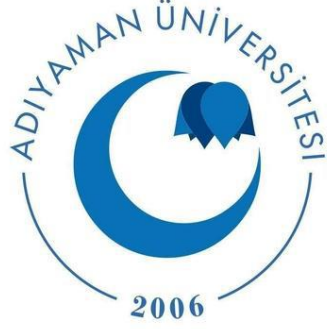




T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ BÖLÜMÜNDE TAKİP EDİLEN, DUYGUDURUM
BOZUKLUĞU TANISI ALAN HASTALARIN, SOSYODEMOGRAFİK
VERİLERİNİN, PSİKOMETRİK ÖLÇEK SONUÇLARININ VE OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİNİN GERİYE DÖNÜK OLARAK
(RETROSPEKTİF) İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI EGELİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. AYSUN KALENDEROĞLU

ADYAMAN - 2020



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ BÖLÜMÜNDE TAKİP EDİLEN, DUYGUDURUM
BOZUKLUĞU TANISI ALAN HASTALARIN, SOSYODEMOGRAFİK
VERİLERİNİN, PSİKOMETRİK ÖLÇEK SONUÇLARININ VE OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİNİN GERİYE DÖNÜK OLARAK
(RETROSPEKTİF) İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI EGELİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. AYSUN KALENDEROĞLU

ADYAMAN – 2020

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Aysun Kalenderoğlu danışmanlığında Dr. Aslı Egeli tarafından yapılan “Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri bölümünde takip edilen, duygudurum bozukluğu tanısı alan hastaların, sosyodemografik verilerinin, psikometrik ölçek sonuçlarının ve optik koherens tomografi verilerinin geriye dönük olarak (retrospektif) incelenmesi” başlıklı tez çalışması/...../..... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

gün...../ay...../.....yıl

..... Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışmamın planlanmasından itibaren her aşamasında katkıda bulunan, asistanlık eğitimim boyunca ve hayata dair tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen, kendisini tanımaktan mutluluk duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Aysun Kalenderoğlu'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte çalışmaktan, kendilerini tanımaktan mutluluk duyduğum, deneyimlerinden faydalandığım, eğitimime katkıda bulunan sevgili hocalarıma, değerli asistan arkadaşlarıma, diğer psikiyatri uzman hekimlerimize, psikiyatri kliniğinin tüm hemşireleri ve personeline; tezimin verilerini oluşturmamda katkıda bulunan Göz Hastalıkları anabilim dalı ekibine şükranlarımı sunuyorum.

Tez hazırlama serüvenim boyunca, özellikle zaman zaman pes ettiğim dönemlerde benden daha çok bana inanıp, beni her defasında motive eden, teknik anlamda bilgilerini benle paylaşan, hayatta varlığına her daim şükrettiğim kız kardeşim Duygu Egeli Açık'a, tezimin ve çalışmalarımın istatistiksel analizinde titizlikle yardımcı olan sevgili eniştem Arş. Gör. Murat Açık'a ve 1 ay sonra tanışacağım yeğenim Hayal Kayra AÇIK'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Desteklerini her daim hissettiğim, tüm eğitim ve öğrenim hayatım süresince büyük fedakârlıklara katlanmak zorunda kalan kıymetli annem ve babama şükranlarımı ve minnettarlığımı sunuyorum.

Dr. Aslı EGELİ

Adıyaman, 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR SAYFASI	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
RESİMLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET.....	XI
SUMMARY	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.BİPOLAR BOZUKLUK	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etiyoloji ve Patofizyoloji	4
2.1.4.1. Genetik	5
2.1.4.2. Beyinde Yapısal Ve İşlevsel Değişiklikler	6
2.1.4.3. Nörokimyasal Ve Hormonal Değişiklikler	6
2.1.4.4. Psikososyal Etmenler	8
2.1.5. DSM-5'e Göre Bipolar Bozukluk Tanı Ölçütleri	8
2.1.6.Sınıflandırma	12
2.1.7. Klinik Seyir.....	12
2.1.8. Tedavi	15
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	17

2.2.BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	18
2.2.1. Lityum.....	18
2.2.2.Valproik Asit.....	19
2.2.3. Antipsikotikler	20
2.3.BİPOLAR BOZUKLUK VE NÖRODEJENERASYON	21
2.4.BİPOLAR BOZUKLUK VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ.....	21
2.4.1. Optik Koherens Tomografi Hakkında Genel Bilgiler.....	21
2.4.2. Optik Koherens Tomografi Yardımıyla Ölçülebilen Önemli Parametreler	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. ÖRNEKLEM.....	24
3.2. İÇLEME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	24
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	255
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	25
3.3.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği	26
3.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	26
3.4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İŞLEMİ.....	26
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	66
6. KISITLILIKLAR	75
7.SONUÇLAR	76
8. KAYNAKLAR.....	78
9. EKLER	89
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR

5HTT	5-Hidroksitriptofan
AP	Antipsikotik
ASK	Anterior Singulat Korteks
BB	Bipolar Bozukluk
BDNF	Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
c-AMP	Siklik Adanozin Monofosfat
DDB	Duygudurum Bozukluğu
DLPFK	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı
GABA	Gamma Aminobütirik Asit
GCL	Ganglion Cell Layer
GHT	Ganglion Hücre Tabakası
GSK-3 β	Glikojen Sentaz Kinaz-3 β
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
IPL	İnner Plexiform Layer
İPT	İç Pleksiform Tabaka
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
COMT	Katekol-O-metiltransferaz
KGİÖ	Klinik Global İzlenim Ölçeği
MAO-A	Monoamin Oksidaz A
MDB	Majör Depresif Bozukluk
MHPG	3-Metoksi-4-Hidroksifenilglükol
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
N	Nasal
NA	Noradrenalin
NAA	N-asetiyl aspartat
NI	Nasal İinferior
NS	Nasal Süperior
NSAI	Non-streoid Antiinflamatuvar İlaçlar
OCT	Optical Coherence Tomography
OKT	Optik Koherens Tomografi
T	Temporal
TI	Temporal İferior
TS	Temporal Süperior
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer
RSLT	Retina Sinir Lifi Tabakası
SSRI	Seratonin Geri Alım İnhibitörleri
YMÖ	Young Mani Değerlendirme Ölçeği
VMA	Vanil Mandelik Asit
VPA	Valproik Asit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

RESİMLER DİZİNİ

		Sayfa
Resim 1	Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazı ile Koroid Tabakasının Ölçümü	27
Resim 2	Koroid Tabakasının Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazındaki Görünüşü	28



TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 1	Akut Mani Tedavisi	16
Tablo 2	Hasta ve kontrol grubunun sosyodemagrofik özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 3	Hasta grubunun ilaç alt grubusosyodemagrofik özelliklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4	İlaç Alt Gruplarının Yaş ve Bipolara Ait Diğer Verilerin Karşılaştırılması	34
Tablo 5	Hasta ve Kontrol Grubunun OCT Parametrelerinin Karşılaştırması	36
Tablo 6	Hasta Grubunun İlaç Alt Gruplarına Göre OCT Parametrelerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 7	Hasta Ve Kontrol Grubunun OCT Parametreleri Sigara Kullanımına Göre Değerleri	43
Tablo 8	Lityum kullananların sigara kullanımına göre OCT parametrelerinin karşılaştırılması	45
Tablo 9	Hasta grubunda valproik asit alanların sigara kullanımına göre OCT parametrelerinin değerlendirilmesi	47
Tablo 10	Hasta grubunda antipsikotik ilaç alanların sigara kullanımına göre OCT parametrelerinin değerlendirilmesi	49
Tablo 11	Hasta Grubunun Sağ Göz Oct Parametrelerinin Değişkenler İle Arasındaki Korelasyon İlişkisi	51
Tablo 12	Hasta Grubunun Sol Göz Oct Parametrelerinin Değişkenler İle Arasındaki Korelasyon İlişkisi	53
Tablo 13	Lityum Kullanan Hastaların Sağ Göz Oct Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi	55
Tablo 14	Lityum Kullanan Hastaların Sol Göz Oct Parametrelerinin Değişkenler ile Arasındaki Korelasyon İlişkisi	57
Tablo 15	VPA Kullanan Hastaların Sağ Göz Oct Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi	59
Tablo 16	VPA Kullanan Hastaların Sol Göz Oct Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi	61
Tablo 17	AP Kullanan Hastaların Sağ Göz Oct Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi	63

Tablo 18	AP Kullanan Hastaların Sol Göz Oct Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi	65
-----------------	--	----



ÖZET

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri bölümünde takip edilen, duygudurum bozukluğu tanısı alan hastaların, sosyodemografik verilerinin, psikometrik ölçek sonuçlarının ve optik koherens tomografi verilerinin geriye dönük olarak (retrospektif) incelenmesi

Aslı Egeli, Tıp Doktoru; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri
Anabilim Dalı; Adıyaman, Türkiye

Son yıllarda, nöronal dejenerasyonu araştırmak amacıyla; girişimsel olmayan, kolay uygulanan ve retinanın güvenilir şekilde, hızlı değerlendirilmesi imkanı sağlayan optik koherens tomografi (OKT) birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalar neticesinde; bipolar hastaların sağlıklı kontrollere göre retinal yapılarında bazı değişiklikler olduğu tespit edilmiş ancak; bipolar bozukluk tedavisinde sıklıkla kullanılan lityum, valproik asit ve antipsikotik gibi ilaçların, OKT parametreleri üzerine etkisi henüz bilinmemektedir. Bu çalışmamızda, bipolar bozukluk tanılı hastaların, kullandıkları ilaçların (lityum, valproik asit ve antipsikotik) OKT parametreleri üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışma, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-5 (DSM-5) tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı ile izlenen hastalar ve sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır. Ayrıca hasta grubunda düzenli olarak lityum, valproik asit (VPA) ve antipsikotik (AP) ilaçlardan herhangi birinin kullanımına göre 3 alt gruba ayrıldı. Hasta kayıt sisteminden elde edilen sosyodemografik veri formu ve psikometrik ölçekler kullanıldı. Bir spektral OKT cihazı ile ölçülen her iki göze ait retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (IPT) ve koroid tabakası kalınlığı verileri incelendi. Sağlıklı kontrol grubu olarak hastalık tanısı olmayan ve ilaç kullanmayan kişiler alındı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21 paket programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) 0,05 ya da altı olarak belirlendi. Çalışmamıza 100 hasta (48 kadın, 52 erkek) ve 50 sağlıklı kontrol (32 kadın, 18 erkek) dâhil edildi. İlaç alt gruplarında kadın ve erkek oranları benzer

bulundu ($p>0,05$). Hasta grubunun kontrol grubuna göre evli olma oranı anlamlı olarak düşük, bekâr ve dul yüzdesi ise daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). İlaç alt gruplarına baktığımızda ise medeni durum açısından aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda çalışmayan oranı kontrol grubundan yüksek olup aralarında anlamlı bir farklılık olduğunu saptandı ($p<0,05$). Hasta grubunun ilaç alt grubunda meslek değerlendirmesinde ise lityum ve antipsikotik kullananlar, valproik asit kullananlara göre çalışmıyor oranını daha yüksek ve aralarında anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$). Hasta grubunun kontrol grubuna göre eğitim seviyesi anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Hasta ilaç alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise eğitim durumu açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İlaç alt gruplarında yer alan lityum, VPA ve AP kullanan bireylerin toplam hastaneye yatış sayılarının birbirine yakın olduğu ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. İlaç alt gruplarında yer alan lityum, VPA ve AP kullanan bireylerin ilaç kullanım süreleri (yıl) incelendiğinde AP kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri daha kısa iken lityum kullananlarda ise daha uzun ve aralarında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$).

Optik koherens tomografi parametrelerini değerlendirdiğimizde; RSLT alt parametrelerinde; hasta grubunda kontrol grubuna göre kısmi incelemeler olduğu, hatta bazı alt tiplerde (sol N, sol NI, sağ NI, sağ TS, sol TS, sağ TI, sol TI) bu incelmenin anlamlı düzeyde olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Sistemik hastalığı olmayan BB hastalarında her iki gözde ölçülen koroid kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Çalışmamızda, ilaç alt gruplarının OKT parametrelerini karşılaştırdığımızda; RSLT ortalaması, RSLT alt parametrelerinden NS, N, NI, TS, T, TI ortalama değerleri sağ ve sol gözde lityum kullananlarda, VPA, AP kullananlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). GHT kalınlığında sağ ve sol gözde lityum kullananlarda VPA ve AP kullananlara göre daha yüksek bulundu ve aralarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). IPT kalınlığında ise sağ ve sol gözde lityum kullananlarda VPA ve AP kullananlara göre daha yüksek ve aralarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Koroid tabakası kalınlığına bakıldığında ilaç alt grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda sigara içenlerin OKT parametre değerleri sigara içmeyenlerden daha düşük olmasına rağmen; yalnızca RSLT alt parametrelerinden sağ

göz T, TI, RSLT ortalaması ile sol göz T kalınlığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubunda, OKT parametrelerinde sigara kullananların değerlerinin kullanmayanlara göre daha düşük tespit edildi ancak; aralarında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Lityum, VPA ve AP kullananların OKT parametrelerinin ortanca değerleri sağ-sol gözde sigara kullanan hastalarda, sigara kullanmayan hastalardan daha düşük tespit edildi. Yalnızca lityum kullananlarda sağ-sol göz RSLT ortalama ve T ortanca değerinde, sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında inceleme yönünde anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0,005$).

Bulgularımız, literatür bilgileri doğrultusunda değerlendirildiğinde; sosyodemografik değişkenlerin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. BB tanıli hastalarımızda; RSLT ortalaması ile RSLT'nin bazı alt tiplerinde (sol N, sol NI, sağ NI, sağ TS, sol TS, sağ TI, sol TI) anlamlı düzeyde inceleme olduğu tespit edilmiş ve bu durum retinal sinirlerdeki aksonel dejenerasyon lehine yorumlanmıştır. Hasta grubunda GHT ve IPT değerlerinde anlamlı düzeyde inceleme olduğu gösterilmiştir. Bu durum, retinal sinir hücrelerinin soma ve dentritteki hasar olduğunu bunda retinal sinirlerde nörodejenerasyon geliştiğini düşündürmüştür. GHT ve IPT'de dejenerasyonun daha belirgin, RSLT'de ise bazı alt parametrelerde incelenin olması; bu dejenerasyonun, erken dönemde öncelikle GHT ve IPT bölgesinde başladığını göstermektedir. RSLT'de ilerleyen dönemlerde (hastalık şiddeti, atak sayısı vs. gibi etkenlerin de katkısıyla) progresif bir şekilde giden incelenin olması RSLT'nin de hastalıktan etkilendiğini ve aksonel dejenerasyonun gerçekleştiğini düşündürmektedir. Başka bir deyişle, nöronal yıkım arttıkça RSLT tabakasındaki dejenerasyonun ilerleyebileceği düşünülmektedir. BB hastalarında her iki gözde ölçülen koroid kalınlığının, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun temel nedeni olarak BB'de rol alan, artmış inflamatuvar belirteçlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Lityum, VPA ve AP'lerin OKT üzerindeki etkilerini karşılaştırdığımızda; lityum kullanan hastaların VPA ve AP kullananlara göre RSLT ortalaması, RSLT bazı alt parametreleri, GHT ve IPT değerlerinin anlamlı düzeyde daha kalın olması, lityumun retina sinirleri üzerinde nöroprotektif etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda sigara kullanan hasta ve kontrol grubunda RSLT, GHT ve IPT değerlerinde anlamlı düzeyde olmasa da inceleme olduğu gösterilmekle birlikte, sigara kullanımının OKT parametrelerini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

Ayrıca lityum alan ve sigara kullanan hastaların, VPA ve AP kullananlara göre RSLT, GHT ve IPT değerlerinin görece kalın olması; lityumun, sigaranın retinal sinirler üzerindeki inceltici (dejeneratif) etkisine rağmen retinal sinirler üzerinde koruyucu etkisinin devam ettiğinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, Lityum, Optik koherens tomografi, Nörodejenerasyon, Nöroprotektif etki



SUMMARY

INVESTIGATION OF THE DATAS OF PSYCHOMETRIC MEASURES, OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY RESULTS AND SOCIODEMOGRAPHIC FEATURES OF PATIENTS FOLLOWED BY THE DIAGNOSIS OF BIPOLAR, IN THE ADIYAMAN UNIVERSITY EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL PSYCHIATRY CLINIC

Aslı Egeli, Doctor of medicine; Adiyaman University Faculty of Medicine,
Department of Psychiatry; Adiyaman, Turkey

In recent years, in order to investigate neuronal degeneration; optical coherence tomography (OCT) has been used in many areas, which is non-invasive, easy to apply and enables reliable and rapid evaluation of the retina. As a result of the researches; some changes have been detected in retinal structures of bipolar disorder (BD) patients according to healthy controls, however; the effects of drugs such as lithium, valproic acid and antipsychotic, which are frequently used in the treatment of bipolar disorder (BD) on optical coherence tomography (OCT) parameters are not yet known.

In this study, we aimed to investigate the effects of drugs (lithium, valproic acid and antipsychotic) on OCT parameters of patients diagnosed with bipolar disorder. In addition, the patient group was divided into 3 subgroups according to the regular use of lithium, valproic acid (VPA) and antipsychotic (AP) medication. The sociodemographic data form and psychometric scales obtained from the patient registration system were used. Retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL) and choroid layer thickness data of both eyes measured with a spectral OCT device were examined. People who were not diagnosed with the disease and who did not use drugs were taken as the healthy control group. SPSS 21 package program was used to evaluate the data and the statistical significance level (p value) was set at 0.05 or below.

Considering socio-demographic data; 100 patients (48 women, 52 men) and 50 healthy controls (32 women, 18 men) were included. In drug subgroups, female and

male ratios were similar ($p > 0.05$). The rate of being married was significantly lower, and the percentage of single and widow was higher than the control group ($p < 0.05$). When we look at the drug subgroups, there was no significant difference between them in terms of marital status ($p > 0.05$). The rate of not working in the patient group was higher than the control group, and we found a significant difference between them ($p < 0.05$). In the occupational evaluation of the patient group in the drug subgroup, we found that the rate of working people who use lithium and antipsychotic is higher than those who use valproic acid and there is a significant difference between them ($p < 0.05$). The education level of the patient group was significantly lower than the control group ($p < 0.05$). In the comparison between patient drug subgroups, no difference was found in terms of educational status ($p > 0.05$). It was found that the total number of hospitalizations of individuals using lithium, VPA and AP in the drug subgroups was close to each other and there was no significant difference between them. When the drug use time (years) of the individuals using lithium, VPA and AP in the drug subgroups was examined, the drug use time of patients using AP was shorter, while the use of lithium was longer and there was a significant difference between them ($p < 0.05$).

When we evaluate the OCT parameters; in RNFL sub parameters; it was found that there were partial thinning in the patient group compared to the control group and even in some subtypes (left N, left NI, right NI, right TS, left TS, right TI, left TI), this thinning was significant ($p < 0.05$). It was found that choroidal thickness measured in both eyes in BD patients without systemic disease increased significantly compared to the control group ($p < 0.05$).

In this study, when we compare OCT parameters of drug subgroups; The mean RNFL, RNFL sub parameters, NS, N, NI, TS, T, TI mean values were found to be higher in the right and left eye lithium users than in those using VPA, AP ($p < 0.05$). The GCL thickness was higher in the right and left eye lithium users than in those using VPA and AP and found a significant difference between them ($p < 0.05$). In IPL thickness, it was found that those using lithium in the right and left eyes were higher than those using VPA and AP and there was a significant difference between them ($p < 0.05$). When the choroid layer thickness was examined, no significant difference was found between the drug subgroups ($p > 0.05$). Although OCT parameter

values of smokers in the patient group were lower than non-smokers; There was a significant difference in the right eye T, TI, RNFL mean and left eye T thickness only from the RNFL sub parameters ($p < 0,05$). In the control group, the values of smokers in OCT parameters were lower than those who did not, but; There was no significant difference between them ($p > 0,05$). The median values of OCT parameters of those using lithium, VPA and AP were lower in the patients who smoked cigarettes in the right-left eye than those who did not smoke. A significant difference was found between the smokers and non-smokers in favor of thinning in the mean and T median of the right-left eye RNFL only in lithium users ($p < 0,005$).

When our findings are evaluated in accordance with the literature information; sociodemographic variables were found to be compatible with the literature. In our patients diagnosed with BD; with RNFL mean, some subtypes of RNFL (Left N, left NI, right NI, right TS, left TS, right TI, left TI) were found to be significantly thinner and this situation was interpreted in favor of axonal degeneration in the retinal nerves. Degeneration is more prominent in GCL and IPL, and there are thinning of some sub-parameters in RNFL; shows that this degeneration started in the GCL and IPL regions in the early period. The progressive thinning in RNFL (with the contribution of factors such as disease severity, number of attacks, etc.) suggests that RNFL is also affected by the disease and axonal degeneration has occurred. In other words, it suggests that degeneration in the RNFL can progress as neuronal destruction increases. It was found that choroidal thickness measured in both eyes significantly increased in BD patients compared to the control group. It is thought that the main reason for this situation may be due to the increased inflammatory process involved in BD.

When we compare the effects of lithium, VPA and AP on OCT; According to the patients who use lithium using VPA and AP; The mean RNFL, some sub parameters of RNFL, significantly thicker GCL and IPL values were associated with the neuroprotective effect of lithium on the retinal nerves. In our study, it was concluded that, although there was not a significant increase in RNFL, GCL and IPL values in the smoking and control groups, it was concluded that smoking may affect OCT parameters. In addition, the patients who take lithium and smoke have relatively thick RNFL, GCL and IPL values compared to those who use VPA and AP; He suggested that lithium may be an indication that the protective effect of the cigarette

on the retinal nerves continues despite its thinning (degenerative) effect on the retinal nerves.

Keywords: Bipolar disorder, Lithium, Optical coherence tomography, Neurodegeneration, Neuroprotective effect



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB); mani, hipomani, depresif veya karma ataklarla karakterize, ataklar arasında iyilik durumunun görüldüğü, mevsimsel özellik gösteren, yüksek mortalite, morbidite ve işlev kaybına neden olan kronik bir psikiyatrik hastalıktır (1). Yapılan çeşitli nörogörüntüleme yöntemleriyle hastalığın akut ve remisyon dönemlerinde yapısal beyin anormallikleri saptanmış ve edinilen bulgular ışığında bipolar bozukluğun nörodejeneratif bir süreç olduğu düşünülmüştür (2). Retina ve beyin; anterior nöral tüpten erken dönemde geliştiği için, benzer beyin hücresi sınıflarını (nöronlar, glial hücreler) içeren birçok yapısal ve fonksiyonel benzerlikler göstermektedir. Her ikisinde de katmanlar vardır; ancak nöron tiplerinde (retinada piramidal hücre yoktur ve beyinde fotoreseptör yoktur) ve toplam katman sayısında farklılık göstermektedirler (3). Nöropsikiyatrik alanında yapılan çeşitli çalışmalar, kortikal atrofi yordayıcısı olarak retina tabakasında incelenen olduğunu göstermiştir (3). Optik koherens tomografi (OKT) ile bipolar bozukluğun ve tedavisinde kullanılan ilaçların retina tabakasına etkileri üzerine az sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen anlamlı bazı değişikliklere rastlanmıştır (2).

Optik koherens tomografi öncelikle oftalmoloji (4) ve nöroloji alanında kullanılmış, doku katmanlarını ultrasonografi benzeri fakat daha yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen yeni, girişimsel olmayan bir nörogörüntüleme yöntemidir (5). OKT, beyin dokusu ile nörogeşimsel olarak aynı tabakadadan köken aldığı için beyin yapısal anlamda devamı olarak kabul edilen retina tabakasını gözlemlene, değişiklik tespiti ve takibini yakından irdeleme olanağı tanımaktadır. Yapılan çalışmalarda, bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre retinal sinir lif tabakası (RSLT) kalınlığında belirgin bir azalma olduğu ayrıca; RSLT kalınlığı ile hastalık süresi arasında ters bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (6). Ancak, BB tedavisinde kullanılan ilaçların bipolar bozuklukta OKT bulguları üzerine etkisi henüz aydınlatılamamıştır (5, 6).

Çalışmamızda, bipolar bozukluk tanısı olan hastaların aldıkları lityum, valproik asit ve antipsikotik tedavi alt gruplarının OKT bulgularına etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk (BB); kişide mutsuzluk, karamsarlık, keyifsizlik, çaresizlik, umutsuzluk, özkıyım, değersizlik duygularından; aşırı enerjik bir biçimde taşkınlık, coşku, aşırı neşeli olma gibi zıt kutuplardaki duygu durumlarına varan değişikliklerin görüldüğü bir psikiyatrik bozukluktur. Yineleyen mani, hipomani, depresyon ya da karma görünümlü duygudurum dönemleri ile karakterize, kronik seyirli, mesleki, ailesel ve sosyal alanlarda işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olan bir hastalıktır (7). Yapılan son araştırmalar BB tanısı olan hastaların %69'unun tedavi için psikiyatriste ilk başvurularında tanınmadıklarını, yanlış tanı aldıklarını ve bu yanlış tanının düzeltilmesi için geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olduğunu bildirmektedir. Tanı koymada ve tedaviye başlamadaki gecikmeler hastalara, yakınlarına, topluma ve ülke ekonomisine ağır yükler getirmektedir (8).

