen önemli kanıtlar sağlar(137). NF-M polipeptidinin serum düzeylerinin Alzheimer demansı olan hastalarda yükselebildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda bipolar depresyonda serum NF-M düzeylerinin yüksekliğini tespit ettik. Bu da ortak nöropatolojik ilişkiyi destekler niteliktedir.

5.4. NF-H Belirtecinin Tartışılması

Grupların NF-H düzeyleri mani grubunun 29,39±20,70 ng/ml, depresyon grubunun 33,10±21,62 ng/ml, remisyon grubunun 21,72±10,65 ng/ml, kontrol grubunun 13,37±2,65 ng/ml olarak saptanmıştır. Gruplar birbiriyle kıyaslandığında mani grubu ile remisyon grubu arasında, mani grubu ile kontrol grubu arasında, depresyon grubu ile remisyon grubu arasında, depresyon grubu ile kontrol grubu arasında ve remisyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.

Nöroaksonal hasar, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların bir özelliğidir. Fosforile nörofilaman ağır zinciri (pNF-H), aksonal hasarın bir sonucu olarak BOS ve ardından kana salınan hücre iskeleti yapısal bir proteindir. Nöronal hücre hasarına yönelik yüksek özgüllük nedeniyle pNF-H, nörodejeneratif hastalıkların belirlenmesinde diğer biyobelirteçlere göre avantajlıdır. ALS, Guillain-Barré Sendromu, Alzheimer Hastalığı, Multipl Skleroz, Epilepsi, demans gibi nörolojik bozukluklarda, travmatik beyin hasarında yükseldiği bilinmektedir(138).

Şizofreni spektrum bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada BOS'ta NF-M düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı, NF-M'nin nöronal, sinaptik ve aksonal bütünlüğün bozulmasına neden olan nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabileceği, NF-L ve NF-H proteinlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir(135).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde BB'ta serum NF-H düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız hem NF-H düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması hem de bipolar bozukluğun farklı epizotlarını ve ötimik dönemi de kapsayacak şekilde hastalığı tüm yönleriyle ele alması açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda mani grubunun, remisyon grubu ve kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek serum NF-H düzeylerine sahip olması; manik epizotların BB'ta nöropregresyonla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu, BB hastalarının bir kısmında gelişen beyin yapısal değişiklikleri ve bilişsel bozulma ile alakalı olabileceğini düşündürmektedir. Nöroprogresyon hipotezi, duygudurum epizotlarının tekrarının, sinir hücrelerinde kümülatif hasarı teşvik edebileceğini, sinir devrelerinin bütünlüğünü etkileyebileceğini ve beynin gelecekteki hastalık ataklarına karşı savunmasızlığını artırabileceğini varsaymaktadır(139). Bipolar bozukluklu bireylerde epigenetik değişikliklerin, mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının, nöroplastisite ile ilişkili anormal derecede bozulmuş nöral yolakların, nöroinflamasyonun ve artan oksidatif ve nitrozatif stres düzeylerinin varlığının, zaman içinde nöroprogresyon kavramını daha da desteklediğini ileri sürmüştür(140). Özellikle, nörodejeneratif süreçlerin gelişmesine karşı artan hassasiyet,

nöroinflamasyon, daha yüksek pro-inflamatuar sitokin seviyeleri, artan oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve anormal derecede azalmış nörotrofik faktörler ile ilişkili gibi görünmektedir. Klinik olarak, duygudurum ataklarının ve hastaneye yatışların fazla olması, hastalığın tekrarlayan doğası, artan intihar riski ve tedavilere zayıf yanıt, bu durumun altında yatan nöroprogresif hipotezi doğrulamaktadır.

Çalışmamızda depresyon grubunun, remisyon ve kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek serum NF-H düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Hastalık seyrinde mani atakları klinik uygulamada uygun şekilde yönetilebilirken, tekrarlayan depresif ataklar günümüzde klinisyenler için büyük bir zorluk oluşturmaktadır ve genellikle kroniklik ve hastalığın nöroprogresyonu ile ilişkilidir. BB'ta depresyonda geçirilen süre daha uzundur; hem sendromal hem de subsendromal depresif belirtiler zaman içinde artan işlevsel bozulmadan sorumlu olabilir. Beyin yapısı ve hücresel fonksiyonda, genel olarak nöroprogresyon varsayımını destekleyen ilerleyici değişiklikler, tekrarlayan duygudurum atakları olan hastaları içeren çalışmalarda tanımlanmıştır. Daha uzun hastalık süresi stres yönetiminde temel rol oynayan prefrontal korteks gibi belirli beyin bölgelerinin kortikal kalınlığının azalması ile ilişkilendirilmiştir(141). Biz de çalışmamızda depresyon grubunda serum NF-H düzeylerini daha yüksek saptadık. Mevcut yükseklik NF-H'ın nörodejeneratif bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini destekler nitelikte olup, depresyondaki nöropregresyonun ve klinik yıkımın lehine bir gösterge olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda remisyon grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek serum NF-H düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bipolar bozukluğun ötimik döneminde de nörobilişsel bozukluğun devam ettiğini, bu eksikliklerin psikososyal ve mesleki işlevsellikte bozulmaya neden olabileceğini göstermektedir. Bu tür bozuklukların iyileştirilmesi için erken müdahale özellikle önemli olabilir; çünkü bu çalışma da dahil olmak üzere çeşitli çalışmalar, hastalığın ilerlemesiyle birlikte işlev bozukluğunun derecesinin artabileceğini göstermektedir. Bu nedenle gelecekteki araştırmaların en önemli amaçlarından biri, ötimik hastalardaki nörobilişsel bozukluğun altında yatan nörobiyolojinin tanımlanması ve böylece terapötik

müdahale için bir hedef sağlanması olmalıdır. Bazı hastaların uzun vadeli sonuçlarını iyileştirmek için bilişsel ve psikoeğitimsel rehabilitasyon programları gerekli olabilir.

5.5. Grupların CNS Alan Puanlarının Tartışılması

5.5.1. Nörobilişsellik Endeksi

Grupların Nörobilişsellik Endeksi puanları; mani grubunun 54,43±20,14, depresyon grubunun 59,14±23,24, remisyon grubunun 66,63±19,43 ve kontrol grubunun 88,09±11,57 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

CNSVS'de Nörobilişsellik Endeksi, beş alan puanının (kompozit bellek, psikomotor hızı, tepki süresi, karmaşık dikkat ve bilişsel esneklik) ortalaması ile hesaplanır. Katılımcının genel nörobilişsellik durumunu temsil eder. Literatürde BB hastalarının ataklar esnasında ve remisyonda kognitif yetilerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu yönünde birçok çalışma bulunmaktadır(93). Ataklar esnasında nörobilişsel bozulma daha belirgindir. Nörobilişsel bozukluğun, ötimi sırasında da mevcut olması nedeniyle bu hastalıkta var olan temel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Aslında ötimik hastaların %40-60'ı nörobilişsel bozukluklarla başvurur. Sadece klinik faktörler değil aynı zamanda nörobilişsel bozukluklar da bipolar hastaların fonksiyonel sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle bu değişkenler arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Son on yılda ortaya çıkan kanıtların giderek artmasına rağmen, henüz benzersiz bir nörobilişsel profil önerilmemiştir(142).

Biz de çalışmamızda literatürle benzer olarak mani grubunun remisyon ve kontrol grubuna göre, depresyon grubunun kontrol grubuna göre, remisyon grubunun ise kontrol grubuna göre daha kötü bilişsel performans gösterdiğini tespit ettik. Mevcut veriler ötimik dönemde dahi nörobilişsel fonksiyonlarda yetersizlik olabileceğini göstermektedir.

5.5.2. Sözel Bellek, Görsel Bellek ve Kompozit Hafıza

Çalışmamızda grupların Kompozit Hafıza puanları; mani grubunun 75,34±19,11, depresyon grubunun 72,71±16,99, remisyon grubunun 82,86±13,52 ve kontrol grubunun 94,43±12,21 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve remisyon, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grupların Sözel Bellek puanları; mani grubunun 83,40±20,91, depresyon grubunun 76,23±22,18, remisyon grubunun 90,60±16,32 ve kontrol grubunun 97,09±11,11 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve remisyon, depresyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grupların Görsel Bellek puanları; mani grubunun 80,14±15,40, depresyon grubunun 77,23±16,36, remisyon grubunun 80,49±15,04 ve kontrol grubunun 93,43±13,75 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

BB olan bireylerin yalnızca duygudurum dönemlerinde değil aynı zamanda ötimik olduklarında da nöropsikolojik bozukluklar sergilediklerine dair kanıtlar vardır. BB olan ötimik bireylerde en tutarlı şekilde bildirilen bilişsel sorunlardan biri sözel bellekteki bozulmadır. Sözel öğrenme ve hafıza, bireylerin öğrenme sırasında sözel bilgileri uygun şekilde organize etme yeteneğine bağlıdır(143). Bir çalışmada 38 ötimik BB Tip 1 hastası ve 33 ötimik BB Tip 2 hastası ve 35 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış; her iki hasta grubunun da sözel öğrenme ve hafıza ile ilgili ölçümlerde düşük performans gösterdiği, BB Tip 1 hastalarının, Tip 2 hastalara göre daha düşük sözel hafıza performasına sahip olduğu gösterilmiştir(144). 42 ötimik BB Tip 1 hastasını, 31 ötimik BB Tip 2 hastasını ve 124 sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir çalışmada, sözel hafızaya ilişkin testlerde BB Tip 1 hastalarının Tip 2 hastaları ve kontrollere göre daha fazla bozulma gösterdiği bulunmuştur(145). 20 unipolar ve 20 bipolar depresyon hastasının, 17 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada hem unipolar hem de bipolar depresyonlu hastaların, kontrollere göre sözel hafızada anlamlı bozulmalar gösterdiği saptanmıştır(146). BB'ta sözel ve görsel belleği değerlendiren bir çalışmada sözel ve görsel bellek bozukluklarının sadece BB Tip 1'de değil BB tip 2'de de belirgin olduğu gösterilmiştir(147). Bipolar depresyon, hipomani ve ötimi dönemlerinde nöropsikolojik bozukluklar ve fonksiyonel

bozulmanın değerlendirildiği bir çalışmada hem hipomanik hem de depresif bipolar hastalarda hafızada bozulma olduğunu ve bipolar depresif hastalarda sözel hatırlama testlerinde önemli ölçüde bozulmanın devam ettiği bildirilmiştir(148).