2.1.2. Tarihçe

Mani ve çökkünlük gibi duygudurum değişiklikleri eski çağlardan beri merak edilen konulardan biri olmuştur. Hipokrat (M.Ö.5.yüzyıl) günümüzde de kullandığımız , “melaslı” yani “siyah” ve “kole” yani “safra” kelimelerinden türemiş olan melankoli kelimesini; enerjisizlik, umutsuzluk, hüznün, sinirlilik gibi olumsuz duyguların birlikte görüldüğü klinik durumu ifade etmek için kullanan ilk kişidir (9). Aynı dönemlerde, vücuttaki sarı safra miktarının artmasıyla ortaya çıkan coşkulu durumu ifade etmek için mani kelimesi kullanılmıştır. BB klinik gidişi açısından, kabaca günümüze en yakın şekilde tanımlayan ilk kişi Kapadokyalı Areatus, M.S 2. yüzyılın ortalarında mani ve melankoli durumlarının aynı kişide farklı zamanlarda gözlenebildiğini fark etmiş ve "Bana öyle geliyor ki melankoli, maninin başlangıcı ve bir parçasıdır" demiştir (6). İbni Sina 11. yüzyıl başlarında ruhsal çökkünlüğü en iyi tanımlayanlardan biridir ve konuyla ilgili vaka örnekleri vardır (10). 1854 yılının başında Baillarger ve Falret 2 Fransız tıp akademik kuruluna aynı klinik tabloyu iki farklı isimle; sırasıyla “bifazik ruhsal hastalık” ve “döngüsel ruhsal hastalık” şeklinde sunmuşlardır. Tanımlanan klinik tablo, döngüsel olarak mani ve depresyon

epizodlarının aynı hastada yaşanmasıdır. 1845 yılında Alman psikiyatrist W. Griesinger hastalığın mevsimsel özelliğine dikkat çekmiş; maninin ilkbaharda, melankolinin ise sıklıkla sonbahar ve kışın görüldüğünü belirtmiş, ayrıca hızlı döngülü duygudurum bozukluklarını tanımlamıştır (9). 1882’de Kahlbaum siklotimiği tanımlamış, Emil Kraepelin 1896’da bu kavramdan yola çıkarak hastalığın belirtilerini, klinik seyrini ve sonlanışını akıl hastalıklarından farklı bir sınıflamayla tanımlamayıp “manik depresif psikoz” tanımını geliştirmiştir (11). Kraepelin iki uçlu bozukluğu, melankolik depresyondan ve şizofreniden ayırt etmiştir. Kraepelin’e göre, klinik depresyonda ana patoloji duygudurumda çökkünlük, fiziksel, zihinsel süreçlerde yavaşlama, manide ise duygudurumda yükselme ve fiziksel, zihinsel hızlanma yaşanmaktadır (12). 1930’lu yıllarda Bleuler; manik ve depresif dönemlerle giden bu hastalığı "Affektif Bozukluklar" olarak adlandırmıştır. 1957’de Leonhard; hastalık dönemlerinin tipik özelliklerine göre bipolar ve unipolar terimlerini kazandırmış, sadece manik nöbetleri olanlar veya manik depresif dönemlerle seyreden tablolara bipolar bozukluk tanımı içine dâhil edilirken, sadece depresif dönemleri olan hastalar “unipolar” olarak adlandırılmıştır (13). BB, 1976’da Dunner’ın önerisiyle Bipolar I ve Bipolar II olarak iki alt tipe ayrılmıştır (14). Majör depresif bozukluk (MDB) ve BB 1980 yılında ilk kez iki ayrı hastalık olarak Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) üçüncü baskısında affektif bozukluklar içinde resmi olarak tanımlanmış (15). DSM III-R’de ise affektif bozukluklar tanımı, daha kapsayıcı ve genel bir duygudurumu ifade etmesi için duygudurum bozuklukları olarak yeniden isimlendirilmiştir. DSM-IV ve DSM-IV-R’de duygudurum bozuklukları içinde yer alan BB, 2013 yılında yayımlanan DSM-V’te bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak ele alınmıştır (14).

2.1.3. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevelansı %0,5-1,5 arasında olup ortalama prevelansı %1’dir (1). Ancak yapılan bazı klinik ve epidemiyolojik araştırmalar, eşik altı süre veya şiddetteki belirtilerin olduğu, rutin klinik koşullarda hasta olarak değerlendirilen, tedaviye gereksinimi olup, aldığı tedaviden yarar gören popülasyon ile bipolar spektrumdaki hastalıklar dâhil edildiğinde bu oranın %6,4’e kadar çıktığını göstermektedir (16, 17).

Bipolar bozukluk yaşam boyu yaygınlığının, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucu cinsiyetler arasında farklılık göstermediği; ancak hastalığın klinik özellikleri ve seyri açısından belirgin farklılıkların olduğu dikkati çekmiştir. Örneğin; erkeklerde manik epizod sıklığının ve madde kötüye kullanımının, kadınlarda ise depresif ve mikst epizod sıklığının daha çok olduğunu; bipolar bozukluk başlama yaşının daha geç, mevsimsel dönemler ve hızlı döngünün daha belirgin, fiziksel hastalık komorbiditesinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (18, 19). Hayat boyu depresyon süresi ve intihar girişimi oranının kadınlarda daha fazla olduğu, tamamlanmış intiharın ise erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu belirtilmiştir (20, 21). Hastalığın cinsiyetler arası semptom ve şiddeti açısından farklılık saptanmamıştır (22). BB'nin başlangıç yaşı 17-25 yaş aralığında olup ailede BB öyküsü olan kişilerde daha erken olmaktadır. Ortalama yaşın kadınlar için 24.8 yıl, erkekler için ise 24.4 yıl olduğu bildirilmiştir (23). İlk atak hastaların % 20-30'unda 21 yaşından önce, % 10'unda 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (24). Yapılan çalışmalar BB tanılı hastaların %25-50'si tıbbi açıdan ciddi bir intihar girişiminde bulundukları ve bu hastaların %10-20'si intihar nedeniyle hayatlarını kaybettiklerini göstermiştir (25). BB tanılı hastaların toplum geneline göre birinci derece akrabalarında BB dâhil, DDB'lerin ve diğer ruhsal bozuklukların daha yüksek oranlarda görüldüğü belirtilmiştir. BB-I olan hastaların birinci derece yakınlarında; BB-I'in %3.9 -7.8, BB-II'nin %24 aralığında olduğu bulunmuştur. Ebeveynlerin her ikisinde BB varsa çocuklarında DDB gelişme ihtimali %50-75 arasındadır (26). BB'nin toplumdaki yaygınlık oranı ise etnik kökene ve ırka göre farklılık göstermemektedir (27).

2.1.4. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Bipolar bozukluğun etiyolojinde birbirinden farklı ve öngörülmesi zor oranlarda etkili olan faktörler olduğu düşünülmektedir. Genetik, çevresel ve nörokimyasal faktörler bunların bazıları olup ve bu konuda araştırmalar halen sürdürülmektedir (28). Yapılan genetik ve diğer çalışmalar, tek bir faktörün BB semptomlarını veya hastaların tedaviye yanıt varyasyonlarını yeterince açıklayamayacağını göstermektedir.

2.1.4.1. Genetik

Bipolar bozuklukta genetik yatkınlığa dair aile, ikiz, evlat edinme ile kromozomal bölge ve aday gen üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Son yıllarda BB kalıtımında özellikle moleküler genetikteki yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları umut verici olmuştur. Çeşitli riskli gen tanımlanmıştır ancak; bu genetik risk faktörleri, şizofreni dâhil diğer psikiyatrik bozukluklarla da büyük ölçüde örtüşmektedir. BB'lere özgü risk genlerini tanımlamak zor olsa da, genetik faktörler BB gelişme riskini açıkça etkilemektedir. BB gelişiminde genetik faktörler, yaklaşık olarak %60-80 oranında etkili olabilmektedir (29). Bağlantı çalışmaları, özellikle 18. ve 22. kromozomlar üzerinde birden fazla çalışmada replike edilen belirteçler tanımlamıştır. Bununla birlikte, tek bir lokus sürekli olarak çoğaltılmamış ve tanımlanan herhangi bir lokusun katkısında küçük olduğu görülmüştür (30).

1970'li yıllarda yapılmış aile çalışmalarında, ailede BB öyküsü varlığında BB'nin görülme sıklığı 2-4 kat daha yüksek olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır. BB tanısı alan hastaların birinci derece yakınlarının %29,6'sı anne, %21,8'i baba, %46,1'i kardeş, %2,4'ü çocuktur. Daha çok kardeşlerde hastalığın ortaya çıkması bipolar bozukluğun genetik kalıbı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (31).

İkiz çalışmalarının birinde BB'nin konkordansı (eş hastalanma) monozigotlarda % 60-70, dizigotlarda ise sadece % 20'dir (32). Danimarka'da monozigot ikizlerle yapılan bir çalışmada ise BB'de unipolar depresif bozukluğa (UDB) göre daha güçlü bir genetik etkilenme olduğunu belirtilmiştir (33).

Evlat edinme çalışmalarında, BB tanılı çocukların biyolojik ebeveynlerinde, evlat edinen ebeveyne göre BB'nin 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (34). Monoamin oksidaz A (MAO-A), 5-Hidroksitriptofan (5HTT), Katekol-O-metiltransferaz (COMT), Gamma-aminobütirik asit (GABA) alt reseptör tipleri, corticotropin-releasing hormone (CRH), adenosin A1, serotonin reseptör alt tipleri ile ilgili ilişkilendirme çalışmaları yapılmış; ancak tekrarlayan çalışmalarda tutarlı sonuçlara ulaşılmamıştır (35). 2013'te yapılmış kapsamlı bir genom ilişkilendirme-bağlantı çalışması herhangi bir gen ya da gen bölgesinin hastalığın gelişiminde tek başına rol almadığını ortaya çıkarmıştır (36).

2.1.4.2. Beyinde yapısal ve işlevsel değişiklikler

Bipolar bozukluk hastalarının beyin MR incelemelerinde periventriküler beyaz cevher ve subkortikal gri cevher alanlarında hiperintens lezyonlar görülmüştür. Bu hiperintens lezyonlar, duygudurumu düzenleyen beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları bozmaktadır. Fakat tanımlanan bu alanlar BB'e özgü olmayıp; tipik olarak sistemik hipertansiyon, Binswangers hastalığı ve karotid arteriyoskleroz dâhil olmak üzere vasküler hastalıklarda da görülebilmektedir (37). Bunların tanı koyulmasını sağlamaktan çok hastalığın şiddeti ve klinik seyri ile ilgili olduğu düşünülmektedir (38).

Bipolar hastaların prefrontal lob hacminde küçülme, bunun aksine bazal ganglionlar, talamusta, hipokampus ve amigdala hacminde genişleme olduğu bazı araştırmalarda rapor edilmiştir (37).

Duygu kontrolünde dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ASK), prekuneus ve limbik alanlar yer almaktadır. Ventral-limbik yolaktaki işlevsel hiperaktivasyon ile kortikal bilişsel yolaktaki hipoaktivasyon gibi beyindeki bazı yollar arasında denge kaybı BB'de görülen emosyonel dalgalanmaların temelinde yer almaktadır. Sonuç olarak bipolar hastalarda subkortikal yapıların duygu kontrolü üzerinde yetersiz kaldığı düşünülmektedir (39).

2.1.4.3. Nörokimyasal ve Hormonal Etkenler

Bipolar bozukluk patofizyolojisiyle ilgili henüz çok az şey bilinmektedir. Plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve postmortem doku çalışmalarındaki hormon seviyelerinin veya nörotransmitter metabolitlerinin ölçülmesiyle çok sayıda biyokimyasal anormallik olduğu tespit edilmiştir (37). Örneğin bir araştırmada manik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla BOS 3-metoksi-4-hidroksifenilglukol (MHPG) ve idrar noradrenalin (NA), vanil mandelikasit (VMA) düzeyleri daha yüksek bulunmuş, ayrıca lityum tedavisi alanlarda BOS MHPG ve idrar NA düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (40). Özellikle monoaminerjik sistem (serotonin, noradrenalin ve dopamin) üzerine durulmuştur (41).

Mani oluşumundan noradrenerjik aktivasyon ve noradrenerjik-kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğu, kolinerjik sistemde yetersizlik (41) ve

dopaminerjik sistemde aktivasyon artışı olduğu düşünülmektedir. NA manik ataktaki öforiden, dopamin ise aşırı hareketlilikten sorumlu tutulmuştur (42).

Etiyolojide rol alan diğer başlıca nörotransmitterler ise, asetilkolin, GABA ve glutamattır. Sinaptik aralıkta depresyonda asetilkolin salınımında artma varken manide ise azalma olduğu bildirilmiştir (43).

Son zamanlarda yapılan postmortem çalışmalarda striatumun bipolar hastalarda glutamatın iyonotropik reseptörlerinden NMDA reseptörünün alt tipi olan NR2D'nin ve AMPA'nın mRNA transkripsiyon sırasında ekspresyonunda artış olduğu bulunmuştur (44).

Tiroid bezi disfonksiyonu, hiperkortizolemi (Cushing hastalığı) gibi endokrinolojik anormaller ve çok sayıda nörolojik hastalık (Multipl Skleroz, kafa travmaları, serebrovasküler hastalık, temporal lob epilepsisi, beyin tümörleri, demans) bipolar bozukluk benzeri klinik tablolara neden olabilmektedir (7).

2.1.4.4. Psikososyal Etmenler

Genellikle BB'de ilk atak, bir stressör sonrası tetiklenmektedir. Yaşam olaylarının özellikle ilk atakta nörotransmitter ve reseptörler üzerinde etkiler yaptığı, nöronal bir duyarlılığın geliştiği ileri sürülmektedir (Duyarlılaşma Modeli) (45).

Bazı mizaç özelliklerinin varlığı belirli psikiyatrik bozukluklara yatkınlık oluşturmaktadır. Yapılan mizaç değerlendirme araştırmaları sonucunda depresif, hipertimik, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaçların depresif bozukluk ya da bipolar bozukluğa özgü olup olmadığı incelenmiş ve mizacın, BB'nin ortaya çıkışını ve özelliklerini belirlediğine ilişkin sonuçlara ulaşılmıştır (8).

2.1.5 DSM-5'e Göre Bipolar Bozukluk Tanı  l  tleri

Bipolar bozukluk atakları majör depresyon, hipomani ve mani olarak görülür:

Major depresyon dönemi tanı kriterleri (46);

- A. İki haftalık dönem boyunca hemen hemen hergün olan, kendisinin bildirdiği veya dışardan gözlenen çökkün duygudurum (kendini üzüntülü, boşlukta, umutsuz hissetme) ya da ilgi kaybı/zevk alamama belirtilerinden en az birinin olmasına ek aşağıdakilerden en az 3'  eşlik etmelidir:
1. Belirgin çaba sarfetmeksizin kilo kaybı ya da kilo alma (1 ay içinde beden ağırlığının %5'inden fazla değişiklik)
 2. Uykusuzluk ya da aşırı uyuma,
 3. Psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarınca da gözlenir)
 4. Enerji azlığı, yorgunluk
 5. Değersizlik düşünceleri ya da aşırı uygunsuz suçluluk duyguları,
 6. Düşünmekte veya odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama
 7. Tekrarlayan  l m düşünceleri belirtilerinden en az üç tanesinin görülmesi gerekmektedir.
- B. Bu belirtiler belirgin işlevsellik kaybına neden olmalıdır.
- C. Bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun etkilerine bağlı olmamalıdır.

Hipomani dönemi tanı kriterleri (46);

- A. Yükselmiş, coşkulu, iritabl bir duygudurumun, amaca yönelik etkinlikte ve enerjide artış olduğu belirgin bir dönemin en az dört ardışık gün sürmesi
- B. Bu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerinden en az üç tanesinin (çabuk öfkelenen bir duygudurum varsa dört tanesinin) belirgin derecede bulunması gerekmektedir;
 - 1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
 - 2. Uyku ihtiyacında azalma,
 - 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma,
 - 4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra gelmesi
 - 5. Distraktibilite
 - 6. Amaca yönelik etkinlikte artma veya psikomotor ajitasyon,
 - 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek faaliyetlerde bulunma (aşırı gereksiz para harcama, cinsel istekte artış)
- C. Bu semptomların hastanede yatacak kadar şiddetli olmaması ve psikotik özellik içermemesi gerekmektedir.
- D. Bu belirtiler işlevsellikte belirgin değişikliğe neden olmalı.
- E. Duygudurum ve işlevsellikteki değişim başkalarınca gözlemlenebilmelidir.
- F. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun etkilerine bağlı olmamalıdır.

Mani dönemi tanı kriterleri (46);

- A. En az bir hafta ya da hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre boyunca hemen hemen her gün ve günün büyük bir kısmında görülen kabarmış, taşkın ya da çabuk sinirlenen bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlik ile içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın görülmesi
- B. Bu duygudurumu dönemi boyunca aşağıdaki belirtilerinden en az üç tanesinin (çabuk kızan bir duygudurum varsa dört tanesinin) belirgin derecede bulunması gerekmektedir;
 - 1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri,
 - 2. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma,
 - 3. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra gelmesi,
 - 4. Dikkat dağınıklığı,
 - 5. Uyku ihtiyacında azalma,
 - 6. Amaca yönelik etkinlikte artma veya psikomotor ajitasyon,
 - 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklerde bulunma (aşırı gereksiz para harcama, cinsel istekte artış).
- C. Bu belirtiler işlevsellikte belirgin azalmaya neden olmalı ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek derecede ağır olmalıdır ya da psikotik bulgular eşlik etmelidir.
- D. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun etkilerine bağlı olmamalıdır.

Hastaları tanımlamak için DSM-V’te yer alan ek belirleyiciler yer almaktadır. Bunlar; kaygılı sıkıntılı, karma özellikler gösteren, hızlı döngülü, melankolik özellikler gösteren, atipik özellikler gösteren, katatoni ile giden, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler gösteren, duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler gösteren, peripartum başlayan, mevsimsel örüntü gösteren, tam olmayan yatışma gösteren ve tam yatışma gösteren klinik özellikler içermektedir (46).

2.1.6. Sınıflandırma

DSM-5'e göre "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" ana başlığı altında;

1. Bipolar-I bozukluk,
2. Bipolar-II bozukluk,
3. Siklotimik bozukluk,
4. Maddenin/ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk,
5. Başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk,
6. Diğer tanımlanmış bipolar ve ilişkili bozukluk,
7. Tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk,

Bipolar bozukluk-I yalnız başına manik atak veya bunla birlikte daha sonra eşlik eden mani, depresyon veya hipomani atakları ile seyretmektedir. BB-II'de ise tekrarlayan depresyon atakları arasında hipomanik ataklar görülmektedir (47). Tahmini yaşam boyu yaygınlık BB-I için yaklaşık %0,8 iken BB-II için %1,1'dir (48).

Günümüzde sıklıkla kullanılan sınıflama sistemleri bipolar/unipolar ayrımı aralığında yer alan pek çok afektif durumun tanımsız kalması, karma dönemlerde depresif ya da manik dönem özelliklerinin tam olarak karşılanmasının gerekmesi, aile öyküsünün ve afektif mizaçların göz önünde bulundurulmaması nedeniyle eleştirilmiştir (49). Akiskal; bu iki resmi sınıflandırma sisteminin BB'ye sınırlı ve dar bir bakış olduğunu savunmuş ve bipolar spektrum kavramını ileri sürmüştür (40). Akiskal ve ark. bipolar spektrum bozukluklarını şöyle sınıflandırmışlardır (50, 51):

Bipolar ½ :	Şizobipolar Bozukluk (şizoaffektif bozukluk da denir)
Bipolar I:	Manik-depresif hastalık
Bipolar I ½:	Uzamış hipomanilerle birlikte depresyon
:Bipolar II:	Hipomanik epizodlar ve depresyon
Bipolar II ½:	Siklotimik mizaç zemininde depresyon
Bipolar III:	Yineleyici depresyon ve antidepresan veya diğer tedavilerle ilişkili hipomani
Bipolar III ½:	Psikostimulan ve/veya alkol kullanımı ile ilişkili duygu durumu dalgalanmaları
Bipolar IV:	Hipertimik mizaç zemininde depresyon
Bipolar V:	Depresyon eşliğinde hipomani (eş zamanlı görülürler)
Bipolar VI:	Demans içine yerleşmiş bipolarite

2.1.7. Klinik Seyir

Bipolar bozukluğun ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 18, kadınlarda ise 19-20'dir (52, 53). Belirtilerin ortaya ilk çıkışı genellikle 15-19 yaşları arasında görülse de 20-24 yaşları arasında belirgin şekilde ikinci bir çıkış izlemektedir (53). Vakaların 2/3'ünde ataklar depresyon ile başlarken, BB yönünden aile yükü olan durumlarda ilk atak mani şeklinde ve erken yaşta görülmektedir. Geçirilen ilk epizod sonrası bir yıl içinde atakların yinelenme ihtimali %50, dört yıl içinde %70, beş yıl içinde %90 olarak bildirilmiştir (54). Yaşam boyu 8-10 depresyon veya manik atak yaşarlar. Hızlı döngülü olgularda ise bu sayı çok daha fazladır. BB olgularında ataklar arası en uzun süre ilk iki atak arasında olmakla birlikte, hastalık süresi uzadıkça ataklar sıklaşır ve atak süreleri uzar (55).

Bipolar bozukluk-I olan hastaların tüm yaşamlarının %32'si depresyonda, %9'u hipomanide, %6'sı ise karma/siklik dönem ile geçerken, BB-II olan hastaların ise yaşamlarının %50'si depresyonda, %1'i hipomanide, %2'si ise karma/siklik dönem ile geçmektedir (56). Ayrıca manik atak sırasında depresif belirtilerin de eşlik ettiği karma ataklar kadınlarda daha sık görülmektedir (57, 58).

Bipolar bozukluk ataklarının tekrarlama riski yüksektir. Akut ataktan sonra profilaktik tedavi almayan BB- I hastalarının sadece % 28'inin 4 yıl ve % 10'unun 5 yıl boyunca remisyonda kaldığı ve profilaktik tedavi alan BB hastalarında bile

remisyon oranlarının düşük olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, subsendromal depresif belirtilerin kalıcılığı oldukça yaygındır. Bu durum nüks riskini artırır, hastalığın seyrini kötüleştirir ve uzun süreli psikososyal disfonksiyona katkıda bulunur. Bu nedenle, nüksleri önlemek, interepizodik semptomları azaltmak ve BB'li hastaların genel işlevselliğini iyileştirmek için uygun profilaktik tedaviler gerekmektedir (59).

Angst ve Sellaro'nun yaptığı çalışmada bipolar bozukluk tanısı alan kişilerin, hastalığın başlangıcından itibaren hayatlarının %20'sini hastanede geçirdiklerini, atakların % 50'sinin ortalama olarak 3 ay sürdüğünü (2-7 ay), ataklar arası aralıkların hastalık ilerledikçe kısaltmaya başladığını ve yılda ortalama 0,4 atak görüldüğünü belirtmişlerdir (60).

Ara dönemlerde tama yakın iyileşme beklense de, duygudurumda dalgalanmalar ve diğer kalıntı belirtiler görülebilmektedir (61). Bipolar bozukluğun hem akut dönemlerindeki belirtiler hem de remisyon dönemlerinde yaşananlar, kişinin hayatının her alanına yayılan ve hayat boyu devam eden yıkıcı bir etkiye sahiptir. Hastaların hastaneye yatışlarından 5 yıl sonra %60'ının işlevselliğinde bozulma, 2/3'ünde iş veriminde düşüş, 1/3'ünde sosyal işlevsellikte azalma gözlenmektedir, %45'i ise hastalıkları sebebiyle eşlerinden ayrılmaktadır (62). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı bir çalışmaya göre toplumda yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında BB 8. sırada yer almaktadır (1).

Yapılan çalışmalar; erken başlangıçlı (18 yaşından önce) BB tanılı hastalarda ailesel yüklülüğün (63), hastaneye yatış sayı ortalamasının ve hastanede yatış süresinin geç başlangıçlı BB tanılı hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiş; sonuç olarak erken başlangıcın klinik seyri olumsuz etkilediği belirlenmiştir (64).

Bipolar bozukluklu hastalarda diğer psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi durumunda klinik seyir değiştiği gözlenmiştir. Bu tip hastaların hastalık dönemleri daha şiddetli seyretmekte, atak sıklığı artmakta, psikotik belirtiler daha sık görülmekte, tedavi süresi uzamakta, ara dönemlerde tam iyileşme yerine kalıntı belirtiler görülmekte (65) ve tedaviye uyum bozulmaktadır (66).

Bipolar bozukluğu olan hastaların üçte birinden fazlasında komorbid kişilik bozukluğu, sıklıkla da borderline kişilik bozukluğu eşlik etmektedir. Kişilik bozukluğu eş tanısı olan hastalarda daha sık duygudurum atakları, daha kısa ötimik aralıklar ve

daha yüksek oranda alkol ve madde kullanım bozukluğu ve intihar eğilimi görülmektedir (65).

Bipolar bozukluğu olan hastaların %50-70'inde psikiyatrik eş tanı bulunmaktadır. Anksiyete bozuklukları BB'de en sık (hastaların %70) eşlik eden psikiyatrik bozukluktur (65). Bunu OKB, madde kullanım bozuklukları, yeme bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu anksiyete bozukluklarından sonra sık görülen diğer eş tanılardır. Anksiyete bozukluğu sıklıkla kadınlarda, alkol madde kullanım bozuklukları ise erkeklerde daha sık görülmektedir (67).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda madde kullanımı açısından risk faktörleri arasında hastalığın erken yaşta başlaması, erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, ailede madde kullanım öyküsü yer almaktadır (68, 69). Madde kullanım bozukluğu varlığında hastalık başlangıç yaşının daha erken, atak sayısının, intihar girişimi ve manik kayma sıklığının daha fazla olduğunu ve madde kullanım bozukluğu varlığının siklotimik mizaç ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (70).

Bipolar bozuklukta özkıyım davranışı, üzerinde ayrıca durulması gereken en önemli önlenabilir mortalite nedenidir. Hastalığın başlangıç yaşı, ilk atağın tipi, hastalık şiddeti, ataklar arası dönemde belirtilerinin varlığı, hastalık seyri boyunca ortaya çıkan atakların yaygın dönem özellikleri, hastaların sosyo-demografik özellikleri ve hastaların kişiler arası ilişkileri BB'li bireylerin özkıyım davranışlarını etkilemektedir. İntihar girişiminin mani atağında daha az görüldüğü; karma atak olarak isimlendirilen disforik mani ve depresyon döneminde ise özkıyım riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir (71). Tüm BB'li hastaların %25-50'sinin intihar girişiminde bulunduğu ve %15-19'unun da bu yolla hayatlarını kaybettiği (72) ve bu intihar oranının normal popülasyonun 20 katı olduğu belirlenmiştir (73, 74). İntihar girişimi oranının kadınlarda daha fazla olduğu (75), tamamlanmış intihar girişiminin ise erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bildirilmiştir (20, 76).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda sıklıkla görülen komorbid durumlar; obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitustur (77). Yapılmış izlem çalışmaları BB hastalarında metabolik sendrom prevalansının %30 civarında olduğunu bulmuştur (77, 78). BB hastaları, uzun yıllar boyunca duyudurum dengeleyiciler, atipik antipsikotikler ve bazen de antidepresan ajanlarla tedavi edilmektedir. Bu

ilaçların uzun süre kullanımı sonucunda zamanla kilo alımı ve diğer metabolik sendrom bileşenleri oluşmaktadır (77, 79)

2.1.8. Tedavi

Bipolar bozuklukların tedavisi genellikle akut dönem ve koruyucu tedavi şeklinde 2 aşamadan oluşmaktadır. Genellikle ilk adım akut dönem tedavisi ile başlamakta ve hedef; hipomani, mani veya depresyon gibi duygudurum epizodlarını kontrol altına almaktır. Koruyucu tedavideki amaç ise nüks ve rekkürrensi önlemektir. Ayrıca hastalığın, kişinin yaşamında meydana getirebileceği yıkımı önlemek ve kişinin işlevselliğini korumaktır (80).

Akut mani bir psikiyatrik acil durumdur. Bu dönemde verilen tedavi ile riskli davranışların kontrol altına alınması, hastanın ve çevrenin güvenliğinin sağlanması, belirtilerin yatıştırılması ve atak tekrarının önlenmesi amaçlanmalıdır. Lityum başta olmak üzere valproik asit, karbamazepin, lamotrijin duygudurumu düzenlemede kullanılan en önemli ajanlardır. Manik dönemin özelliği ilaç seçimini etkilemekle birlikte; hızlı döngülü, karma ve psikotik özellikli manik atakta öncelikle valproik asit tercih edilmektedir (81, 82). Şiddetli ve psikotik manide genellikle DDD/antipsikotik monoterapisinden çok daha hızlı ve etkili sonuç veren DDD ile antipsikotik kombine tedavisi önerilmektedir (83). Benzodiazepinler genellikle ajitasyon ve kaygıyı azaltmak, sedasyonu sağlamak ve akut tedavi sırasında katatonik gelişimini önlemek için DDD ve antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanılabilir (84). Farmakoterapinin antimanik etkisi birkaç günden 3 haftaya kadar ortaya çıkmaktadır. Konvansiyonel mani tedavisine yanıt vermeyen hastalarda mevcut ilaçlara klopazin (85) veya EKT eklenmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir (86).

Akut mani tedavisinde kullanılan ajanlar tablo 1 'de gösterilmiştir (65):

Tablo 1: Akut Mani Tedavisi

İlaç	Kullanım Dozu	Açıklama
Lityum	900-1200 mg	Genel terapötik düzeyi 0,6-1,2 mEq/L; düzeyi artabilir ve mani düzelmesi ile dozaj azaltma gereksinimi duyulabilir.
Valproik asit	1000-2500 mg	Optimum seviye 50-100 mcg / mL.
Karbamazepin	800-1600 mg (4-12 mg/mL)	Terapötik düzeyi belirlenmemiştir; uzun salımlı preparatlarımanide iyi çalışılmamış.
Antipsikotikler	Olanzapin:10-30 mg/d Risperidon: 2-6 mg/d Haloperidol: 5-10 mg/d Ketiapin:300-600 mg Aripiprazol:5-30 mg	Akut tedavi için en iyisi; lityum ve bazı antikonvülzanlar ile nörotoksik etkileşime neden olabilirler.
EKT	5-10 seans	Mani için en hızlı etkili tedavi; kafa içi kitlesi olan hastada dikkatli olmalı
Benzodiazepinler	Lorazepam:1-6 mg/d Clonazepam:1-3 mg/d	Demans ve deliryumu şiddetlendirebilir.

Bipolar depresif dönem tedavisinde ise, intihar riski göz önünde bulundurularak, etkili ve hızlı bir şekilde iyileşmeyi sağlamak hedeflenmektedir (87, 88). Ancak manik kayma, döngü hızlanması gibi durumların gelişebileceği unutulmamalı, buna karşı dikkatli olunmalı ve gerekli önlemler en üst düzeyde tutulmalıdır. Genellikle DDD olarak lityum tercih edilmektedir. Tedaviye yanıtız ve şiddetli durumlarda antidepresanlar ve/veya lamotrijin eklenmesi önerilmektedir. Antidepresan eklenirken etkili olan en düşük doz ile başlanması ve tedavinin uzun sürdürülmemesi önerilmektedir. Daha çok selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tercih edilmektedir. Tedaviye dirençli veya psikotik özellikli, yüksek suıcid riski, oral alım yetersizliği nedeniyle medikal/nutrisyonel komplikasyon gelişen bipolar depresyonda ve gebelerde EKT düşünölmelidir (89).

Bipolar bozuklukta akut döneme yönelik müdahalenin sonrasında idame-koruyucu tedavi aşamasına geçilmektedir. Amaç; hastanın sosyal-mesleki işlevselliğini korumak, rekürrens ve nüks gelişimini önlemektir. Koruyucu tedavi programına kimlerin alınması gerektiği henüz netlik kazanmamıştır. Ancak özellikle

aile öyküsünün olması gibi risk faktörleri bulunan hastalarda, ilk atak sonrası oluşabilecek yeni epizodları beklemek yerine ilk atak sonrası direkt koruyucu tedaviye başlamak daha çok kabul gören ve üzerinde neredeyse tam görüş birliğine varılan bir yaklaşımdır (82).

Hastalık seyrinde baskın olan polariteye göre koruyucu tedavi algoritması değişmektedir. Bundan dolayı planlanacak olan tedavi algoritmasında hasta anamnezinin detaylı bir şekilde alınması önem arz etmektedir. Ayrıca hastaların belirli bazı ilaçlara olan hassasiyeti, yan etki geliştirmeleri ve iyi tolere edebilmeleri de göz önünde bulundurulduğunda optimal etkinin elde edilmesi için kişiye özel tedavilerin geliştirilmesi tedaviye uyumu arttırmaktadır. İlaç seçerken kimi zaman mecbur kaldığımız polifarmasi ve günlük doz aralıklarının sık olması nedeniyle de ilaç uyumsuzluğu görülebilmektedir. Bunun önüne geçmenin yolu ise tedavi süreci ile kullanılan ilaçlar hakkında hasta ve yakınlarına psikoeğitim vermektir (90).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Bipolar bozukluğun ayırıcı tanısında özellikle dikkat edilmesi gereken durumlar (89);

1. **Başka bir tıbbi duruma bağlı olarak bipolar veya ilgili bozukluk:** Atakların travmatik beyin hasarı, frontal lob menenjiyomları gibi beyin tümörleri, multipl skleroz, inme, Cushing hastalığı veya hipertiroidizm gibi tıbbi bir durumun sonucu olduğu düşünülmektedir. Duygu durum değişikliklerinin başlaması veya alevlenmesi genel tıbbi durum ile çakışmaktadır.
2. **Madde veya ilaca bağlı duygudurum bozukluğu:** Atakların yasadışı maddeler (uyarıcılar, opioidler, kannaboidler), ilaç (steroidler, l-dopa veya antidepresanlar) veya toksin maruziyeti gibi bir maddenin sonucu olduğu düşünülmektedir. Belirtiler toksikasyon veya yoksunluk ile ilişkili olmaktadır.
3. **Siklotimi:** Hipomanik semptomlar hipomanik atak için tüm kriterleri karşılamaz ve depresif semptomlar büyük bir depresif atak için kriterleri karşılamamaktadır.
4. **Psikotik bozukluklar (Şizoaffektif bozukluk, şizofreni, delüzyonel bozukluk):** Psikotik semptomlar, duygu durum belirtilerinden önce başlamıştır. Başlangıç, eşlik eden semptomlar, seyir ve aile öyküsü değerlendirilmelidir.

5. **Borderline kişilik bozukluğu:** Kişiler arası ilişkiler, benlik imajı ve ruh hali, belirgin dürtüsellik ve yoğun terk edilme korkularının merkezi teması ile istikrarsızlık ön plandadır. Erken başlangıç ve uzun süreli gidişat görülmektedir. Gerçek öfori ve uzun süreli iyi işleyen aralıklar oldukça nadirdir.
6. **Narsistik kişilik bozukluğu:** Büyüklük, hayranlık ve erken başlangıçta empati eksikliği vardır. Büyüklük, duygudurum değişiklikleri veya fonksiyonel bozukluklarla ilişkili değildir.
7. **Antisosyal kişilik bozukluğu:** Sadece manik atak bağlamında meydana gelmeyen, erken başlangıçlıdır. Genellikle başkalarının haklarını göz ardı veya ihlal etmektedirler

2.2. BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

2.2.1. Lityum

Lityum, BB'nin 1960'lardan bu yana standart profilaktik tedavisinde, bazı gözlemsel ve randomize klinik çalışmalarda vurgulandığı gibi, bipolar hastaların uzun dönemli yönetiminde hala ilk basamakta yer almaktadır (59).

Duygu durum düzenleyici ajanlar arasında hakkında en çok çalışma yapılan, mani ve depresyon nökslerini tedavi etme ve önlemede etkinliği açıkça gösterilen tek ilaç lityumdur (91). Bu iyon, siklik adenosin monofosfat (c-AMP) ve inositol monofosfataz aktivitesini inhibe ederek hücre içi yüksek kalsiyum iyonu konsantrasyonunu normalize eder, glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) enzim inhibisyonu, beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), BCL2, sinir büyüme faktörü ve diğer nöroprotektif, antiapoptotik genlerin upregülasyonu, subventriküler bölgelerde nöral kök hücrelerin proliferasyonunun indüklenmesi, striatum, ön beyin ve mitokondriyal fonksiyonun artırılması gibi etkilere sahiptir (92, 93). Lityumun akson terminallerinden noradrenalin ile dopamin salınımını azalttığı, serotonin salınımını ise geçici olarak arttırdığı ve böylelikle duygudurum dengeleyici etkinliğinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (94).

Lityum, klasik manide oldukça etkilidir, ancak etki başlangıcı antipsikotik ilaçlardan daha yavaştır. Etkisi 5-14 günde ortaya çıkmakta, antimanik etkisi genellikle 0,8-1,2 mEq/L arasındaki kan seviyelerinde elde edilmektedir (95). Toksikite riskini azaltmak amacıyla lityum alan hastaların günde 8-12 bardak su

tüketmesi önerilmektedir. Dar terapötik indekse sahip olduğundan lityum alan hastaların kan seviyeleri düzenli olarak takip edilmelidir. Non-streoid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ), diüretik ilaç alımı veya kusma-ishal gibi şiddetli dehidratasyon durumlarında lityum kan konsantrasyonunda artış görülebilmektedir (30).

Bipolar bozukluk profilaksi tedavisinde lityuma iyi yanıt olduğuna dair klinik belirleyiciler arasında BB-I tanısı, manik indeks polaritesi, pür mani, tam interepizodik remisyon, hastaneye az sayıda yatış, düşük somatik komorbidite ve birinci derece akrabalarda lityuma pozitif yanıt sayılabilmektedir (59).

Kronik lityum kullanımı nefrojenik diyabetes insipidus, glomerüler filtrasyon hızında azalma (GFR), ilerleyen dönemlerde böbrek yetmezliği, tiroid bezi disfonksiyonu (hiper-hipotiroidi) ve hiperparatiroidizme neden olmaktadır (94, 96).

Lityumun terapötik etkinliğinin oluşması için kan-beyin bariyerini geçmesi gerekmektedir. Oral alımdan yaklaşık 24 saat sonra beyin dokusunda en yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır. Merkezi sinir sistemindeki (MSS) konsantrasyonu plazmaya oranına göre değişkenlik göstermekte ve kararlı duruma ulaşıldığında beyin dokusundaki konsantrasyonu periferden yaklaşık %50 daha düşmektedir. Lityumun MSS'den dışarı akışı yavaştır, bu da plazmadan 6-12 saat daha uzun bir MSS terminal yarılanma ömrüne neden olmaktadır. Bu durum lityumun plazma konsantrasyonu subterapötik seviyelere düştükten çok sonra bile nörotoksisite belirtilerinin halen görülme nedeni konusunda fikir vermektedir (96).

2.2.2. Valproik Asit

Duygudurum bozuklukları için lityum tedavisine alternatif arayışları 1970'lerin sonunda antikonvülzan olan karbamazepin ve valproik asit ile başlamıştır. Son 10 yıl boyunca, VPA akut tedavide mani ve bipolar bozukluğun profilaksisinde lityum alternatifi olarak kendini kanıtlamıştır (97). 1990'larda BB profilaksisi için VPA ve karbamazepin onay almıştır (59).

Yapılan çalışmalarda VPA'nın akut mani, siklotimi, BB karma ve hızlı döngülü ataklarda özellikle lityuma göre üstün olduğu gösterilmiştir (98).

Valproik asitin epilepsi tedavisindeki, voltaj kapılı sodyum iyon kanal blokörü ve GABA transaminaz gibi GABA'yı deaktive eden enzimlerin inhibitör etkinliği bilinmektedir. Ancak bipolar bozukluğun tedavisindeki etkinliğine katkıda bulunan

kesin mekanizmalar halen belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, serotonerjik, glutamaterjik iletim ve nöronal membran lipid sentezi gibi diğer farklı moleküler mekanizmalarda rol alması, GABAerjik iletimin VPA'nın psikotropik etkisiyle ilişkili olması muhtemel görünmemektedir. Son zamanlarda, diğer potansiyel etki mekanizmaları arasında VPA'nın nörotrofik ve nöroplastik etkileri araştırılmaktadır (98).

Akut manik atakta, VPA tedavisine en az 750 mg/gün doz ile başlanmaktadır. Terapötik doz genellikle 1000-1500 mg/d ancak maksimum 2000 mg/gün'e ulaşabilmektedir. VPA yüksek oranda plazma proteinine bağlanmaktadır (%94'e kadar). Proteine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlar, VPA'yı albüminden ayırarak toksisiteye neden olabilmektedir (örneğin Aspirin). VPA hepatik olarak metabolize olur ve bazı ilaçların plazma seviyelerini, muhtemelen metabolizmalarını inhibe ederek artırabilmektedir (örneğin; Trisiklik antidepresanlar, lamotrijin) (98).

Valproik asit geniş bir güvenlik indeksine sahiptir. VPA hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmesine rağmen, hayatı tehdit eden birçok yan etkiye de yol açabilmektedir. Yaygın görülen yan etkiler arasında gastrointestinal semptomlar (özellikle bulantı), kilo alımı, deri döküntüsü ve titreme (doza bağımlı) yer almaktadır. Serum transaminazlarının geçici yükselmesi gibi karaciğer yan etkileri bildirilmiş ve nadiren de olsa VPA kullanımı sonucu ciddi hepatotoksisite, pankreatit ve hiperammonemik ensefalopati gelişebilmektedir. Hastaların %1-10'u arasında doza bağlı trombositopeni tablosu gözlenmiştir. Ayrıca gebelikte ilk trimesterde alındığında nöral tüp defekt riski üç katına çıkmaktadır (99, 100). VPA kullanan BB hastalarında bilişsel gerileme olduğu da bildirilmiştir (101).

2.2.3. Antipsikotikler

Tüm antipsikotik ilaçların manide etkinliği kanıtlanmıştır. Genellikle hızlı etkililik ve sedatize edici yönleri ile maniyi iyileştirmede kolaylık sağlamaktadır. Bir zamanlar haloperidol mani için birinci seçenek iken, artık atipik antipsikotik ilaçlar yan etki güvenilirliği açısından daha çok tercih edilmektedir (102). Ancak akut mani için haloperidol, risperidon, olanzapin, karbamazepin ve valproat arasında tedaviye yanıt bakımından fark saptanmamıştır. Atipik grup sadece mani için değil, aynı zamanda depresyon ve uzun süreli profilaksi tedavisinde de kullanılmaktadır. Ayrıca

tedaviye antipsikotik eklenmesi ile lityum veya valproat monoterapisinden daha etkili olmakta ve hızlı cevap alınmaktadır (103).

Risperidon gibi uzun etkili enjekte edilebilir atipik antipsikotik ilaçların kullanımı; tedaviye uyumsuz, sık relapsları olan hastalar için faydalı olabilmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçlar genellikle depresif ataklardan çok manik atakları önlemekte daha etkilidirler (104).

2.3.BİPOLAR BOZUKUKLUK VE NÖRODEJENERASYON

Bipolar bozuklukta yapısal beyin anormallikleri hastalığın erken başlangıç dönemlerinden itibaren görülmektedir. Hipokampus, fusiform girus ve temporal lob gri cevherde azalma gibi progressif bazı değişiklikler tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin düzeyi ile semptomların şiddeti ve epizod miktarı arasında bir korelasyon olduğu düşünülmüştür (105, 106). Bu ilerleyici yapısal değişiklikler, bipolar bozukluğun nörodejeneratif bir hastalık olma ihtimalini desteklemektedir (107).

Lopez-Larson ve ark. BB tanılı hastalarda sağlıklı bireylere göre DLPFK'nın bir bölümünü kapsayan superior ve orta prefrontal gri madde hacimlerini daha küçük bulmuştur (108). Postmortem çalışmalar, BB hastalarında DLPFK'da nöronların ve glial hücrelerin yoğunluğunun ve büyüklüğünün azaldığını göstermiştir (109).

Diğer yandan, bipolar bozukluğun nörogelişimsel olabileceğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Bipolar bozuklukla ilişkili, hücre migrasyonu, hücre dışı matris ve kalsiyum sinyalizasyonu gibi çeşitli nörogelişimsel faktörler çalışılmıştır.

2.4.BİPOLAR BOZUKUKLUK VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

2.4.1. Optik Koherens Tomografi Hakkındaki Genel Bilgiler

Optik koherens tomografi, beyin dejenerasyonunu yansıtan retinada dejeneratif değişiklikleri tespit eden bir tekniktir. Nörogörüntüleme araçları kullanılarak BB'nin nörodejeneratif bir bozukluk olup olmadığı hakkında kanıtlar sunulmaya çalışılsa da bu konu hâlen tartışılmaktadır. Son yıllarda nörodejeneratif hastalıklarda OKT aracılığıyla yapılan retina tabakası inceleme çalışmalarında, aksonal kayıp ve nörodejenerasyon saptanmıştır. Fibromiyalji, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların OKT değerlendirmesinde retinada yapısal değişiklikler ve aksonal

kayıp belirlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak, OKT'nin psikiyatrik hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir araç olabileceği düşünülmektedir (110).

Optik koherens tomografi; multipl skleroz (MS), alzheimer gibi enflamatuvar ve dejeneratif nörolojik bozukluklarda da kullanılmıştır. Araştırmacılar parkinson hastalığı, nöromiyelitis optika, spinoserebellar atrofi ve amiotrofik lateral skleroz gibi hastalıklarda retina tabakası nöronlarında, hastalığın klinik şiddetine paralel olan dejenerasyon saptamışlardır. MS hastaları üzerinde yapılan araştırmalar defalarca retina incelmesi ile beyindeki gri cevher hasarı arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (111, 112). Sonuç olarak, retina kalınlığı nörodejenerasyonun takibi açısından önemli bir anatomik parametre niteliğini kazanmıştır. OKT kullanılarak retinal nöron kaybının gösterilmesi dejenerasyon için büyük kanıt sağlamaktadır (113, 114).

2.4.2. Optik Koherens Tomografi Yardımıyla Ölçülebilen Önemli Parametreler

Optik koherens tomografi; makula kalınlığını, hacimini ve retina tabakasını noninvaziv şekilde değerlendirebilme avantajıyla kullanımı hızla artan bir görüntüleme yöntemidir (115). OKT ile görüntüleme çözünürlüğü önemli ölçüde arttığından ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPT) ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) gibi retina tabakalarının segmentasyonuna kadar olanak sağlamaktadır (116). Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ganglion hücrelerinin aksonlarından, ganglion hücre tabakası (GCL) ganglion hücrelerinin gövdelerinden ve iç pleksiform tabaka (IPT) ise ganglion hücrelerinin dendritlerinden oluşmaktadır (117).

Normal popülasyonda ortalama RSLT değeri 90 ile 113 μm arasındadır (118, 119). RSLT kalınlığı yaşla birlikte, her 10 yılda bir ortalama kalınlık 1–2 μm kadar azalmaktadır (120, 121). RSLT beyinin gri cevher dokusuna benzemektedir. RSLT kalınlığındaki değişiklikler, retina sinir dokusunda meydana gelen aksonal hasar sonucu gelişmektedir. Ancak bu hasarın göz dibi muayenesi ve fotoğraflarla gösterilebilmesi için, ganglion hücrelerinin %50'sinin hasar görmesi ile mümkün

olabilmektedir. Yapılan araştırmalarla OKT ölçümlerindeki RSLT hasarı ile beyin atrofilerinin şiddeti arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir (2).

Optik koherens tomografi ile ayrıca damarsal yapılardan oldukça zengin olan koroid tabakası kalınlığı da ölçülebilmektedir. Koroid tabakası dış retina tabakasının oksijenlenmesini ve beslenmesini sağlamaktadır. Ayrıca retinanın ısı regölasyonu, pozisyonunun düzenlenmesi, atık ürünlerin atılımı ve büyüme faktörlerinin salınımında görev almaktadır (122). Bu tabakada oluşacak herhangi bir vasküler patoloji, koroid tabakasında incelme ile sonuçlanmaktadır (123, 124).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamız, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde DSM-5 tanı kriterlerine göre 01.01.2016-31.12.2018 tarihleri arasında BB tanısıyla takip edilen hastalar (100 birey) ve sağlıklı bireylerde (50 birey) yapıldı. BB tanısıyla takip edilen hastalar tedavi amacıyla düzenli olarak kullandıkları ilaçlara göre; lityum kullanan grup, valproik asit kullanan grup ve antipsikotik kullanan grup olmak üzere üç farklı gruptan oluşturuldu. Çalışmamız geriye dönüktür ve bilgiler Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesindeki hasta kayıt sisteminden elde edildi. Sağlıklı kontrol grubu hasta kayıt sistemi aracılığıyla, geçmişte herhangi bir nedenle OKT çekilmiş ancak psikiyatrik ya da organik patolojisi olmayan ve ilaç kullanmayan kişilerden seçildi.

Belirlenen ilaç dozları şu şekildeydi: Lityum (300-1200 mg/gün), valproik asit (1-2 mg/gün), haloperidol (5-30 mg/gün), ziklopentiksol (10-20 mg/gün), amisülpirid (200-800 mg/gün), aripirazol (10-30 mg/gün), olanzapin (10-30 mg/gün), paliperidon (3-15 mg/gün), risperidon (1-8 mg/gün), ketiapin (150-900 mg/gün), klorpromazin (100-300 mg/gün), pimozid (2-20 mg/gün).