Çalışmamızda mani grubunda sözel bellek, görsel bellek ve kompozit hafıza puanlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. BB olgu grubunda, sözel öğrenme ve bellek becerilerinin bozulduğuna dair pek çok çalışma olması hipotezimizi desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda, BB olgularında duygudurum olarak stabil ve semptomatik dönemlerde sözel öğrenme ve bellek becerilerinin bozulduğunun saptanması çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur.

5.5.3. Motor Hız ve Psikomotor Hız

Çalışmamızda grupların Psikomotor Hız puanları; mani grubunun 65,74±15,87, depresyon grubunun 65,46±21,13, remisyon grubunun 69,74±20,17 ve kontrol grubunun 87,23±12,63 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grupların Motor Hız puanları; mani grubunun 81,09±15,33, depresyon grubunun 77,11±20,69, remisyon grubunun 82,89±15,30 ve kontrol grubunun 92,00±10,80 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

BB'ta temel özelliklerden biri, psikomotor aktivite anormallikleridir ve literatürde bipolar depresyon sırasında psikomotor gerilemenin yanı sıra mani sırasında artan motor aktivite tarif edilmiştir(149). Bipolar depresyonda dikkat ve psikomotor işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada, depresyonun şiddeti ile psikomotor yavaşlama arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Psikomotor gerilik, bipolar depresyonu olan hastalarda, unipolar depresyonu olan hastalara göre daha belirgin bir özelliktir ve hastalığın prognozunu temsil edebilir. Psikomotor geriliğin, dikkatle ilgili bozulmanın derecesini depresyonun klinik şiddetinden daha iyi öngördüğü gösterilmiş ve nörobilişsel gidişatın yordayıcısı olabileceği düşünülmüştür(150). BB Tip 1 olan bireylerde psikomotor hızda performans

azalması olduğu, bipolar bozukluğun her iki alt tipinde de bilişsel bozulmanın mevcut olduğu; fakat BB Tip 1 hastalarında daha fazla olduğu tespit edilmiştir(151). Depresyon hastalarında hipomanik/manik hastalar ve sağlıklı kontrollere göre psikomotor hızda daha fazla azalma olduğu, mani hastalarında test hatalarının daha yüksek olması nedeniyle kontrol gruplarına göre psikomotor hızın daha düşük olduğu, ayrıca manik hastaların çoğunun test esnasında benzodiazepin ve antipsikotik tedavisi alması nedeniyle motor hızda azalma olabileceği düşünülmektedir(152).

Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hasta grubunun motor ve psikomotor hız puanlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu saptadık. Mani grubunda motor aktivite artışı olmasına rağmen kontrol grubuna göre daha düşük motor ve psikomotor hız performansının olması hastaların dikkat dağınıklığı nedeniyle daha fazla performans hatası yapması ile açıklanabilir. Mani grubu hastalara CNSVS uygularken hastaların benzodiazepin tedavilerini almadan, sabah saatlerinde yapılmasına gayret ettik; fakat ilaçların uzamış etkilerinin olabileceği ve kullanılan antipsikotik ilaçlar nedeniyle kontrol grubuna göre daha düşük psikomotor hız puanları kaydedilmiş olabilir. Çalışmamızda depresyon, remisyon ve mani grupları arasında psikomotor hız puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Motor hız puanlarına bakıldığında depresyon grubunun ortalama olarak mani ve remisyon gruplarından daha düşük puana sahip olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı; bunun da depresyonda beklenen psikomotor yavaşlama ile uyumlu olduğu görülmektedir.

5.5.4. Tepki Süresi

Çalışmamızda grupların Tepki Süresi puanları; mani grubunun 56,80±19,39, depresyon grubunun 59,60±24,85, remisyon grubunun 57,97±23,73 ve kontrol grubunun 81,57±16,66 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Literatürde klinik olarak stabil BB hastalarında, psikiyatrik semptomlar ve ilaç etkileri hesaba katıldıktan sonra bile, ince motor becerilerde ve reaksiyon süresinde bozulmaların mevcut olabileceği düşünülmektedir. Tepki süresinin uzaması kısmen BB hastalarındaki motor bozuklukların yansıması olabilir(153-155). Bir çalışmada major depresif bozukluk, manik bipolar hastalar ve depresif bipolar hastalar nöropsikolojik testlerle değerlendirilmiş, taburculukta ve taburculuktan 7 hafta sonra yapılan değerlendirmelerde manik bipolar hastaların tepki verme hızı açısından daha düşük performans gösterdiği, manik bipolar hastalarda remisyon sonrasında bazı bilişsel işlevlerde bozulmanın devam ettiği, bipolar depresyon hastalarının, unipolar depresyon hastalarından daha kötü bilişsel performans göstermediği tespit edilmiştir(89). Biz de çalışmamızda literatür ile benzer olarak hasta gruplarının sağlıklı kontrollere göre tepki verme hızı bakımından daha düşük performans gösterdiğini tespit ettik.

5.5.5. Bilişsel Esneklik

Çalışmamızda grupların Bilişsel Esneklik puanları; mani grubunun 40,11±21,80, depresyon grubunun 50,31±31,69, remisyon grubunun 56,66±25,63 ve kontrol grubunun 85,51±15,72 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

BB'ta bilişsel esneklik problemleri zayıf sosyal ve mesleki işlevsellik ile ilişkilendirilmekte olup literatürde bazı çalışmalarla desteklenmeye çalışılmıştır(156). Bu eksiklikler hastalığın akut evrelerinde artar ve BB seyri boyunca devam eder. Geçirilen duygudurum dönemi sayısı, hastalık süresi, erken başlangıç yaşı ile bilişsel esneklikte azalmanın ilişkili olduğu düşünülmektedir(87). Wisconsin Kart Eşleme Testi ile yapılan bir çalışmada bilişsel esneklikte bozulmanın klinik özelliklerden bağımsız olarak bipolar bozukluğun bir özelliği olduğunu ve bozukluğun belirli demografik, bilişsel ve işlevsel özelliklerinin varlığına bağlı olarak zaman içinde orta derecede kötüleşebileceğini göstermektedir(157).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hasta gruplarında kontrol grubuna göre bilişsel esneklik puanlarının daha düşük olduğu, mani grubunda ise remisyon grubuna göre daha düşük bilişsel esneklik puanlarının olduğu tespit edilmiştir. Mevcut verilerimize göre bipolar bozukluğun tüm evrelerinde bilişsel esneklikle ilgili sorunların devam ettiği, manik epizotta remisyon dönemine göre bilişsel esneklikte daha fazla bozulmanın olduğu görülmektedir.

5.5.6. Akıl Yürütme

Çalışmamızda grupların Akıl Yürütme puanları; mani grubunun 72,63±18,69, depresyon grubunun 80,74±16,84, remisyon grubunun 79,29±18,90 ve kontrol grubunun 86,11±16,26 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

BB'ta akıl yürütme testlerinde bozulma olabileceği bazı çalışmalarda gösterilse de yapılan çalışmalar sınırlıdır(158-160). Manik dönem sonrası hastaların nörobilişsel olarak değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre akıl yürütme performansının düşük olduğu, ilk manik epizodunu geçiren hastaların ise çoklu manik epizot geçiren hastalara göre daha iyi bilişsel performans gösterdiği bildirilmiştir(161).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar bozukluğun farklı semptomatik dönemlerinde akıl yürütme testinin değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde mani grubunun kontrol grubuna göre akıl yürütme testlerinde daha düşük performans gösterdiği tespit edilmiştir. Manik dönemin getirmiş olduğu dikkat, bellek sorunları akıl yürütme testinde bozulmaya sebep olmuş olabilir. Depresyon ve remisyon dönemlerinin ise kontrol grubundan daha düşük akıl yürütme puanlarına sahip olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Daha büyük örneklem gruplarında farklı sonuçlar alınabileceği düşünülse de mevcut verilerimiz ışığında akıl yürütme performansının mani döneminde belirgin düzeyde bozulduğu, depresyon ve remisyon gruplarında kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

5.5.7. Sosyal Keskinlik

Çalışmamızda grupların Sosyal Keskinlik puanları; mani grubunun 70,23±22,36, depresyon grubunun 88,26±20,93, remisyon grubunun 91,06±16,72 ve kontrol grubunun 99,17±9,20 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve depresyon, mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

BB'ta sosyal biliş eksikliklerinin değerlendirildiği bir sistematik değerlendirmede 29 çalışma değerlendirmeye dahil edilmiş; BB'lu bireylerde sosyal bilişin orta derecede bozulduğu gösterilmiştir. Ötimik ve semptomatik dönemlerde sosyal bilişte klinik olarak anlamlı düzeyde eksiklikler görülmektedir(162). BB'ta birçok bilişsel alanda zorluk yaşanabildiği gibi remisyon döneminde dahi insan yüzlerindeki duyguları tanımada zorluk yaşayabilmektedirler. Literatür yüzden duyguları tanımakla ilgili çeşitli sonuçlar sunmaktadır. Beynin sağ hemisferi duyguları algılamada daha baskındır. Yapılan çalışmalarda manide sağ hemisferin hiperfonksiyonu, depresyonda ve şizofrenide ise sağ hemisfer hipofonksiyonu olduğu düşünülmektedir. BB'ta duygu tanıma bozukluklarına yönelik 32 makalenin değerlendirildiği bir literatür taramasında ötimik dönemdeki hastaların iğrenme ve korku duygularını tanımakta zorlandığı, mani dönemindeki hastaların ise korkulu ve üzgün yüzleri tanımakta güçlük yaşadıkları, pediatrik popülasyondaki hastaların ve risk altındaki çocukların duygu tanıma kapasitelerinde azalma olduğu; şizofreni hastaları ile kıyaslandığında ise bipolar bozukluklu bireylerin daha iyi duygu tanıma performansı gösterdiği belirtilmiştir(163). Olumsuz duygulanımı daha belirgin olan bipolar depresyon ve unipolar depresyon hastalarında üzgün yüzlere karşı daha fazla bozulmuş hassasiyet gösterdikleri düşünülmekte olup yapılan bir çalışmada ise bipolar depresyon grubunun kontrollere göre yüz ifadelerine duyarlılığının daha az olduğu; fakat unipolar ve bipolar depresyon arasında herhangi bir fark bulunmadığı belirtilmiştir(164). Birçok görüntüleme çalışması BB patofizyolojisinde ventrolateral prefrontal korteks ve amigdalanın duygu tanımada etkin olduğu görüşündedir(165).