Kliniğimizde BB tanısı alan hastaların dosyalarında bulunan; sosyodemografik verileri, hastalık seyri, klinik değerlendirme ölçekleri ve ilaç kullanım öyküleri tarandı. Hasta grubuna geçmişte uygulanmış klinik global izlenim ölçeği (KGİÖ) ile young mani değerlendirme ölçeği (YMÖ) verileri kayıt altına alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ait sistemdeki OKT verileri kullanıldı.

Bu çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (20.03.2019/2019/2-14) alındı.

3.2. İÇLEME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

➤ **Gönüllü-hasta grubunda aranacak kriterleri:**

1. DSM-5' e göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak
2. Bipolar bozukluk tanısını 5 yıl veya daha fazla süre önce almış olmak
3. Bipolar bozukluk tanısıyla 2 yıl veya daha fazla süre tedavi görüyor olmak

4. Hastalık açısından remisyonda olmak
5. Ek psikiyatrik hastalığa sahip olmamak
6. Bir göz hastalığına sahip olmamak
7. Sistemik bir hastalığa sahip olmamak
8. Duygu durum düzenleyici veya antipsikotik dışında ilaç kullanmamak
9. 18-65 yaş arasında olmak

➤ **Gönüllü-hasta grubunda araştırmadan dışlanma kriterleri:**

1. Düzenli psikiyatrik takipten çıkmış olmak
2. Farklı gruplardan ilaçları aynı anda kullanıyor olmak
3. Belirlenen doz aralığında ilaç kullanmamak
4. Sistemik bir hastalığa sahip olmak
5. Hastalığın akut alevlenme döneminde olmak
6. Duygu durum düzenleyici veya antipsikotik dışında ilaç kullanmak
7. Ek psikiyatrik ya da göz hastalığına sahip olmak
8. 18-65 yaş arasında olmamak

➤ **Gönüllü-sağlıklı bireylerin araştırmadan dışlanma kriterleri:**

1. Psikiyatrik hastalığa sahip olmak
2. Sistemik hastalığa sahip olmak
3. Herhangi bir gruptan ilaç kullanmak
4. Göz hastalığına sahip olmak

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formu ile hastaların yaşını, cinsiyetini, eğitim durumunu, medeni durumunu, çalışma durumunu, hastalık süresini, atak sayısını ve yatış sayısını sorgulanmaktadır.

3.3.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği

Klinik çalışmalardaki hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecinde tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemlemek için geliştirilmiş, gözlemci ve uygulayan tarafından puanlandırılan bir ölçektir. KGIÖ, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren üç bölümden oluşur (125).

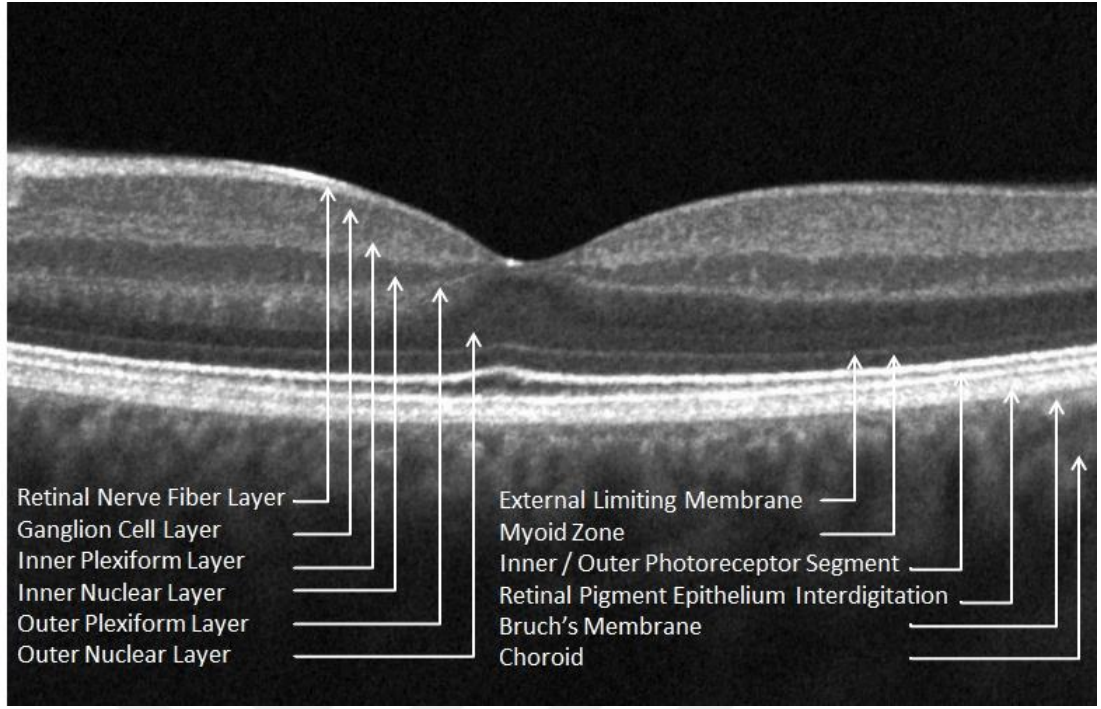
3.3.3. Young Mani Değerlendirme Ölçeği

Young ve ark.'ı tarafından 1978'de geliştirilmiş manik belirtilerin şiddetini ölçmek için uygulanan bir değerlendirme ölçeğidir (126). Her biri beş şiddet derecesi içeren 11 maddeden oluşan, ülkemizde geçerli ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçektir (127). <13 puan normal kabul edilir, 13-19 puan minimum şiddet, 20-26 puan düşük kabul edilir, 27-38 arası bir puan orta, 38'den büyük olan bir puan ise şiddetli olarak değerlendirilmektedir (126).

3.4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İŞLEMİ

Her iki göze ait parametrelerin bir spektral OKT cihazı (Spectralis™ OKT, Version 6,0, Heidelberg Engineering, Germany) aracılığı ile noninvaziv olarak ölçülmesi yöntemidir (2).

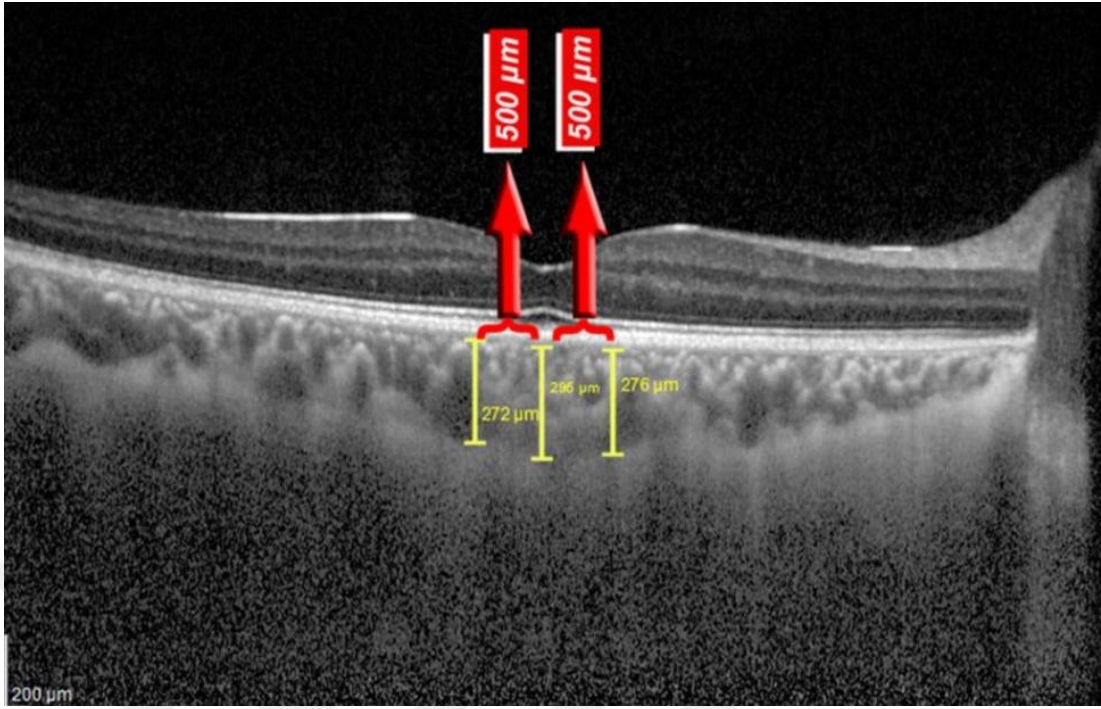
Çekim için birey bir metre yüksekliğindeki bir masadaki OKT cihazının önünde bir tabureye oturtulur, çenesi ve alnı cihazın üzerine yerleştirilir. OKT işlemi her birey için ortalama 3-4 dakika sürmektedir. Çalışma sonlandıktan sonra göz hastalıkları kliniğinden spektral OKT verileri alınıp kişinin dosyasına kaydedilir. RSLT için N, nasal-süperior (NS), nasal-inferior (NI), T, temporal-süperior (TS), temporal-inferior (TI) ve ortalamayla içeren 7 adet ölçüm değeri alınır (2, 128). Resim 1'de, retinanın bir kesit OKT görüntüsünü göstermektedir. Burada retina tabakasının segment kalınlıkları ölçülmekle birlikte bu kalınlıklar biyobelirteçler olarak kullanılır (129).



Resim 1. Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazı ile Koroid Tabakasının Ölçümü (129).

Notlar: RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama

Spektral OKT cihazı yardımıyla koroid tabakasının kalınlığı manuel olarak değerlendirilir. Retina pigment epitelinin dış kenarından koroid-sklera bağlantısına kadar dik bir çizgi çizilir. Subfoveal çizgiden 500 µm aralıklarla nasal ve temporal tarafta iki ek çizgi çizilir. Bu üç ölçümün ortalama değeri koroid kalınlığı olarak kabul edilir (Resim 2). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hasta ve kontrol grubu verileri aynı kişi tarafından tanıları söylenmeden yapılmıştı.



Resim 2. Koroid Tabakasının Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazındaki Görünüşü (2)

Ganglion hücre tabakası ve IPT hacimleri spektral OKT cihazı ile ölçülür (Resim 4). Retinanın GHT, IPT, RSLT şeklinde segmentasyonu spektral OKT cihazı tarafından otomatik olarak yapılır.

Kayıt sisteminden elde edilen hasta ve kontrol grubuna ait OKT verileri, hastaların kullandıkları ilaçlar ve sosyodemografik veriler SPSS programına (statistical package for the social sciences) yüklendi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 21 yazılım paket programı kullanılmıştır. Sayısal veriler ortalama±standart sapma (SS) ve kategorik veriler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sayısal verilerin parametrik koşulu sağlayıp sağlamadıklarını belirleyebilmek için Kolmogorow-Smirnov testinden yararlanılmıştır. Parametrik koşulu durumunda, ikili gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student's t testi ve ikiden fazla bağımsız gruplarda sayısal verilerin karşılaştırılmasında One-way ANOVA testinden yararlanılmıştır. Parametrik koşulu

sağlanmadığında ise, ikili gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi ve ikiden fazla bağımsız gruplarda sayısal verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis-H testinden yararlanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında frekans sayısı 5'ten küçük olan toplam göz sayısının %20'den az olması durumunda Pearson Ki-kare (χ^2) testi kullanılırken, %20'den fazla olması durumunda ise herhangi bir istatistiksel test kullanılmamıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4.BULGULAR

Tablo 2’de gösterildiği gibi çalışmamızda hasta grubunda 48 (%48) kadın, 52 (%52) erkek kontrol grubunda ise; 32 (%64) kadın, 18 (%36) erkek bulunmaktadır ($p=0,083$). Medeni durum açısından hasta grubunda 58 (%58) evli, 33 (%33) bekâr, 9 (%9) dul kontrol grubunda; 42 (%84) evli, 6 (%12) bekâr, 2 (%4) dul bulunmaktadır ($p=0,005$). Eğitim durumu yönünden hasta grubunda eğitim almayan 6 (%6), ilkokul 38 (%38), ortaokul 11 (%11), lise 31 (%31), yüksekokul 14 (%14) kontrol grubunda ise; eğitim almayan 5 (%10), ilkokul 7 (%14), ortaokul 14 (%28), lise 16 (%32), yüksekokul 8 (%16)’dur ($p=0,01$). Meslek durumu ise hasta grubunda çalışmayan 64 (%64), işçi olan 11 (%11), memur 15 (%15), çiftçi 1 (%1), ev hanımı olan 7 (%7), emekli 1 (%1), diğer 1 (%1) kontrol grubunda ise; çalışmayan 14 (%28), işçi 16 (%32), memur 17 (%34), ev hanımı 3 (%6) kişidir ($p<0,001$). Sigara kullanımı hasta grubunda kullanan 41 (%41), kullanmayan 59 (%59) iken kontrol grubunda; kullanan 8 (%16), kullanmayan 42 (%84) kişidir ($p=0,003$). Hasta grubunda BB aile öyküsü olan 49 (%49), olmayan 51 (%51) kişidir.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemagrofik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu n-(%)	Kontrol Grubu n-(%)	p Değeri
Cinsiyet			
Kadın	48-(48)	32-(64)	0,083
Erkek	52-(52)	18-(36)	
Medeni Durum			
Evli	58-(58)	42-(84)	0,005*
Bekâr	33-(33)	6-(12)	
Dul	9-(9)	2-(4)	
Eğitim Durumu			
Yok	6-(6)	5-(10)	0,01*
İlkokul	38-(38)	7-(14)	
Ortaokul	11-(11)	14-(28)	
Lise	31-(31)	16-(32)	
Yüksekokul	14-(14)	8-(16)	
Meslek Durumu			
Çalışmıyor	64-(64)	14-(28)	<0,001*
İşçi	11-(11)	16-(32)	
Memur	15-(15)	17-(34)	
Çifçi	1-(1)	0-(0)	
Ev hanımı	7-(7)	3-(6)	
Emekli	1-(1)	0-(0)	
Diğer	1-(1)	0-(0)	
Sigara Kullanımı			
Var	41-(41)	8-(16)	0,003*
Yok	59-(59)	42-(84)	
Aile Öyküsü			
Var	49-(49)	-	-
Yok	51-(51)	-	

*Pearson Ki-kare (χ^2) testi, * $p<0.05$

Tablo 3'te gösterildiği gibi hasta grubunun ilaç alt grubu sosyodemagrofik özelliklerini karşılaştırdığımızda lityum kullananların 19 (%52,8) kadın, 17 (%47,2) erkek, valporik asit 19 (%52,8) kadın, 17 (%47,2) erkek, antipiskotik 10 (%35,7) kadın, 18 (%64,3) erkektir. Lityum kullananların 23 (%63,9) evli, 10 (%27,8) bekâr, 3 (%8,3) duludur. Valporik asit kullananların 21 (%58,3) evli, 12 (%33,3) bekâr, 3 (%8,3) duludur. Antipiskotik kullananların 14 (%50) evli, 11 (%39,3) bekâr, 3 (%10,7) duludur ($p=0,072$). Lityum kullananlardan eğitim almayan 3 (%8,3), ilkokul 13

(%36,1), ortaokul 5 (%13,9), lise 12 (%33,3), yüksekokul 3 (%8,3) kişidir. Valporik asit kullananlarda eğitim almayan 2 (%5,6), ilkokul 15 (%41,7), ortaokul 3 (%8,3), lise 9 (%25), yüksekokul 7 (%19,4) kişidir. Antipiskotik kullananlarda eğitim almayan 1 (%3,6), ilkokul 10 (%35,7), ortaokul 3 (% 10,7), lise 10 (%35,7), yüksekokul 4 (%14,3) kişidir ($p=0,178$). Lityum kullananlarda sigara içen 15 (%41,7), içmeyen 21 (%58,3), valporik asit kullananlarda sigara içen 15 (%41,7), içmeyen 21 (%58,3), antipiskotik kullananlarda sigara içen 11 (%39,3), içmeyen 17 (%60,7) kişidir ($p=0,23^*$). Lityum kullananlarda aile öyküsü olan 16 (%44,4), olmayan 20 (%55,6), valporik asit kullananlarda aile öyküsü olan 17 (%47,2), olmayan 5 (%13,9), antipiskotik kullananlarda aile öyküsü olan 17 (%60,7), olmayan 4 (%14,3) kişidir ($p<0,01^*$). Lityum kullananlarda çalışmayan 30 (%83,3), işçi 2 (%5,6), memur 3 (%8,3), ev hanımı 1 (%2,8) kişidir. Valporik asit kullananlarda çalışmayan 17 (%47,2), işçi 5 (%13,9), memur 6 (%16,7), çiftçi 1 (%2,8), ev hanımı 5 (%13,9), emekli 1 (%2,8) ve diğer 1 (%2,8) kişidir. Antipiskotik kullananlarda çalışmayan 4 (%13,4), işçi 6 (%21,4), ev hanımı 1 (%3,6) kişidir ($p<0,001^*$).

Tablo 3: Hasta grubunun ilaç alt grubu sosyodemagrofik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta Grubunun İlaç Alt Grubu			p
		Lityum n-(%)	Valproik asit n-(%)	Antipiskotik n-(%)	
Cinsiyet	Kadın	19-(52,8)	19-(52,8)	10-(35,7)	0,122
	Erkek	17-(47,2)	17-(47,2)	18-(64,3)	
Medeni Durum	Evli	23-(63,9)	21-(58,3)	14-(50)	0,072
	Bekâr	10-(27,8)	12-(33,3)	11-(39,3)	
	Dul	3-(8,3)	3-(8,3)	3-(10,7)	
Eğitim	Yok	3-(8,3)	2-(5,6)	1-(3,6)	0,178
	İlkokul	13-(36,1)	15-(41,7)	10-(35,7)	
	Ortaokul	5-(13,9)	3-(8,3)	3-(10,7)	
	Lise	12-(33,3)	9-(25)	10-(35,7)	
	Yüksekokul	3-(8,3)	7-(19,4)	4-(14,3)	
Sigara Kullanımı	Var	15-(41,7)	15-(41,7)	11-(39,3)	0,023*
	Yok	21-(58,3)	21-(58,3)	17-(60,7)	
Aile Öyküsü	Var	16-(44,4)	17-(47,2)	16-(57,1)	<0,001*
	Yok	20-(55,6)	19-(52,8)	12-(42,9)	
Meslek Durumu	Çalışmıyor	30-(83,3)	17-(47,2)	17-(60,7)	<0,001*
	İşçi	2-(5,6)	5-(13,9)	4-(14,3)	
	Memur	3-(8,3)	6-(16,7)	6-(21,4)	
	Çifçi	0-(0)	1-(2,8)	0-(0)	
	Ev hanımı	1-(2,8)	5-(13,9)	1-(3,6)	
	Emekli	0-(0)	1-(28)	0-(0)	
	Diğer	0-(0)	1-(28)	0-(0)	
Toplam		36-(100)	36-(100)	28-(100)	

*Pearson Ki-kare (χ^2) testi, * $p<0.05$

Tablo 4'te gösterildiği gibi çalışmamızdaki hasta grubundaki ortalama yaş lityum kullananlarda $39,72 \pm 1,92$, valproik asit kullananlarda $40,88 \pm 1,61$, antipsikotik

kullananlarda $38,92 \pm 1,74$ yıldır ($p=0,859$). Hasta grubunda ilaç kullanım süresi, lityum kullananlarda $8,91 \pm 5,18$, valproik asit kullananlarda $7,36 \pm 3,09$, antipsikotik kullananlarda $6,14 \pm 2,85$ yıldır ($p=0,859$). Tanı süreleri açısından değerlendirdiğimizde lityum kullananlarda $17,05 \pm 17,93$, valproik asit kullananlarda $16,94 \pm 8,80$, antipsikotik kullananlarda $15,64 \pm 9,88$ yıldır ($p=0,89$). Tanı konulduktan sonra görülen atak sayısı lityum kullananlarda $6,66 \pm 4,95$, valproik asit kullananlarda $6,83 \pm 4,02$, antipsikotik kullananlarda $5,03 \pm 2,71$ ’dir ($p=0,185$). Hastaneye yatış sayısı lityum kullananlarda $3,5 \pm 4,42$, valproik asit kullananlarda $3,8 \pm 3,13$, antipsikotik kullananlarda $2,8 \pm 2,49$ ’dur ($p=0,256$). YMÖ skalası lityum kullananlarda $9,97 \pm 4,31$, valproik asit kullananlarda $13 \pm 5,77$, antipsikotik kullananlarda $10,3 \pm 4$ ’tür ($p=0,056$).

Tablo 4: İlaç Alt Gruplarının Yaş ve Bipolara Ait Diğer Verilerin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Hasta Grubunun İlaç Alt Grupları			p
		Lityum	Valproik asit	Antipsikotik	
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
Yaş(yıl)	$39,92 \pm 1,02$	$39,72 \pm 1,92$	$40,88 \pm 1,61$	$38,92 \pm 1,74$	$0,859^a$
İlaç Kullanım süresi (yıl)	-	$8,91 \pm 5,18$	$7,36 \pm 3,09$	$6,14 \pm 2,85$	$0,028^{b*}$
Atak Sayısı	$6,27 \pm 4,12$	$6,66 \pm 4,95$	$6,83 \pm 4,02$	$5,03 \pm 2,71$	$0,185^b$
Tanı süreleri(yıl)	-	$17,05 \pm 11,93$	$16,94 \pm 8,80$	$15,64 \pm 9,88$	$0,89^b$
Hastaneye yatış sayısı	-	$3,5 \pm 4,42$	$3,8 \pm 3,13$	$2,8 \pm 2,49$	$0,256^b$
YMÖ		$9,97 \pm 4,31$	$13,00 \pm 5,77$	$10,03 \pm 4,00$	$0,056^b$

^aOne-way ANOVA, ^bKruskal Wallis-H testi* $p<0.05$

Tablo 5’te gösterildiği gibi hasta ve kontrol grubunun OKT parametreleri karşılaştırıldığında sağ göz NS ortalama değeri hasta grubunda $111,37 \pm 22,79$, kontrol grubunda $114,70 \pm 20,44$ ’tür ($p=0,385$). Sol göz NS ortalama değeri hasta grubunda $121,46 \pm 27,33$, kontrol grubunda $126,96 \pm 20,48$ ’dir. ($p=0,034$). Sağ göz N ortalama değeri hasta grubunda $79,4 \pm 16,58$, kontrol grubunda $83,46 \pm 14,6$ ’dır ($p=0,063$). Sol

göz N ortalama değeri hasta grubunda $72,86 \pm 14,66$ kontrol grubunda $78,44 \pm 12,88$ ($p=0,005^*$). Sağ göz NI ortalama değeri hasta grubunda $117,41 \pm 27,41$, kontrol grubunda $128,71 \pm 24,94$ 'tür ($p=0,01$). Sol göz NI ortalama değeri hasta grubunda $117,08 \pm 29,04$, kontrol grubunda $125,12 \pm 25,42$ 'dir ($p=0,049$). Sağ göz TS ortalama değeri hasta grubunda $139,3 \pm 21,81$, kontrol grubunda $107,1 \pm 8,55$ 'tir ($p=0,037$). Sol göz TS ortalama değeri hasta grubunda $137,81 \pm 25,64$, kontrol grubunda $147,32 \pm 14,5$ 'dir ($p=0,002$). Sağ göz T ortalama değeri hasta grubunda $72,02 \pm 10,76$, kontrol grubunda $74,58 \pm 8,66$ 'dir ($p=0,146$). Sol göz T ortalama değeri hasta grubunda $71,74 \pm 13,45$, kontrol grubunda $72,12 \pm 9,22$ 'dir ($p=0,648$). Sağ göz TI ortalama değeri hasta grubunda $147,02 \pm 24,04$, kontrol grubunda $153,26 \pm 17,48$ 'dir ($p=0,073$). Sol göz TI ortalama değeri hasta grubunda $146,77 \pm 26,46$, kontrol grubunda $154,14 \pm 18,67$ ($p=0,01$). RSLT ortalama kalınlığı sağ göz hasta grubunda $102,23 \pm 11,2$, kontrol grubunda ise $107,1 \pm 8,55$ 'dir ($p=0,004$). RSLT ortalama kalınlığı sol göz hasta grubunda $101,42 \pm 13,89$, kontrol grubunda ise $107,86 \pm 9,1$ 'dir ($p<0,001$). Koroid tabakası kalınlığı ortalaması sağ göz hasta grubunda $317,05 \pm 79,44$, kontrol grubunda $108,8 \pm 8,7$ 'dir ($p<0,001$). Koroid tabakası kalınlığı ortalaması sol göz hasta grubunda $313,32 \pm 86,37$ kontrol grubunda $249,16 \pm 31,67$ 'dir ($p<0,001$). GHT kalınlığı ortalaması sağ göz hasta grubunda $1,13 \pm 0,10$ kontrol grubunda $1,20 \pm 0,48$ ($p<0,01^*$). GHT kalınlığı ortalaması sol göz hasta grubunda $1,13 \pm 0,08$, kontrol grubunda $1,2 \pm 0,04$ 'tür ($p<0,001$). IPT kalınlığı ortalaması sağ göz hasta grubunda $1,2 \pm 0,04$, kontrol grubunda $1,84 \pm 9,1$ 'dir ($p<0,001$). IPT kalınlığı ortalaması sol göz hasta grubunda $0,93 \pm 0,06$, kontrol grubunda $0,96 \pm 0,05$ 'tir ($p=0,029$).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun OKT Parametrelerinin Karşılaştırması

OKT Parametr-leri		Hasta ve Kontrol Grubu					
		Sağ Göz			Sol Göz		
		Hasta grubu	Kontrol grubu		Hasta grubu	Kontrol grubu	
		Ortalama	Ortalama	P	Ortalama	Ortalama	P
RSLT	NS	111,37±22,79	114,70±20,44	0,385 ^a	121,46±27,33	126,96±20,48	0,211 ^a
	N	79,40±16,58	83,46±14,6	0,063 ^b	72,86±14,66	78,44±12,88	0,005 ^{b*}
	NI	117,41±27,41	128,71±24,94	0,01 ^{a*}	117,08±29,04	125,12±25,42	0,049 ^{a*}
	TS	139,3±21,81	107,1±8,55	0,037 ^{a*}	137,81±25,64	147,32±14,57	0,002 ^{b*}
	T	72,02±10,76	74,58±8,66	0,146 ^a	71,74±13,45	72,12±9,22	0,648 ^b
	TI	147,02±21,04	153,26±17,48	0,073 ^a	146,77±26,46	154,14±18,67	0,01 ^{b*}
	Ort.	102,23±11,2	107,1±8,55	0,004 ^{a*}	101,42±13,89	107,86±9,18	<0,001 ^{b*}
Koroid		317,05±79,44	108,8±8,7	<0,001 ^{b*}	313,32±86,37	249,16±31,67	<0,001 ^{b*}
GHT		1,13±0,10	1,20±0,48	<0,001 ^{b*}	1,13±0,08	1,20±0,04	<0,001 ^{b*}
IPT		1,20±0,04	1,84±9,1	<0,001 ^{b*}	0,93±0,06	0,96±0,05	0,029 ^{a*}

^aStudent's t-testi, ^bMann-Whitney u testi***p<0.05****Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 6’da hasta grubunun ilaç alt gruplarına göre OKT parametreleri karşılaştırıldığında sağ göz ortalama NS lityum kullananlarda $115,11 \pm 24,69$, valproik asit kullananlarda $110,19 \pm 22,81$, antipikotik kullananlarda $108,07 \pm 20,18$ ’dir ($p=0,473$). Sol göz ortalama NS lityum kullananlarda $127,36 \pm 25,57$, valproik asit kullananlarda $122,05 \pm 31,57$, antipikotik kullananlarda $113,1 \pm 18,48$ ’dir ($p=0,085$). Sağ göz ortalama N lityum kullananlarda $82,8 \pm 18,71$, valproik asit kullananlarda $78,75 \pm 15,73$, antipikotik kullananlarda $75,85 \pm 14,3$ ’tür ($p=0,276$). Sol göz ortalama N lityum kullananlarda $75,11 \pm 13,77$, valproik asit kullananlarda $77,44 \pm 17,09$, antipikotik kullananlarda $69,21 \pm 11,92$ ’dir ($p=0,206$). Sağ göz ortalama NI lityum kullananlarda $122,52 \pm 27,52$, valproik asit kullananlarda $113,66 \pm 29,93$, antipikotik kullananlarda $115,64 \pm 27,85$ ($p=0,044^*$). Sol göz ortalama NI lityum kullananlarda $122,69 \pm 25,96$, valproik asit kullananlarda $112,97 \pm 35,78$, antipikotik kullananlarda $115,14 \pm 22,15$ ’tir ($p=0,166$). Sağ göz ortalama TS lityum kullananlarda $143,86 \pm 23,44$, valproik asit kullananlarda $137,5 \pm 24,31$, antipikotik kullananlarda $135,75 \pm 14,84$ ($p=0,090$). Sol göz ortalama TS lityum kullananlarda $139,61 \pm 18,07$, valproik asit kullananlarda $135,83 \pm 36,44$, antipikotik kullananlarda $138,03 \pm 16$ ’dir. ($p=0,464$). Sağ göz ortalama T lityum kullananlarda $72,86 \pm 12,56$, valproik asit kullananlarda $72,08 \pm 10,37$, antipikotik kullananlarda $70,85 \pm 8,86$ ’dır ($p=0,438$). Sol göz ortalama T lityum kullananlarda $72,16 \pm 15,51$, valproik asit kullananlarda $73,52 \pm 14,27$, antipikotik kullananlarda $68,89 \pm 8,61$ ’dir ($p=0,627$). Sağ göz ortalama TI lityum kullananlarda $154,75 \pm 21,27$, valproik asit kullananlarda $141,91 \pm 21,38$, antipsikotik kullananlarda $143,64 \pm 17,86$ ’dır ($p=0,008^*$). Sol göz ortalama TI lityum kullananlarda $152,11 \pm 23,14$, valproik asit kullananlarda $143,88 \pm 34,04$, antipikotik kullananlarda $143,6 \pm 17,65$ ’dir ($p=0,093^*$). Sağ göz RSLT kalınlık ortalaması lityum kullananlarda $106,02 \pm 11,4$, valproik asit kullananlarda $100,5 \pm 11,56$, antipsikotik kullananlarda $99,53 \pm 9,34$ ’tür ($p=0,002^*$). Sol göz RSLT kalınlık ortalaması lityum kullananlarda $105,19 \pm 10,22$, valproik asit kullananlarda $100,16 \pm 18,77$, antipsikotik kullananlarda $98,17 \pm 9,15$ ’tir ($p=0,004^*$). Sağ göz koroid kalınlık ortalaması lityum kullananlarda $317,42 \pm 80,05$, valproik asit kullananlarda $307,72 \pm 80,54$, antipsikotik kullananlarda $328,5 \pm 78,56$ ’dır ($p=0,610$). Sol göz koroid kalınlık ortalaması lityum

kullananlarda $318,91 \pm 85,97$, valproik asit kullananlarda $292,5 \pm 80,73$, antipsikotik kullananlarda $332,89 \pm 17,22$ 'dir ($p=0,076$). Sağ göz GHT kalınlık ortalaması lityum kullananlarda $1,17 \pm 0,07$, valproik asit kullananlarda $1,11 \pm 0,12$, antipsikotik kullananlarda $1,1 \pm 0,08$ 'dir ($p=0,002^*$). Sol göz GHT kalınlık ortalaması lityum kullananlarda $1,17 \pm 0,07$, valproik asit kullananlarda $1,12 \pm 0,08$, antipsikotik kullananlarda $1,1 \pm 0,08$ 'dir ($p=0,005^*$). Sağ göz IPT kalınlık ortalaması lityum kullananlarda $0,98 \pm 0,19$, valproik asit kullananlarda $0,9 \pm 0,02$, antipsikotik kullananlarda $0,91 \pm 0,05$ 'tir ($p=0,009^*$). Sol göz IPT kalınlık ortalaması lityum kullananlarda $0,96 \pm 0,07$, valproik asit kullananlarda $0,91 \pm 0,06$, antipsikotik kullananlarda $0,91 \pm 0,05$ 'tir ($p<0,001^*$).

Tablo 6: Hasta Grubunun İlaç Alt Gruplarına Göre OCT Parametrelerinin Karşılaştırılması

OKT Parametreleri		Hasta grubunun ilaç alt grupları							
		Sağ Göz				Sol Göz			
		Lityum	Valproik asit	Antipiskotik	p	Lityum	Valproik asit	Antipiskotik	p
		Ortalama	Ortalama	Ortalama		Ortalama	Ortalama	Ortalama	
RSLT	NS	115,11±24,69	110,19±22,81	108,07±20,18	0,473 ^a	127,36±25,57	122,05±31,57	113,1±18,48	0,085 ^a
	N	82,80±18,71	78,75±15,73	75,85±14,30	0,276 ^b	75,11±13,77	77,44±17,09	69,21±11,92	0,206 ^b
	NI	122,52±27,52	113,66±29,93	115,64±27,85	0,044 ^{a*}	122,69±25,96	112,97±35,78	115,14±22,15	0,166 ^a
	TS	143,86±23,44	137,50±24,31	135,75±14,84	0,090 ^a	139,61±18,07	135,83±36,44	138,03±16	0,464 ^b
	T	72,86±12,56	72,08±10,37	70,85±8,86	0,438 ^a	72,16±15,51	73,52±14,27	68,89±8,61	0,627 ^b
	TI	154,75±21,27	141,91±21,38	143,64±17,86	0,008 ^{a*}	152,11±23,14	143,88±34,04	143,6±17,65	0,093 ^b
	Ort.	106,02±11,40	100,5±11,56	99,53±9,34	0,002 ^{a*}	105,19±10,22	100,16±18,77	98,17±9,15	0,004 ^{b*}
Koroid		317,42±80,05	307,72±80,54	328,5±78,56	0,610 ^b	318,91±85,97	292,5±80,73	332,89±17,22	0,076 ^b
GHT		1,17±0,07	1,11±0,12	1,10±0,08	0,002 ^{b*}	1,17±0,07	1,12±0,08	1,1±0,08	0,005 ^{b*}
IPT		0,98±0,19	0,9±0,018	0,91±0,05	0,009 ^{b*}	0,96±0,07	0,91±0,06	0,91±0,05	<0,001 ^{a*}

^aOne-way ANOVA, ^bKruskal Wallis-H testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabak

Tablo 7’de gösterildiği gibi hasta ve kontrol grubunun OKT parametreleri sigara kullanımına göre karşılaştırıldığında hasta grubunda sağ göz NS ortalama değeri sigara kullananlarda $110,2 \pm 23,4$, sigara kullanmayanlarda $112,1 \pm 22,5$ ’tir ($p=0,58$). Kontrol grubunda ise sağ NS ortalama değeri sigara kullananlarda $102,5 \pm 16,06$, sigara kullanmayanlarda $117 \pm 20,5$ ’tir ($p=0,54$). Sol göz NS ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $121,7 \pm 27,3$, sigara kullanmayanlarda $121,2 \pm 27,5$ ’tir ($p=0,95$). Kontrol grubunda sol NS ortalama değeri sigara kullananlarda $117,87 \pm 14,5$, sigara kullanmayanlarda ise $128,69 \pm 21,12$ ’dir ($p=0,137$). Sağ göz N ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $76,9 \pm 14,2$, sigara kullanmayanlarda $81,1 \pm 17,9$ ’dur ($p=0,355$). Kontrol grubunda sağ N ortalama değeri sigara kullananlarda $77,87 \pm 13,16$, sigara kullanmayanlarda $84,52 \pm 14,77$ ’dir ($p=0,302$). Sol göz N ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $68,8 \pm 12,9$, sigara kullanmayanlarda $75,6 \pm 15,2$ ’dir ($p=0,41$). Kontrol grubunda sol N ortalama değeri sigara kullananlarda $77 \pm 10,77$, sigara kullanmayanlarda $78,71 \pm 13,34$ ’tür ($p=0,907$). Sağ göz NI ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $115,7 \pm 22,9$, sigara kullanmayanlarda $118,5 \pm 30,2$ ’dir ($p=0,758$). Kontrol grubunda sağ NI değeri ise sigara kullananlarda $19,34 \pm 12,44$, sigara kullanmayanlarda $128,69 \pm 26,77$ ’dir ($p=0,427$). Sol göz NI ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $113,4 \pm 23,2$, sigara kullanmayanlarda $119,6 \pm 32,4$ ’tür ($p=0,375$). Kontrol grubunda sol NI ortalama değeri sigara kullananlarda $130,3 \pm 17,7$, sigara kullanmayanlarda $124,1 \pm 26,6$ ’dır ($p=0,524$). Sağ göz TS ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $136,6 \pm 16,8$, sigara kullanmayanlarda $141,1 \pm 24,6$ ’dır ($p=0,268$). Kontrol grubunda ise sağ TS sigara kullananlarda $141 \pm 8,55$, sigara kullanmayanlarda $146,5 \pm 15,34$ ’tür ($p=0,328$). Sol göz TS ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $134,1 \pm 15,8$, sigara kullanmayanlarda $140,3 \pm 30,5$ ’tir ($p=0,226$). Kontrol grubunda sol TS ortalama değeri sigara kullananlarda $146,8 \pm 11,8$, sigara kullanmayanlarda $147,4 \pm 9,2$ ’dir ($p=0,726$). Sağ göz T ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $68,3 \pm 9,98$, sigara kullanmayanlarda $74,5 \pm 10,6$ ’dır ($p=0,003$), kontrol grubunda sağ T ortalama değeri sigara kullananlarda $73,5 \pm 9,11$, sigara kullanmayanlarda $74,78 \pm 8,67$ ’dir ($p=0,907$). Sol göz T ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $67,1 \pm 12,3$, sigara kullanmayanlarda $74,9 \pm 13,3$ ’tür ($p=0,012$). Kontrol grubunda sol T ortalama değeri sigara kullananlarda $68 \pm 7,61$, sigara kullanmayanlarda $72,9 \pm 9,3$ ’tür ($p=0,204$).

Sağ göz TI ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $140,2 \pm 18,08$, sigara kullanmayanlarda $151,6 \pm 21,8$ 'dir ($p=0,009$). Kontrol grubunda ise sağ TI ortalama değeri sigara kullananlarda $156 \pm 21,34$, sigara kullanmayanlarda $152,7 \pm 16,9$ 'dur ($p=0,668$). Sol göz TI ortalama değeri hasta grubunda sigara kullananlarda $139 \pm 16,6$, sigara kullanmayanlarda $152,1 \pm 30,5$ 'tir ($p=0,001$). Kontrol grubunda ise sol TI ortalama değeri sigara kullananlarda $155,5 \pm 28,5$, sigara kullanmayanlarda $153,8 \pm 16,6$ 'dır ($p=0,887$). Sağ göz RSLT ortalama kalınlığı hasta grubunda sigara kullananlarda $99,1 \pm 9,1$, sigara kullanmayanlarda $104,3 \pm 12,07$ 'dir ($p=0,031$). Kontrol grubunda ise sağ göz RSLT ortalama kalınlığı sigara kullananlarda $103,87 \pm 6,01$, sigara kullanmayanlarda $107,71 \pm 8,88$ 'dir ($p=0,315$). Sol göz RSLT ortalama kalınlığı hasta grubunda sigara kullananlarda $98,1 \pm 9,07$, sigara kullanmayanlarda $103,7 \pm 16,1$ 'dir ($p=0,055$). Kontrol grubunda ise sol göz RSLT ortalama kalınlığı sigara kullananlarda $107,5 \pm 9,4$, sigara kullanmayanlarda $107,9 \pm 9,2$ 'dir ($p=0,948$). Koroid tabakası kalınlığı ortalaması sağ göz hasta grubunda sigara kullananlarda $327,1 \pm 81,2$, sigara kullanmayanlarda 310 ± 78 'dir ($p=0,271$). Kontrol grubunda koroid tabakası kalınlığı ortalaması ise sigara kullananlarda $231 \pm 11,4$, sigara kullanmayanlarda $252,5 \pm 33,2$ 'dir ($p=0,054$). Koroid tabakası kalınlığı ortalaması sol göz hasta grubunda sigara kullananlarda $318,8 \pm 85,3$, sigara kullanmayanlarda $309,5 \pm 87,6$ 'dır ($p=0,73$). Kontrol grubunda sol göz koroid tabakası kalınlığı ortalaması sigara kullananlarda $247,2 \pm 19,5$, sigara kullanmayanlarda $247,7 \pm 39,6$ 'dir ($p=0,726$). GHT kalınlığı ortalaması sağ göz hasta grubunda sigara kullananlarda $1,14 \pm 0,07$, sigara kullanmayanlarda $1,12 \pm 0,11$ 'dir ($p=0,59$). Kontrol grubunda sağ göz GHT kalınlığı ortalaması sigara kullananlarda $1,19 \pm 0,04$, sigara kullanmayanlarda $1,2 \pm 0,04$ 'dir ($p=0,412$). GHT kalınlığı ortalaması sol göz hasta grubunda sigara kullananlarda $1,13 \pm 0,08$, sigara kullanmayanlarda $1,13 \pm 0,09$ 'dur ($p=0,9$). Kontrol grubunda sol göz GHT kalınlığı ortalaması sigara kullananlarda $1,19 \pm 0,04$, sigara kullanmayanlarda $1,2 \pm 0,04$ 'tür ($p=0,474$). IPT kalınlığı ortalaması sağ göz hasta grubunda sigara kullananlarda $0,95 \pm 0,18$, sigara kullanmayanlarda $0,92 \pm 0,08$ 'dir ($p=0,810$). Kontrol grubunda ise sağ göz IPT kalınlığı ortalama sigara kullananlarda $1,19 \pm 0,04$, sigara kullanmayanlarda $1,2 \pm 0,04$ 'tür ($p=0,412$). IPT kalınlığı ortalaması sol göz hasta grubunda sigara kullananlarda $0,93 \pm 0,06$, sigara kullanmayanlarda $0,93 \pm 0,06$ 'dır

($p=0,72$). Kontrol grubunda ise sol göz IPT kalınlığı ortalama değeri sigara kullananlarda $0,93\pm0,06$, sigara kullanmayanlarda $0,96\pm0,05$ 'tir ($p=0,746$).



Tablo 7: Hasta Ve Kontrol Grubunun OKT Parametreleri Sigara Kullanımına Göre Değerleri

OKT PARAMETRELERİ	HASTA GRUBU			KONTROL GRUBU		
	Ortalama ± SS			Ortalama ± SS		
	SİĞARA (+)	SİĞARA (-)	p	SİĞARA (+)	SİĞARA (-)	p
SAĞNS	110,2±23,4	112,1±22,5	0,580	102,5±16,06	117±20,51	0,540
SAĞN	76,9±14,2	81,1±17,9	0,355	77,87±13,16	84,52±14,77	0,302
SAĞNI	115,7±22,9	118,5±30,2	0,758	129,37±12,44	128,69±26,77	0,427
SAĞTS	136,6±16,8	141,1±24,6	0,268	141±8,55	146,50±15,34	0,328
SAĞT	68,3±9,98	74,5±10,6	0,003*	73,5±9,11	74,78±8,67	0,907
SAĞTI	140,2±18,08	151,6±21,8	0,009*	156±21,34	152,7±16,9	0,668
SAĞORT	99,1±9,1	104,3±12,07	0,031*	103,87±6,01	107,71±8,88	0,315
SOLNS	121,7±27,3	121,2±27,5	0,950	117,87±14,5	128,69±21,12	0,137
SOLN	68,8±12,9	75,6±15,2	0,410	77±10,77	78,71±13,34	0,907
SOLNI	113,4±23,2	119,6±32,4	0,375	130,3±17,7	124,1±26,6	0,524
SOLTS	134,1±15,8	140,3±30,5	0,226	146,8±11,8	147,4±9,2	0,726
SOLT	67,1±12,3	74,9±13,3	0,012*	68±7,61	72,9±9,3	0,204
SOLTI	139±16,6	152,1±30,5	0,001	155,5±28,5	153,8±16,6	0,887
SOLORT	98,1±9,07	103,7±16,1	0,055	107,5±9,4	107,9±9,2	0,948
SAĞKORİD	327,1±81,2	310±78	0,271	231±11,4	252,5±33,2	0,054
SOLKORİD	318,8±85,3	309,5±87,6	0,730	247,2±19,5	247,7±39,6	0,726
SAĞGCL	1,14±0,07	1,12±0,11	0,590	1,19±0,04	1,2±0,04	0,412
SOLGCL	1,13±0,08	1,13±0,09	0,900	1,19±0,04	1,2±0,04	0,474
SAĞIPT	0,95±0,18	0,92±0,08	0,810	1,19±0,04	1,2±0,04	0,412
SOLIPT	0,93±0,06	0,93±0,06	0,720	0,93±0,06	0,96±0,05	0,746

Student t testi * $p<0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabak

Tablo 8’de gösterildiği gibi hasta grubunun ilaç alt gruplarından lityum kullananların sigara kullanımına göre OKT parametreleri karşılaştırıldığında RSLT alt parametrelerinden olan NS ortalanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 112, sigara kullanmayanlarda 116’dır ($p=0,8$); sol gözde ise sigara kullananlarda 123, sigara kullanmayanlarda 124’tir ($p=0,899$). N ortalanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 80, sigara kullanmayanlarda 80’dir ($p=0,409$); sol gözde ise sigara kullananlarda 72, sigara kullanmayanlarda 75’tir ($p=0,096$). NI ortalanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 108, sigara kullanmayanlarda 125’dir ($p=0,202$); sol gözde ise sigara kullananlarda 118, sigara kullanmayanlarda 121’dir ($p=0,446$). TS ortalanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 139, sigara kullanmayanlarda 151’dir ($p=0,309$); sol gözde ise sigara kullananlarda 136, sigara kullanmayanlarda 140’tır ($p=0,191$). T ortalanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 67, sigara kullanmayanlarda 77 ($p=0,039$); sol gözde ise sigara kullananlarda 66, sigara kullanmayanlarda 74’tür ($p=0,033$). TI ortalanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 153, sigara kullanmayanlarda 154’tür ($p=0,526$); sol gözde ise sigara kullananlarda 141, sigara kullanmayanlarda 151’dir ($p=0,083$). RSLT ortalanca kalınlığı sağ göz sigara kullananlarda 101, sigara kullanmayanlarda 111’dir ($p=0,025$); sol gözde ise sigara kullananlarda 100, sigara kullanmayanlarda 111’dir ($p=0,049$). Koroid tabakası kalınlığı ortalanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 351, sigara kullanmayanlarda 312’dir ($p=0,17$); sol gözde ise sigara kullananlarda 312, sigara kullanmayanlarda 284’tür ($p=0,391$). GHT kalınlığı ortalanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 1,14, sigara kullanmayanlarda 1,2’dir ($p=0,226$); sol gözde sigara kullananlarda 1,15, sigara kullanmayanlarda 1,19’dur ($p=0,324$). IPT kalınlığı ortalanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 0,93, sigara kullanmayanlarda 0,98’dir ($p=0,238$); sol gözde ise sigara kullananlarda 0,93, sigara kullanmayanlarda 0,98’dir ($p=0,465$).

Tablo 8: Lityum Kullananların Sigara Kullanımına Göre OKT Parametrelerinin Karşılaştırılması

LİTYUM KULLANANLAR							
OKT Parametereleri		Sağ göz Median (Min.- Max.)			Sol göz Median (Min.- Max.)		
		SiGARA (+)	SiGARA(-)	p	SiGARA (+)	SiGARA(-)	p
RSLT	NS	112 (74-160)	116 (67-159)	0,800	123 (86-191)	124 (87-192)	0,899
	N	80 (54-108)	80 (56-149)	0,409	72 (50-93)	75 (53-106)	0,096
	NI	108 (85-169)	125 (73-191)	0,202	118 (78-1579)	121 (70-180)	0,446
	TS	139 (105-170)	151 (102-204)	0,309	136 (99-170)	140 (111-172)	0,191
	T	67 (47-93)	77 (57-94)	0,039*	66 (21-93)	74 (58-100)	0,033*
	TI	153 (113-195)	154 (125-195)	0,526	141 (99-189)	151 (124-192)	0,083
	RSLT ORT	101 (84-117)	111 (86-128)	0,025*	100 (85-114)	111 (86-121)	0,049*
KOROİD		351 (229-460)	312 (174-431)	0,170	312 (242-482)	284 (166-497)	0,391
GHT		1,14 (1,05-1,28)	1,2 (1,03-1,3)	0,226	1,15 (1,02-1,27)	1,19 (1,09-1,33)	0,324
IPT		0,93 (0,86-2,06)	0,98 (0,85-1,15)	0,238	0,93 (0,86-1,16)	0,98 (0,84-1,13)	0,465

Mann Whitney U testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabak

Tablo 9’da gösterildiği gibi hasta grubunun ilaç alt gruplarından valproik asit kullananların sigara kullanımına göre OKT parametreleri karşılaştırıldığında NS ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 98, sigara kullanmayanlarda 108’dir ($p=0,109$); sol gözde ise sigara kullananlarda 109, sigara kullanmayanlarda 122’dir ($p=0,15$). N ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 74, sigara kullanmayanlarda 78’dir ($p=0,612$); sol gözde ise sigara kullananlarda 67, sigara kullanmayanlarda 73’tür ($p=0,238$). NI ortanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 99, sigara kullanmayanlarda 110’dur ($p=0,727$); sol gözde ise sigara kullananlarda 98, sigara kullanmayanlarda 109’dur ($p=0,409$). TS ortanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 132, sigara kullanmayanlarda 144’tür ($p=0,15$); sol gözde ise sigara kullananlarda 128, sigara kullanmayanlarda 138’dir ($p=0,324$). T ortanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 65, sigara kullanmayanlarda 73 ($p=0,019$); sol gözde ise sigara kullananlarda 66, sigara kullanmayanlarda 76’dır ($p=0,008$). TI ortanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 133, sigara kullanmayanlarda 148’dir ($p=0,046$); sol gözde ise sigara kullananlarda 133, sigara kullanmayanlarda 144’tür ($p=0,023$). RSLT ortanca kalınlığı sağ göz sigara kullananlarda 94, sigara kullanmayanlarda 100’dür ($p=0,049$); sol gözde ise sigara kullananlarda 94, sigara kullanmayanlarda 100’dür ($p=0,133$). Koroid tabakası kalınlığı ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 288, sigara kullanmayanlarda 276’dır ($p=0,825$); sol gözde ise sigara kullananlarda 251, sigara kullanmayanlarda 285’tir ($p=0,446$). GHT kalınlığı ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 1,15, sigara kullanmayanlarda 1,13’tür ($p=0,924$); sol gözde sigara kullananlarda 1,11, sigara kullanmayanlarda 1,14’tür ($p=0,874$). IPT kalınlığı ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 0,91, sigara kullanmayanlarda 0,93’tür ($p=0,924$); sol gözde ise sigara kullananlarda 0,90, sigara kullanmayanlarda 0,93’tür ($p=0,924$).