Çalışmamızda ise duygu tanıma testinde hasta grupları kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük performans gösterdi. Mani grubunda duygu tanıma testindeki

bozulma depresyon, remisyon ve kontrol gruplarına göre daha belirgindi. Bu sonuçlar manide gözlenen klinik davranışları kısmen açıklayabilir. Korkuyu sadece bir sürpriz olarak algılamak, manik kişilerin geri çekilmenin daha uyumlu olacağı durumlarda yaklaşma davranışında ısrar etmelerine yol açabilir. Depresyondaki hastalarda olumlu duygusal uyaranlara yetersiz duygulanım göstermeleri mevcut duygu tanıma sorunları ile açıklanabilir. Klinik olarak stabil dönemde sosyal keskinlikte bozulmanın devam ettiği görülmekte olup; bu durum hastaların sosyal ipuçlarını algılamakta zorlanması ve psikososyal işlevsellikte bozulmayla sonuçlanabilir.

5.5.8. Çalışma Belleği

Çalışmamızda grupların Çalışma Belleği puanları; mani grubunun 80,09±16,32, depresyon grubunun 86,29±15,70, remisyon grubunun 90,09±12,26 ve kontrol grubunun 94,80±17,66 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Çalışma belleği, BB'ta nörobilişsel bozulmanın öne çıkan alanlarından biridir. Çalışma belleğinin bilginin geçici olarak tutulabileceği ve değiştirilebileceği bilişsel çalışma alanını sağlayarak aktif düşünce kapasitesini destekleyen geçici bir bilgi depolama sistemi olduğu varsayılmaktadır(166). Literatüre göre BB olan hastalarda çalışma belleği performansının sağlıklı kontrollere daha kötü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir(167-169). BB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında çalışma belleği ile ilişkili fMRI aktivitesi açısından da farklılıklar mevcuttur. Remisyonda bipolar hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla çalışma belleği sırasında daha yüksek ventromedial prefrontal korteks aktivitesinin olduğu, bu durumun remisyondaki bipolar hastalarda deaktivasyon eksikliğinden kaynaklandığı, ötimik bipolar hastaların kendine referans işleme sırasında daha büyük dorsomedial ve dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonu sergilediği belirtilmiştir(170). Çalışma belleğinin doğası ve duygudurum dönemleriyle ilişkisi net değildir. Çalışma belleği eksiklikleri, hem eğitim düzeyi gibi demografik değişkenlerden hem de geçirilmiş atak sayısı gibi klinik özelliklerden etkilenmektedir(171). Depresif bipolar hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada çalışma belleği açısından anlamlı

farklılık bulunmadığı; fakat örneklemin küçük olduğu bildirilmiştir(172). Depresyonda ve manideki bipolar hastalarda görsel-uzamsal bilgilerin güncellenmesinde eksiklikler olduğu bildirilmiştir. Çalışma belleğinde duygudurum atakları sırasında işlev bozukluğu görülmesinin yanısıra asemptomatik dönemde de bozulmanın devam ettiği ileri sürülmektedir(173-175).

Çalışmamızda literatürle benzer şekilde mani grubunda kontrol grubuna göre çalışma belleği puanlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Depresyon ve remisyon gruplarında ise belirgin farklılık tespit edilememiştir. Örneklem büyüklüğünün mütevazi olması, hastaların remisyon süresi, atak sayısı, önceki bilişsel kapasiteleri, mevcut psikiyatrik ilaçlar dahil olmak üzere bir dizi kontrolsüz faktörün sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir.

5.5.9. İşlem Hızı

Çalışmamızda grupların İşlem Hızı puanları; mani grubunun 55,80±11,61, depresyon grubunun 65,03±21,88, remisyon grubunun 66,89±18,67 ve kontrol grubunun 86,51±15,58 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Literatür incelendiğinde duygudurum bozukluklarında yapılan nöropsikolojik değerlendirmelerde hem semptomatik hem de ötimik dönemlerde işlem hızında azalma olduğuna dair veriler mevcuttur; fakat özellikle mani ve depresyon dönemleri için veriler yetersizdir(176). Yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında BB'ta varsayılan mod ağı (default mode network) ve işlem hızı değerlendirilmiş; medial prefrontal korteks ve diğer beyin bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantılar arasında anormallikler olabileceği, bu durumun ötimik dönemde dahi devam eden yavaş işlem hızı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür(177). Bipolar bozukluklu hastaların yakınlarında yapılan çalışmalarda işlem hızının etkilenmiş olduğu, bu nedenle işlem hızı parametresinin endofenotip olarak düşünülebileceği yorumu yapılmıştır(178, 179).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlardan mevcut literatür verileriyle benzer olarak; mani, depresyon ve remisyon gruplarının kontrol grubuna göre daha yavaş işlem hızına sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca mani grubunun remisyon grubuna göre daha düşük işlem hızına sahip olduğu, bunun da manik dönemin doğasından kaynaklanan dikkat ve odaklanma sorunlarına ikincil gelişebileceği, bipolar bozukluğun remisyon döneminde de işlem hızında yavaşlamanın devam ettiği görülmektedir.

5.5.10. Basit Dikkat, Sürekli Dikkat ve Karmaşık Dikkat

Çalışmamızda grupların Karmaşık Dikkat puanları; mani grubunun 45,83±28,38, depresyon grubunun 60,00±32,48, remisyon grubunun 66,00±30,73 ve kontrol grubunun 96,29±13,75 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grupların Sürekli Dikkat puanları; mani grubunun 80,54±15,13, depresyon grubunun 89,69±16,44, remisyon grubunun 93,43±9,68 ve kontrol grubunun 98,63±13,15 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve depresyon, mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grupların Basit Dikkat puanları; mani grubunun 49,46±39,11, depresyon grubunun 34,63±42,15, remisyon grubunun 47,31±45,80 ve kontrol grubunun 84,46±33,36 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve kontrol, depresyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Yapılan bir sistematik derlemede 18 ile 65 yaş arasındaki BB hastalarında sağlıklı kontrollere göre dikkat performansının daha düşük olduğu bildirilmiştir. BB olan hastalar unipolar depresyonu olan bireylerle kıyaslandığında daha düşük; şizofreni olan bireyler ile kıyaslandığında ise daha iyi dikkat performansı gösterdikleri rapor edilmiştir. Bozukluğun farklı evreleri kıyaslandığında ise ötimik hastaların depresyondaki hastalara benzer veya daha iyi performans gösterdikleri, manik hastaların ise depresyondaki hastalardan daha düşük performansa sahip oldukları belirtilmiştir(180). Bipolar bozukluğun seyri sırasında bilişsel bozukluklar artma eğilimindedir. Geçirilen atak sayısı ile bilişsel bozulma ilişkilendirilmiştir(181). BB olan hastalarda yapısal ve fonksiyonel manyetik

rezonans görüntüleme kullanılarak dikkat bozukluğu değerlendirilmiş ve dorsolateral prefrontal kortekste değişiklikler, uzun süreli amigdala aşırı aktivasyonu ve prefrontal korteks atrofisi ile ilişkili bulunmuştur(182, 183). Başka bir çalışmada ise mani esnasında dikkat bozukluklarıyla sağ frontal korteksin ilişkili olduğunu ileri sürülmüştür(184, 185). Ayrıca BB hastalarında alt ve arka parietal loblarda aktivite azalmasının seçici dikkatle ilgili olduğu düşünülmektedir(186).

Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde mani, depresyon ve remisyon gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük karmaşık dikkat puanlarının olduğu; mani, depresyon ve remisyon grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadığı görülmektedir. Sürekli dikkatin ise mani grubunda depresyon, remisyon ve kontrol gruplarına göre belirgin şekilde bozulduğu; depresyon grubunun ise kontrol grubuna göre daha düşük sürekli dikkat puanlarının olduğu, remisyon grubunun ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır. Manik hastalarda sürekli dikkat testlerindeki daha kötü performansı; bu hastaların sergilediği tipik dürtüsellik ve uyarı ortaya çıkmadan önce hızlı ve yanlış tepki vermeleri ile açıklayabiliriz. Basit dikkatin değerlendirilmesinde; mani ve depresyon gruplarının kontrol grubuna göre daha düşük performansa sahip olduğu görülmüştür. Remisyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde bildiğimiz kadarıyla bipolar bozukluklu hastalarda sürekli-karmaşık ve basit dikkatin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bipolar bozukluğun bütün evrelerinin dikkat açısından değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda dikkatin farklı boyutları ile bipolar bozukluğun evrelerini değerlendirerek literatüre katkıda bulunduk.

5.5.11. Yürütücü İşlevler

Grupların Yürütücü İşlev puanları; mani grubunun 41,63±21,02, depresyon grubunun 51,77±31,11, remisyon grubunun 56,94±25,05 ve kontrol grubunun 86,66±15,31 olarak değerlendirilmiştir. Mani ve remisyon, mani ve kontrol, depresyon ve kontrol, remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

BB'ta bozulan nörobilişsel alanlardan biri de yürütücü işlevlerdir. WKET, Stroop, Sözel Akıcılık ve İz Sürme Testi yürütücü işlevleri değerlendirmede kullanılabilen testler arasındadır(187). BB'ta özellikle duygudurum dönemlerinde belirginleşen yürütücü işlev bozukluklarından bahsedilmektedir. Mani döneminde hedef saptama güçlükleri, tepki ketleme, yanıt inhibisyonunu değerlendiren testlerde belirgin bozukluklar saptanmaktadır(188). Yürütücü işlev bozukluğu manik dönemde depresyon ve remisyon dönemlerine göre daha şiddetlidir. Bazı çalışmalarda ise mani ve remisyon dönemlerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir, mani döneminde şiddetki klinik bozukluk göz önüne alındığında bazı hastaların çalışmalara alınamadığı ve verilerin yeterince objektif olmayabileceği düşünülmektedir(189, 190). Bipolar depresyonda ise remisyon dönemiyle karşılaştırıldığı yeterince çalışma olmamasına karşın eldeki çalışmalar değerlendirildiğinde depresif dönemde remisyon dönemine göre daha fazla yürütücü işlev bozukluğu görüldüğü, bazı çalışmalarda ise ötimik dönemden farklı olmadığı ileri sürülmüştür(88, 191, 192).

Biz de literatürle uyumlu olarak manik bipolar hastalarda remisyon ve kontrol grubuna göre daha belirgin yürütücü işlev bozukluğunun olduğu, depresyon ve remisyon hastalarının ise kontrol grubuna göre daha düşük yürütücü işlev performansı gösterdiği, depresyon ve remisyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. Mevcut sonuçlarımıza göre mani döneminde yürütücü işlev bozukluklarının belirgin olduğu, depresyon ve remisyon grupları arasında belirgin farklılık olmadığı görülmektedir.

5.6. Grupların CNS Alt Grup Puanları ve Nörofilament Düzeylerinin İlişkisinin Tartışılması

Bildiğimiz kadarıyla manik dönemdeki hastalarda serum nörofilament düzeyleri ve bilişsel işlevlerin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda mani grubunda nörofilament düzeyleri ile; nörobilişsellik endeksi, kompozit hafıza, sözel bellek, görsel bellek, psikomotor hız, tepki süresi, karmaşık dikkat, bilişsel esneklik, yürütücü işlev, akıl yürütme, basit dikkat ve motor hız arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Sosyal keskinlik puanları ve NF-L, NF-M, NF-H düzeyleri arasında, işlem hızı ile NF-L düzeyleri arasında pozitif

korelasyon saptanmış olması beklediğimiz bir sonuç olmayıp; manik epizodun doğası gereği gürültülü kliniğin olması, artan dürtüsellik, yanıt inhibisyonunun yetersiz olması, dikkat ve odaklanma problemleri (187) nedeniyle bütün bilişsel alanlarda belirgin bozulma görülmektedir(189). Bu nedenle epizodun kendinden kaynaklanan bilişsel bozulma ile NF düzeyleri ile doğrudan korelasyon saptanamamış olabilir.

Bipolar bozuklukta görsel belleğin bozulduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır(147). Çalışmamızda depresyon grubunda nöro-aksonal hasarın bir belirteci olan serum NF-L düzeyleri ile görsel bellek test puanı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. NF-L düzeylerinde artış ile görsel bellekte bozulmanın ilişkili olduğu, depresif bipolar hastalarda yükselen serum NF-L polipeptid düzeylerinin görsel bellekte bozulmanın bir işareti olabileceği, depresyonda görsel bellekle ilgili beyin bölgelerindeki dejenerasyonun artabileceği, mevcut NF-L yüksekliğinin ise bu hasarın bir göstergesi olabileceği kanaatine varılmıştır. Mevcut hususlarda bildiğimiz kadarıyla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdan elde edilen verilerle literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

5.7. Bipolar Hastalarda (Mani-Depresyon ve Remisyon Grupları) CNS Alan Puanları İle Nörofilament Polipeptid Düzeyleri İlişkisinin Tartışılması

Literatür incelendiğinde bipolar bozukluklu hastalarda D vitamini ve serum NF-L düzeyleri ile bilişsel işlevlerin incelendiği bir çalışmada NF-L düzeyleri ile kompozit nörokognitif skor, sözel akıcılık ve işlem hızı ilişkilendirilmiştir(193). Nörolojik hastalıklar olan MS, Alzheimer demansı, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı gibi durumlarda NF-L düzeyleri ile bilişsel bozulmanın ilişkili olabileceğiyle ilgili birtakım çalışmalar mevcuttur(194-196). Bir çalışmada plazma NF-L seviyelerinin, Alzheimer Hastalığına bağlı bilişsel gerilemeyi, hastalığın prodromal evresinde bilişsel bozukluğa neden olan diğer durumlardan ayırt etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği savunulmuştur(197).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar hastalarda serum NF-M ve NF-H düzeyleri ile bilişsel işlevlerin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda semptomatik ve ötimik hastalar birlikte değerlendirildiğinde; serum NF-L düzeyleri ile bilişsel testler arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. NF-M düzeyleri ile NCI, kompozit hafıza, sözel bellek, karmaşık dikkat, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler arasında zayıf derecede negatif korelasyon tespit ettik. Serum NF-M düzeylerinde artış ile bahsi geçen bilişsel alanlarda bozulma ilişkili bulunmuştur. Serum NF-H düzeyleri ile NCI, sözel bellek, görsel bellek, psikomotor hız, tepki süresi, karmaşık dikkat, işlem hızı, yürütücü işlevler, sosyal keskinlik, basit dikkat, motor hızı, kompozit hafıza, bilişsel esneklik ile düşük derecede negatif korelasyon tespit ettik. Serum NF-M ve NF-H düzeylerindeki artışın inflamatuar aracılı aksonal hasarın bir göstergesi olup mevcut bilişsel testlerde bozulmanın göstergesi olabileceği, hastalığın takip sürecinde ve dejenerasyonun değerlendirilmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği, çalışmamız hastalığın bütün evrelerinden hastaları içerdiğinden daha objektif bir belirteç olarak değerlendirilebileceği, sonuçlarımızın daha büyük örneklemli çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatine varmış bulunmaktayız.

5.8. Kısıtlılıklar

Örneklemimizin yeterince büyük olmaması nedeniyle grupları kendi içinde değerlendirmeye yönelik ayrı analiz yapamadık.

Çalışmamızda yaş aralığını 18-65 yaş aralığı olarak planladık, çalışmamıza katılan hastaların yaş aralığı ise 19-50 idi. Yaşla birlikte nörobilişsel işlevlerde bozulma olabileceğinden yaş aralığının daha dar seçilmesi daha objektif sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, bireylerin tekrarlayan değerlendirmelerinin yapılamaması, aynı hastaların farklı hastalık evrelerinde değerlendirilememesi mevcut kısıtlılıklardan biridir. Boylamsal çalışmalarla aynı hastaların farklı evrelerinde değerlendirilmesi nörobilişsel işlevler ve nörofilament düzeylerinin etkisinin değerlendirilmesi açısından daha farklı sonuçlar verebilir.

Hastalık klinik şiddeti yüksek olan mani ve depresyon hastaları teste uyum sağlayamadığından çalışmaya dahil edilemedi. Bu da şiddetli manik veya depresif vakaların bilişsel durumlarının gözden kaçmasına sebep olmuş olabilir.

Hastalarımızın tamamına yakını psikotrop ilaç kullanmaktaydı. Mevcut ilaçlar test performansını etkilemiş olabilir.

Benzodiazepin kullanan hastalarımızın testlerini sabah ilaçlarını almadan yapmaya çalıştık; fakat benzodiazepinler dahil birçok psikotrop ilacın uzamış etkilerinin test performansını etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmaya katılan bipolar bozukluklu bireylerin ve sağlıklı gönüllülerin zekâ testleri mevcut değildi, semptom gösteren hastaların zekâ testleri objektif sonuç vermeyeceğinden zekâ testi yapmadık.

Mani ve depresyon grubundaki hastaların geçirilmiş duygudurum dönemleri sayısı ve şiddeti de bilişsel yıkıma katkı sağlayacağından, bu dönemlerdeki hastalarımızın serum NF yüksekliklerinin doğrudan halihazırdaki duygurum dönemine bağlanamayacağı da göz önünde bulunudurulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda BB mani, depresyon ve remisyon grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum nörofilament polipeptid düzeyleri ve CNSVS bilişsel performans – dikkat testleri sonuçlarının karşılaştırılması neticesinde elde edilen bulgular, bipolar bozuklukta serum nörofilament düzeylerinde yükselme olduğu ve bipolar bozukluğun nörobilişsel işlevlerde belirgin düzeyde bozulmaya sebep olduğu görüşünü desteklemektedir.

- Çalışmamızda serum NF-L düzeylerinin mani grubunda remisyon grubuna göre, remisyon grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.
  - ✓ Serum NF-M düzeyleri; mani grubunda remisyon kontrol grubuna göre, depresyon grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.
  - ✓ Serum NF-H düzeyleri; mani grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre, depresyon grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre, remisyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.
- Çalışmamızda Bipolar Mani grubundaki bireylerin CNSVS ana bölüm puanlarından Nörobilişsellik Endeksi, Kompozit Hafıza, Sözel Bellek, Görsel Bellek, Psikomotor Hızı, Tepki Süresi, Bilişsel Esneklik, Yürütücü İşlev, Karmaşık Dikkat, İşlem Hızı, Basit Dikkat, Motor Hız, Sosyal Keskinlik, Akıl Yürütme, Çalışma Belleği, Sürekli Dikkat puanları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük bulundu.
  - ✓ Bipolar Depresyon grubundaki bireylerin CNSVS ana bölüm puanlarından Nörobilişsellik Endeksi, Kompozit Hafıza, Sözel Bellek, Görsel Bellek, Psikomotor Hızı, Tepki Süresi, Bilişsel Esneklik, Yürütücü İşlev, Karmaşık Dikkat, İşlem Hızı, Basit Dikkat, Motor Hız, Sosyal Keskinlik, Sürekli Dikkat puanları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük bulundu.

- ✓ Bipolar Remisyon grubundaki bireylerin CNSVS ana bölüm puanlarından Nörobilişsellik Endeksi, Kompozit Hafıza, Görsel Bellek, Psikomotor Hızı, Tepki Süresi, Bilişsel Esneklik, Yürütücü İşlev, Karmaşık Dikkat, İşlem Hızı, Motor Hız, Sosyal Keskinlik puanları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük bulundu.

- Çalışmamızda semptomatik ve ötimik hastalar birlikte değerlendirildiğinde serum NF-L düzeyleri ile bilişsel testler arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.
  - ✓ Serum NF-M düzeyleri ile NCI, kompozit hafıza, sözel bellek, karmaşık dikkat, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler arasında zayıf derecede negatif korelasyon olduğunu tespit ettik.
  - ✓ Serum NF-H düzeyleri ile NCI, sözel bellek, görsel bellek, psikomotor hız, tepki süresi, karmaşık dikkat, işlem hızı, yürütücü işlevler, sosyal keskinlik, basit dikkat, motor hızı, kompozit hafıza, bilişsel esneklik ile düşük derecede negatif korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızın sonuçları nörofilament polipeptid düzeylerinin bipolar hastalarda inflamatuar aracılı aksonal hasarın bir göstergesi olabileceğini ve bipolar bozuklukta nörodejenerasyon adına bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bulgularımızın bipolar hastalarda gelişebilecek nöronal hasarın belirlenmesi ve tedavi hedeflerinin şekillendirilmesinde yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın sonuçları, CNSVS nöropsikolojik test bataryasının Bipolar Bozukluklu bireylerde var olan nörobilişsel işlev bozukluklarının belirlenmesinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda serum NF-M ve NF-H düzeyleri ile bilişsel testler arasında zayıf-düşük dereceli korelasyon tespit edilmiş olup daha geniş örneklem gruplarında daha güçlü korelasyon tespit edilerek nörobilişsel durum ve aksonal hasar arasındaki ilişki değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Yeloğlu ÇH, Hocaoğlu Ç, Bahçeci B. Bipolar Bozukluk Tanısı ile İzlenen Hastalarda İşlevsellik ve Kişilik Özelliklerinin Koruyucu Tedavi Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi. Genel Tıp Dergisi. 2021;31(3):189-95.
2. Bal NB, Özsan HH. Tip 1 Bipolar Bozuklukta Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörler. Osmangazi Tıp Dergisi. 2023;45(5):696-708.
3. Yüceer H, Tüzün E. Merkezi Sinir Sistemi Lenfoma ve Tümörlerinde Nörofilamentlerin ve Glial Fibriler Asidik Proteinin Biyobelirteç Değeri. 2022.
4. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ, Sellgren C, Johansson AG, Zetterberg H, et al. Elevated concentrations of neurofilament light chain in the cerebrospinal fluid of bipolar disorder patients. Neuropsychopharmacology. 2014;39(10):2349-56.
5. Keck Jr PE, McElroy SL, Arnold LM. Bipolar disorder. Medical Clinics of North America. 2001;85(3):645-61.
6. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. American Journal of Psychiatry. 1996;153(6):765-70.
7. Mattern SP. The Atlas Patient: Galen on Melancholia and Psychosis. Medical Understandings of Emotions in Antiquity: Theory, Practice, Suffering Ancient Emotions III. 2022;131:271.
8. Karamustafalıoğlu O. Temel ve klinik psikiyatri. Güneş Tıp Kitapevleri. 2018.
9. Goodwin F, Jamison K. Manic-depressive illness. Oxford University Press. New York. 1990;567.
10. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. Jama. 1994;271(12):918-24.
11. Black DW, Grant JE. DSM-5® guidebook: the essential companion to the diagnostic and statistical manual of mental disorders: American Psychiatric Pub; 2014.
12. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and

International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar disorders. 2013;15(1):1-44.

13. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry: Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2015.
14. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones PB, van Os J, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. American Journal of Psychiatry. 2005;162(2):257-62.
15. Smoller JW, Finn CT, editors. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2003: Wiley Online Library.
16. Goodwin R, Jacobi F, Bittner A, Wittchen H. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. DJ Stein, DJ Kupfer, AF Schatzberg (Ed) Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı, birinci baskı, İstanbul. Sigma Publishing; 2007.
17. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
18. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. Psychiatric Clinics of North America. 1999;22(3):517-34.
19. Severus E, Bauer M. Diagnosing bipolar disorders in DSM-5. SpringerOpen; 2013. p. 1-3.
20. Ozcan H, Takim U. 50 Useful Sociodemographic and Clinical Tips to Overcome the Challenge Differentiating Bipolar Depression from Unipolar Depression. The Eurasian Journal of Medicine. 2021;53(1):64-6.
21. Zarate Jr CA, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. Biological psychiatry. 2004;56(1):54-60.
22. Rose S. Moving on from old dichotomies: beyond nature-nurture towards a lifeline perspective. The British Journal of Psychiatry. 2001;178(S40):s3-s7.
23. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. The Lancet. 2013;381(9878):1654-62.

24. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. Trends in Genetics. 2009;25(2):99-105.
25. Consortium C-DGotPG. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. The Lancet. 2013;381(9875):1371-9.
26. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. Neuron. 2011;72(6):951-63.
27. Teixeira AL, Colpo GD, Fries GR, Bauer IE, Selvaraj S. Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead. Expert review of neurotherapeutics. 2019;19(1):67-81.
28. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology: Cambridge University Press; 2020.
29. Pizzagalli DA, Berretta S, Wooten D, Goer F, Pilobello KT, Kumar P, et al. Assessment of striatal dopamine transporter binding in individuals with major depressive disorder: in vivo positron emission tomography and postmortem evidence. JAMA psychiatry. 2019;76(8):854-61.
30. Lau T, Horschitz S, Berger S, Bartsch D, Schloss P. Antidepressant-induced internalization of the serotonin transporter in serotonergic neurons. The FASEB Journal. 2008;22(6):1702-14.
31. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatric Clinics. 2005;28(2):469-80.
32. Scola G, Andreazza AC. The role of neurotrophins in bipolar disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2015;56:122-8.
33. Looney SW, El-Mallakh RS. Meta-analysis of erythrocyte Na, K-ATPase activity in bipolar illness. Depression and anxiety. 1997;5(2):53-65.
34. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, et al. The Mood-Stabilizing Agents Lithium and Valproate RobustlIncrease the Levels of the Neuroprotective Protein bcl-2 in the CNS. Journal of neurochemistry. 1999;72(2):879-82.
35. Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. Frontiers in molecular neuroscience. 2011;4:16.

36. Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. Molecular psychiatry. 2009;14(9):833-46.
37. Sarrazin S, Cachia A, Hozer F, McDonald C, Emsell L, Cannon DM, et al. Neurodevelopmental subtypes of bipolar disorder are related to cortical folding patterns: An international multicenter study. Bipolar disorders. 2018;20(8):721-32.
38. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
39. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. World Psychiatry. 2003;2(3):136.
40. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences clinical psychiatry: Williams & Wilkins Co; 1988.
41. Brooks III JO, Rosen AC, Hoblyn JC, Woodard SA, Krasnykh O, Ketter TA. Resting prefrontal hypometabolism and paralimbic hypermetabolism related to verbal recall deficits in euthymic older adults with bipolar disorder. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2009;17(12):1022-9.
42. Alvarez M-J, Roura P, Osés A, Foguet Q, Solà J, Arrufat F-X. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. The Journal of nervous and mental disease. 2011;199(3):156-61.
43. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. Bipolar disorders. 2008;10(8):867-76.
44. Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, Costa Sd, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. Bipolar Disorders. 2007;9:128-35.
45. Johnson SL, Miller I. Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. Journal of Abnormal Psychology. 1997;106(3):449.
46. Kemner SM, Mesman E, Nolen WA, Eijckemans M, Hillegers MH. The role of life events and psychological factors in the onset of first and recurrent mood episodes in bipolar offspring: results from the Dutch Bipolar Offspring Study. Psychological medicine. 2015;45(12):2571-81.
47. Köroğlu E. Klinik uygulamada psikiyatri: tanı ve tedavi kılavuzları: HYB

Basım Yayın; 2009.

48. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Archives of general psychiatry. 2007;64(5):543-52.
49. Suppes T, Leverich GS, Keck Jr PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network: II. demographics and illness characteristics of the first 261 patients. Journal of affective disorders. 2001;67(1-3):45-59.
50. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review. Psychiatria Danubina. 2014;26(2):0-114.
51. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. JAMA psychiatry. 2013;70(9):931-9.
52. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. The lancet. 2013;381(9878):1672-82.
53. Atli A, Kaya MC, Günes M. Coping with Risky Situations Under Manic Episodes in Bipolar Disorder: Two Case Reports. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2012;22(1):S140.
54. Suppes T, Dennehy EB, Gibbons EW. The longitudinal course of bipolar disorder. Journal of Clinical Psychiatry. 2000;61:23-30.
55. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. J clin Psychiatry. 2000;61(10).
56. Escudero MAG, Gutiérrez-Rojas L, Lahera G. Second generation antipsychotics monotherapy as maintenance treatment for bipolar disorder: a systematic review of long-term studies. Psychiatric Quarterly. 2020;91:1047-60.
57. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. Bipolar disorders. 2012;14(2):146-50.
58. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin J-M, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse

prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet. 2009;375(9712).

59. Paton C, Barnes TR, Shingleton-Smith A, Hamish McAllister-Williams R, Kirkbride J, Jones PB, et al. Lithium in bipolar and other affective disorders: prescribing practice in the UK. Journal of Psychopharmacology. 2010;24(12):1739-46.
60. Zovetti N, Rossetti MG, Perlini C, Brambilla P, Bellani M. Brain ageing and neurodegeneration in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2023;323:171-5.
61. Gleichgerrcht E, Ibáñez A, Roca M, Torralva T, Manes F. Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. Nature Reviews Neurology. 2010;6(11):611-23.
62. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean O, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neuroscience & biobehavioral reviews. 2011;35(3):804-17.
63. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. Psychiatric Clinics. 2005;28(2):443-67.
64. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. American Journal of Psychiatry. 2002;159(11):1841-7.
65. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Molecular psychiatry. 2008;13(9):833-57.
66. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. Biological psychiatry. 2007;62(8):894-900.
67. Cruz-Sanabria F, Reyes PA, Triviño-Martínez C, García-García M, Carmassi C, Pardo R, et al. Exploring signatures of Neurodegeneration in early-onset older-age bipolar disorder and behavioral variant Frontotemporal dementia. Frontiers

in Neurology. 2021;12:1462.
68. Passos I, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2016;134(2):91-103.
69. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Villarreal V, et al. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. Psychiatry research. 2006;142(2-3):139-50.
70. Howieson DB, Lezak MD. The neuropsychological evaluation. 2008.
71. Elliott R. Executive functions and their disorders: Imaging in clinical neuroscience. British medical bulletin. 2003;65(1):49-59.
72. Barkley RA. Executive functions: What they are, how they work, and why they evolved: Guilford Press; 2012.
73. Barkley RA. The executive functions and self-regulation: An evolutionary neuropsychological perspective. Neuropsychology review. 2001;11:1-29.
74. Munakata Y, Herd SA, Chatham CH, Depue BE, Banich MT, O'Reilly RC. A unified framework for inhibitory control. Trends in cognitive sciences. 2011;15(10):453-9.
75. Shimoni Ma, Engel-Yeger B, Tirosh E. Executive dysfunctions among boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Performance-based test and parents report. Research in developmental disabilities. 2012;33(3):858-65.
76. AŞKAR P, ALTUN A, CANGÖZ B, TÜRKSOY H, ÇEVİK V. BİLGİSAYAR ORTAMINDA NÖROPSİKOLOJİK TESTLER: ÇİZGİ YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ.
77. Schatz P, Browndyke J. Applications of computer-based neuropsychological assessment. The Journal of head trauma rehabilitation. 2002;17(5):395-410.
78. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. Archives of clinical neuropsychology. 2006;21(7):623-43.
79. Cavanagh J, Van Beck M, Muir W, Blackwood D. Case–control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. The British Journal of Psychiatry. 2002;180(4):320-6.
80. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno

J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. American Journal of Psychiatry. 2004;161(2):262-70.

81. Torres I, Boudreau V, Yatham L. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2007;116:17-26.
82. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2006;93(1-3):105-15.
83. Mora E, Portella M, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. Psychological medicine. 2013;43(6):1187-96.
84. Santos JL, Aparicio A, Bagney A, Sánchez-Morla EM, Rodríguez-Jiménez R, Mateo J, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. Bipolar disorders. 2014;16(7):722-31.
85. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. Journal of affective disorders. 2009;116(1-2):37-42.
86. Bonnín C, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa A, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. Journal of affective disorders. 2010;121(1-2):156-60.
87. Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. Current psychiatry reports. 2015;17:1-24.
88. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. Biological psychiatry. 2000;48(7):674-84.
89. Gruber S, Rathgeber K, Bräunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared

to patients with major depression. Journal of affective disorders. 2007;104(1-3):61-71.

90. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. Neuropsychology. 2009;23(5):551.
91. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. Journal of affective disorders. 2007;101(1-3):201-9.
92. Buck KD. Neurocognitive deficits as a barrier to psychosocial function in schizophrenia: effects on learning, coping, & self-concept. Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services. 2007;45(7):24.
93. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. Bipolar disorders. 2009;11(2):113-25.
94. Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. Bipolar disorders. 2012;14(3):217-26.
95. Rodwell VW, Bender D, Botham KM. Harper's illustrated biochemistry: McGraw-Hill; 2018.
96. Khalil M, Salzer J. CSF neurofilament light: A universal risk biomarker in multiple sclerosis? : AAN Enterprises; 2016. p. 1068-9.
97. Yuan A, Nixon RA. Specialized roles of neurofilament proteins in synapses: Relevance to neuropsychiatric disorders. Brain research bulletin. 2016;126:334-46.
98. Kobek M, Skowronek R, Jankowski Z, Pałasz A. Neurofilaments and traumatic brain injury. Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii/Archives of Forensic Medicine and Criminology. 2014;64(4):268-79.
99. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. Nature Reviews Neurology. 2018;14(10):577-89.
100. Zhu Q, Couillard-Després S, Julien J-P. Delayed maturation of regenerating myelinated axons in mice lacking neurofilaments. Experimental neurology.

1997;148(1):299-316.

101. Dyakin VV, Chen Y, Branch CA, Yuan A, Rao M, Kumar A, et al. The contributions of myelin and axonal caliber to transverse relaxation time in shiverer and neurofilament-deficient mouse models. Neuroimage. 2010;51(3):1098-105.
102. Xu Z, Dong DL-Y, Cleveland DW. Neuronal intermediate filaments: new progress on an an old subject. Current Opinion in Neurobiology. 1994;4(5):655-61.
103. Moczulska KE, Pichler P, Schutzbier M, Schleiffer A, Rumpel S, Mechtler K. Deep and precise quantification of the mouse synaptosomal proteome reveals substantial remodeling during postnatal maturation. Journal of proteome research. 2014;13(10):4310-24.
104. Oeckl P, Jardel C, Salachas F, Lamari F, Andersen PM, Bowser R, et al. Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers for ALS. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2016;17(5-6):404-13.
105. Tüzün E, Şanli E, Akbayir E, Türkoğlu R. Phosphorylated neurofilament heavy chain (pNFH) in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. Archives of Neuropsychiatry. 2021;58(4):255.
106. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, del Carmen Vallejo-Curto M, Rodriguez-Jamardo C, de Las Heras E, Barreiro-Villar C, et al. Plasma β-III tubulin, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein are associated with neurodegeneration and progression in schizophrenia. Sci. Rep. 10, 14271. 2020.
107. Clinton SM, Abelson S, Haroutunian V, Davis K, Meador-Woodruff JH. Neurofilament subunit protein abnormalities in the thalamus in schizophrenia. Thalamus & Related Systems. 2004;2(4):265-72.
108. Yuan A, Veeranna, Sershen H, Basavarajappa BS, Smiley JF, Hashim A, et al. Neurofilament light interaction with GluN1 modulates neurotransmission and schizophrenia-associated behaviors. Translational psychiatry. 2018;8(1):167.
109. Nilsson IA, Millischer V, Karrenbauer VD, Juréus A, Salehi AM, Norring C, et al. Plasma neurofilament light chain concentration is increased in anorexia

nervosa. Translational psychiatry. 2019;9(1):180.

110. Bunnemann B, Terron A, Zantedeschi V, Pich EM, Chiamulera C. Chronic nicotine treatment decreases neurofilament immunoreactivity in the rat ventral tegmental area. European journal of pharmacology. 2000;393(1-3):249-53.
111. Garcí-Sevilla JA, Ventayol P, Busquets X, La Harpe R, Walzer C, Guimón J. Marked decrease of immunolabelled 68 kDa neurofilament (NF-L) proteins in brains of opiate addicts. Neuroreport. 1997;8(7):1561-70.
112. Huang M-C, Tu H-Y, Chung R-H, Kuo H-W, Liu T-H, Chen C-H, et al. Changes of neurofilament light chain in patients with alcohol dependence following withdrawal and the genetic effect from ALDH2 Polymorphism. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2023:1-10.
113. Requena-Ocaña N, Araos P, Serrano-Castro PJ, Flores-López M, García-Marchena N, Oliver-Martos B, et al. Plasma Concentrations of Neurofilament Light Chain Protein and Brain-Derived Neurotrophic Factor as Consistent Biomarkers of Cognitive Impairment in Alcohol Use Disorder. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(2):1183.
114. Li Y, Duan R, Gong Z, Jing L, Zhang T, Zhang Y, et al. Neurofilament light chain is a promising biomarker in alcohol dependence. Frontiers in psychiatry. 2021;12:754969.
115. Chen M-H, Liu Y-L, Kuo H-W, Tsai S-J, Hsu J-W, Huang K-L, et al. Neurofilament light chain is a novel biomarker for major depression and related executive dysfunction. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2022;25(2):99-105.
116. Spanier S, Kilian HM, Meyer DM, Schlaepfer TE. Treatment resistance in major depression is correlated with increased plasma levels of neurofilament light protein reflecting axonal damage. Medical Hypotheses. 2019;127:159-61.
117. Schuurmans IK, Ghanbari M, Cecil CA, Ikram MA, Luik AI. Plasma neurofilament light chain in association to late-life depression in the general population. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2024;78(2):97-103.
118. Sanna MD, Ghelardini C, Galeotti N. Effect of amitriptyline treatment on neurofilament-H protein in an experimental model of depression. Brain Research Bulletin. 2017;128:1-6.

119. Aggio V, Fabbella L, Finardi A, Mazza EB, Colombo C, Falini A, et al. Neurofilaments light: possible biomarker of brain modifications in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2022;300:243-8.
120. Queissner R, Buchmann A, Demjaha R, Tafrali C, Benkert P, Kuhle J, et al. Serum neurofilament light as a potential marker of illness duration in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2024;350:366-71.
121. Pennington K, Beasley C, Dicker P, Fagan A, English J, Pariante C, et al. Prominent synaptic and metabolic abnormalities revealed by proteomic analysis of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. Molecular psychiatry. 2008;13(12):1102-17.
122. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. Nature Reviews Neurology. 2019;15(10):565-81.
123. Gültekin BK, Kesebir S, Tamam L. Türkiye'de bipolar bozukluk. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2014;6(2):199-209.
124. Gilbert E, Marwaha S. Predictors of employment in bipolar disorder: a systematic review. Journal of affective disorders. 2013;145(2):156-64.
125. Cho H, Kim C, Kim H, Ye B, Kim Y, Jung NY, et al. Impact of smoking on neurodegeneration and cerebrovascular disease markers in cognitively normal men. European journal of neurology. 2016;23(1):110-9.
126. Keck Jr P, McElroy S. Definition, evaluation, and management of treatment refractory mania. Psychopharmacology Bulletin. 2001;35(4):130-48.
127. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. The Lancet. 2009;373(9659):234-9.
128. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. Epilepsia. 2005;46:8-13.
129. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, García-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. Comprehensive psychiatry. 2006;47(6):433-7.
130. Yuan A, Nixon RA. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. Frontiers in neuroscience.

2021;15:689938.

131. Remnestål J, Öijerstedt L, Ullgren A, Olofsson J, Bergström S, Kultima K, et al. Altered levels of CSF proteins in patients with FTD, presymptomatic mutation carriers and non-carriers. Translational Neurodegeneration. 2020;9:1-13.
132. Hu Y-Y, He S-S, Wang X-C, Duan Q-H, Khatoon S, Iqbal K, et al. Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients. Neuroscience letters. 2002;320(3):156-60.
133. Häggmark A, Mikus M, Mohsenchian A, Hong MG, Forsström B, Gajewska B, et al. Plasma profiling reveals three proteins associated to amyotrophic lateral sclerosis. Annals of clinical and translational neurology. 2014;1(8):544-53.
134. Martínez-Morillo E, García Hernández P, Begcevic I, Kosanam H, Prieto García Bn, Álvarez Menéndez FV, et al. Identification of novel biomarkers of brain damage in patients with hemorrhagic stroke by integrating bioinformatics and mass spectrometry-based proteomics. Journal of Proteome Research. 2014;13(2):969-81.
135. Runge K, Balla A, Fiebich BL, Maier SJ, von Zedtwitz K, Nickel K, et al. Neurodegeneration markers in the cerebrospinal fluid of 100 patients with schizophrenia spectrum disorder. Schizophrenia Bulletin. 2023;49(2):464-73.
136. Hurley LL, Tizabi Y. Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. Neurotoxicity research. 2013;23:131-44.
137. Wuwongse S, Chang RC-C, Law AC. The putative neurodegenerative links between depression and Alzheimer's disease. Progress in Neurobiology. 2010;91(4):362-75.
138. Heckler I, Venkataraman I. Phosphorylated neurofilament heavy chain: a potential diagnostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurophysiology. 2022;127(3):737-45.
139. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. Bipolar disorders. 2001;3(3):106-50.
140. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on

inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neuroscience & biobehavioral reviews. 2011;35(3):804-17.

141. Serafini G, Pardini M, Monacelli F, Orso B, Girtler N, Brugnolo A, et al. Neuroprogression as an illness trajectory in bipolar disorder: a selective review of the current literature. Brain Sciences. 2021;11(2):276.
142. Sole B, Bonnin C, Torrent C, Martinez-Aran A, Popovic D, Tabarés-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum. CNS neuroscience & therapeutics. 2012;18(3):194-200.
143. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive–compulsive disorder: the role of memory strategies. Bipolar disorders. 2004;6(3):233-44.
144. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. The British Journal of Psychiatry. 2006;189(3):254-9.
145. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. Bipolar disorders. 2008;10(2):245-55.
146. Hermens DF, Naismith SL, Redoblado Hodge MA, Scott EM, Hickie IB. Impaired verbal memory in young adults with unipolar and bipolar depression. Early intervention in psychiatry. 2010;4(3):227-33.
147. Ha TH, Kim JS, Chang JS, Oh SH, Her JY, Cho HS, et al. Verbal and visual memory impairments in bipolar I and II disorder. Psychiatry investigation. 2012;9(4):339.
148. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. Bipolar disorders. 2007;9(1-2):114-25.
149. Faurholt-Jepsen M, Brage S, Vinberg M, Kessing LV. State-related differences in the level of psychomotor activity in patients with bipolar disorder–Continuous heart rate and movement monitoring. Psychiatry research. 2016;237:166-74.
150. Burdick KE, Gunawardane N, Goldberg JF, Halperin JM, Garno JL, Malhotra AK. Attention and psychomotor functioning in bipolar depression. Psychiatry

Research. 2009;166(2-3):192-200.
151. Hsiao YL, Wu YS, Wu JYW, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, et al. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. Bipolar disorders. 2009;11(5):547-54.
152. Vrabie M, Marinescu V, Talaşman A, Tăutu O, Drima E, Micluţia I. Cognitive impairment in manic bipolar patients: important, understated, significant aspects. Annals of general psychiatry. 2015;14:1-10.
153. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2001;3(2):58-62.
154. Chrobak AA, Siuda-Krzywicka K, Soltys Z, Bielak S, Nowaczek D, Żyrkowska A, et al. When practice does not make a perfect-paradoxical learning curve in schizophrenia and bipolar disorder revealed by different serial reaction time task variants. Frontiers in Psychiatry. 2023;14:1238473.
155. MacQueen GM, Young L, Galway T, Joffe R. Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. Psychological medicine. 2001;31(7):1269-77.
156. Lima IM, Peckham AD, Johnson SL. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. Clinical psychology review. 2018;59:126-36.
157. O'Donnell LA, Deldin PJ, Pester B, McInnis MG, Langenecker SA, Ryan KA. Cognitive flexibility: A trait of bipolar disorder that worsens with length of illness. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 2017;39(10):979-87.
158. Van Rheenen TE, Rossell SL. An empirical evaluation of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2014;16(3):318-25.
159. Venza EE, Chapman SB, Aslan S, Zientz JE, Tyler DL, Spence JS. Enhancing executive function and neural health in bipolar disorder through reasoning training. Frontiers in psychology. 2016;7:1676.
160. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. Journal of Clinical Psychiatry. 2006;67:3.
161. Hellvin T, Sundet K, Simonsen C, Aminoff SR, Lagerberg TV, Andreassen

OA, et al. Neurocognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. Bipolar disorders. 2012;14(3):227-38.

162. Gillissie ES, Lui LM, Ceban F, Miskowiak K, Gok S, Cao B, et al. Deficits of social cognition in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Bipolar disorders. 2022;24(2):137-48.
163. Rocca CCdA, Heuvel Evd, Caetano SC, Lafer B. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. Brazilian Journal of Psychiatry. 2009;31:171-80.
164. Schaefer KL, Baumann J, Rich BA, Luckenbaugh DA, Zarate Jr CA. Perception of facial emotion in adults with bipolar or unipolar depression and controls. Journal of psychiatric research. 2010;44(16):1229-35.
165. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R, Ketter T. Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. Bipolar disorders. 2007;9(4):345-57.
166. Baddeley A. Working memory. Science. 1992;255(5044):556-9.
167. Žakić Milas D, Milas G. Working memory in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder: quantitative or qualitative differences? Psychiatria Danubina. 2019;31(1):54-61.
168. Ciullo V, Piras F, Banaj N, Vecchio D, Piras F, Sani G, et al. Internal clock variability, mood swings and working memory in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2022;315:48-56.
169. Oh DH, Lee S, Kim SH, Ryu V, Cho H-S. Low working memory capacity in euthymic bipolar I disorder: no relation to reappraisal on emotion regulation. Journal of affective disorders. 2019;252:174-81.
170. Porta-Casteràs D, Cano M, Navarra-Ventura G, Serra-Blasco M, Vicent-Gil M, Solé B, et al. Disrupted network switching in euthymic bipolar disorder: Working memory and self-referential paradigms. Journal of Affective Disorders. 2023;320:552-60.
171. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives-Correction. Psychological Medicine. 2009;39(3):525.

172. Deckersbach T, Rauch SL, Buhlmann U, Ostacher MJ, Beucke JC, Nierenberg AA, et al. An fMRI investigation of working memory and sadness in females with bipolar disorder: a brief report. Bipolar disorders. 2008;10(8):928-42.
173. Pomarol-Clotet E, Alonso-Lana S, Moro N, Sarro S, Bonnin MC, Goikolea JM, et al. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. The British Journal of Psychiatry. 2015;206(2):136-44.
174. MacQueen G, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. Molecular psychiatry. 2005;10(9):811-26.
175. Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, Watson S, Young AH, Nicol Ferrier I. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. Bipolar disorders. 2007;9(5):478-89.
176. Little B, Anwyll M, Norsworthy L, Corbett L, Schultz-Froggatt M, Gallagher P. Processing speed and sustained attention in bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Bipolar Disorders. 2024;26(2):109-28.
177. Nguyen TT, Kovacevic S, Dev SI, Lu K, Liu TT, Eyler LT. Dynamic functional connectivity in bipolar disorder is associated with executive function and processing speed: A preliminary study. Neuropsychology. 2017;31(1):73.
178. Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Eerola M, Partonen T, Lönnqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. Psychological Medicine. 2007;37(5):679-87.
179. Daban C, Mathieu F, Raust A, Cochet B, Scott J, Etain B, et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? Journal of affective disorders. 2012;139(1):98-101.
180. Camelo EV, Velasques B, Ribeiro P, Netto T, Cheniaux E. Attention impairment in bipolar disorder: a systematic review. Psychology & Neuroscience. 2013;6:299-309.
181. Vieta E. Avanços no transtorno bipolar. Conectfarma, Recife. 2012.
182. Rocca CC, Lafer B. Neuropsychological disturbances in bipolar disorder. Brazilian Journal of Psychiatry. 2006;28:226-37.
183. Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DelBello MP, Keck Jr PE, Hawkins JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance

test in mania. American Journal of Psychiatry. 1999;156(1):139-41.

184. Manly T, Robertson IH. Sustained attention and the frontal lobes. Methodology of frontal and executive function: Routledge; 2004. p. 140-58.
185. Sachs G, Schaffer M, Winklbaur B. Cognitive deficits in bipolar disorder. Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte und Psychiater. 2007;21(2):93-101.
186. Pompei F, Jogia J, Tatarelli R, Girardi P, Rubia K, Kumari V, et al. Familial and disease specific abnormalities in the neural correlates of the Stroop Task in Bipolar Disorder. Neuroimage. 2011;56(3):1677-84.
187. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası ve önemi. Turk Psikiyatri Derg. 2008;19(1):81-93.
188. Clark L, Goodwin GM. State-and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2004;254:61-8.
189. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME, Getz GE, Corey KB, Jak A, et al. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. Bipolar disorders. 2003;5(5):375-80.
190. Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. Elsevier; 2015. p. 151-7.
191. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2005;44(9):846-71.
192. Rubinsztein J, Michael A, Underwood B, Tempest M, Sahakian B. Impaired cognition and decision-making in bipolar depression but no 'affective bias' evident. Psychological Medicine. 2006;36(5):629-39.
193. Chen W-Y, Huang M-C, Chiu CC, Cheng Y-C, Kuo C-J, Chen P-Y, et al. The interactions between vitamin D and neurofilament light chain levels on cognitive domains in bipolar disorder. BJPsych Open. 2022;8(6):e207.
194. Ramani S, Berard JA, Walker LA. The relationship between neurofilament light chain and cognition in neurological disorders: A scoping review. Journal of the neurological sciences. 2021;420:117229.
195. Aamodt WW, Waligorska T, Shen J, Tropea TF, Siderowf A, Weintraub D, et

al. Neurofilament light chain as a biomarker for cognitive decline in Parkinson disease. Movement Disorders. 2021;36(12):2945-50.

196. Ma W, Zhang J, Xu J, Feng D, Wang X, Zhang F. Elevated levels of serum neurofilament light chain associated with cognitive impairment in vascular dementia. Disease Markers. 2020;2020(1):6612871.
197. Giacomucci G, Mazzeo S, Bagnoli S, Ingannato A, Leccese D, Berti V, et al. Plasma neurofilament light chain as a biomarker of Alzheimer's disease in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. Journal of neurology. 2022;269(8):4270-80.

EKLER

EK-1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı soyadı: **T.C. No:** **Telefon:**

Dosya no:

1. Yaşı:
2. Cinsiyeti: **1)** Erkek **2)** Kadın
3. Medeni hali: **1)** Bekar **2)** Evli **3)** Boşanmış **4)** Eşi vefat etmiş
4. Kimlerle yaşıyor: **1)** Yalnız **2)** Ailesiyle **3)** Arkadaşlarıyla **4)** Kurumda kalıyor **5)** Diğer (…..)
5. Çocuğu: **1)** Yok **2)** Var (sayısı)
6. Kardeş sayısı:
7. Eğitim yılı:
8. Eğitim: **1)** Okur yazar değil **2)** Okur yazar **3)** İlkokul **4)** Ortaokul **5)** Lise **6)** Üniversite ve üstü
9. Yaşadığı Yer: **1)** İl Merkezi **2)** İlçe **3)** Köy (Başka bir şehir ya da yılın belirli ayları farklı şehirde ise belirtiniz…….)
10. İş durumu: **1)** Çalışıyor (……) **2)** İşsiz **3)**Emekli **4)** Öğrenci **5)** Ev Hanımı 6)Diğer
11. Daha önce çalışmış olduğu toplam süre:
12. Sağlık kurulu özürlülük raporu var mı ? **1)** Hayır **2)** Evet
13. Ağır özürlü mü? **1)** Hayır **2)** Evet **3)** Kısmi
14. Hastanın vasisi var mı? **1)** Hayır **2)** Evet (kim?.....)
15. Sağlık güvencesi: **1)** Yok **2)** Var
16. Hastalığın ilk başlangıç yaşı (ilk şikayetlerinin başladığı yaş):
17. Teşhis konulma yaşı:
18. Psikiyatriye ilk başvuru yaşı:
19. Hastaneye yatış sayısı:
20. Şu anki remisyon süresi kaç ay:
21. Toplam depresif epizod sayısı:

22. İlk depresif epizod yaşı:
23. Toplam manik epizod sayısı:
24. İlk manik epizod yaşı:
25. Toplam hipomanik epizod sayısı:
26. İlk hipomanik epizod yaşı:
27. Toplam karma epizod sayısı:
28. İlk karma epizod yaşı
29. Toplam epizod sayısı:
30. Hastanın ilk atağı nedir? **1)** Depresyon **2)** Manik **3)** Hipomanik **4)** Karma
31. Hızlı döngülülük hikayesi: **1)** Yok **2)** var
32. Hayatı boyunca; cildini kesme, cildini kesme, kendini ısırma, derisini yolma, kendine vurma, kendini yakma, yara iyileşmesini bozmak şeklinde metotlarla kendine zarar verme(self mutilasyon) girişimi: **1)** Yok **2)** Var
33. Herhangi bir duygudurum atağında psikotik belirtisi olmuş mu? **1)** hayır **2)** evet
34. İntihar girişimi **1)** Yok **2)** Var (Yöntemi……..)
35. Ailede (birinci dereceden akrabasında; anne, baba, kardeş veya çocuk) intihar girişimi öyküsü var mı? **1)** Yok **2)** Var
36. Ailede(birinci dereceden akrabasında; anne, baba, kardeş veya çocuk) psikiyatrik bozukluk öyküsü :

    1) Yok **2)** Major depresif bozukluk **3)** Bipolar bozukluk **4)** Şizofreni **5)** şizoafektif bozukluk **6)** Panik bozukluk **7)** Alkol kullanım bozukluğu **8)** Madde kullanım bozukluğu **9)** Nörobilişsel bozukluk **10)** Yaygın anksiyete bozukluğu **11)** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu **12)** Obsesif kompulsif bozukluk **13)** bedensel belirti bozukluğu **14)** Hastalık kaygısı bozukluğu **15)** Konversiyon bozukluğu **16)** başka:

37. Ek hastalıklar **1)** Yok **2)** Var (……..)
38. madde kullanımı var mı? **1)** Yok **2)** Var(…….)
39. Sigara kullanımı var mı? **1)** Yok **2)** Var (…… adet/gün/yıl)
40. Alkol kullanımı var mı? **1)** Yok **2)** Var
41. Daha önce fiziksel tespit uygulanmış mı? **1)** Hayır **2)** Evet
42. Daha önce EKT uygulanmış mı? **1)** Hayır **2)** Evet

43. Saldırgan davranışları olmuş mu? **1)**Yok **2)**Var
(sıklığı……)

44. Suç öyküsü var mı? **1)**Yok **2)**Var (sayısı, niteliği …….)

45. Askerliğini yapmış mı **1)** Hayır (Gerekçesi/tanısı……)
2) Evet

46. Kontrol sıklığı nedir?
1) 15 günde bir **2)** Ayda bir **3)** 3 ayda bir **4)** Diğer (…) **5)…**süredir kontrole gitmiyor

47. Şu anda kullandığı ilaçlar nedir?

1- Lityum ve dozu
2- Valproik asit ve dozu
3- Karbamezepin ve dozu
4- Lamotrijin ve dozu
5- Ketiapin ve dozu
6- Olamzapin ve dozu
7- Risperidon ve dozu
8- Paliperidon ve dozu
9- Amisülpirid ve dozu
10- Aripiprazol ve dozu
11- Klozapin ve dozu
12- Haloperidol ve dozu
13- Zuklopentiksol ve dozu
14- Metilfenidat ve dozu, kısa/uzun etkili
15- Amfetamin ve dozu
16- Atomoksetin ve dozu
17- Bupropion ve dozu
18- Venlafaksin ve dozu
19- Duloksetin ve dozu
20- Essitalopram ve dozu
21- Sertralin ve dozu
22- Paroksetin ve dozu
23- Fluoksetin ve dozu

24- Trisiklik antidepresanlar ve dozu

25- Modafinil ve dozu

26- Benzodiazepinler ve dozu

48. Hastanın kullandığı ilacın varsa kan düzeyi:

    1. Lityum kan düzeyi
    2. Valproik asit kan düzeyi
    3. Karbamezepin kan düzeyi

49. Hastanın nörofilament hafif zincir düzeyi:

50. Hastanın nörofilament orta zincir düzeyi :

51. Hastanın nörofilament ağır zincir düzeyi :

EK-2. HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ(HDDÖ)

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 bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor

2) Suçluluk duyguları

0. Yok.

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.

2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.

3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.

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

3) İntihar

0. Yok.

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

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

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

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

4) Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor.

1. Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.

2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.

5) Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.

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

6) Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama 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 zamanlarda meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

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

3. Aktivitelere harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, işlerin dışında sevisteki işlerin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

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

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

0. Düşünceleri ve konuşması normal.

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşme yapabilmek çok zor.

4. Tam stuporda.

9) Ajitasyon

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzülüyor.

3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

0. Yok.

1. Hafif

2. Orta

3. Şiddetli

4. Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare.

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı.

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme.

Sık idrara çıkma. Terleme.

12) Somatik semptomlar (gastrointestinal)

0. Yok.

1. İstahsız, ancak personelinin 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. Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama.

Enerji kaybı, kolay yorulma.

2. Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

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

0. Yok.

1. Hafif

2. Şiddetli

3. Anlaşılamadı.

15) Hipokondriaklık

0. Yok.

1. Kuruntulu.

2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.

3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

4. Hipokondriaklık delüzyonları.

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

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok.

1. Önceki hastalığına bağlı olası zayıflama.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde.

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı.

2.Haftada 1 kg’dan fazla kilo kaybı.

17) Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun farkında.

1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK-3. 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 katılınan 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.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

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-4. KISA IŞLEVSELLIK DEĞERLENDIRME ÖLÇEĞI

Aşağıdaki alanlar dikkate alındığında, hasta ne düzeyde zorluk yaşamaktadır? Hastaya işlevsellik açısından zorluk çekebileceği alanlarla ilgili sorular sorun ve aşağıdaki yanıt ölçeğine göre puan verin: (0): hiç zorlanma yok (1): çok az zorlanma, (2): orta derecede zorlanma, (3): aşırı derecede zorlanma

ÖZERKLİK				
1. Evde sorumluluk üstlenme	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Kendi başına yaşayabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Alışveriş yapabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Kendine bakabilme (bedensel bakım, kişisel temizlik)	(0)	(1)	(2)	(3)
MESLEKİ İŞLEVSELLİK				
5. Maaşlı bir işte çalışabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Verilen görevleri gerektiği kadar çabuk yerine getirme	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Eğitim aldığı meslek alanında çalışabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Mesleki kazanımlar elde etme	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Kendisinden beklenen iş yükünü kaldırabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK				
10. Bir kitaba veya filme kendini verebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Akıldan hesap yapabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Bir problemi hakkıyla çözebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Yeni öğrenilen isimleri hatırlayabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Yeni bilgiler öğrenebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
MALİ KONULAR				
15. Kendi parasını idare edebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
16. Parasını dengeli bir şekilde harcayabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
KİŞİLERARASI İLİŞKİLER				
17. Dostluk ve arkadaşlıkları sürdürebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Sosyal faaliyetlere katılabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Yakınlarıyla iyi ilişkiler kurabilme	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Ailesiyle birlikte yaşama	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Tatmin edici cinsel ilişkilerinin olması	(0)	(1)	(2)	(3)
22. İlgi duyduğu zevklerini sürdürebilme	(0)	(1)	(2)	(3)
BOŞ ZAMAN ETKİNLİKLERİ				
23. Egzersiz veya spor yapma	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Hobilere veya kişisel ilgilere sahip olma	(0)	(1)	(2)	(3)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