Tablo 9: Hasta Grubunda Valproik Asit Alanların Sigara Kullanımına Göre OKT Parametrelerinin Değerlendirilmesi

VALPROİK ASİT KULLANANLAR							
OKT PARAMETRELERİ		Sağ göz Median (Min.- Max.)			Sol göz Median (Min.- Max.)		
		SİGARA (+)	SİGARA(-)	p	SİGARA (+)	SİGARA(-)	p
RSLT	NS	98 (76-141)	108 (72-165)	0,109	109 (81-162)	122 (90-243)	0,150
	N	74 (54-114)	78 (48-124)	0,612	67 (48-118)	73 (48-117)	0,238
	NI	99 (78-166)	110 (68-168)	0,727	98 (64-174)	109 (43-245)	0,409
	TS	132 (105-162)	144 (82-201)	0,150	128 (103-151)	138 (67-307)	0,324
	T	65 (56-94)	73 (59-94)	0,019*	66 (50-97)	76 (62-117)	0,008*
	TI	133 (109-169)	148 (101-187)	0,046*	133 (114-153)	144 (45-292)	0,023*
	RSLT ORT	94 (81-120)	100 (85-121)	0,049*	94 (80-122)	100 (78-187)	0,133
KOROİD		288 (227-428)	276 (220-535)	0,825	251 (212-410)	285 (164-483)	0,446
GHT		1,15 (0,98-1,22)	1,13 (0,55-1,28)	0,924	1,11 (0,98-1,3)	1,14 (0,96-1,28)	0,874
IPT		0,91 (0,81-1,03)	0,93 (0,58-1,01)	0,924	0,9 (0,81-1,05)	0,93 (0,8-1,03)	0,924

Mann Whitney U testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabak

Tablo 10’da gösterildiği gibi hasta grubunun ilaç alt gruplarından antipsikotik ilaç kullananların sigara kullanımına göre OKT parametreleri karşılaştırıldığında NS ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 109, sigara kullanmayanlarda 102’dir ($p=0,191$); sol gözde ise sigara kullananlarda 118, sigara kullanmayanlarda 101’dir ($p=0,047$). N ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 76, sigara kullanmayanlarda 74’tür ($p=1$); sol gözde ise sigara kullananlarda 62, sigara kullanmayanlarda 71’dir ($p=0,578$). NI ortanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 126, sigara kullanmayanlarda 112’dir ($p=0,208$); sol gözde ise sigara kullananlarda 111, sigara kullanmayanlarda 114’tür ($p=0,853$). TS ortanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 139, sigara kullanmayanlarda 133’tür ($p=0,208$); sol gözde ise sigara kullananlarda 137, sigara kullanmayanlarda 136’dır ($p=0,547$). T ortanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 70, sigara kullanmayanlarda 73 ($p=0,517$); sol gözde ise sigara kullananlarda 72, sigara kullanmayanlarda 68’dir ($p=0,264$). TI ortanca değeri sağ göz sigara kullananlarda 137, sigara kullanmayanlarda 148’dir ($p=0,091$); sol gözde ise sigara kullananlarda 142, sigara kullanmayanlarda 153’tür ($p=0,053$). RSLT ortanca kalınlığı sağ göz sigara kullananlarda 100, sigara kullanmayanlarda 99’dur ($p=1$); sol gözde ise sigara kullananlarda 98, sigara kullanmayanlarda 97’dir ($p=0,926$). Koroid tabakası kalınlığı ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 350, sigara kullanmayanlarda 341’dir ($p=0,285$); sol gözde ise sigara kullananlarda 354, sigara kullanmayanlarda 319’dur ($p=0,306$). GHT kalınlığı ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 1,15, sigara kullanmayanlarda 1,09’dir ($p=0,066$); sol gözde sigara kullananlarda 1,17, sigara kullanmayanlarda 1,09’dur ($p=0,037$). IPT kalınlığı ortanca değeri sağ gözde sigara kullananlarda 0,92, sigara kullanmayanlarda 0,90’dır ($p=0,306$); sol gözde ise sigara kullananlarda 0,91, sigara kullanmayanlarda 0,91’dir ($p=0,746$).

Tablo 10: Hasta Grubunda Antipsikotik İlaç Alanların Sigara Kullanımına Göre OKT Parametrelerinin Değerlendirilmesi

ANTİPSİKOTİK KULLANANLAR							
OKT PARAMETRELERİ		Sağ göz Median (Min.- Max.)			Sol göz Median (Min.- Max.)		
		SİGARA (+)	SİGARA(-)	p	SİGARA (+)	SİGARA(-)	p
RSLT	NS	109 (92-136)	102 (73-169)	0,191	118 (101-151)	101 (87-147)	0,047
	N	76 (59-87)	74 (54-114)	1	62 (58-80)	71 (55-103)	0,578
	NI	126 (81-146)	112 (71-189)	0,208	111 (78-142)	114 (84-180)	0,853
	TS	139 (122-164)	133 (109-161)	0,208	137 (115-171)	136 (106-168)	0,547
	T	70 (59-81)	73 (50-92)	0,517	72 (58-83)	68 (50-88)	0,264
	TI	137 (109-149)	148 (121-179)	0,091	142 (114-157)	153 (75-160)	0,053
	RSLT ORT	100 (91-105)	99 (85-123)	1	98 (91-11)	97 (80-122)	0,926
KOROİD		350 (212-510)	341 (182-394)	0,285	354 (212-507)	319 (96-450)	0,306
GHT		1,15 (1,01-1,3)	1,09 (0,94-1,21)	0,066	1,17 (0,96-1,22)	1,09 (0,87-1,18)	0,037
IPT		0,92 (0,85-1,01)	0,9 (0,82-0,99)	0,306	0,91 (0,8-1,01)	0,91 (0,81-1)	0,746

Mann Whitney U testi ***p<0.05 Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiiform Tabak

Tablo 11’de hasta grubunun sağ göz OKT parametrelerinden; RSLT tabakasının NS alt parametresi ile yaş arasında orta düzeyde, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi ile düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptandı. Ayrıca YMRS ve atak sayısı ile korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. N alt parametresi ile ilaç kullanım süresi arasında düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptanırken; yaş, YMRS, hastalık süresi ve atak sayısı ile korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. TS alt parametresi ile yaş arasında düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptanırken; ilaç kullanım süresi, YMRS, hastalık süresi ve atak sayısı ile korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. TI alt parametresi ile ilaç kullanım süresi arasında düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi saptanırken; yaş, YMRS, hastalık süresi ve atak sayısı ile korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. Koroid tabakası, GHT, IPT ve RSLT alt parametrelerinden NI, T ve RSLT ortalaması ile yaş, atak sayısı, hastalık süresi, ilaç kullanım süresi, YMRS arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı.

Tablo 11: Hasta Grubunun Sağ Göz OKT Parametrelerinin Değişkenler İle Arasındaki Korelasyon İlişkisi

OKT PARAMETRELERİ		YAŞ		YMRS		HASTALIK SÜRESİ		ATAK SAYISI		İLAÇ KULLANIM SÜRESİ	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RSLT	NS	0,305	0,002*	-0,043	0,805	0,204	0,042*	0,063	0,535	0,212	0,034*
	N	0,187	0,062	0,026	0,881	0,070	0,685	0,086	0,396	0,239	0,017*
	NI	0,081	0,423	-0,155	0,367	0,106	0,540	-0,062	0,542	0,021	0,839
	TS	0,222	0,026*	0,030	0,861	0,050	0,773	0,029	0,772	0,177	0,079
	T	0,063	0,535	0,085	0,620	0,084	0,624	-0,037	0,718	0,102	0,312
	TI	0,114	0,259	-0,095	0,583	0,038	0,827	0,002	0,988	0,203	0,043*
	RSLT ORT	0,231	0,021*	-0,051	0,768	0,103	0,550	0,034	0,739	0,243	0,015*
Koroid		-0,106	0,293	-0,049	0,778	-0,086	0,617	-0,161	0,110	-0,029	0,777
GHT		0,056	0,582	0,097	0,572	0,111	0,518	0,023	0,824	0,180	0,073
IPT		-0,056	0,583	0,151	0,378	0,122	0,478	-0,012	0,904	0,113	0,261

Spearman rho korelasyon testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabak

Tablo 12’de hasta grubunun sol göz OKT parametrelerinden; RSLT tabakasının NS alt parametresi ile yaş arasında düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; YMRS, hastalık süresi, ilaç kullanım süresi ve atak sayısı ile korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. TS alt parametresi ile ilaç kullanım süresi arasında düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; yaş, YMRS, hastalık süresi ve atak sayısı ile korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. GHT, IPT ve RSLT alt parametrelerinden N, NI, T, TI ile yaş, atak sayısı, YMRS, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. RSLT ortalaması ile yaş ve ilaç kullanım süresi arasında düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; YMRS, atak sayısı ve hastalık süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. Koroid tabakası ile atak sayısı arasında düşük düzeyde negatif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; yaş, YMRS, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı.

TABLO 12: Hasta Grubunun Sol Göz OKT Parametrelerinin Değişkenler İle Arasındaki Korelasyon İlişkisi

OKT PARAMETRELERİ		YAŞ		YMRS		HASTALIK SÜRESİ		ATAK SAYISI		İLAÇ KULLANIM SÜRESİ	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RSLT	NS	0,270	0,007*	-0,109	0,282	0,140	0,164	0,131	0,193	0,176	0,081
	N	0,114	0,257	-0,046	0,651	-0,071	0,482	0,680	0,504	0,115	0,253
	NI	0,047	0,642	-0,091	0,367	-0,130	0,196	-0,054	0,591	-0,004	0,972
	TS	0,171	0,088	0,008	0,939	0,097	0,335	0,130	0,196	0,218	0,029*
	T	0,175	0,081	-0,008	0,935	0,159	0,113	-0,015	0,881	0,188	0,061
	TI	0,093	0,358	-0,132	0,190	-0,012	0,909	0,021	0,833	0,166	0,099
	RSLT ORT	0,236	0,018*	-0,096	0,340	0,072	0,476	0,107	0,288	0,252	0,011*
Koroid		-0,037	0,715	-0,148	0,143	-0,074	0,467	-0,233	0,020*	-0,021	0,833
GHT		0,033	0,741	0,039	0,699	0,053	0,598	0,072	0,474	0,181	0,071
IPT		-0,026	0,795	0,028	0,786	0,010	0,918	0,055	0,588	0,144	0,152

Spearman rho korelasyon testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 13'te lityum kullanan hastaların sağ göz OKT parametrelerinden; koroid tabakası, GHT, IPT, RSLT ortalaması ve RSLT tabakasının NS, N, NI, T, TI alt parametreleri ile yaş, atak sayısı, YMRS, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. RSLT alt parametrelerinden TS ile ilaç kullanım süresi arasında orta düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu, yaş, atak sayısı, YMRS ve hastalık süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı.



Tablo 13: Lityum Kullanan Hastaların Sağ Göz OKT Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

OKT PARAMETRELERİ		YAŞ		YMRS		HASTALIK SÜRESİ		ATAK SAYISI		İLAÇ KULLANIM SÜRESİ	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RSLT	NS	0,190	0,267	-0,043	0,805	-0,007	0,968	-0,118	0,492	0,136	0,428
	N	0,284	0,093	0,026	0,881	0,070	0,685	0,141	0,414	0,237	0,164
	NI	0,103	0,549	-0,155	0,367	0,106	0,540	0,135	0,433	0,030	0,864
	TS	0,204	0,232	0,030	0,861	0,050	0,773	-0,046	0,791	0,340	0,043*
	T	0,136	0,428	0,085	0,620	0,084	0,624	-0,088	0,608	0,275	0,105
	TI	0,172	0,317	-0,095	0,583	0,038	0,827	-0,060	0,728	0,215	0,207
	RSLT ORT	0,263	0,121	-0,051	0,768	0,103	0,550	-0,028	0,872	0,321	0,056
Koroid		-0,032	0,854	-0,049	0,778	-0,086	0,617	-0,311	0,064	-0,004	0,981
GHT		0,094	0,586	0,097	0,572	0,111	0,518	0,145	0,400	0,286	0,091
IPT		0,017	0,920	0,151	0,378	0,122	0,478	0,214	0,210	0,241	0,157

Spearman rho korelasyon testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 14’te lityum kullanan hastaların sol göz OKT parametrelerinden; GHT, IPT, RSLT ortalaması ve RSLT tabakasının NS, N, NI, TI alt parametreleri ile yaş, atak sayısı, YMRS, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. RSLT alt parametrelerinden TS ile ilaç kullanım süresi arasında orta düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu, yaş, atak sayısı, YMRS ve hastalık süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. RSLT alt parametrelerinden TS ile ilaç yaş ve kullanım süresi arasında orta düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu, atak sayısı, YMRS ve hastalık süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. Ayrıca koroid tabakası ile atak sayısı arasında orta düzeyde negatif doğrusal korelasyon olduğu; yaş, YMRS, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı.

Tablo 14: Lityum Kullanan Hastaların Sol Göz OKT Parametrelerinin Değişkenler ile Arasındaki Korelasyon İlişkisi

OKT PARAMETRELERİ		YAŞ		YMRS		HASTALIK SÜRESİ		ATAK SAYISI		İLAC KULLANIM SÜRESİ	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RSLT	NS	0,095	0,582	-0,077	0,657	-0,150	0,383	-0,174	0,309	-0,022	0,900
	N	0,179	0,296	-0,022	0,896	-0,050	0,772	0,113	0,513	0,033	0,851
	NI	0,022	0,899	-0,066	0,701	-0,004	0,981	0,73	0,671	0,036	0,837
	TS	0,149	0,387	-0,049	0,778	0,181	0,291	-0,010	0,954	0,463	0,004*
	T	0,347	0,038*	0,147	0,393	0,235	0,168	0,015	0,930	0,368	0,027*
	TI	0,113	0,512	-0,177	0,301	0,008	0,964	-0,025	0,883	0,229	0,180
	RSLT ORT	0,190	0,268	0,076	0,661	0,028	0,872	-0,006	0,973	0,224	0,190
Koroid		-0,102	0,055	-0,017	0,921	-0,186	0,278	-0,379	0,023*	-0,046	0,791
GHT		-0,020	0,910	-0,010	0,953	0,005	0,975	0,106	0,539	0,188	0,273
IPT		0,036	0,835	0,114	0,510	0,103	0,550	0,234	0,170	0,219	0,199

Spearman rho korelasyon testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 15’te VPA kullanan hastaların sağ göz OKT parametrelerinden; RSLT tabakasının NS alt parametresi ile yaş ve hastalık süresi arasında orta düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; YMRS, atak sayısı ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. Koroid tabakası, GHT, IPT, RSLT ortalaması ve RSLT alt parametrelerinden N, NI, T, TS, TI ile yaş, atak sayısı, YMRS, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı.



Tablo 15: VPA Kullanan Hastaların Sağ Göz OKT Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

OKT PARAMETRELERİ		YAŞ		YMRS		HASTALIK SÜRESİ		ATAK SAYISI		İLAÇ KULLANIM SÜRESİ	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RSLT	NS	0,451	0,005*	-0,216	0,206	0,461	0,006*	0,104	0,547	0,216	0,205
	N	0,073	0,673	-0,156	0,363	-0,024	0,889	-0,008	0,965	0,100	0,562
	NI	0,052	0,765	-0,165	0,336	-0,187	0,275	-0,155	0,368	0,066	0,701
	TS	0,292	0,084	-0,016	0,924	0,078	0,653	0,218	0,201	0,030	0,863
	T	0,007	0,969	-0,002	0,989	0,039	0,823	-0,003	0,985	-0,290	0,087
	TI	0,143	0,404	0,156	0,363	0,002	0,990	0,033	0,847	-0,193	0,260
	RSLT ORT	0,212	0,213	-0,132	0,443	0,076	0,661	0,103	0,552	-0,020	0,910
Koroid		-0,218	0,202	0,066	0,702	-0,063	0,716	0,021	0,904	-0,060	0,730
GHT		0,006	0,973	0,029	0,867	-0,011	0,949	-0,075	0,664	-0,084	0,628
IPT		0,003	0,987	0,087	0,615	0,043	0,803	0,025	0,885	0,008	0,962

Spearman rho korelasyon testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 16’da VPA kullanan hastaların sol göz OKT parametrelerinden; RSLT tabakasının NS alt parametresi ile yaş ve hastalık süresi arasında orta düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; YMRS, atak sayısı ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. RSLT ortalaması ile yaş arasında orta düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; YMRS, atak sayısı, hastalık süresi ve ilaç kullanımı arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. Koroid tabakası, GHT, IPT, ve RSLT alt parametrelerinden N, NI, T, TS, TI ile yaş, atak sayısı, YMRS, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı.



Tablo 16: VPA Kullanan Hastaların Sol Göz OKT Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

OKT PARAMETRELERİ		YAŞ		YMRS		HASTALIK SÜRESİ		ATAK SAYISI		İLAÇ KULLANIM SÜRESİ	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RSLT	NS	0,439	0,007*	-0,214	0,211	0,403	0,015*	0,326	0,053	0,265	0,118
	N	0,109	0,527	0,093	0,590	-0,009	0,959	0,020	0,907	0,033	0,851
	NI	0,019	0,915	-0,077	0,655	-0,284	0,093	-0,137	0,427	-0,091	0,599
	TS	0,110	0,525	0,037	0,829	-0,049	0,778	0,292	0,084	-0,002	0,990
	T	0,027	0,877	-0,287	0,090	0,011	0,948	-0,033	0,847	-0,050	0,772
	TI	0,135	0,431	0,176	0,304	0,073	0,671	-0,152	0,376	-0,076	0,661
	RSLT ORT	0,394	0,018*	-0,054	0,753	0,242	0,155	0,352	0,053	0,221	0,196
Koroid		0,155	0,366	-0,06	0,687	0,179	0,297	-0,075	0,664	0,030	0,863
GHT		-0,018	0,915	-0,008	0,962	0,004	0,983	-0,001	0,994	-0,041	0,810
IPT		0,034	0,843	0,147	0,392	0,135	0,433	0,124	0,471	0,009	0,960

Spearman rho korelasyon testi * $p < 0.05$ Notlar: N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 17’de AP kullanan hastaların sağ göz OKT parametrelerinden RSLT, GHT ve koroid tabakası ile yaşı, atak sayısı, hastalık süresi, YMRS ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. IPT tabakası ile ilaç kullanım süresi arasında düşük düzeyde negatif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; yaş, YMRS, atak sayısı ve hastalık süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı.



Tablo 17: AP Kullanan Hastaların Sağ Göz OKT Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

OKT PARAMETRELERİ		YAŞ		YMRS		HASTALIK SÜRESİ		ATAK SAYISI		İLAÇ KULLANIM SÜRESİ	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RSLT	NS	0,229	0,241	0,252	0,197	0,223	0,255	0,284	0,143	0,074	0,708
	N	0,146	0,458	0,027	0,891	-0,047	0,812	0,169	0,389	0,155	0,432
	NI	0,027	0,893	-0,044	0,823	-0,087	0,661	-0,100	0,614	-0,240	0,219
	TS	0,147	0,455	-0,010	0,961	0,044	0,826	-0,085	0,667	-0,188	0,337
	T	0,111	0,575	0,313	0,105	0,258	0,185	0,005	0,980	0,289	0,135
	TI	-0,026	0,894	-0,145	0,463	-0,050	0,799	0,037	0,853	0,267	0,169
	RSLT ORT	0,141	0,475	0,025	0,899	0,009	0,965	0,081	0,682	0,081	0,682
Koroid		-0,133	0,501	-0,121	0,539	-0,066	0,737	-0,058	0,768	-0,053	0,788
GHT		0,009	0,962	0,285	0,141	0,107	0,587	-0,040	0,839	-0,122	0,537
IPT		-0,233	0,233	-0,031	0,877	-0,234	0,232	-0,298	0,124	-0,389	0,041*

Spearman rho korelasyon testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 18’de AP kullanan hastaların sol göz OKT parametrelerinden RSLT, GHT ve koroid tabakası ile yaş, atak sayısı, hastalık süresi, YMRS ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı. IPT tabakası ile ilaç kullanım süresi arasında orta düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğu; yaş, YMRS, atak sayısı ve hastalık süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığı saptandı.



Tablo 18: AP Kullanan Hastaların Sol Göz OKT Parametrelerinin Değişkenler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

OKT PARAMETRELERİ		YAŞ		YMRS		HASTALIK SÜRESİ		ATAK SAYISI		İLAC KULLANIM SÜRESİ	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
RSLT	NS	0,249	0,202	0,039	0,844	0,160	0,415	0,241	0,218	-0,022	0,911
	N	0,080	0,687	0,028	0,889	-0,168	0,393	0,115	0,559	0,152	0,441
	NI	0,070	0,725	-0,007	0,971	-0,052	0,792	-0,061	0,758	-0,206	0,294
	TS	0,229	0,241	0,251	0,197	0,150	0,447	0,222	0,256	-0,022	0,910
	T	-0,015	0,941	0,140	0,476	0,148	0,452	-0,095	0,632	0,058	0,768
	TI	0,005	0,980	-0,089	0,654	-0,179	0,361	-0,027	0,893	0,117	0,553
	RSLT ORT	0,087	0,659	0,072	0,715	-0,027	0,893	0,074	0,708	-0,040	0,839
Koroid		-0,078	0,694	-0,178	0,366	-0,106	0,593	-0,092	0,642	0,028	0,888
GHT		0,113	0,567	0,296	0,126	0,184	0,347	0,093	0,639	0,030	0,880
IPT		-0,303	0,118	-0,047	0,813	-0,300	0,121	-0,270	0,164	-0,374	0,050*

Spearman rho korelasyon testi * $p < 0.05$ **Notlar:** N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; IPT: İç Pleksiform Tabaka

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde psikiyatri kliniğine başvuran BB tanısı alan hasta grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan elde edilen sosyodemografik veriler, hastalık şiddet ölçekleri ve optik koherens tomografi verileri karşılaştırılmıştır.

Nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul edilen bipolar bozukluğun retinal sinirler üzerindeki olası dejeneratif etkisini incelemek amacıyla; OKT alt parametrelerinin sosyodemografik değişkenler ve hastaların kullanmış olduğu ilaç alt tiplerine göre retinal sinir üzerindeki değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Bir hipoteze göre dopamin ve serotonin seviyelerindeki değişiklikler MSS'deki değişikliklerle birlikte hücre içi sinyal üreticilerinde (GSK-3 β gibi) değişikliklere neden olduğu varsayılmaktadır (130). BB genetik olarak modifiye edilmiş fareler üzerinde yapılan son çalışmalar, nöral bir sinyal efektör olan GSK-3 β 'da rodların elektroretinogram yanıtındaki değişikliklere bağlı olarak farklılıklar gösterilmiş olup (131), bu değişiklikler aynı zamanda BB'li hastaların yüksek riskli fare yavrularında da gözlenmiştir (130). Bu nedenle dopamin ve serotonin seviyelerindeki değişikliklerin BB hastalarında retina tabakasında değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. BB'li hastalarda yapısal retina analizi ile ilgili literatür henüz çok yeni ve bu hastaların retinasında aksonal kaybı gösteren az sayıda çalışma vardır (6, 132).

Psikiyatrik bozuklukların bazılarında da retinada aksonal kayıp olduğu gösterilmiştir. Örneğin şizofreni hastalarında, fizyopatolojik nörodejeneratif bir süreci düşündüren RSLT ve maküler kalınlıkta bir azalma olduğu gösterilmiştir (133). Aynı zamanda BB'de benzer değişiklikler görüldüğüne dair yayınlar literatürde yer almaktadır.

Sosyodemografik verilerin karşılaştırmalarını incelediğimizde BB'li hastalarda cinsiyetler arası dağılımda literatür ile uyumlu olarak, aralarında anlamlı bir farklılık yoktu. ($p>0,05$) (63). İlaç alt gruplarını cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde kadın ve erkek oranlarını benzer bulduk ($p>0,05$). Medeni durum incelendiğinde; çalışmamızda hasta grubunun kontrol grubuna göre evli olma oranını anlamlı olarak düşük, bekâr ve dul yüzdesini ise daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). İlaç alt

gruplarına baktığımızda medeni durum açısından aralarında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde BB hastalarda bekâr ya da dul olma oranının daha yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (24, 45, 134, 135). Bu durumun; BB hastalığının işlevselliği ve sosyal uyumu bozması sonucu bu hastalarda evlenme veya evliliği sürdürme becerilerinin azalmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Yapılan çalışmalar BB hastalarının eğitim konusunda çeşitli zorluklar yaşadığını ve genel toplum düzeyi ile kıyaslandığında geri kaldıklarını ortaya koymuştur. Olcay ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada; BB'ü olan hastaların %39,4'ünün eğitim seviyesi ilkokul düzeyinde olduğu saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak; hasta grubunun kontrol grubuna göre eğitim seviyesi anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.05$). Hasta ilaç alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise eğitim durumu açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bipolar bozukluk olgularının iş hayatı konusunda yaptığımız literatür incelemesinde, bu kişilerin sağlıklı popülasyona göre çalışma oranı oldukça düşüktür (136, 137). BB hastalarının tekrarlayan mani ve depresyon atakları, nörodejenerasyon, alkol ve madde kullanımı, psikiyatrik ve metabolik hastalık komorbiditesi, iletişim güçlükleri ve stigmatizasyon gibi etkenler nedeniyle işlevselliklerinin bozulduğu bilinmektedir (138). Reed ve ark.'nın iki yıl boyunca takip ettikleri hastalarda başlangıçtan itibaren mesleki işlevselliğin bozulduğunu ve yaklaşık %50'sinin zaman içinde bu bozulma düzeyini koruduğunu tespit etmişlerdir (139). Çalışmamızda meslek durumunu değerlendirdiğimizde benzer sonuçlar elde ettik; hasta grubunda çalışmayan oranı kontrol grubundan yüksek olup aralarında anlamlı bir farklılık olduğunu saptadık ($p<0.05$). Hasta grubunun ilaç alt grubunda meslek değerlendirmesinde ise lityum ve antipsikotik kullananlar, valproik asit kullananlara göre çalışmıyor oranı daha yüksek olup aralarında anlamlı bir farklılık olduğunu saptadık ($p<0.05$).

Bipolar bozukluk hastalarında sigara kullanımının yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %80 olup, genel popülasyonun yaklaşık iki katıdır. Çeşitli çalışmalardan elde edilen kesitsel ve retrospektif veriler, BB'li bireylerin genel sigara içen bireylerden daha fazla sigara içtiklerini ve nikotine bağımlı olmaya daha fazla yatkın olduklarını göstermektedir (140, 141). Çalışmamızda sigara kullanımını değerlendirildiğimizde;

benzer şekilde hasta grubunda oranın kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0.05$). Hasta grubunun ilaç alt grubunda sigara kullanımı durum değerlendirmesinde ise lityum ve antipsikotik kullananlar, valproik asit kullananlara göre oranı daha yüksek olup aralarında anlamlı bir farklılık olduğunu saptadık ($p<0.05$). Bu durum tedaviye bağlı gelişen ödül merkezi nörotransmitteri dopamine olan açlığın, bir diğer ödül merkezi uyarıcısı olan nikotin ile kompanse edilmeye çalışılıyor olmasından kaynaklanabilir.

Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların yatış sayıları üzerine etkileri hakkında literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmamızda ilaç alt gruplarında yer alan lityum, VPA ve AP kullanan bireylerin toplam hastaneye yatış sayılarının birbirine yakın olduğunu ve aralarında anlamlı farklılık olmadığını saptadık. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; hastaneye yatış sayısı ile DDD kullanımı arasında anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur (142). Kessing ve ark.'ı BB hastalarında yaptıkları bir izlem çalışmasında, VPA kullananlarda hastaneye yatış sayısının lityum kullananlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuştur (143). Joas ve ark.'ı ise lityum ve valproik asit kullananların yatış oranları arasında istatistiksel farklılık olmadığını saptamıştır (144).

Birçok çalışma, BB'li hastaların yaklaşık yarısının ilaç uyumunun oldukça kötü olduğunu bildirilmiştir (uyumsuzluk oranı % 20 ile % 70 arasında değişmektedir). Ayrıca, sıklıkla BB'li hastaların önerilen dozlarının sadece %51-%70'ini aldığını tahmin etmektedir (145-147). İlaç uyumunu bozan etkenler arasında; ilaç yan etkileri (148), hasta ile ilgili bilgi ve tutum eskikliği (148, 149), komorbidite nedeniyle bazı semptomların varlığı (150), sosyokültürel açıdan ise damgalama ve sosyal destek eksikliği (151) ve yetersiz ruh sağlığı hizmeti sayılabilir. Bu çalışmada ise; ilaç alt gruplarında yer alan lityum, VPA ve AP kullanan bireylerin ilaç kullanım süreleri (yıl) incelendiğinde AP kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri daha kısa iken lityum kullananlarda ise daha uzundu ve aralarında anlamlı bir farklılık saptadık ($p<0.05$). AP kullananlar bu ilaçların sedasyon, EPS yan etkileri, kilo artışı, uzun vadede metabolik yan etkilerinden dolayı ilaçları erken kesmek zorunda kalmış olabilirler. Ayrıca BB gibi uzun süre ilaç kullanımı zorunluluğu olan kronik hastalıklarda idame tedavide, polifarmasiden kaçınmak maksadıyla yalnızca bir DDD ajan ile tedaviye devam etmekte anlaşılabılır bir durumdur.

Nörol sinir yapısı beyni terk ederken myelin kılıfını kaybederek retinal yapıya girer. Dolayısıyla retinal sinirlerde olası nörodejenerasyonun beynin gri cevherine göre daha hızlı gelişebileceği düşünülmektedir. Retina Sinir Lifi Tabakası, beyin gri maddesine yapısal olarak benzerlik göstermektedir. RSLT kalınlığındaki değişiklikler, retinal sinir dokusundaki aksonal hasar nedeniyle meydana gelmektedir. Ganglion hücrelerinin en az %50'sinde meydana gelen hasar sonucunda RSLT kalınlığında değişiklikler meydana gelebilir ve gözlemlenebilir bir hal alabilmektedir (152). Çalışmamızda RSLT ortalamasına baktığımızda, her iki gözde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde incelmeye olduğunu tespit ettik ($p<0,005$). Ayrıca RSLT alt parametrelerine baktığımızda; hasta grubunda kontrol grubuna göre kısmi incelmeler olduğu, hatta bazı alt tiplerde (sol N, sol NI, sağ NI, sağ TS, sol TS, sağ TI, sol TI) bu incelmenin anlamlı düzeyde olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Mehraban ve ark.'ı ortalama 10 yıl hastalık süresi olan bipolar hastaların RSLT kalınlığını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış ve hastalığın şiddeti ile korole, kalınlıkta bir azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir (6). Garcia-Martin ve ark.'ı ise bipolar hastalarda hastalık süresi ile ilişkili olarak peripapiller RSLT kalınlığında belirgin bir incelmeye olduğunu göstermiş; en fazla temporal kadranda anlamlı farklılıklar tespit etmişlerdir (153). Khalil ve ark.'ı tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada ise nasal kadranda hariç tüm peripapiller RSLT kadranslarında belirgin incelmeye olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulamamışlar ancak RSLT kalınlığı ile manik atak sayısı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (132). Kalenderoğlu ve ark.'ı ise total RSLT ve RSLT alt parametrelerinin tüm bölümlerinin kalınlığında incelmeler saptamış ancak istatistiksel anlamlılık tespit etmemişlerdir. (154). Vincente ve ark.'nın BB hastalarının OCT değerlendirmesinde RSLT ve alt parametrelerinde incelmeye olduğunu gözlemlemiştir (110). Çalışmamızda biz de benzer sonuçlar elde ettik. Sonuç olarak bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmaları destekler şekilde RSLT ve alt parametrelerinde değişken olmakla beraber farklı düzeylerde incelmeler tespit ettik. Kalenderoğlu ve ark.(154) yapmış olduğu çalışmada RSLT dejenerasyonun son aşaması olabileceği yani; aksonel dejenerasyonun ganglion hücre hasarından %50'den fazla olduğu zaman incelmenin daha da belirginleşebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; aksonel dejenerasyonun (RSLT

kalınlığının) hastalık şiddeti, süresi, atak sayısı gibi diğer faktörlerden de etkilendiği sonucuna varılabilir.

Koroid; insan vücudundaki vaskülarizasyon yönünden en zengin dokulardan biri olup, dış retinanın oksijenizasyon ve beslenmesinde, ısı regülasyonunda, pozisyonel durumunda, retinal artık maddelerin uzaklaştırılmasında ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında önemli görevler üstlenir (117). Dolayısıyla kan akımının etkileyebilecek her türlü sistemik hadiseden kolayca etkilenebilmektedir (2, 155). Bizim çalışmamızda damar yapısını bozacak ya da kan akımını etkileyebilecek sistemik hastalık olmayan BB hastalarında her iki gözde ölçülen koroid kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ruhsal bozuklukların patogenezinde yer alan mekanizmaların nöroinflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (156). Psikiyatrik bozukluklardan major depresif bozukluk (157), obsesif kompulsif bozukluk (158) ve bipolar bozuklukta (159), mikrogliya aracılı nöroinflamasyonun patojenik rolü olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Koroid kalınlığındaki artışın temel nedeninin BB’de rol alan inflamatuvar süreçten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Nitekim somatik hastalıklarda olduğu gibi depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklarda da inflamatuvar sürecin geliştiği evrensel olarak kabul gören bir düşüncedir (160). Dolayısıyla inflamasyonun aktif olduğu durumlarda dokuda kan akımını artırarak koroid yapının kalınlaşmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Kalenderoğlu ve ark.’nın bipolar bozuklukla ilgili yaptıkları bir çalışmada GHT hacmini BB hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuş ve bunun RSLT kalınlığındaki azalmadan çok daha belirgin olması nedeniyle BB’de nörodejenerasyonun GHT’de başladığını ve zamanla aksonal dejenerasyona doğru ilerlediğini öne sürmüşlerdir (154). Garcia-Martin ve ark.’ı ise GHT’nin hacminde, kalınlığında ve tüm kadrantlarında incelmeye olduğunu tespit etmiştir (153). Khalil ve ark.’ı da aynı şekilde BB hastalarında ortalama GHT kalınlığında azalma saptamıştır (132). Çalışmamızda benzer şekilde GHT ortanca değerini sağ ve sol gözde hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük bulduk ($p<0,05$). GHT’deki değişikliklerin BB hastalarında görülen diğer nörolojik süreçler gibi, santral dejenerasyonun görme yolağındaki fokal görünümü olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca IPT ortalama değeri hem sağ hem de sol gözde hasta grubunda kontrol grubuna

göre inceleme yönünde daha düşük olduğunu bulduk ($p<0,05$). Yukarıda bahsi geçen OKT sonuçlarına baktığımızda; BB hastalığının nöral dejenerasyonla seyrettiğini, bu dejenerasyonun erken dönemde GHT ve IPT bölgesinde inceleme ile kendini gösterebileceğini, ilerleyen dönemlerde (hastalık şiddeti, atak sayısı vs. gibi etkenlerin de katkısıyla) progresif bir şekilde, ilerleyerek aksonel dejenerasyonu gösteren RSLT’inde hastalıktan etkilendiği muhtemelen nöral yıkım arttıkça RSLT tabakasındaki dejenerasyonun ilerleyebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada ilaç alt gruplarının OKT parametrelerini karşılaştırdığımızda; RSLT ortalaması, RSLT alt parametrelerinden NS, N, NI, TS, T, TI ortalama değerleri sağ ve sol gözde lityum kullananlarda, VPA, AP kullananlara göre daha yüksek olduğunu bulduk ($p<0,05$). GHT kalınlığında sağ ve sol gözde lityum kullananlarda VPA ve AP kullananlara göre daha yüksek bulduk ve aralarında anlamlı farklılık olduğunu saptadık ($p<0,05$). IPT kalınlığında ise sağ ve sol gözde lityum kullananlarda VPA ve AP kullananlara göre daha yüksek bulduk ve aralarında anlamlı farklılık olduğunu saptadık ($p<0,05$). Yani lityum kullanan hastalarda retinal sinir yapısının VPA ve AP kullanan hastalara göre kısmen korunmuş olduğunu gördük. Koroid tabakası kalınlığına bakıldığında ilaç alt grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta ilaç alt gruplarının OKT parametrelerini değerlendirdiğimizde, lityumun retinal sinir tabakası üzerinde nöroprotektif bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, lityumun prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus dâhil olmak üzere kortikal gri cevher hacminin korunması veya artması üzerine etkisi olduğunu göstermiştir (161). Chen ve Schuettauf ve ark.‘ı lityumun in vivo ve in vitro retina ganglion hücrelerinin sağkalım ve akson rejenerasyonunu desteklediğini bildirmiştir (162, 163).

İn vitro ve ex vivo yapılan çalışmalar lityumun uzun süreli nörotrofik etkilere sahip olduğunu, kemirgen beyinindeki ve insan nöronal hücrelerindeki bazı değişikliklerin hücre ölümüne karşı koruyucu olduğunu bildirmiştir (164). Ayrıca glutamat kaynaklı eksitotoksisite, iskemi kaynaklı nöron hasarı, radyasyon kaynaklı beyin hasarı ve nörodejeneratif durumlar dâhil olmak üzere çeşitli hasarlara karşı nöroprotektif etkileri olduğu bilinmektedir (165). Ancak nöroprotektif etkilerinin altında yatan mekanizmalar henüz kesin olarak bilinmese de buna; transkripsiyonel düzenleme, apoptozun inhibisyonu ve nörogenezdeki değişiklikler gibi birden fazla

yolun aracılık ettiği düşünölmektedir. Örneğin, lityum költürölenmiş sinir hücrelerinde ve beyin farklı bölgelerinde, transkripsiyon faktörü olan aktivatör protein-1 ve fosforile c-AMP yanıt elemanı bağlayıcı protein-1 (P-CREB1)'in aktivitesini arttırarak ve GSK-3 β inhibisyonu yaparak; nöroprotektif, nörotrofik, anti-enflamatuar ve nörojenik etkilerde kritik rol oynadığı (166-168) gösterilmiştir. Ayrıca proapoptotik p53, Bax, bcl-2, kaspaz, HSP70 ve sitokrom-c salınımını da düzenleyerek hücre apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (169-171).

Bir manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile yapılan bir çalışmada ise, bipolar ve sağlıklı deneklerin olduğu karışık popölasyona dört haftalık lityum tedavisi verildikten sonra bipolar hastalarda beyin 4 farklı bölgesinde (sağ frontal, sol temporal, merkezi oksipital ve sol parietal loblardan) toplam beyin N-asetiyl aspartat (NAA) konsantrasyonlarında (%5) küçük ama önemli bir artış olduğunu bildirilmiştir (172). Lityum ile tedavi edilen bipolar hastalarda DLPFK (173), temporal loblar (174) ve bazal gangliyonlarda (175) anlamlı düzeyde artmış NAA seviyeleri bulunmuştur. Bu bulgular göz önüne alındığında lityumun nöroprotektif etkilerinin in vivo kanıtı niteliği taşımaktadır.

Optik kokerens tomografi parametrelerini bozabilecek etkenlerden birisi de sigara kullanımıdır. Dolayısıyla bizde çalışmamızda sigaranın retinal sinir üzerine etkilerini değerlendirdik. Bu çalışmada hasta grubunda sigara içenlerin OKT parametrelerinin değerlerini imeyenlerinkinden daha düşük olmasına rağmen; yalnızca RSLT alt parametrelerinden sağ göz T, TI, RSLT ortalaması ile sol göz T kalınlığında anlamlı farklılık olduğunu saptadık ($p<0,05$). Kontrol grubunda, OKT parametrelerinde sigara kullananların değerlerinin kullanmayanlara göre daha düşük olduğunu saptadık ancak; aralarında anlamlı bir farklılık tespit etmedik ($p>0,05$). Nikotinin OKT parametreleri üzerindeki etkisi halen tartışılmaktadır ve sigara içenler ile içmeyenler arasında fark bulamayan çalışmalar bulunmaktadır (176). Moschos ve ark.'ı aktif sigara içenlerde RSLT'nin alt ve üst kadrانlarının pasif sigara içenlere göre daha ince olduğunu, ancak T ve N kadrانlarında değişiklik olmadığını göstermiştir. Ayrıca GHT'nin sigara içenlerde kontrollere göre anlamlı derecede daha ince olduğunu bulmuşlardır (177). Dervişoğulları ve ark. (178) ile El-Shazly ark. (179) N, T kalınlığının sigara içenler ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermediğini, RSLT ortalamasının sigara içenlerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı

derecede daha ince olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki önemli bulgulardan birisi lityum, VPA ve AP kullananların OKT parametrelerinin ortanca değerleri sağ-sol gözde sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayan hastalardan daha düşük olduğunu tespit ettik. Bu OKT parametrelerinden yalnızca lityum kullananlarda sağ-sol göz RSLT ortalama ve T ortanca değerinde, sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında incelleme lehine anlamlı bir farklılık olduğunu tespit ettik ($p<0,005$). Bu bulgumuz lityum; sigaranın retinal sinirler üzerindeki inceltici (dejeneratif) etkisine rağmen retinal sinirler üzerinde koruyucu etkisinin devam ettiğinin bir işaretidir.

Kalenderoğlu ve arkadaşları BB hastaların GHT hacmi ile hastalık süresi, hastalık skorları ve hastaneye yatış sayısı arasında ters bir korelasyon olduğunu göstermiştir (154). Ancak Khalil ve ark. (132) ise benzer hastalık özellikleri ile OKT parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Yakın zamanda Lizano ve ark.'nın yaptığı bir metaanaliz çalışmasında meta-regresyon analizi sonucunda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, OKT cihazı değişkenlerinin GHT ve IPT kalınlıkları ile ilgisiz olduğunu göstermiştir (180). Bizde çalışmamızda benzer şekilde hasta grubunda sağ-sol göz GHT ve IPT ile yaş, atak sayısı, hastalık süresi, ilaç kullanım süresi, YMRS arasında korelasyon ilişkisi olmadığını saptadık.

Khalil ve ark.'ı BB hastaların OKT parametreleri ile yaş ve YMRS skorları arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptamamıştır (132). Kalenderoğlu ve ark.'ı YMRS skorları, hastalık süresi ve hastaneye yatış sayısı ile global RSLT arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi olduğunu göstermiştir (154). Polo ve ark.'ı ise BB hastalarında hastalık süresi ile RSLT kalınlığı arasında anlamlı ters korelasyon olduğunu bulmuştur (110). Lizano ve ark.' yaptığı bir metaanaliz çalışmasında meta-regresyon analizi sonucunda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, OKT cihazı değişkenlerinin RSLT tabakası ile arasında ilişki olmadığını göstermiştir (180). Çalışmamızda GHT, IPT ve RSLT diğer alt parametreleri ile yaş, atak sayısı, YMRS, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi arasında korelasyon ilişkisi olmadığını saptadık. Hasta grubunun sağ göz OKT parametrelerinden; RSLT tabakasının NS alt parametresi ile yaş arasında orta düzeyde, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi ile düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi olduğunu, saptadık. N, TI alt parametreleri ile ilaç kullanım süresi, TS alt parametresi ile yaş arasında düşük düzeyde pozitif doğrusal korelasyon ilişkisi tespit ettik. Koroid tabakası, GHT, IPT ve RSLT alt parametrelerinden NI, T ve RSLT

ortalaması ile yaş, atak sayısı, hastalık süresi, ilaç kullanım süresi, YMRS arasında korelasyon ilişkisi olmadığını saptadık.

Çalışmamızda ayrıca ilaç alt gruplarında değişkenlerin OKT parametreleri ile korelasyon ilişkisini incelediğimizde sadece sağ göz TS alt parametresi ile ilaç kullanım süresi, sol göz TS ve T alt parametreleri ile atak sayısı arasında orta düzeyde pozitif doğrusal bir korelasyon ilişkisi olduğunu, sol koroid tabakası ile atak sayısı arasında orta düzeyde negatif korelasyon ilişkisi olduğunu tespit ettik. VPA kullananlarda ise sadece sağ-sol göz NS değeri ve sol ortalama RSLT değeri ile yaş arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğunu ayrıca sağ-sol NS değeri ile atak sayısı arasında da pozitif orta düzeyde korelasyon ilişkisi olduğunu saptadık. AP kullananlarda ise sadece sağ-sol göz IPT alt parametresi değeri ile ilaç kullanım süresi arasında negatif orta düzeyde korelasyon ilişkisi olduğunu saptadık.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Hastalığın ve özellikle ilaç kullanımının erken aşamalarından başlayıp düzenli OKT çekimlerinin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmaların hastalığın progresi ve DDD ilaçların hastalık ve nöronal yapılar üzerine etkisini daha açık ortaya koyacağı düşünülmektedir. Hastaların kullandıkları ilaçların kan düzeylerinin bilinmemesi bir diğer önemli ve araştırılması gereken kısıtlılıktır. OKT verilerinin bir başka nöronal görüntüleme yöntemi ve inflamatuvar belirteçlerle desteklenmemiş olması, özellikle bulguların değerlendirilmesinde kısıtlılığa neden olmaktadır. MRG, BT, interlökin gibi parametrelerle OKT bulgularının birlikte değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılandırılmış klinik bir görüşmenin hasta ve kontrol gruplarına uygulanmamış olması komorbiditelerin dışlanmasını güçleştirmektedir. Hasta grupları ve kontrol grubuna ek olarak daha önce hiç ilaç kullanmamış hastalardan oluşturulacak bir diğer grup, hastaların atak döneminde mi remisyon döneminde mi olduğunun bilinmesi tartışmayı zenginleştirecektir. OKT çekiminin tüm hastaların benzer bir saatte uygulanmasının daha doğru sonuçlar ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

7. SONUÇLAR

1. Bipolar hastaların kontrol grubu ile kıyaslandığı çalışmamızda; sosyodemografik değişkenlerin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.
2. Bipolar bozukluk olan hastalarımızda; RSLT ortalamasına anlamlı düzeyde incelmeye olduğu ayrıca bazı alt tiplerde (Sol N, sol NI, sağ NI, sağ TS, sol TS, sağ TI, sol TI) bu incelmanın anlamlı düzeyde olduğunu görülmüştür. Bu durum retinal sinirlerdeki akson dejenerasyonu lehine yorumlanmıştır.
3. Hasta grubunda GHT ve IPT değerlerinde anlamlı düzeyde incelmeye olduğu gösterilmiştir. Bu durum; retinal sinir hücresinin soma ve dentritteki hasar olduğunu bununla retinal sinirlerde nörodejenerasyon olduğunu göstermektedir.
4. Ganglion hücre tabakası ve IPT dejenerasyonun daha belirgin, RSLT'nin ise bazı alt parametrelerinde incelmanın olması; bu dejenerasyonun, erken dönemde GHT ve IPT bölgesinde incelmeye ile kendini gösterebileceğini, ilerleyen dönemlerde (hastalık şiddeti, atak sayısı vs gibi etkenlerinde katkısıyla) progresif bir şekilde ilerleyerek aksonal dejenerasyonu gösteren RSLT'nin de hastalıktan etkilendiği, muhtemelen nöronal yıkım arttıkça RSLT tabakasındaki dejenerasyonun ilerleyebileceğini düşündürmektedir.
5. Bipolar bozukluk hastalarında her iki gözde ölçülen koroid kalınlığının, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu tespit edildi. Koroid kalınlığındaki artışın temel nedeninin BB da rol alan artmış inflamatuvar süreçten kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.
6. Lityum, VPA ve AP'lerin OCT üzerindeki etkilerini karşılaştırdık. Lityum kullanan hastaların VPA ve AP kullananlara göre; RSLT ortalaması, RSLT bazı alt parametreleri, GHT ve IPT değerlerinin anlamlı düzeyde daha kalın olduğu görülmüştür. Bu durum bize Lityumun retina sinirler üzerinde koruyucu (nöroprotektif) etkisinin olduğunu göstermektedir.
7. Çalışmamızda sigara kullanan hasta ve kontrol grubunda RSLT, GHT ve IPL değerlerinde anlamlı düzeyde olmasa da incelmeye olduğu gösterilmiş olup sigara kullanımının OKT parametrelerini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca lityum alan ve sigara kullanan hastaların, VPA ve AP kullananlara göre RSLT, GHT ve IPL

değerlerinin görece kalın olması; lityum; sigaranın retinal sinirler üzerindeki inceltici (dejeneratif) etkisine rağmen retinal sinirler üzerinde koruyucu etkisinin devam ettiğinin bir göstergesi olabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Mengi A, Aygür RŞ. Bipolar Bozukluğu Olan Bireylere Yönelik Bir Araştırma: Örnek Olay İncelemesi. Karadeniz Sosyal Bilimler Dergisi. 10(19): p. 553-571.
2. Karadağ AS, Kalenderoğlu A. Psikiyatrik Hastalıklar ve Göz: Optik Koherens Tomografinin Psikiyatride Yeri. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2017. 20(3).
3. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. Nature Reviews Neurology. 2013. 9(1): p. 44.
4. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman, T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography: a pilot study. Archives of ophthalmology. 1995. 113(5), 586-596.
5. Aydın A, Bılge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract. 2007. 2(2).
6. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2016. 254(2), 365-371.
7. Yeloğlu ÇH. Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi. 2017. 8(30): p. 41-54.
8. İbiloğlu AO, Çayköylü A. Bipolar-I, Bipolar-II ve Majör Depresif Bozuklukta Ayırışan Sosyodemografik, Klinik ve Mizaç Özellikleri. Türk Psikiyatri Dergisi. 2011. 22(3).
9. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. Journal of affective disorders. 2001. 67(1-3): p. 3-19.
10. Öztürk O, Uluşahin A. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi ve Sınıflandırılması. Ruh sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Kitabevi. 2015:263-264
11. Yazıcı O, Oral T. Psikoz Manik-Depresiften İki Uçlu Bozukluğa: Tanım ve Yaklaşımda Neler Değişti. İlk Söz.

12. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Vol. 1. 2007. Oxford University Press.
13. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. The American journal of psychiatry. 1976.
14. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
15. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. BMC Med. 2013. 17: p. 133-137.
16. Akiskal H. The bipolar spectrum: research and clinical perspectives. L'Encephale. 1995. 21: p. 3-11.
17. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller HJ, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. Journal of affective disorders. 2000. 59, S5-S30.
18. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Archives of general psychiatry. 2011. 68(3), 241-251.
19. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB. Bryant-Comstock, L The lifetime cost of bipolar disorder in the US. Pharmacoeconomics. 2011. 19(5), 483-495.
20. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. Journal of affective disorders. 2011. 133(3), 443-449.
21. Isometsä E, Heikkinen M, Henriksson M, Aro H, Lönnqvist J. Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder. A comparison with major depressive suicides. Journal of Affective Disorders. 1995. 33(2), 99-106.
22. Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. International review of psychiatry, 2010. 22(5): p. 437-452.
23. Sadock B, Sadock V. Comprehensive textbook of psychiatry,(8. baskı). Türkçe çeviri, Ankara: Öncü Basımevi. 2007.

24. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *American Journal of Psychiatry*. 2003. 160(5), 999-1001.
25. Post R. Duygudurum bozuklukları: iki uçlu bozukluğun tedavisi. Aydın H, Bozkurt A, Çeviri Editörü). Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Sekizinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: p. 1652-707.
26. İbiloğlu AO, Çayköylü A. Akrabalarında Ruhsal Bozukluk Tesbit Edilen, Bipolar ve Unipolar Affektif Bozukluklu Hastalarda Klinik Özellikler. in Yeni Symposium. 2011.
27. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. 1996. 276(4), 293-299.
28. Baytunca MB, Aydın R, Erermiş S. Bipolar bozukluğun genetik altyapısı. *The Journal of Pediatric Research*, 2014. 1(2): p. 49-53.
29. Patel NC, DelBello MP, Keck JrPE, Strakowski SM. Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar Disorders*. 2006. 8(1), 91-94.
30. Belmaker R. Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*. 2004. 351(5): p. 476-486.
31. Kelsoe JR. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *Journal of affective disorders*. 2003. 73(1-2): p. 183-197.
32. Arisoy Ö, Oral ET. Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gæzden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2009. 20(3).
33. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M, A Danish twin study of manic-depressive disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 1977. 130(4): p. 330-351.
34. Sayın A, Aslan S. Duygudurum Bozuklukları ile Huy, Karakter ve Kişilik İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2005. 16(4): p. 276-283.
35. Barnett J.H, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 2009. 164(1): p. 331-343.
36. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet* 2014. 7: 33-42. External Resources Pubmed/Medline (NLM) Crossref (DOI).

37. Berns GS, Nemeroff C.B. The neurobiology of bipolar disorder. in American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2003. Wiley Online Library.
38. (O.Ö KİTAP SYF 312).
39. Kara K, Akarsu S, Verim S. Bipolar bozuklukta nörogörüntüleme. Psikiyatride güncel yaklaşımlar, 2013. 5(1): p. 1-14.
40. Ağaçhan DB, Özdemircan A. Siklooksijenaz-2 Gen Varyantlarının Bipolar Bozukluk İle İlişkisinin Araştırılması.
41. Sobczak S, Honig A, Riedel W. Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. Acta neuropsychiatrica, 2000. 12(3): p. 69-72.
42. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. 1. baskı. : Sigma Publishing; 2010. s.48-58.)
43. Van Enkhuizen J, Milienne Petiot M, Geyer MA, Young JW. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. Psychopharmacology, 2015. 232(18), 3455-3467.44.
44. Meador Woodruff JH, Hogg Jr AJ, Smith RE. Striatal ionotropic glutamate receptor expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. Brain research bulletin, 2001. 55(5): p. 631-640.
45. Turhan N. Bipolar Bozukluk: Kesitsel Bir Değerlendirme. Yayınlanmamış Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Adana, 2007.
46. Özdemir O. Psikiyatride Boyutsal Yaklaşım. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2012. 4(3): p. 315-334.
47. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. baskı.ankara 2015.
48. Kessler RC, Akiskal HS, Angst J, Guyer M, Hirschfeld RM, Merikangas KR, et al. Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. Journal of affective disorders, 2006. 96(3), 259-269.
49. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. Journal of clinical psychopharmacology, 1996. 16(2): p. 4S-14S.
50. Stahl SM. Stahl'ın Temel psikofarmakolojisi. Üçüncü Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, 2013, 461-467.

51. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America*, 1999. 22(3): p. 517-534.
52. Bland RC. Epidemiology of affective disorders: a review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 1997. 42(4): p. 367-377.
53. Yazici O. Bipolar-I and bipolar-II disorders., Ed: Köroğlu E, Gülec C. *Essentials Book of Psychiatry*. 2th Edition. Ankara 2007.
54. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar disorders*, 2007. 9(7), 698-705.
55. Yüksel N. Hızlı Sikluslu Bipolar Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2(3): p. 167-171.
56. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of general psychiatry*, 2003. 60(3), 261-269.
57. Sherazi R, McKeon P, McDonough M, Daly I, Kennedy N. What's new? The clinical epidemiology of bipolar I disorder. *Harvard review of psychiatry*, 2006. 14(6), 273-284.
58. Sherazi R, McKeon P, McDonough M, Daly I, Kennedy N. What's new? The clinical epidemiology of bipolar I disorder. *Harvard review of psychiatry*, 2006. 14(6), 273-284.
59. Musetti L, Tundo A, Benedetti A, Massimetti G, Cambiali E, Pergentini I, et al. Lithium, valproate, and carbamazepine prescribing patterns for long-term treatment of bipolar I and II disorders: A prospective study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2018. 33(6), e2676.
60. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2000. 48(6): p. 445-457.
61. Judd L L, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 2002. 59(6), 530-537.

62. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of general psychiatry*, 1990. 47(12): p. 1106-1111.
63. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA., Chou SP, Ruan W, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005.
64. Erkıran M, Karamustafalıoğlu N, Tomruk N. Ergen ve erişkin başlangıçlı maninin fenomenolojik farklılıkları: Karşılaştırmalı bir çalışma. *Türk psikiyatri dergisi*, 2003. 14(1): p. 21-30.
65. Bobo WV. The diagnosis and management of bipolar I and II disorders: clinical practice update. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2017. Elsevier.
66. Darby L, Agius M, Zaman R. Co-morbidity of bipolar affective disorder and obsessive compulsive disorder in a Bedford community psychiatry team. *Psychiatr Danub*, 2011. 23(Suppl 1): p. S130-S133.
67. Brady CF. Obsessive-compulsive disorder and common comorbidities. *The Journal of clinical psychiatry*, 2014. 75(1): p. e02-e02.
68. Tohen M, Zarate CA, Zarate SB, Gebre-Medhin P, Pike S. The McLean/Harvard first-episode mania project: pharmacologic treatment and outcome. *Psychiatric Annals*, 1996. 26(7), S444-S448.
69. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *Jama*, 1986. 255(22), 3138-3142.
70. Kesebir S, Şimşek Y, Kalyoncu ÖA, İki uçlu bozukluk ve madde kullanım bozukluğu: siklotimik mizaç yatkınlık belirleyici midir. *Bağımlılık Dergisi*, 2007. 8(3): p. 127-132.
71. Yazıhan N, Doruk A, Balıkçı A, Erdem M. İki uçlu bozukluk manik ve iyileşme dönemlerindeki bilişsel işlevler: bir izlem çalışması. *Journal of Mood Disorders*. 2015. 5(2), 62-8.
72. Tsai CJ, Cheng C, Chou PH, Lin CH, McInnis MG, Chang CL, et al. The rapid suicide protection of mood stabilizers on patients with bipolar disorder: a

- nationwide observational cohort study in Taiwan. *Journal of affective disorders*. 2016. 196, 71-77.
73. Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, Parsons B, Haas GL, Malone KM, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *Journal of Affective Disorders*. 2000. 59(2), 107-117.
 74. Tsai SYM, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002.
 75. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Hantouche E, Hameg A, Lancrenon S, et al. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French National Cohort. *Comprehensive psychiatry*. 2009. 50(2), 115-120.
 76. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000. 61(5), 393-6.
 77. Yumru M, Savas HA, Kurt, E, Kaya MC, Selek S, Savas E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *Journal of affective disorders*, 2007. 98(3), 247-252.
 78. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar disorders*, 2005. 7(5), 424-430.
 79. Eker ÖD, Eker MÇ. Lityumun metabolik yan etkileri. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 2010. 2(1): p. 26-51.
 80. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008. 11(7): p. 999-1029.
 81. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002. 159(Suppl):1-35.
 82. Eroglu MZ, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi. *Current Approaches in Psychiatry/Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2010. 2(2).
 83. Glue P, Herbison P. Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute

- mania: network meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2015. 49(12): p. 1215-1220.
84. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moeller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2009.10(2), 85-116.
 85. Li XB, Tang YL, Wang CY, Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar disorders*, 2015. 17(3), 235-247.
 86. Medda P, Toni C, Perugi G. The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *The journal of ECT*, 2014. 30(4): p. 275-282.
 87. Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder—a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 2017. 213, 138-150.
 88. Montgomery S, Cassano G.B. *Management of Bipolar Disorder: pocketbook*. 1996: CRC Press.
 89. 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.
 90. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *The British journal of psychiatry*, 2017. 210(5), 333-341.
 91. Bauer MS, Mitchner L. What is a “mood stabilizer”? An evidence-based response. *American Journal of Psychiatry*, 2004. 161(1): p. 3-18.
 92. Machado-Vieira R, Manji, Zarate Jr CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar disorders*, 2009. 11: p. 92-109.
 93. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell transplantation*, 2009. 18(9): p. 951-975.

94. Lea-Henry T, Hoegberg LC, PGDipMedTox MP, Roberts DM. Lithium Poisoning. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2016. 1, 15.
95. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'connor N, Newton LA, Berk M. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009. 119, 27-46.
96. Finley PR, Drug interactions with lithium: an update. *Clinical pharmacokinetics*, 2016. 55(8): p. 925-941.
97. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology*, 2000. 150(1): p. 15-23.
98. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013. (10).
99. Felker D, Lynn A, Wang S, Johnson DE. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2014. 7(2), 211-218..
100. Martínez-Lazcano M, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez, P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada. *Farmacia Hospitalaria*, 2015. 39(2), 92-101.
101. Evans MD, Shinar R, Yaari R. Reversible dementia and gait disturbance after prolonged use of valproic acid. *Seizure*, 2011. 20(6): p. 509-511.
102. Dubovsky SL. Mania. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 2015. 21(3): p. 737-755.
103. Kilbourne AM, Goodrich DE, O'Donnell AN, Miller CJ. Integrating bipolar disorder management in primary care. *Current psychiatry reports*, 2012. 14(6), 687-695.
104. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biological psychiatry*, 2010. 68(2), 156-162.

105. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2007. 62(8), 894-900.
106. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar disorders*, 2009. 11(8): p. 807-814.
107. Hozer F, Houenou J. Can neuroimaging disentangle bipolar disorder? *Journal of affective disorders*, 2016. 195: p. 199-214.
108. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2002. 52(2), 93-100.
109. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2001. 49(9): p. 741-752.
110. Polo V, Satue M, Gavin A, Vilades E, Orduna E, Cipres M, et al. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye*, 2019. 33(4), 549-556.
111. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, Balcer LJ. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. *Annals of neurology*, 2015. 78(5), 801-813.
112. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, Frohman TC. Retinal axonal and neuronal measures in multiple sclerosis reflect global CNS pathology. *JAMA neurology*, 2013. 70(1), 34.
113. Lamirel C, Newman N, Biousse V. The use of optical coherence tomography in neurology. *Rev Neurol Dis*, 2009. 6(4): p. E105-E120.
114. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis RON, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2009. 29(10), 1469-1473.
115. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular diseases. *Slack New Jersey*, 2004.

116. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Saunders Philadelphia. 1986. Vol. 548.
117. Parver LM. Temperature modulating action of choroidal blood flow. *Eye*, 1991. 5(2): p. 181-185.
118. Ayhan Y, Sen Z. Neurobiology of bipolar affective disorder: Recent findings on cell and animal studies. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*, 2013. 6(2): p. 14-24.
119. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, Laemmer R, Roessler CW, Juenemann AG, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *Journal of glaucoma*, 2010. 19(7), 475-482.
120. Savini G, Carbonelli M, Barboni P. Spectral-domain optical coherence tomography for the diagnosis and follow-up of glaucoma. *Current opinion in ophthalmology*, 2011. 22(2): p. 115-123.
121. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, Garcia E, Fernandez FJ, Martin J, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 2010. 40(3), 129-135.
122. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in retinal and eye research*, 2010. 29(2): p. 144-168.
123. Bennett JL, De Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015. 21(6), 678-688.
124. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, et al. Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PloS one*, 2013. 8(6), e66151.
125. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 2007. 4(7): p. 28.
126. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*, 1978. 133(5), 429-435.

127. Karadağ F, Oral ET, Aran YF, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 2001. 13(2), 107-14.
128. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. T Oft Gaz, 2008. 38: p. 168-175.
129. Oakley J. Optical Coherence Tomography Imaging of Diseases of the Central Nervous System. eye, 2014.
130. Chen G, Henter LD, Manji HK. Looking ahead: electroretinographic anomalies, glycogen synthase kinase-3, and biomarkers for neuropsychiatric disorders. Biological psychiatry, 2014. 76(2): p. 86-88.
131. Lavoie J, Hébert M, Beaulieu JM. Glycogen synthase kinase-3 overexpression replicates electroretinogram anomalies of offspring at high genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. Biological psychiatry, 2014. 76(2): p. 93-100.
132. Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM, Khalil DH, Said M. Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders, 2017. 218, 115-122.
133. Yılmaz U, Küçük E, Ülgen A, Özköse A, Demircan S, Ulusoy DM et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. European journal of ophthalmology, 2016. 26(4), 375-378.
134. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. Journal of affective disorders, 1997. 45(1-2), 19-30.
135. Deniz G. Bipolar bozukluk tanısı alan hastaların uzun süreli takibinde antipsikotik ilaç kullanımının sıklığı. 2011.
136. Olcay Ç, Çuhadar D. Bipolar bozukluğu olan hastalarda işlevsellik düzeyi ve içselleştirilmiş damgalama arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2013. 2(2): p. 230-246.
137. Okasha, T.A., et al., Psycho-demographic and clinical predictors of medication adherence in patients with bipolar I disorder in a university hospital in Egypt. The South African Journal of Psychiatry: SAJP: the Journal of the Society of Psychiatrists of South Africa, 2020. 26.

138. Proudfoot JG, Parker GB, Benoit M, Manicavasagar V, Smith M, Gayed A. What happens after diagnosis? Understanding the experiences of patients with newly-diagnosed bipolar disorder. *Health Expectations*, 2009.12(2), 120-129.
139. Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM. Work impairment in bipolar disorder patients—results from a two-year observational study (EMBLEM). *European Psychiatry*, 2010.25(6), 338-344.
140. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar disorders*, 2011.13(5-6), 439-453.
141. Jackson, J.G., et al., A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar disorders*, 2015. 17(6): p. 575-597.
142. Karaoğlu Kahiloğulları A, Örsel S, Hatıloğlu U, Sargın AE, Türkçapar MH, Akdemir A. Duygudurum bozukluğunda beş yıl içinde ilaç reçeteleme eğilimlerinde değişim. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2008. 11(2), 72-76.
143. Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR, Goodwin GM, Andersen PK. Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 2011. 199(1), 57-63.
144. Joas E, Karanti A, Song J, Goodwin GM, Lichtenstein P, Landén M. Pharmacological treatment and risk of psychiatric hospital admission in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 2017.210(3), 197-202.
145. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 2016. 30(6), 495-553.
146. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *Journal of psychopharmacology*. 2009. 23(5), 574-591.
147. Bellack AS, Bowden CL, Bowie CR, Byerly MJ, Carpenter WT., Copeland LA, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in

- patients with serious and persistent mental illness. *Journal of clinical psychiatry*, 2009.70(SUPPL. 4), 1-48.
148. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World psychiatry*, 2013. 12(3): p. 216-226.
 149. Sajatovic M, Ignacio RV, West JA, Cassidy KA, Safavi R, Kilbourne AM, et al. Predictors of nonadherence among individuals with bipolar disorder receiving treatment in a community mental health clinic. *Comprehensive psychiatry*, 2009. 50(2), 100-107.
 150. Gaudiano BA, Weinstock LM, Miller IW. Improving treatment adherence in patients with bipolar disorder and substance abuse: rationale and initial development of a novel psychosocial approach. *Journal of psychiatric practice*, 2011. 17(1): p. 5.
 151. Ragesh G, Hamza A, Chaturvedi SK. Sociocultural determinants of treatment adherence in bipolar disorders: a review of recent trends. *International Journal of Culture and Mental Health*, 2016. 9(3): p. 285-292.
 152. Celik M, Kalenderoglu A, Karadag AS, Egilmez OB, Han-Almis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: findings from spectral optic coherence tomography. *European Psychiatry*, 2016.32, 9-15.
 153. Garcia-Martin E, Gavin A, Garcia-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, et al. Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder. *Retina*, 2019. 39(10), 2012-2021.154. Kalenderoglu, A., et al., Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Comprehensive psychiatry*, 2016. 67: p. 66-72.
 155. Karadag AS, Kalenderoglu A, Orum MH. Optical coherence tomography findings in conversion disorder: are there any differences in the etiopathogenesis of subtypes? *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 2018. 45(6): p. 154-160.

156. Tsai SY, Catts VS, Fullerton JM, Corley SM, Fillman SG, Weickert CS. Nuclear receptors and neuroinflammation in schizophrenia. *Molecular neuropsychiatry*, 2017. 3(4), 181-191.
157. Kuwano N, Kato TA, Mitsuhashi M, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, et al. Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder: an exploratory pilot case-control study. *Journal of affective disorders*, 2018. 240, 88-98.
158. Sharma V. Role of sleep deprivation in the causation of postpartum obsessive-compulsive disorder. *Medical hypotheses*, 2019. 122: p. 58-61.
159. Tsai SY, Gildengers AG, Hsu JL, Chung KH, Chen PH, Huang YJ. Inflammation associated with volume reduction in the gray matter and hippocampus of older patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 2019.244, 60-66.
160. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, behavior, and immunity*, 2001. 15(3), 199-226.
161. Berk M, Dandash O, Daglas R, Cotton SM, Allott K, Fornito A, et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Translational psychiatry*, 2017. 7(1), e1011-e1011.
162. Huang X, Wu DY, Chen G, Manji H, Chen DF. Support of retinal ganglion cell survival and axon regeneration by lithium through a Bcl-2-dependent mechanism. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2003.44(1), 347-354.
163. Schuettauf F, Rejdak R, Thaler S, Bolz S, Lehaci C, Mankowska A, et al. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Experimental eye research*, 2006. 83(5), 1128-1134.
164. Hellweg R, Lang UE, Nagel M, Baumgartner A. Subchronic treatment with lithium increases nerve growth factor content in distinct brain regions of adult rats. *Molecular psychiatry*, 7(6), 604-608.165. Chiu, C.-T. and D.-M. Chuang, Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical

- and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacology & therapeutics*, 2002. 2010. 128(2): p. 281-304.
166. Contestabile A, Greco B, Ghezzi D, Tucci V, Benfenati F, Gasparini L. Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice. *The Journal of clinical investigation*, 2012.123(1).
 167. Paratcha G, Ledda F. GDNF and GFR α : a versatile molecular complex for developing neurons. *Trends in neurosciences*, 2008. 31(8): p. 384-391.
 168. Kang K, Kim YJ, Kim YH, Roh JN, Nam JM, Kim PY, et al. Lithium pretreatment reduces brain injury after intracerebral hemorrhage in rats. *Neurological research*, 2012. 34(5), 447-454.
 169. Zanni G, Di Martino E, Omelyanenko A, Andäng M, Delle U, Elmroth K, et al. Lithium increases proliferation of hippocampal neural stem/progenitor cells and rescues irradiation-induced cell cycle arrest in vitro. *Oncotarget*, 2015.6(35), 37083.
 170. Ren M, Senatorov VV, Chen RW, Chuang DM. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003.100(10), 6210-6215.
 171. nm
 172. Moore GJ, Bebachuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects?. *Biological psychiatry*, 2000.48(1), 1-8.
 173. Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 2005.86(1), 61-67.
 174. Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC. Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *International clinical psychopharmacology*, 2003. 18(2), 73-79.

175. Sharma R, Venkatasubramanian PN, Bárány M, Davis JM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in schizophrenic and affective patients. *Schizophrenia Research*, 1992. 8(1), 43-49.
176. Aksu N, Tanyıldız B, Ceylan E, Özer MD, Uludağ G, Ekinçi M. Sigara Kullanımının Retina Sinir Lifi Tabakası ve Ganglion Hücre Kompleksi Kalınlığı Üzerine Olan Etkileri. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract*, 2014 .9(4).
177. Moschos MM, Nitoda E, Laios K, Ladas DS, Chatziralli IP The impact of chronic tobacco smoking on retinal and choroidal thickness in Greek population. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
178. Dervişoğulları MS, Totan Y, Tenlik A, Yüce A, Güler E. Effect of smoking on retina nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer complex. *Cutaneous and ocular toxicology*, 2015. 34(4), 282-285.
179. El-Shazly AAEF, Farweez YAT, Elewa LS, Elzankalony YA, Farweez BAT Effect of active and passive smoking on retinal nerve fibre layer and ganglion cell complex. *Journal of Ophthalmology*, 2017.
180. Lizano P, Bannai D, Lutz O, Kim LA, Miller J, Keshavan M. A meta-analysis of retinal cytoarchitectural abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*, 2020. 46(1), 43-53.

9. EKLER

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- Ad-Soyad:
- Cinsiyet:
- Yaş:
- Sigara kullanımı.....adet/gün
- Medeni Durum:
- Eğitim Durumu:
- Çalışma Durumu:
- Hastalık Tanısı:
- Hastalık Süresi:
- Yatış Sayısı:
- Atak Sayısı:
- Kullandığı İlaçlar:
- Ölçek Puanları:
 - Klinik Global İzlenim Ölçeği
 - Young mani Değerlendirme Ölçeği
- OCT Verileri:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGIÖ)

- Hastanın Adı, Soyadı:
 - Tarih:
 - Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:
 - Değerlendirici:
- **Hastalık Şiddeti:** 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 Etki Şiddeti:** 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

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMÖ)

I. 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

II. 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

III. 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

IV. 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 inkâr ediyor

V. 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. İş birliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

VI. 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

VII. Düşünce yapısı 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; uykulu konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

VIII. Düşünce içeriği

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

IX. 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

X. Dış görünüm

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

XI. 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 inkâr ediyor



ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
20/03/2019	2	2019/2-14

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Aysun KALENDEROĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri bölümünde takip edilen, duygudurum bozukluğu tanısı alan hastaların, sosyodemografik verilerinin, psikometrik ölçek sonuçlarının ve OKT verilerinin geriye dönük olarak (retrospektif) incelenmesi" adlı proje için hazırlanmış olan ve 05/03/2019 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş,, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin KAFADAR
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet TEKİN
Üye

Katılmadı

Dr.Öğr.Üyesi Serdar OLT
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Ali PARLAR
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet BÜLBÜL
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Muhittin ÖNDERCI
Üye

Katılmadı

Doç. Dr. Ali ŞİMŞEK
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mahmut KOPARAL
Üye

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan