



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK DEPRESİF DÖNEMDEKİ HASTALARA
UYGULANAN TEKRARLAYAN TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYONUN HASTALARIN SERUM NGF, GDNF, IL-1 β
DÜZEYLERİNE VE BİLİŞSEL İŞLEVLERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Seren TÜRKMEN MERCAN**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. Gülçin ELBOĞA**

**GAZİANTEP
EKİM-2023**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK DEPRESİF DÖNEMDEKİ HASTALARA
UYGULANAN TEKRARLAYAN TRANSKRANİYAL MANYETİK
STİMÜLASYONUN HASTALARIN SERUM NGF, GDNF, IL-1 β
DÜZEYLERİNE VE BİLİŞSEL İŞLEVLERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Seren TÜRKMEN MERCAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA

GAZİANTEP
EKİM-2023

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

**BİPOLAR BOZUKLUK DEPRESİF DÖNEMDEKİ HASTALARA UYGULANAN
TEKRARLAYAN TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYONUN SERUM NGF,
GDNF, IL-1ß DÜZEYLERİNE VE HASTALARIN BİLİŞSEL İŞLEVLERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR SEREN TÜRKMEN MERCAN

TARİH:10.10.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Doç.Dr. Gülçin ELBOĞA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç.Dr. Gülçin ELBOĞA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ (İmza)
2. Doç.Dr.Gülçin ELBOĞA (İmza)
3. Doç.Dr.Bahadır DEMİR (İmza)

I. TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince gösterdiği sabır, bilgi birikimi ve yol göstericiliği sayesinde büyük bir öğrenme deneyimi yaşadığım, her zaman sorularına ve sorunlarına duyarlılıkla yaklaşan ve bu süreç boyunca beni destekleyerek güven ve motivasyon sağlayan ve tez dönemim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA'ya

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi, birikim ve deneyimleriyle her zaman bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Doç. Dr. Şengül ŞAHİN, Doç. Dr. Bahadır DEMİR'e,

Çocuk psikiyatrisi ve nörolojideki değerli hocalarıma,

Mezunu olduğum Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki isimlerini sayamadığım kıymetli hocalarıma,

Beraber çalıştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma ve Psikiyatri Anabilim Dalı personellerine,

Her zaman yanımda olan ve tez süresince desteğini esirgemeyen sevgili eşim Okan MERCAN'A ve tez süresince yanımdan ayrılmayan sevgili kedim Behlüş'e,

Hayatım boyunca sevgisini ve desteğini esirgemeyen tüm aileme teşekkür ederim.

Son olarak, bu uzmanlık alanını seçmemi, her geçen gün işimi daha çok sevmemi sağlayan sevgili hastalarımıza çok teşekkür ederim.

Dr. Seren TÜRKMEN MERCAN

Gaziantep-2023

II. ÖZET

MERCAN TÜRKMEN S., Bipolar Bozukluk Depresif Dönemdeki Hastalara Uygulanan Tekrarlayan Transkranial Manyetik Stimülasyonun Hastaların Serum NGF, GDNF, IL-1 β Düzeylerine ve Bilişsel İşlevlerine Etkisinin Araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, 2023.

Bu çalışmada bipolar depresyon hastalarında rTMS uygulamasının, hastaların serum NGF, GDNF, IL-1 β düzeylerine ve bilişsel işlevlerine etkisinin, bu parametrelerin birbirleriyle ve hastalıkla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya DSM-5'e göre tanı konmuş 59 Bipolar depresyon hastası ve 30 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Tüm katılımcılara Sosyodemografik veri formu, HAM-D, YMDÖ, bilişsel işlevler için İz Sürme Testi A ve B, Stroop Testi A,B,C ve D, zihin kuramı için GZOT uygulanmıştır.

Sağlıklı gönüllülerden; Bipolar depresyon hastalarının serum GDNF, NGF, IL-1 β düzeyleri ile karşılaştırmak amacıyla kan örneği alınmış ve bilişsel testler uygulanmıştır. Sağlıklı gönüllüler TMS tedavisine dahil edilmemişlerdir.

59 bipolar depresyon tanılı katılımcı arasından, 30 kişiye aktif TMS ve 29 kişiye sham TMS uygulanmıştır. TMS protokolü, sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) üzerine uygulanan yüksek frekansta (10 Hz), %120 motor uyarı eşiği (MT) ile 3000 atım/seans şeklindedir.

TMS seansları günde bir kez olmak üzere 2 haftalık bir süre boyunca toplam 10 seans şeklinde gerçekleştirilmiştir. 59 bipolar depresyon hastasına, ilk seanstan önce ve 10. Seanstan sonra bilişsel testler uygulanmıştır ve sabah saatleri 08.00 ile 10.00 arasında, gece açlık sonrasında venöz kan örnekleri alınmıştır. Katılımcılar, antidepresan tedaviyi tamamlamak amacıyla TMS seanslarına devam etmişlerdir. Aktif alan grup, 20 seans TMS tedavisi almıştır. Sham grubu ise 10 seans sham tedavisi sonrasında çalışmayı tamamlayıp, aktif tedavi almaya başlamıştır.

Katılımcıların serum GDNF, NGF ve IL-1 β değerleri, Gaziantep Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

Çalışmamızda, aktif tedavi alan hasta grubunda TMS sonrası GDNF ve NGF değerleri anlamlı ölçüde yüksek bulunurken, IL-1 β düzeyleri anlamlı derecede

düşüktü. Bilişsel testler açısından karşılaştırıldığında, aktif tedavi alan grupta İz Sürme Testi ve Stroop Testleri ile GZO testinde istatistiksel olarak anlamlı performans artışı saptanmıştır. Yapılan korelasyon analizi, TMS tedavisi sonrası serum GDNF düzeyleri ile GZOT performansındaki değişiklikler arasında orta derecede pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koydu.

Sağlıklı kontrollerle bipolar hastaların parametreleri karşılaştırıldığında, GDNF ve NGF düzeyleri sağlıklı kontrollerde daha yüksek, IL-1 β seviyeleri daha düşük bulunmuş ve tüm bilişsel işlev testlerinde sağlıklı kontrol grubunun daha yüksek bir performans sergiledikleri gözlemlenmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla, literatürde bipolar depresyon hastalarında TMS uygulaması sonrası GDNF ve NGF, IL-1 β düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, TMS uygulamasının etki mekanizmasını anlamaya ve bipolar depresyon hastalarında bilişsel işlevleri düzeltmeye yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Bipolar hastalarında psikososyal işlevsellikte bozulma ile ilişkili olan sosyal bilişi düzeltmeye faydası olabileceğini düşünmekteyiz

Anahtar kelimeler: Bipolar depresyon, rTMS, bilişsel işlevler, zihin kuramı, GDNF, NGF, IL-1 β

III. ABSTRACT

MERCAN TÜRKMEN S., Investigating the Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied to Patients with Bipolar Disorder in the Depressive Phase on Patients' Serum NGF, GDNF, IL-1 β Levels, and Cognitive Functions, Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Specialization Thesis in Medicine, Gaziantep 2023.

The aim of this study was to investigate the effect of rTMS on serum NGF, GDNF, IL-1 β levels and cognitive functions of patients with bipolar depression and the relationship between these parameters and the disease.

The study included 59 patients with bipolar depression diagnosed according to DSM-5 and 30 healthy volunteers. Sociodemographic data form, HAM-D, YMDS, Trail Making Test A and B for cognitive functions, Stroop Test A,B,C and D, GZOT for theory of mind were applied to all participants.

Blood samples were taken from healthy volunteers to compare with serum GDNF , NGF, IL-1 β levels of bipolar depression patients and cognitive tests were performed. Healthy volunteers were not included in TMS treatment.

Among 59 participants with bipolar depression, 30 participants received active TMS and 29 participants received sham TMS. The TMS protocol consisted of 3000 pulses/session at high frequency (10 Hz) applied to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) with a motor stimulation threshold (MT) of 120%.

TMS sessions were performed once a day for a total of 10 sessions over a 2-week period. 59 patients with bipolar depression underwent cognitive testing before the first session and after the 10th session, and venous blood samples were collected between 08.00 and 10.00 in the morning and after an overnight fast. Participants continued TMS sessions to complement antidepressant treatment. The active group received 20 sessions of TMS treatment. The sham group completed the study after 10 sessions of sham treatment and started to receive active treatment.

Venous blood samples were taken from all participants in the morning, between 08:00 and 10:00, after an overnight fast. Serum levels of GDNF, NGF, and IL-1 β in the participants were measured using the ELISA method at the Gaziantep University Biochemistry Laboratory.

In our study, in the group of patients receiving active treatment, post-TMS GDNF and NGF values were significantly higher, while IL-1 β levels were significantly lower. When compared in terms of cognitive tests, a significant improvement in performance was observed in the Trail Making Test and Stroop Tests, as well as in the Eyes test in the active treatment group. The correlation analysis revealed a moderately positive relationship between changes in serum GDNF levels after TMS treatment and changes in Eyes Test performance.

When the parameters of healthy controls were compared with those of bipolar patients, it was observed that GDNF and NGF levels were higher in healthy controls, IL-1 β levels were lower, and they exhibited better performance in all cognitive function tests.

As far as we know, there is no study in the literature that investigates the relationship between GDNF and NGF levels and cognitive functions in bipolar depression patients after TMS application; however, there are a limited number of studies examining the relationship between TMS and IL-1 β in this condition. We believe that our study can contribute to understanding the mechanism of action of TMS and improving cognitive functions in bipolar depression patients. We believe that improving social cognition may be beneficial in correcting the impairment in psychosocial functioning in bipolar patients.

Keywords: Bipolar depression, rTMS, cognitive functions, theory of mind, GDNF, NGF, IL-1 β

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	i
II. ÖZET	ii
III. ABSTRACT	iv
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. ŞEKİL LİSTESİ	x
VI. TABLO LİSTESİ	xi
VII. KISALTMA LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bipolar Bozukluk	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Tarihsel Gelişim	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji	7
2.1.4.1. Genetik Faktörler	7
2.1.4.2. Çevresel Faktörler	8
2.1.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları	9
2.1.4.4. Nöroendokrin Faktörler	9
2.1.4.5. Biyokimyasal Faktörler	10
2.1.4.6 İnflamatuvar Süreçler	11
2.1.5. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri	11
2.1.5.1. Sınıflandırma	11
2.1.5.2. DSM-5 Tanı Kriterleri	12
2.1.5.3. Hipomani Dönemi	13
2.1.5.4. Depresyon Dönemi	13
2.1.5.5. Bipolar 1 Bozukluğu	14

2.1.5.6. Bipolar 2 Bozukluğu.....	14
2.1.6. Klinik Seyir	14
2.1.7. Tedavi	15
2.2 Bilişsel İşlevler.....	16
2.3. Bipolar Bozukluk ve Bilişsel İşlevler.....	16
2.3.1. Ötirik Dönemindeki Bipolar Bozukluk Hastalarında Bilişsel İşlevler	16
2.3.2. Mani Dönemindeki Bipolar Bozukluk Hastalarında Bilişsel İşlevler	17
2.3.3 Depresif Dönemindeki Bipolar Bozukluk Hastalarında Bilişsel İşlevler.....	17
2.3.4. Geçirilmiş atak sayısının bilişsel işlevlere etkisi.....	17
2.3.5. Hastalıkla Geçen Sürenin bilişsel işlevlere etkisi.....	18
2.3.6 Bipolar bozukluk tip I ve II'nin bilişsel belirtilere etkisi	18
2.4. Sosyal Biliş.....	18
2.4.1. Zihin Kuramı	19
2.4.2. Zihin Kuramı Teorileri	19
2.4.3. Zihin Kuramı Gelişimi ve Bileşenleri	20
2.4.4. Birinci derece zihin kuramı işlevi	20
2.4.5. İkinci derece zihin kuramı işlevi	20
2.4.6. Metafor ve ironi kavrama	20
2.4.7. Pot kırmayı fark etme (faux pas)	21
2.4.8. İki Uçlu Bozuklukta Zihin Kuramı	21
2.5. Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS)	23
2.5.1. TMS'nin Uygulaması	23
2.5.2. TMS'nin Nörobiyolojisi ve Etki Mekanizması	25
2.5.3. TMS'nin Klinikte Kullanımı	27
2.5.4. TMS'de Uyarım Hedefinin Lokalizasyonu	28
2.5.5. TMS'nin Güvenliği	28
2.5.6. TMS ve Bipolar Bozukluk	29
2.5.7. TMS ve Bilişsel İşlevler	30

2.6 Bipolar Bozukluk ve Nörotrofik Faktörler	31
2.6.1 GDNF (Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor- Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör)	31
2.6.1.1 GDNF Yapısı ve İşlevi	31
2.6.1.2. GDNF ve Bipolar Bozukluk	32
2.6.1.3. GDNF ve Bilişsel İşlevler	32
2.6.2 NGF (Nerve Growth Factor-Sinir Büyüme Faktörü)	33
2.6.2.1. NGF Yapısı ve İşlevi	33
2.6.2.2. NGF ve Bilişsel İşlevler	33
2.6.2.3. NGF ve Bipolar Bozukluk	34
2.7 Bipolar Bozukluk ve Sitokinler	34
2.7.1. IL-1 β ve Bipolar Bozukluk	36
2.7.2. IL-1 β Yapısı ve İşlevi	36
2.7.3. IL-1 β ve Bilişsel İşlevler	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi	38
3.2. Araştırmanın Evreni ve Süresi	38
3.3 Aaştırmaya Alınma Kriterleri	38
3.4 Araştırmadan Dışlama Kriterleri	39
3.5 Araştırmanın Yürütülmesi ve Yöntem	40
3.5.1 Gerçek rTMS Protokolünün Uygulanması	41
3.5.2 Sham (Plasebo) TMS Protokolünün Uygulanması	42
3.6. Gereçler	43
3.6.1. Sosyodemografik Veri Formu	43
3.6.2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme	43
3.6.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	43
3.6.4. Young Mani Değerlendirme Ölçeği	43
3.6.5. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi	44

3.6.6. Stroop Testi	44
3.6.7. İz Sürme Testi	46
3.6.8. Gözlerden Zihin Okuma Testi	48
3.6.9. Laboratuvar Ölçümleri	48
3.6.9.1. GDNF Ölçümü	48
3.6.9.2. NGF Ölçümü	48
3.6.9.3. IL-1 β Ölçümü	49
3.7. İstatiksel Yöntem:	49
4. BULGULAR	50
4.1. Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler	50
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	51
4.3. Tedavi Sonrası Klinik Ölçeklerin, Bilişsel Testlerin Ve Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	54
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ	79
7. KAYNAKLAR.....	80

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Örnek bir rTMS uygulaması	25
Şekil 2.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Şeması	26
Şekil 2.3. Bipolar bozukluk etyolojisi.....	35
Şekil 3.1. Çalışmamızda kullandığımız TMS cihazı.....	41
Şekil 3.2. Çalışmamızda uyguladığımız rTMS protokolünün ekran görüntüsü	42
Şekil 3.3. Stroop testi kart 1	45
Şekil 3.4. Stroop testi kart 2	45
Şekil 3.5. İz Sürme Testi A alıştırma	46
Şekil 3.6. İz Sürme Testi A	46
Şekil 3.7. İz Sürme Testi B alıştırma	47
Şekil 3.8. İz Sürme Testi B bölümü	47
Şekil 4.1. NGF (pg/ml) değerlerinin tedavi, sham, kontrol grubunda karşılaştırılması	60
Şekil 4.2. GDNF (ng/ml) değerlerinin tedavi, sham, kontrol grubunda karşılaştırılması	61
Şekil 4.3. IL-1 β (pg/ml) değerlerinin tedavi, sham, kontrol grubunda karşılaştırılması	62

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. DSM-5'te tanımlanan bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar.....	12
Tablo 3.1. Stroop testi görevleri.....	45
Tablo 4.1. Sosyodemografik veriler birinci kısım	50
Tablo 4.2. Sosyodemografik veriler ikinci kısım.....	51
Tablo 4.3. Tedavi ve Sham hasta grubunun klinik özelliklerinin birbiriyle karşılaştırılması	52
Tablo 4.4. Tedavi ve Sham hasta grubunun klinik özelliklerinin birbiriyle karşılaştırılması	53
Tablo 4.5. HAM-D değerlerinin ön test - son test karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.6. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)'nin ön test-son test karşılaştırılması	54
Tablo 4.7. İz Sürme A Testi sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması	55
Tablo 4.8. İz Sürme B Testi sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve	56
Tablo 4.9. Stroop A Testi süre sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve	56
Tablo 4.10. Tablo . Stroop B Testi süre sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması	57
Tablo 4.11. Stroop C Testi süre sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.12. Stroop D Testi süre sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.13. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması	59
Tablo 4.14. NGF (pg/ml) değerleri sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması.....	60

Tablo 4.15. GDNF (ng/ml) değerleri sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması	61
Tablo 4.16. IL-1 β (pg/ml) değerleri sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.17. Aktif tedavi grubunun TMS ncesi ve sonrası değişikliklerin birbirleriyle karşılaştırılması-1	64
Tablo 4.18. Aktif tedavi grubunun TMS ncesi ve sonrası değişikliklerin birbirleriyle karşılaştırılması-2.....	65



VII. KISALTMA LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AH	: Alzheimer Hastalığı
BB	: Bipolar Bozukluk
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition- Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GDNF	: Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
GZOT	: Gözlerden Zihin Okuma Testi
GSK	: Glikojen Sentez Kinaz
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipofiz-Adrenal bez Aksı
Hz	: Hertz
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IL	: İnterlökin
İSTA	: İz Sürme Testi A
İSTB	: İz Sürme Testi B
MCCB	: MATRICS Consensus Cognitive Battery
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
ng/ml	: nanogram/mililitre
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi

pg/ml	: pikogram/mililitre
PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
rTMS	: Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
Sn	: Saniye
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım Önleyicisi
tDCS	: Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı
TCA	: Trisiklik Antidepresan
TGF	: Transforming Growth Factor
TMS	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VPA	: Valproik Asit
ZK	: Zihin Kuramı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk; sürekli tedavi gerektiren, tekrarlayan ataklarla seyreden, toplumsal ve mesleki yaşamı etkileyen, hastaların toplumsal rollerini zorlaştıran, kronik bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Duygudurumda, enerji miktarında, uykuda, bilişsel işlevlerde ve davranışlarda bozukluklar yaratarak hastanın işlevselliğini ve sosyal ilişkilerini olumsuz etkiler (1). BB tedavisinin temelinde farmakoterapi ve psikososyal yaklaşımlar oluşturur (2).

Hastalığın depresif, manik, hipomanik atak dönemleri ve belirtilerin remisyonda olduğu dönemleri bulunmaktadır. Bipolar bozukluğun bir spektrum bozukluğu olarak kabul edilmesine rağmen, literatürde en sık bahsedilen alt tipler Tip 1 ve Tip 2'dir. Yaşam boyu görülme sıklığı Tip 1 için %0,6 ve Tip 2 için %0,4 olarak rapor edilmiştir. Bu hastalık, genellikle üretken dönemlerindeki genç yetişkinleri etkiler. Başlangıç yaşı geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemleridir ve genellikle 15-34 yaşları arasında görülür (3).

Bipolar bozukluk (BB), yüksek morbiditeye ve özellikle depresif dönemlerinde görülen intihar riski nedeniyle yüksek mortaliteye yol açan önemli bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Atakların sayısı, atakların süresi, hastalığın şiddeti, ek tanılarının sıklığı (örneğin anksiyete bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk) ve psikososyal işlevsellikteki azalma, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli faktörlerdir (4, 5). BB, yeti kaybına neden olan en yaygın on hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir (6).

Yeti yitiminin önemli sebepleri arasında atak dönemleri ve hastane yatışları bulunsa da, buna ek olarak nörobilişsel ve sosyal bilişsel bozulmanın da yetiyitimine olumsuz etkileri vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bipolar bozuklukta gözlemlenen bilişsel sorunlara ve bunun sonucunda ortaya çıkan sosyal işlevsellikteki azalmaya dikkat çekmektedir (7,8). Ayrıca, bilişsel bozukluğun sadece atak dönemleriyle sınırlı olmadığı, hastalığın remisyon döneminde de devam ettiği vurgulanmıştır (9,10).

Sosyal biliş, bireyin diğer insanlarla ilişki kurma ve sosyal ortamda uygun davranışlar sergileme yeteneği olarak tanımlanabilir. Bu konuyla ilgili önemli bir alt başlık, Zihin Kuramı (ZK) kavramıdır. Zihin Kuramı, kişinin kendi düşüncelerinin

yanı sıra başkalarının da zihinsel durumlarının olabileceğini anlama ve bu zihinsel durumları başkalarına başarılı bir şekilde atfetme yeteneği olarak ifade edilir. İlk olarak otizm ve psikotik bozukluk vakalarında Zihin Kuramı bozukluğunun önemini vurgulayan çalışmalar yapılmış, daha sonra Zihin Kuramı bozukluğunun bipolar bozuklukta da varlığına dair bulgular artmıştır (11).

TMS (Transkraniyal Manyetik Stimülasyon), invazif olmayan bir nöromodülasyon yöntemidir. Klinik deneyimlerle, bu tekniğin güvenli olduğu, iyi bir şekilde tolere edildiği ve yan etki profilinin düşük olduğu gösterilmiştir (12). TMS uygulamasının, beyin hücrelerini uyararak veya inhibe ederek etkilediği gerçeği, bu nörostimülasyon tekniğinin nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmasına olanak sağlamıştır (13). Repetitif TMS (rTMS), manyetik atımların belirli protokollerle ardışık olarak uygulanması temelinde bir TMS uygulama şeklidir. rTMS uygulamasının beyin hücrelerindeki etkisinin, sadece uygulama anında değil, aynı zamanda uygulama sonrasında da devam ettiğinin gösterilmesi, bu yöntemin özellikle depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmasını teşvik etmiştir (14).

rTMS'nin etki mekanizması ile ilgili varsayımlar, membran potansiyelinde değişiklik, kortikal uyarılabilirlikte artış ve buna bağlı olarak beyin akımında düzenlenme ve metabolizmasında değişiklik, beyinde uzun dönemde morfolojik değişiklikler, nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin salınımında değişiklikler, protein ekspresyonunda ve nörotrofik faktörlerin (BDNF, GDNF vb.) salınımında değişiklikler, nöroplastisite, nörojenesis, gen aktivasyonu/regülasyonu ve nöromodülasyon olarak sıralanabilir. En yaygın kabul gören mekanizmalardan biri de, TMS'nin beyinde nöroplastisiteyi arttırdığına dair bulgulardır. BDNF düzeylerinde yaptığı değişiklikler ile nöroplastisiteyi ve nöron canlılığını desteklediği düşünülmektedir. Klinik uygulaması giderek artan TMS için kişiye özel kullanım için biyobelirteç çalışmaları artmaktadır. Bu anlamda nörotrofik faktörler üzerinde artan klinik çalışmalar yapılmaktadır.

Bipolar bozukluğun atak dönemlerinde bilişsel işlevlerde dikkat, işlem hızı, sözel bellek alanlarında bozulma olduğu bilinmektedir ve bu belirtiler ötimik dönemde de devam etmektedir bu anlamda yeni tedavi arayışlarına gidilmiş, non-

invasiv modülasyon yöntemlerinden, yan etki profili az olan güvenilir olarak TMS ön plana çıkmıştır.

Prefrontal korteksin TMS ile uyarılması, orta beyin yapılarındaki dopamin düzeyleri ve limbik yapılarındaki serotonin metabolizması üzerindeki etkileri araştırmış ve bu etkilerin bilişsel belirtileri düzeltebilecek potansiyel etkileri olduğu gösterilmiştir.

Nörotrofik faktörler, hem merkezi hem de periferik sinir sistemindeki nöronların yaşamını sürdürmesi, onarılması ve gerektiğinde budanması gibi işlevlere sahiptir. Özellikle bipolar bozukluk gibi psikiyatri hastalıklarının etiyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinmek amacıyla nörotrofik faktörlerle ilgili yapılan araştırmalar son zamanlarda artmıştır (15). Sinir büyüme faktörü (NGF), özellikle merkezi sinir sistemindeki nöronların hayatta kalma yeteneğine katkıda bulunan bir nörotrofik faktördür. Ayrıca, Glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF), özellikle dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu etkiye sahip bir nörotrofik faktördür (16).

Birçok kanıt, depresyonun patofizyolojisinde mikrogliaların hayvan modellerinde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. IL-1 β enjeksiyonu, hayvan modellerinde hipokampusu bağımlı öğrenme ve belleği bozan sonuçlara yol açar. Ayrıca IL-1 β , stresin antinörojenik ve anhedonik etkilerinin temel bir aracısı olarak rapor edilmiştir.

Bu çalışmada bipolar depresyon hastalarında rTMS uygulamasının hastaların serum NGF, GDNF, IL-1 β düzeylerine ve bilişsel işlevlerine etkisinin, bu parametrelerin birbirleriyle ve hastalıkla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya 59 bipolar depresyon hastası ve 30 sağlıklı bireyden kontrol grubu dahil edilmiştir ve 59 depresyon hastası 30 kişi aktif 29 kişi sham tedavisi olarak TMS tedavisine alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanımı

Bipolar bozukluk, genellikle nispeten normal ruh hali ve işlevsellik dönemleriyle ayrılan hipomani ve/veya mani ve depresyon dönemleri ile karakterize edilen ciddi bir duygudurum bozukluğudur (17).

2.1.2. Tarihsel Gelişim

Duygudurum ve duygudurum değişikliklerinin dışarıdan fark ediliyor olması tarihin eski dönemlerinden beri ilgi çeken konulardandır (18). Günümüzde de kullanılan melankoli kelimesinin kökeni “melas” yani “siyah” ve “kole” yani “safra” kelimelerinden gelmektedir ve Hipokrat zamanında (M.Ö 5. yüzyıl) enerjisizlik, umutsuzluk, hüznün, sinirlilik gibi olumsuz duyguların bir arada görüldüğü klinik durumu ifade etmek için kullanılmıştır. Bu sayede ilk kez, akıl hastalığı ile beyin biyokimyası arasında bir ilişki kurulmuştur. Aynı dönemlerde, sarı safra miktarının vücutta artmasıyla meydana gelen coşkulu durumu ifade etmek için "mani" kelimesi kullanılmıştır. Mani teriminin sınırları kelime olarak Melankoli'nin kelime anlamı kadar net olmasa da; eski Yunanca'daki "Ania" veya "Manos" kelimelerinden türemiş olabileceği düşünülmektedir. Mania kelimesine Hipokrat çağından önceki mitolojik yazınlarda rastlanmıştır, ancak Hipokrat dönemindeki kullanımıyla aralarında anlamsal bir tutarlılık bulunmamıştır. Kapadokyalı Areatus, Bipolar Bozukluk'un klinik seyrine ilişkin olarak günümüze en yakın şekilde tanımlayan ilk kişi olarak bilinir. Areatus, M.S. 2. yüzyılın ortalarında aynı kişide farklı zamanlarda mani ve melankoli durumları görülebileceğini fark etmiştir (19). Areatus'un görüşleri 18.yy'a kadar bilimsel alana hakim olmuştur (20). Soranus, M.S. birinci yüzyılda, taşkın duygudurumla ilişkili tabloların melankoliyle ilişkisine dikkat çekmiştir. Orta Çağ boyunca ruhsal çöküntüyü en iyi betimleyen kişilerden biri İbni Sina olmuş ve ilginç vakalar örneklemiştir (21). Bipolar Bozukluk kavramının, klinik tarihçiler tarafından 19. yüzyılda ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Dönemsel hastalık kavramı, ilk defa W. Griesinger tarafından gündeme getirilmiştir (22). Esquirol tarafından tanımlanan afektif monomaniler içinde yer alan "lypmania", günümüzdeki depresyon

hastalığının klinik belirtileriyle büyük benzerlikler gösterir (23). Modern iki uçlu bozukluk kavramının doğuşunu sağlayan ve onun asıl babası olarak kabul edilen kişi Falret'tir. 1851 yılında Falret, "folie circulaire (döngüsel delilik)" adını verdiği bir hastalıktan bahsederek, manik, depresif ve süresi belirsiz normal ara dönemlerin karakteristik seyir gösterdiği bir hastalığı tanımlayarak, iki uçlu bozukluğu ayrı bir hastalık olarak ortaya koyan ilk kişiydi (24). Daha sonra Baillarger, Falret'in kavramına benzer ama interval varlığını önemsiz gören 'folie a double forme (çift biçimli delilik)'u tanımladı (25). 1882 yılında Kahlbaum, "siklotimi" terimini tanımlamış ve 1895'te Kraepelin, bu kavramdan yola çıkarak günümüzde bipolar spektrum bozuklukları olarak bilinen birçok farklı klinik görünümü olan hastalığı "manik depresif psikoz" olarak tanımlayan ilk kişi olmuştur. Karma durumları ilk defa tanımlayan kişi yine Kraepelin'dir (26). 1930'larda, Bleuler bu klinik tabloları "affektif bozukluklar" olarak adlandırmıştır (26). Meyer'in depresyon ve mani tablolarının beynin psikolojik ve sosyal uyaranlara tepki olarak ortaya çıktığı görüşüne dayanarak, "Amerika Psikiyatri Birliği" (APA) tarafından 1952 yılında geliştirilen DSM-1 ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders")'de ilk kez "manik depresif reaksiyon" tanımlaması kullanılmıştır (27,28). Dunner 1976 yılında Dunner hastalığın Bipolar 1 ve Bipolar 2 olarak iki alt tipe ayrılmasını önermiştir (27). DSM-III'te major depresyon ve bipolar bozukluk, affektif bozukluklar içinde ayrı iki hastalık olarak tanımlanmıştır. DSM III-R'de ise affektif bozukluklar terimi, daha genel ve kapsayıcı bir durumu ifade etmek için duygudurum bozuklukları olarak yeniden adlandırılmıştır. DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer alan bipolar bozukluk, 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak ele alınmıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik araştırmalar, genel nüfusta bipolar tip I hastalığının yaşam boyu yaygınlığının yaklaşık olarak %1 olduğunu göstermektedir. 11 ülkede yapılan geniş kapsamlı bir kesitsel araştırma, bipolar spektrum bozukluklarının genel yaşam boyu yaygınlığının %2.4 olduğunu ortaya koymuş ve bu içinde bipolar tip I için % 0.6 ve bipolar tip 2 için ise % 0.4 yaygınlık tespit etmiştir (29). Nüfus araştırmalarındaki eşik altı bipolarite kavramının uygulanması, yetişkinlerin %4 ila %6'sının aslında bu koşulları gösterebileceğini ortaya koymaktadır (30,31). 1999-

2012 dönemi içerisinde yapılan 18 farklı toplum tabanlı çalışma, yaşam boyu yaygınlığı %0.1 ile %7.5 arasında değişen geniş bir aralıkta oranlarla rapor etmiştir. En düşük oran Japonya'dan gelmiş olup, araştırmacılar bu durumu, katılım oranının düşüklüğüne (yanıt verme oranı) ve Japonya'da kullanılan yapılandırılmış ölçeğin geçerlilik çalışmasının olmamasına bağlamaktadır. En yüksek oranın ise Brezilya'dan bildirildiği gözlemlenmiştir. Bu yüksek oranın sebebi olarak, araştırmaya katılan genç nüfusun yoğunluğu ve ek psikiyatrik tanılarının yaygınlığının yüksek olması gösterilmiştir (32). 2014 yılında İngiltere'de gerçekleştirilen Erişkin Psikiyatrik Morbidite Çalışması'nda, alt tiplere ayrılmaksızın, BB yaşam boyu yaygınlığının %2 olduğu tespit edilmiştir (33). Afrika ülkelerinde yapılan bir sistemik derlemede, BB yaşam boyu yaygınlığının %0.01 ile %1.83 arasında değiştiği belirtilmiştir (34). Ülkeler arasındaki epidemiyolojik bulguların farklılığının, araştırma yöntemlerinin yanı sıra belirtilerin nasıl deneyimlendiği arasındaki kültürel farklılıklar, damgalama, sağlık sistemine erişim gibi birçok değişkene bağlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hastalığın etnik gruplara veya coğrafi etmenlere bağlı olarak farklılık gösterip göstermediği net bir şekilde belirlenmesi zor görünmektedir (35).

Bipolar bozukluk başlangıç yaş ortalaması erken yirmili yaşlarda gibi görünmektedir (30), ancak bulgular 20-30 yaş arasında değişmektedir. Bir grup araştırmacı, bipolar bozukluğunun insidansı için iki farklı zirve noktası olan bimodal bir dağılım önermiştir. Bu öneri, büyük bir nüfus tabanlı kohort çalışması tarafından desteklenmiş ve hastalığın genellikle 15-24 yaş ve 45-54 yaş aralıklarında başladığı gözlemlenmiştir (36). Bipolar bozukluğunun başlangıç yaşını doğru bir şekilde belirlemek oldukça zor olabilir. Bunun nedeni, semptomların bazen kişilerin sağlık hizmetlerine erişemedikleri dönemlerde fark edilememesi veya henüz belirgin olmamasıdır. Bu nedenle, birçok çalışmada başlangıç ölçütü olarak kullanılan sağlık hizmetlerine erişim ölçütü, bipolar bozukluğunun başlangıç yaşını doğru bir şekilde belirlemek için yeterli olmayabilir (37). Bipolar bozukluğun oranlarına sosyodemografik değişkenlerin etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır ve genellikle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bazı kanıtlar, düşük gelirli, işsiz ve evli olmayan gruplarda bipolar bozukluğun daha yüksek oranlarında görülebileceğini gösterse de, ciddi zihinsel hastalıkların neden olduğu sosyal bozuklukların bu ilişkileri açıklayabileceği de düşünülebilir (38). Bu hastalığın cinsiyetler arasındaki

oran dağılımında anlamlı bir farklılık olmasa da, başlangıç yaşı, şekli ve gidişatı bakımından cinsiyetler arasında farklılıklar gözlemlenmektedir. Antidepresan kullanımına bağlı olarak tetiklenen manik kayma, karma dönemler, psikotik özellikler, hızlı döngülülük, ek tıbbi hastalıklar ve madde kullanımı gibi durumların kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (39). Hastalığın mevsimsel özellikleri değerlendirildiğinde, depresif dönemlerin genellikle kış aylarında, manik dönemlerin ise yaz ve ilkbahar aylarında sıkça görüldüğü belirtilmektedir.

2.1.4. Etiyoloji

Bipolar bozukluğun nedenlerini anlamak için yapılan araştırmaların sayısı artmaktadır, ancak henüz kesin bir hastalık nedeni bulunmamıştır. Bununla birlikte, bipolar bozukluğun ortaya çıkmasında hem psikososyal hem de biyolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Kalıtılabilirlik açısından psikiyatrik bozukluklar arasında en yüksek olan hastalık bipolar bozukluktur. Bipolar bozukluğun genetik etiyolojisi ile ilgili ilk araştırmalar, ikiz, aile ve evlat edinme çalışmalarına dayanmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece yakınlarında yaşam boyu bipolar bozukluğa yakalanma riski %4-15 arasında değişmektedir ve genel popülasyona göre hastalık riskinin 8-18 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Eğer her iki ebeveynde de bipolar bozukluk bulunuyorsa, bu durumda hastalanma riski %50-75 arasında olabilmektedir (40). Bipolar bozukluk 1 ile ilgili ikiz çalışmalarında, gen konkordans oranının monozigot kardeşlerde yaklaşık %40 olduğu, bu oranın çift yumurta ikizlerinde ise %5 civarında olduğu rapor edilmiştir. Unipolar depresyon da dahil edildiğinde, dizigot ikizlerde konkordans oranı %19 ile %23 arasında iken, monozigot ikizlerde bu oran %67 ile %90'a kadar yükselmektedir (41).

Evlat edinme çalışmalarının sonuçları, çevresel etmenlerden ziyade genetik faktörlerin etiyolojide daha büyük bir rol oynadığı yönündedir. Son yıllarda bipolar bozuklukta genom haritalandırması ve genotipleme çalışmalarına olan ilgi artmaktadır. Bu alanda ilk olarak, hastalık ile ilişkili spesifik lokuslar arasındaki farkların tespit edilmesini amaçlayan bağlantı çalışmalarının yapıldığını

görmekteyiz. Erken dönem genetik bağlantı çalışmalarında X kromozomu ve kromozom 11 üzerindeki yerleşimlerle bir bağlantı olduğu gösterilmiş; ancak aileler genişletilerek tekrar çalışıldığında bu bağlantıların kaybolduğu görülmüştür (42). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, BB ile ilgili özgül genlerin varyantlarını tanımlamada en başarılı yöntem olarak kabul edilmektedir (43). İlk çalışmalar umut verici olmamış olsa da, sonraki çalışmaların ortak sonucu, kalsiyum kanalı reseptörünün alt ünitesinin hedef olarak belirlenmesi olmuştur. L-tipi kalsiyum kanalının alfa alt ünitesini kodlayan CACNA1C bölgesi, Ankyrin 3 proteinin kodlayan ANK3 bölgesi BB ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sirkadyen ritm ile ilişkili gen bölgesi CLOCK geni, Beyin Turevli Norotrofik Faktor Geni (BDNF), D-Aminoasit Oksidaz Aktivator Geni (DAOA), Neurocan Kodlayan Gen (NCAN) ve Tenorin Transmembran Protein 4'ü Kodlayan Gen (TENM4/ODZ4) bölgelerindeki varyantlar BB ile ilişkili bulunmuştur (44-46).

Sonuçlar, BB'nin tek gen bölgesi ile ilişkili olmayan, Mendelyen kalıtıma uymayan, poligenetik ve multifaktöriyel bir genetik aktarımı olduğunu göstermektedir.

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Tekrar eden çalışmalarda, bipolar bozukluğun genetik yükünün gösterildiği ancak tek yumurta ikizlerinin incelendiği çalışmalarda eş hastalanma oranının tam olmaması ve manik atakların genetik yükü olan bireylerde bazen travma sonrası bazen de kendiliğinden oluşması, etyolojide psikososyal etkenlerin önemini göstermektedir. Bu alandaki araştırmalarda, maternal sigara kullanımı, doğum komplikasyonları, enfeksiyonlar, çocukluk çağı travmaları, sosyal destek gibi faktörler detaylı olarak incelenmiştir (47). Yapılan araştırmalar, çocukluk çağı travmalarının bipolar bozukluğun başlangıcı ve klinik seyriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar, bipolar bozukluğu olan bireylerin %16 ila %39'u arasında travma sonrası stres bozukluğu yaygınlığı olduğunu göstermektedir. 2016 yılında yayınlanan bir derleme çalışmasında, bipolar bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollere göre daha fazla travma geçmişine sahip olduğu ve çocukluk çağı travmalarının hastalığın daha erken dönemde ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

BB'nin erken dönemlerinde, çevresel etkenlerin duygudurum üzerinde daha etkili olduğu, hastalığın ilerledikçe duygudurum dönemlerinin daha bağımsız hale geldiği tetikleme hipotezi (kindling) araştırılmıştır. Bu konuda elde edilen sonuçlar birbirine çelişkili olsa da genel olarak kabul görmektedir. Maternal influenza enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır. Bir çalışmada, gebeliği sırasında influenza enfeksiyonu geçiren annelerin çocuklarında bipolar bozukluk riskinin 4 katına kadar arttığı saptanmıştır; (49) ancak diğer çalışmalarda, maternal viral enfeksiyonlar ile bipolar bozukluk gelişimi arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (50). Maternal sigara kullanımı ve bipolar bozukluk riski arasındaki veriler çelişkilidir, ancak bu konuda yapılan iki çalışmada maternal sigara kullanımının bipolar bozukluk için artmış bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (51,52).

2.1.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları

Son dönemlerde beyin görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler doğrultusunda, manik ve depresif atak dönemlerinde beyinde olası değişiklikleri araştıran çalışmalar artmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve son zamanlarda daha sık kullanılan manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve fonksiyonel MRI (fMRI), bipolar bozuklukta nöroanatomi çalışmalarında sıkça kullanılan görüntüleme teknikleridir (53). Kortiko-striatal-limbik devrelerde meydana gelen anormalliklerin bipolar bozuklukta duygu düzenlemesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (54). MRG'de en sık karşılaşılan bulgu, periventriküler beyaz cevher ve subkortikal gri cevherde hiperintens lezyonlar ile lateral ventriküllerde genişlemedir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise en belirgin bulgular hipokampus, orbital ve ventral prefrontal kortekste hacim kaybı ile ilişkili artmış aktivite ve dorsal prefrontal bölgede metabolizmanın azalmasıdır (55).

2.1.4.4. Nöroendokrin Faktörler

Bipolar bozukluğun etiyolojisinde, organizmanın stres yanıtını düzenleyen hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) eksenini üzerinde önemli bir rol olduğu vurgulanmıştır.

Bir meta-analiz çalışmasında, bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sabah kortizol düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Hiperkortizolizmin nörotoksik etkilerinin depresif belirtiler ve bilişsel bozulma patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (56). Mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında, adrenokortikotropik hormonun (ACTH) kortikotropin salıcı hormona (CRH) verdiği yanıtın sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (21). Başka bir çalışmada, manik dönem BB hastalarında deksametazon/kortikotropin salgılatıcı hormon testi sonrasında kontrol grubuna göre daha yüksek kortizol düzeylerinin tespit edildiği ve bu durumun remisyon döneminde de devam ettiği gösterilmiştir (57). BB gelişiminde bir diğer hormon sistemindeki değişiklik Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksındadır. Hipertiroidizm veya tirotoksikoz, anksiyete, depresyon, duygulanımda dalgalanmalar ve uyku problemleri ile ilişkilendirilirken, hipotiroidi depresyon ve bilişsel bozukluklarla ilişkilidir. Hipertiroidizmin manik ataklara yol açabileceği bilinmektedir.

2.1.4.5. Biyokimyasal Faktörler

Monoaminerjik nörotransmitterler ve nöropeptitler, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinin temelinde yer almayan, birinci mesajcılar olarak da anılan bileşenlerdir. Bu bileşikler, iyon kanalları aracılığıyla ikincil mesajcılar olarak işlev gören ve temelde gen ifadesindeki bozuklukların dışarıdan gözlemlenen etkileridir (58).

Monoaminler arasında noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi bileşikler üzerine yoğun araştırmalar yapılmıştır. Majör Depresif Bozukluk (MDB) hastalarının idrarlarında, noradrenalin yıkım ürünü olan metoksi hidroksi fenil glikol (MHPG) düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (59). BB hastaları ile MDB hastaları karşılaştırıldığında, BB grubunun idrar MHPG düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (60). Manik dönemde olan hastalarda, plazma noradrenalin düzeylerinin normale göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. L-triptofan, serotonin prekürsörü olarak bilinir ve yüksek dozlarda kullanıldığında maniye benzer bir durum ortaya çıkabilir. Kokain, amfetamin gibi santral sinir sistemi stimülanları, dopaminin geri alınmasını önleyerek manik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında, metilfenidat ve amfetamin gibi ilaçlar, noradrenalin ve dopamin salınımını artırarak etkili olabilmektedir. Bu durum, dopaminerjik sistemin bozuk olduğunu düşündürmektedir.

Gama Aminobütirik Asit (GABA) ve glutamat, bipolar bozukluğun patofizyolojisiyle ilişkilendirilen diğer önemli nörotransmitterlerdir. Depresif dönemde düşen GABA düzeylerinin, lityum ve valproik asit (VPA) gibi ilaçların kullanımıyla arttığı tespit edilmiştir (61).

2.1.4.6 İnflamatuvar Süreçler

Duygudurum bozukluklarında, kortizol ile ilişkili olan sitokin dengesinin pro-inflamatuvar yöne doğru kayabileceği öne sürülmektedir. Duygudurum bozukluğu olmayan birçok kişide, enfeksiyonlara karşı hastalık davranışı olarak adlandırılan belirtiler görülebilir. Bu belirtiler arasında dikkat eksikliği, iştahsızlık, yorgunluk gibi durumlar bulunur. Hastalık davranışının temelinde, TNF-alfa, IL-1beta ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir (62). Oligodendrositler ve astrositler tarafından salgılanan Kalsiyum Bağlayıcı Protein B (S100B), ötimik dönemle karşılaştırıldığında manik ve depresif dönemde anlamlı bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Manik dönem hastalarında pro-inflamatuvar özellikteki sitokinlerden interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve interferon gama (IFN-gama) gibi sitokinlerin yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, IL-4 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. İnflamatuvar markerların Hastalık süreci hakkında bilgi sağladığı düşünülmektedir. İleri evredeki bipolar bozukluk (BB) hastalarında, hastalığın başlangıcındaki dönemle karşılaştırıldığında, IL-10 düzeylerinin daha yüksek, TNF-alfa düzeylerinin ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir (63).

BB'nin patofizyolojisinde inflamatuvar faktörlerin önemli bir rol oynadığı görüşünü destekleyen bir bulgu, bozulan inflamatuvar dengenin tedavi ile düzeltilebilmesidir. Bu durum, tedavi edici müdahalelerin inflamasyon sürecini etkileyerek hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

2.1.5. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri

2.1.5.1. Sınıflandırma

Bipolar bozukluk tanısı günümüzde DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) veya ICD (International Classification of Diseases) sistemine göre konulmaktadır. Bipolar bozukluk, "Uluslararası Hastalık Sınıflandırması Versiyon 11" (ICD-11) sistemine göre "Duygudurum Bozuklukları" başlığı altında

sınıflandırılmaktadır (64). DSM-5'te, "İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında aşağıdaki şekilde sınıflandırılan bir dizi bozukluk bulunmaktadır (21):

Tablo 2.1. DSM-5'te tanımlanan bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar

1. İki Uçlu (Bipolar) I Bozukluğu
• Mani Dönemi • Hipomani Dönemi • Major Depresyon Dönemi
2. İki Uçlu (Bipolar) II Bozukluğu
• Hipomani Dönemi • Major Depresyon Dönemi
3. Siklotimi Bozukluğu
4. Maddenin/İlacın Yol Açtığı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk
5. Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk
6. Tanımlanmış Diğer Bir İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk
7. Tanımlanmamış İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk

2.1.5.2. DSM-5 Tanı Kriterleri

Mani Dönemi

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

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli derecede değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
 5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
 6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevin sel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
- C.** Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.
- D.** Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
- Not:** Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.
- Not:** A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.”

2.1.5.3. Hipomani Dönemi

Hipomani döneminin tanı ölçütleri, mani döneminin tanı ölçütleriyle aynıdır, ancak klinik tablonun şiddeti ve süreyle ilgili farklılıklar bulunmaktadır. Hipomanide, manide olduğu gibi işlevsellikte belirgin bir düşüş olmaz, psikotik özellikler görülmez ve hastane yatışı gerektirecek kadar ciddi değildir. Belirtiler en az 4 gün boyunca devam eder.

2.1.5.4. Depresyon Dönemi

A. Aşağıdaki beş veya daha fazla belirtinin 14 gün veya daha uzun bir süre boyunca kişinin olağan işlevselliğinde bir değişime yol açacak şekilde bütün gün

süresince bulunması ve bu belirtilerden en az birinin çökkün duygudurum veya ilgi kaybı olması

- 1) Gün boyu süren çökkün duygudurum: Uzun süreli üzgün veya mutsuz bir duygudurum.
- 2) Etkinliklere yönelik ilgi kaybı veya bu etkinliklerden eskisi kadar keyif alamama: Daha önce ilgi duyulan aktivitelerden zevk alamamak.
- 3) Ciddi kilo kaybı veya kilo alımı (diyetle açıklanamaz) veya azalmış veya artmış iştah: Belirgin bir şekilde kilo kaybı veya aşırı kilo alma, iştahta belirgin bir değişiklik.
- 4) İnsomnia veya hypersomnia: Uykusuzluk (uyuyamama) veya aşırı uyuma.
- 5) Psikomotor ajitasyon veya retardasyon: Hareketlerin hızlanması veya yavaşlaması.
- 6) Konsantrasyonda azalma, kararsızlık: Zihinsel odaklanmada güçlük, karar verme zorluğu.
- 7) Tekrarlayıcı ölüm düşünceleri, belirgin intihar girişimi veya planı olmadan tekrarlayıcı intihar düşünceleri veya intihar girişimi: Kendine zarar verme düşünceleri veya intihar düşünceleri.

2.1.5.5. Bipolar 1 Bozukluğu

Bipolar 1 bozukluk tanısı koymak için, bireyin en az bir mani dönemi geçirmiş olması gerekmektedir.

2.1.5.6. Bipolar 2 Bozukluğu

Bipolar 2 bozukluk tanısı koymak için, bireyin en az bir hipomani dönemi ve bir majör depresyon dönemi geçirmiş olması gerekmektedir.

2.1.6. Klinik Seyir

BB, tüm hastalıklar arasında altıncı en yaygın engellilik nedenidir ve genel toplumla karşılaştırıldığında, ortalama yaşam süresinin 10-20 yıl daha az olmasıyla ilişkilidir (65). BB hastalarında psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık eş tanılarının sık görülmesi, hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü artırarak tedavinin zorluğunu artırırken, beklenen yaşam süresini de kısaltmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, ölümün ciddi bir nedeni olduğu gibi, BB hastalarında en sık görülen diğer tıbbi durumlardan biridir. BB hastalarında toplum özkıym oranlarına kıyasla 20-30 kat daha yüksek oranda özkıym görülmesi, bu hastalığın diğer bir ciddi ölüm nedenidir.

BB hastalarının yaklaşık yarısının özkıyım girişiminde bulunduğu ve bu hastaların %15-20'sinin bu nedenle hayatını kaybettiği bilinmektedir (66).

BB hastalarının yarısından fazlasının ilk dönemi depresyon olmakta ve hipomani ya da mani dönemi yaşayana kadar hastalara BB tanısı konulamamaktadır. Bu nedenle, hastaların yaklaşık üçte birinin ilk hastalık belirtilerinden yaklaşık 10 yıl sonra BB tanısı aldığı gösterilmiştir. BB hastalarının %10-20'si sadece manik dönemler yaşarken depresif dönem yaşamamaktadır. Hastaların %40'ı ise en az bir kez karma dönem yaşamaktadır. BB hastalarında yıllık ortalama dönem sayısı 0.4-0.6 olarak bilinmektedir. Herhangi bir dönemden sonra hastalığın yinelenme riski ise; ilk 1 yıl, 4 yıl ve 5 yıllık süreler için sırasıyla %50, %70 ve %90 olarak öngörülmektedir (67). BB hastalarında ortalama dönem süreleri; depresyon için 3-5 ay, mani dönemi için ise 2 ay olarak düşünülmektedir. BB-I hastalığındaki hastaların depresyon döneminde geçirdiği süre, mani dönemine kıyasla 3 kat daha uzun iken, BB-II hastalığındaki hastalarda bu oran daha da yüksektir. BB-II'de, kadınların sayıca daha fazla olduğu ve genel olarak kadın hastalarda daha yüksek bir çökkünlük oranı olduğu bilinmektedir. BB'de, hastalığın erken dönemlerinde başlaması, orta dönemlerde kalıcı belirtiler göstermesi, psikiyatrik veya diğer tıbbi tanıların varlığı, karma dönemler ve hızlı döngüler gibi faktörler kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir.

2.1.7. Tedavi

BB, ataklarla giden kronik bir ruhsal hastalık olması nedeniyle tedavisi atak ve sürdürüm dönemleri tedavileri olarak düzenlenir. Önerilen bir yaklaşım olarak, kendisine veya etrafına zarar verme riski taşıyan, tedaviye uyumu olmayan, özkıyım riski yüksek veya hastalığı şiddetli seyreden hastaların klinikte yatarak tedavi edilmesidir. Akut tedavide, dönem özelliklerine bağlı olarak tedavi tercihleri değişse de, duygudurum düzenleyiciler ve antipsikotikler öne çıkan ilaç grupları olup, temel olarak bu ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Gebelik döneminde ve ilaç tedavisine yanıt alınamayan durumlarda, elektrokonvülsif tedavi (EKT) uygulaması önerilmektedir. Aile odaklı psikoterapi(FFT), kişilerarası ilişkiler psikoterapisi (KIPT), bilişsel davranışçı psikoterapi (BDT) ve psikoeğitim gibi çeşitli psikoterapötik yaklaşımlar, ilaç tedavisiyle birlikte kullanılan birçok tedavi seçeneğidir. Hastalar tedavi altındayken bile yinelenmeler ve rezidü belirtileri ortaya

çıkabilmektedir. Sık görülen tedavi uyumsuzluğu ve rezidü belirtiler, yinelemeleri artırma eğilimindedir. Tedaviye uyum konusunda zorluk yaşayan hastalarda, uzun etkili enjektabl antipsikotikler daha uygun bir seçenek olabilir.

2.2 Bilişsel İşlevler

Bugün, bilişsel alanları, farklı beyin bölgeleri arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan göreceli olarak sınırlı sayıda bilişsel yetiler olarak tanımlıyoruz. Bu tanım, bağlantıcılık perspektifinden gelmektedir. Temel bilişsel alanlar, işlem hızı, bellek, yürütücü işlevler (çalışan bellek) ve sosyal biliş olarak sınıflandırılabilir.

2.3. Bipolar Bozukluk ve Bilişsel İşlevler

Bipolar bozukluğu olan bireylerin çoğundan fazlasında bilişsel işlevlerde sorunlar ortaya çıkar ve yaklaşık olarak üçte biri bu sorunları ciddi bir şekilde yaşar. Bipolar bozukluğunda, psikososyal işlevsellik ve hastalığın prognozu, bilişsel işlev bozukluğunun olumsuz etkileri altında bulunmaktadır.

Literatürdeki araştırmalar, bipolar hastalardaki bilişsel bozuklukların özellikle sözel bellek ve yürütücü işlevler gibi alanlarda daha fazla olduğunu göstermektedir.

2.3.1. Ötimik Dönemindeki Bipolar Bozukluk Hastalarında Bilişsel İşlevler

Bipolar bozukluk hastalarının ötimik dönemde bile olsalar, dikkat, yürütücü işlevler ve sözel bellekle ilgili alanlarda kalıcı bilişsel bozukluklara sahip oldukları konusunda literatürde birçok kanıt bulunmaktadır (68-70).

Bir 6 yıllık izlem çalışmasında, ötimik bipolar hastaların bilişsel işlevlerinin yürütücü işlev, işleme hızı, tepki süresi ve sözel bellek alanlarında bozulduğu ancak bu bozulmalarda zamanla anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (71). Martino ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir yıllık prospektif izlem çalışmasında, ötimik bipolar bozukluk hastalarının bilişsel işlevleri bir yıl sonra yeniden değerlendirildi. Dikkat, yürütücü işlev ve sözel bellek alanlarında bozulmalar devam etti, ancak bu bozulmaların zaman içinde kötüleşmediği bildirildi (72). Dört yıllık bir izlem çalışması sonucunda, ötimik bipolar bozukluk hastalarında özellikle yürütücü işlev ve sözel bellek alanlarında devam eden bozulmalar tespit edilmiştir, ancak bu bozulmaların zamanla kötüleşmediği ifade edilmiştir (73).

2.3.2. Mani Dönemindeki Bipolar Bozukluk Hastalarında Bilişsel İşlevler

Manik, depresif ve ötimik hastalarda yürütücü işlev bozukluğunun incelenmesi sonucunda, BB'de manik hastaların yürütücü işlevlerinde daha şiddetli bozukluklar yaşadığı tespit edilmiştir. Ancak, manik semptomların şiddetli olduğu dönemlerde hastalar çalışmalara dahil edilememektedir. Hastaların manik semptomlarının şiddetli olduğu dönemlerde çalışmalara dahil edilememesi, BB'de yürütücü işlev bozukluğunun manik hastalarda diğer hastalara göre daha şiddetli olduğu sonucunu etkileyebilir ve bilişsel performansın gerçekte olduğundan daha kötü görünmesine neden olabilir. Bu nedenle, manik atak dönemlerinde bilişsel bozulmanın, bildirilenden daha şiddetli olabileceği düşünülmektedir (68, 74).

2.3.3 Depresif Dönemdeki Bipolar Bozukluk Hastalarında Bilişsel İşlevler

Bipolar bozukluk depresif dönemdeki hastalarda, önemli bilişsel işlev bozuklukları olduğu bilinmektedir. Bir araştırmada, depresif atak geçiren bipolar bozukluk hastaları ötimik hastalarla karşılaştırılmış ve depresif hastalarda yürütücü işlev ve dikkat bozukluğu ötimik hastalardan farklı olarak belirlenmiştir (75). Bilişsel işlevler açısından, bazı çalışmalar depresif hastaların ötimik hastalarla benzer olduğunu bildirmektedir. Bazı çalışmalar ise depresyon ve mani atakları arasında herhangi bir fark bulamazken, diğer çalışmalarda bipolar depresyondaki bilişsel bozulmanın manik ataktan daha hafif olduğu bulunmuştur (76,77).

2.3.4. Geçirilmiş atak sayısının bilişsel işlevlere etkisi

Geçirilmiş manik atak sayısı ile sözel bellek, dikkatin sürdürülmesi, yürütücü işlevler ve psikomotor hız alanlarındaki bilişsel bozulmalar arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (78).

Bazı çalışmalar, ileri yaşta olan ve sık atak geçiren bipolar bozukluk hastalarında, genç ve hastalık seyri daha iyi olan hastalara göre daha şiddetli bilişsel bozulmalar olduğunu göstermektedir.

Kolur ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, en fazla 2 hastalık atağı geçiren ve 5 yıldan kısa süredir bipolar bozukluk tanısı olan bir grup, sağlıklı kontrol ile bilişsel belirtiler açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, bipolar hasta grubunda yürütücü işlevler ve dikkati sürdürmede kontrol grubuna göre belirgin bir bozulma olduğu tespit edilmiştir (79).

Geçirilmiş depresif atak sayısı ile bilişsel bozulma arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak, bu ilişkinin gücü, manik atakla olan ilişkiden daha zayıftır (74).

Bipolar bozuklukta geçirilmiş atak sayısı ile bilişsel beceriler arasında herhangi bir ilişki olmadığı yönünde veriler de literatürde yer almaktadır.

2.3.5. Hastalıkla Geçen Sürenin bilişsel işlevlere etkisi

Çok sayıda çalışmada, bipolar bozuklukta hastalık süresinin uzunluğunun bilişsel bozulmalarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalık süresi ile sözel bellek, yürütücü işlevler, psikomotor hız ve çalışan bellek alanlarındaki bozulma arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (68).

2.3.6 Bipolar bozukluk tip I ve II'nin bilişsel belirtilere etkisi

Bipolar bozukluğun tip I ve tip II hastalarının bilişsel işlevlerini karşılaştıran çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Torrent ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 33 ötimik bipolar bozukluğu olan tip II hastası, 38 ötimik bipolar bozukluğu olan tip I hastası ve 35 sağlıklı kontrol, nöropsikolojik performans açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, bipolar bozukluğu olan tip II hastalarında, tip I hastalarına göre daha hafif bilişsel bozulma tespit edilmiştir (80).

Bipolar bozukluğu olan tip II hastalarda, psikomotor hız ve dikkat yeteneklerinde tip I hastalara benzer şiddette bozulma saptanırken; Stroop ve sözel bellek testlerinde, tip II hastalarının performansı tip I hastalardan daha iyi, ancak kontrol grubundan daha kötü olarak bulunmuştur (80).

Summers ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada, ötimik ve depresif hastalardan oluşan bir grupta, bipolar bozukluğu olan tip II hastalarının bellek, zeka düzeyi ve yürütücü işlev alanlarında tip I hastalardan daha kötü performans gösterdiği tespit edilmiştir (81).

2.4. Sosyal Biliş

Sosyal biliş, insanların sosyal dünyayı anlama ve etkileşimde bulunma yeteneğini ifade eder. Sosyal biliş kavramı, diğerlerinin inançlarını, düşüncelerini, niyetlerini ve duygularını anlayarak onların davranışlarının anlamını çıkarabilme kabiliyetini içerir. Ayrıca, insanların farklı zihinlere sahip olduğunu fark ederek empati kurma ve başkalarıyla etkileşime geçme yeteneğini de kapsar. Sosyal bilişin nasıl işlediğini, nasıl geliştiğini ve sosyal etkileşimlerin arkasındaki zihinsel süreçleri

anlamaya yönelik farklı kuramlar ve yaklaşımlar vardır. Bunlardan birisi zihin kuramıdır.

2.4.1. Zihin Kuramı

Zihin kuramı (ZK) , sosyal biliş alanında öne çıkan bir teoridir. Bu teoriye göre, insanlar diğer insanların zihinsel durumlarını anlama yeteneğine sahiptir ve onların düşüncelerini, niyetlerini, inançlarını ve duygularını tahmin edebilirler. Zihin kuramı, insanların diğerlerinin bakış açılarını anlamalarına ve empati kurmalarına katkı sağlar, aynı zamanda sosyal etkileşimlerdeki karmaşıklığı açıklamada önemli bir rol oynar.

Zihin kuramı, ilk olarak David Premack ve Guy Woodruff adlı primatologlar tarafından 1978 yılında yayımlanan bir çalışmada ortaya atılmıştır. Premack ve Woodruff'un yaptığı çalışmada, şempanzelere yetişkin bireylerin karşılaştıkları zorluklarla ilgili video kayıtları gösterilmiş ve daha sonra bu durumların çözümleriyle ilgili resimler gösterilmiştir. Şempanzeler, izledikleri deneklerin karşılaştığı zorluklarla ilgili uygun çözümleri içeren resimleri seçmişlerdir. Bu deney, şempanzelerin diğerlerinin zihinsel durumlarını anlama ve uygun tepkileri seçmede yeteneklerine dair ilk kanıtlardan biri olarak kabul edilir (82). Zihin kuramı bozuklukları, ilk olarak 1985 yılında Baron-Cohen tarafından otizm ve diğer yaygın gelişimsel bozukluk tanıları çocuklarda tanımlanmıştır. Zihin kuramı bozuklukları, bir psikopatoloji olarak Baron-Cohen tarafından ilk olarak 1985 yılında otizm ve diğer yaygın gelişimsel bozukluk tanıları çocuklarda tanımlanmıştır . Sonraki çalışmalarda zihin kuramı (ZK), şizofreni, major depresyon, bipolar bozukluk, frontal lob lezyonları, antisosyal ve sınır kişilik bozuklukları ve demans gibi birçok klinik grup içerisinde incelenmiştir.

2.4.2. Zihin Kuramı Teorileri

Modüler Teori

Bu teori, insanda zihinselleşme yetisine özgü ayrı bir ZK modülü olduğunu ve beyinde ZK'ya özgü nöral mekanizmaların bulunduğunu öne sürer. Ayrıca, ZK'nın gelişimi ile bu bölgenin gelişiminin ilişkili olduğunu ifade eder (83).

Taklit (Simülasyon) Teorisi

Bu teoriye göre, bir kişinin başkasının zihninde olanları anlaması, o durumu kendi içinde düşünebilmesi, kendi zihinsel süreçleriyle incelemesi ve kendi zihinsel

içeriklerini kullanarak anlayış geliştirmesiyle mümkündür. Ayna nöron kavramı, bu teoriyi doğrulamaktadır (84).

Teori-Teorisi (Metareprezantasyonel)

Bu teori, başlangıçta Perner tarafından ortaya atılmış olup, ZK'nın gelişiminde bireysel deneyimin önemli bir rol oynadığını varsayar. İki yaşından sonra, kişinin kendi düşüncelerinden yola çıkarak başkalarına ilişkin ikincil temsiller oluşturmaya başladığını öne sürer (83-85).

2.4.3. Zihin Kuramı Gelişimi ve Bileşenleri

Zihin kuramının gelişimi için gereken ön koşullar, çocuğun yaklaşık 18 aylıkken ortak dikkat ve işaretleme yeteneklerini geliştirmesini içerir. Ortak dikkatte, çocuk kendisi ve diğer kişinin aynı nesneye veya olaya odaklandığını anlayabilir. Bu beceri sayesinde çocuk, diğer insanların zihinsel durumları hakkında bir farkındalık geliştirmeye başlar ve onların düşüncelerini anlamada temel bir adım atar. Zihin kuramının gelişiminin sonraki aşamasında, çocuk 18-24 aylıkken gerçekliği hayal edilenlerden ayırabilir ve sembolik oyunlar oynayabilir. Bu dönemde çocuk, gerçek dünya ile hayal gücünü ayırt edebilir ve sembolik temsiller kullanarak rol yapma ve hayalî durumları canlandırma yeteneği gelişir.

2.4.4. Birinci derece zihin kuramı işlevi

Başkalarının yanlış düşüncelerini fark etme becerisini ifade eder ve çocuklukta ilk gelişen ZK bileşenidir. Çocuklar, 3-4 yaşlarından itibaren, insanların farklı düşüncelere ve inançlara sahip olabileceğini anlayarak, kendi zihinsel durumları ile başkalarının zihinsel durumlarının farklı olabileceğini kavramaya başlarlar (83,86).

2.4.5. İkinci derece zihin kuramı işlevi

"Meta-düşünce" (düşünce hakkındaki düşünce) olarak adlandırılan ve başkalarının zihinsel temsilleri hakkında fikir yürütebilme yeteneğini ifade eden kavram, 6-7 yaşlarında gelişir. Bu, bir kişinin kendi düşünceleri hakkında düşünme yeteneğini ifade eder (87).

2.4.6. Metafor ve ironi kavrama

Konuşmanın kelime anlamlarının ötesindeki altta yatan mesajları anlama becerisini ifade eder. Metaforları anlamak için birinci derece zihin kuramı, ironileri anlamak için ise ikinci derece zihin kuramı gereklidir (88). İma anlama yeteneği ise,

bir konuşmada dolaylı olarak ifade edilen gerçek niyeti fark etme ve karşıdaki kişinin gerçekte ne söylemek istediğini ima yoluyla anlayabilme becerisidir.

2.4.7. Pot kırmayı fark etme (faux pas)

"Faux pas" olarak adlandırılan pot kırmayı fark etme yeteneği, bir kişinin söylememesi gereken bir şeyi, bilmeksizin söylediğini anlama yeteneğini ifade eder. Bu yetenek, pot kıran kişinin bakış açısı ile birlikte, bu durumun diğer kişinin zihinsel durumunu içeren iki farklı zihinsel durum temsiline ihtiyaç duyduğu için daha gelişmiş bir zihin kuramı kapasitesi gerektirir. Pot kırma sonucunda diğer kişinin ne hissedeceğini anlayabilmek için bu beceri empatiyi de içerir. Bu yeteneğin 9-11 yaşlarında geliştiği öne sürülmektedir (89, 90).

Zihin kuramı, sosyal-bilişsel ve sosyal-algısal olmak üzere adlandırılan iki bileşenden oluşur ve bu iki bileşen farklı testlerle ölçülebilir. Sosyal-bilişsel zihin kuramı, başkalarının davranışlarına bakarak altta yatan zihinsel durumların yorumlanmasını ifade eder ve yanlış inanç testleri kullanılarak değerlendirilir. Sosyal-algısal zihin kuramı, dil ve bilişsel yetenekler yerine duygusal sistemle ilişkilidir ve başkalarının zihinsel durumunu algılama yeteneğine dayanır. Sosyal-algısal zihin kuramı, özellikle orbitofrontal korteks ve temporal korteks ile diğer insanların zihinsel durumları hakkında akıl yürütme yeteneği, medial frontal korteks ile ilişkilidir. Bu bileşen, doğrudan gözlenebilen bilgiye dayanarak tanımlanır ve test etmek için en sık Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi) kullanılır.

2.4.8. İki Uçlu Bozuklukta Zihin Kuramı

Kraepelin, şizofreniyi ilerleyici bir bozukluk olarak tanımlamıştır. Bu bozukluk, işlevsellik kaybının sürekli olduğu ve yıkımla seyretmektedir. Diğer yandan, manik depresif hastalık sadece hastalık dönemlerinde işlevsellik kaybına yol açan döngüsel bir hastalık olarak kabul edilir. Kraepelin'in çalışmalarıyla birlikte şizofreni ve iki uçlu bozukluk arasında net bir ayrım yapılmış olsa da, son zamanlarda birçok ortak özelliklerinin olduğu görülmektedir. Belirtileri, genetik arka planı, işlevsel uyumu ve ailesel kümelenmeleri göz önüne alındığında, bu iki hastalığın aynı spektrumda yer aldığı görüşü giderek kabul görmektedir. İki uçlu bozukluk hastaları, şizofreni ile benzerlik gösterdikleri için, ZK yetisini araştıran çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Zihin kuramı bozukluğu, yaygın gelişimsel

bozukluk ve şizofreni hastalarında uzun yıllardır araştırılmaktadır ve artık iyi bilinen bir bulgudur.

Şizofreni ve BB grup hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında, ZK'yı değerlendiren testlerde BB grubu hastaların daha iyi performans sergilediği yönündeki verilerin çoğunlukta olduğu görülmektedir. Guastella ve arkadaşları (91) tarafından yapılan bir çalışmada, iki grup hastalıkta GZOT ile karşılaştırıldığında, BB tanılı bireylerin daha yüksek puanlar aldığı ileri sürülmüştür ve bu farkın, madde kullanımı, psikotik belirti varlığı, hastane yatış sayısı, duygusal düzenleme ve entelektüel kapasite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (92,93).

İlk dönemlerde BB'li hastaların ötimik dönemlerinde ZK bozukluğu varlığının araştırıldığı çalışmalar, kontrol grubu ile benzerlik gösterdiğini bildirmiş olsa da, son yıllarda atak sonrası da ZK bozukluklarının devam ettiğini gösteren araştırmaların sayısı artmaktadır. İki uçlu bozukluk ile zihin kuramı yetisi arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen ilk çalışma, Kerr ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, manik ve çökkün atakları sırasında değerlendirilen BB hastaların ZK yetilerinde bozulmalar olduğu bulunmuştur. Ancak ötimik dönemdeki BB hastalarıyla kontrol grubu arasında ZK yetileri açısından fark bulunmamıştır (94).

Bipolar bozukluğu olan depresif, manik ve remisyonadaki hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, bipolar hastalarının tüm ZK testlerinde düşük performans sergiledikleri ancak bu hastalık grupları arasında ZK puanları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (95).

Inoue ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tek uçlu veya iki uçlu çökkün dönem geçirmiş olan ancak çalışma sırasında ötimik olan bireylerde ZK becerileri araştırılmıştır. Bu bireylerde ikinci sıra yanlış inançlar testi başarımlarının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur (96). Bora ve arkadaşları, BB hastalarının ötimik dönemlerinde nörobilişsel işlevleri, yüksek sıra ZK işlevlerini ve aralarındaki ilişkiyi araştırmıştır. Yapılan çalışmada, BB hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla dikkat sürdürme, sözel akıcılık ve psikomotor hız görevlerinde daha başarısız olduğu ve ZK işlevlerinin daha bozuk olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, nörobilişsel işlevlerin ZK işlevlerine kısmen etkisinin olabileceği ortaya çıkarılmıştır (97).

Ioune ve arkadaşları tarafından yapılan ileriye dönük bir çalışmada, tek uçlu ve iki uçlu çökkün dönem geçiren hastaların da dahil edildiği ve atak sonrası da devam eden ZK yetilerindeki bozuklukların, bir sonraki duygudurum atağını ve sosyal işlevsellikteki düşüklüğü öngören bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (98).

BB I, BB II ve sağlıklı kontroller arasında yapılan bir çalışmada, her iki hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre ZK ve korku yüz ifadesini tanıma performansının daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak, yapılan kontrol deneyleri sonucunda, nörobilişsel yetiler ve ilaç kullanımı dikkate alındığında, ZK ve korku yüz ifadesini tanıma performansının kişinin hasta mı sağlıklı mı olduğunu tahmin etmeye izin vermediği tespit edilmiştir. Yapılan araştırmada, yüzden duygu tanıma ve ZK testlerindeki bozuklukların, dikkat, yürütücü işlevler ve ilaç kullanımından kısmen etkilendiği ifade edilmiştir (99).

Reynolds ve arkadaşları (100) tarafından yapılan bir değerlendirmede, 20 BB tanılı hastanın ve 20 sağlıklı kontrol grubunun GZOT, resim eşleştirme testi ve hikâyelerden oluşan bir görevle değerlendirildiği ve hasta grubunda ZK puanlarının daha düşük olduğunun tespit edildiği belirtilmiştir. BB-tip I tanılı hastaların, bipolar subtipleri ve sağlıklı kontroller arasında yapılan bir çalışmada, daha belirgin olarak GZOT ve bilişsel ZK'de daha kötü performans sergiledikleri tespit edilmiştir.

2.5. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS)

2.5.1. TMS'nin Uygulaması

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), belirli bir hedef bölgedeki nöronların ateşlenmesini sağlayacak kadar güçlü bir manyetik alan oluşturmayı hedefleyen bir nöromodülasyon tekniğidir. Transkraniyal manyetik stimülasyon prosedürü, beyin yüzeyel bölgelerine, saçlı deri üzerine yerleştirilen bir bobin yardımıyla hedef beyin bölgelerini uyarmak ve nöronal devreleri modüle etmek için kısa, yüksek frekanslı elektromanyetik darbeler uygulama prensibine dayanır (101,102).

Transkraniyal manyetik stimülasyon, uyarı süresi boyunca (online) ve devamında (offline) kortikal uyarılabilirliğini değiştirebilir ve nöronların hızlı depolarizasyonunu tetikleyebilir. TMS'nin ana hedefi, doğrudan aksiyon potansiyeli üretmeksizin içsel nöronal uyarılabilirliği modüle eden membran potansiyelinde nispeten küçük değişiklikler oluşturmaktır.

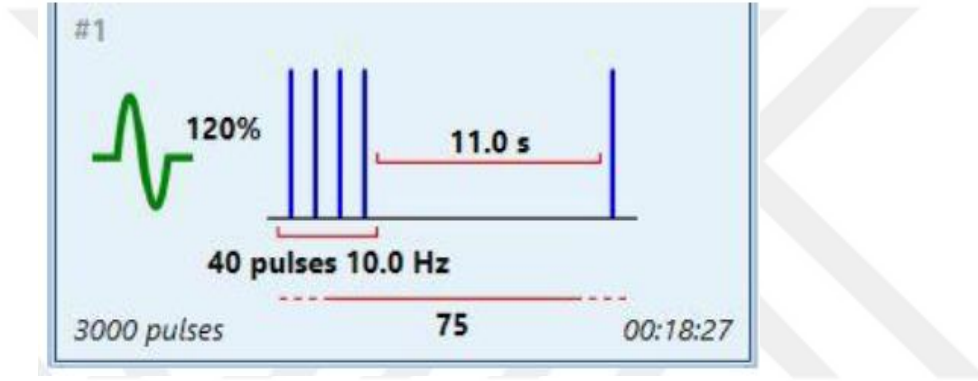
TMS cihazı, manyetik alan oluşturacak olan uyarı bobinine milisaniyeler içinde binlerce amperlik akım sağlayabilen karmaşık bir elektrik sistemi içermektedir. Cihazın ana bileşenleri ise bir ana ünite, bir uyarı bobini, elektrik yükü biriktiren bir grup kapasitör ve kablolardır (103, 104). Yüksek yoğunluklu ve hızlı değişen elektrik akımı, bobin içindeki iletken tel aracılığıyla geçer. Bobinin etrafında manyetik bir alan oluşmasına neden olan şey, hızlı değişen elektrik akımıdır. Klasik bobinlerle yapılan çalışmalar, bobinin kafa derisine temas ettiği yüzeyin yaklaşık 2-3 cm altına kadar manyetik alanın aktarılabilceğini ortaya koymuştur. Farklı bobin tasarımları, daha derin beyin bölgelerini etkilemek için geliştirilmiştir (105). Bobinlerden en sık kullanılanları; dairesel, 8 şekilli, H şeklinde bobin ve kelebek bobinlerdir. 8 şekilli bobinler, günümüzde sıkça kullanılır ve temel olarak iki birleştirilmiş dairesel bobinden oluşmaktadır. 8 şekilli bobin 0,7 cm subdural / yaklaşık 1-2,5 cm derinliğinde etki eder. Hedef alanı Dorsolateral prefrontal kortex'tir.

TMS uyarımı için üç farklı tip bulunmaktadır. Bu üç tip TMS uyarımı, tek darbeli uyarım, çift darbeli uyarım ve tekrarlayan (repetitif) darbeli uyarım şeklindedir. TMS'de alternatif modülasyon protokolleri arasında teta burst (patlayıcı) uyarım ve dörtlü uyarım bulunmaktadır. Teta burst uyarımı, aralıklı (intermittent) ve sürekli (continuous) olarak uygulanabilir.

Repetitif (tekrarlayan) TMS (rTMS) uygulamasında manyetik uyarı darbeleri hızlı ve seri bir şekilde uygulanır. rTMS uygulamasındaki darbe serisine "train" ve her bir "train" arasındaki darbe olmayan aralığa "intertrain interval" denir. Darbelerin saniyedeki sayısına frekans denir ve rTMS uygulamasında saniyede 1 darbe olduğunda frekans 1 hertz (Hz), saniyede 10 darbe olduğunda ise frekans 10 Hz olarak adlandırılır. Ardışık vuruşlar arasındaki süre ve vuruş frekansı, protokolün etkilerinde önemli bir değişiklik yapabilir. Kortikal uyarılabilirliğin kalıcı modülasyonunu indüklemek için belirli frekanslara sahip rTMS kullanılabilir. rTMS uygulamasının, uyarılma sırasında ve sonrasında olan nöromodülatör etkileri, belirli beyin bölgelerinin plastisitesi ve davranışsal rolleri hakkında bilgi sağlamaktadır. rTMS düşük veya yüksek frekanslı olabilir. Genelleyecek olursak 1 Hz ve altındaki frekansların düşük olarak değerlendirildiği, 1 Hz'in üzerindeki frekanslar yüksek olarak değerlendirildiği görülür; ancak yüksek stimülasyon olarak en çok kullanılan

5-10 Hz aralığıdır (104, 106).Yüksek frekanslı rTMS'nin hedeflenen kortikal bölgedeki uyarılabilirliği arttırdığı, düşük frekanslı rTMS'nin ise azalttığı düşünülmektedir (107, 108).

Şekil 2.1'de örnek bir rTMS uygulamasının ekran görüntüsü gösterilmektedir. Bu resimdeki protokolün yorumlarsak; kişinin motor uyarılma eşiğinin %120 oranında manyetik şiddet verildiği, toplam darbe sayısı 3000, frekans 10 Hz, her bir 'train'de 40 darbe, 'intertrain interval' denilen dinlenme aralığı ise 11 saniye olduğu görülür. Cihaz 40 darbe verdikten sonra 11 saniye dinlenip tekrar 40 darbe uygulamaktadır. Böylece 75 tane 'train' uygulanır.



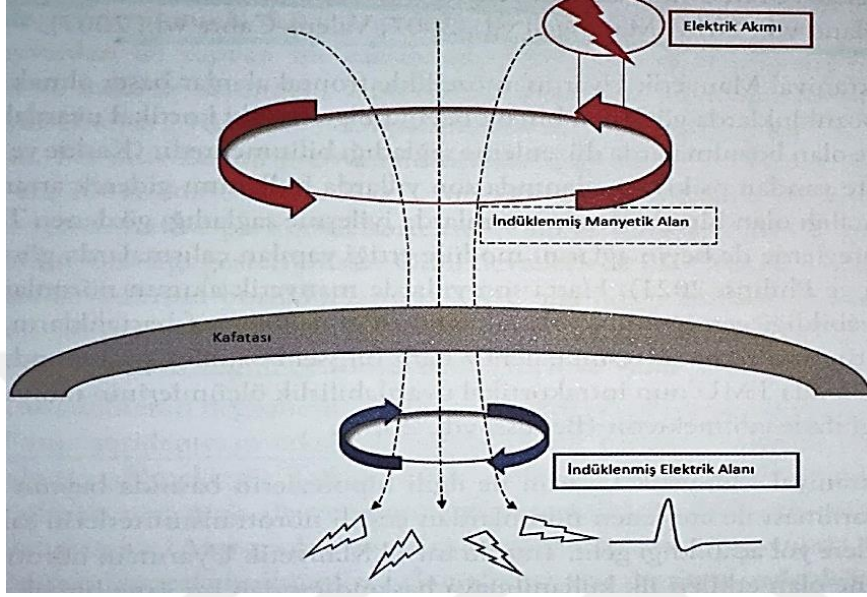
Şekil 2.1. Örnek bir rTMS uygulaması

2.5.2. TMS'nin Nörobiyolojisi ve Etki Mekanizması

rTMS'nin etki mekanizması ile ilgili varsayımlar, membran potansiyelinde değişiklik, kortikal uyarılabilirlikte artış ve buna bağlı olarak beyin akımında düzenlenme ve metabolizmasında değişiklik, beyinde uzun dönemde morfolojik değişiklikler, nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin (serotonin, endojen opioid, dopamin vb.) salınımında değişiklikler, protein ekspresyonunda ve nörotrofik faktörlerin (BDNF, GDNF vb.) salınımında değişiklikler, nöroplastisite, nörogenesis, gen aktivasyonu/regülasyonu ve nöromodülasyon olarak sıralanabilir (109).

Elektrik akımı bir bobinden geçerken manyetik akım oluşturmaktadır ve bu akım bir bobin aracılığıyla (örneğin 8 şekilli bobin) kortekse ulaşmakta, Bir hücre membranı boyunca manyetik akımla uyarılan yükler, transmembran potansiyel oluşturmak üzere hareket ederler. Sonrasında uyarılan kortekste nöronlarda depolarizasyon oluşmaktadır. Bu depolarizasyon sinapslar aracılığıyla bağlantılı

bölgelere yayılmaktadır. Manyetik akımın beyinde piramidal hücreleri veya aksonları aktive edebildiği, sinirsel uyarılmayı tetikleyen bir iyonik akım olduğundan bahsedilir (110).



Şekil 2.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Şeması

Başın üzerine yerleştirilen bir bobine cihaz aracılığıyla bir elektrik darbesi uygulanır. Bu elektrik akımı kafa derisine ve gri/beyaz maddeye nüfuz eden manyetik alanı indükler. Manyetik alan ikinci bir elektrik akımını indükleyerek kortikal nöronlarda, serebral korteksin yüzeyel kısımlarında aksiyon potansiyeli oluşmasını sağlayabilir.

Son yıllarda, manyetik akımın nöronlarda uyarılma sağladığı gerçeği dikkate alınarak, nörodejeneratif hastalıkların özellikle hafif bilişsel bozukluk grubunda tedaviye fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (111).

TMS 'nin temelde eksitator bir nörotransmitter olan glutamati arttırdığı aynı zamanda serotonin ve dopamin metabolizması üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (112,113)

Diğer çalışmalarda, manyetik akımın amigdala ve hipokampus gibi beyin bölgelerinde serotonin artışına neden olduğu, frontal kortekste ise 5HT2 ve beta adrenerjik reseptörlerde görülen patolojik olan up regülasyonu azalttığı, diğer bazı

beyin bölgelerinde ise N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (112,114)

Nöral uyarılabilirliğin değişmesinin yanında nörokimyasal değişimler de rTMS'nin antidepresan etkisini göstermektedir. TMS'nin HPA aksta yer alan hormonlara etkisi gösterilmiştir (115,116). Ayrıca serum kortizol, tiroid, prolaktin gibi hormonların düzeylerinin değiştiğini gösteren çalışmalar da vardır (117).

TMS ' nin beyin metabolizması üzerindeki etkilerini fonksiyonel manyetik rezonans teknikleri ile gösterilmektedir. TMS ' nin subgenual singulat bağlantı modülasyonunun depresyonu azaltmada önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (118).

En yaygın kabul gören mekanizmalardan biri de, TMS ' nin beyinde nöroplastisiteyi arttırdığına dair bulgulardır. BDNF düzeylerinde yaptığı değişiklikler ile nörol plastisiteyi ve nöron canlılığını desteklediği düşünülmektedir (119). Klinik uygulaması giderek artan TMS için kişiye özel kullanım için biyobelirteç çalışmaları artmaktadır. Bu anlamda nörotrofik faktörler üzerinde artan klinik çalışmalar yapılmaktadır (120).

TMS ' nin en özet haliyle etki mekanizmasının tanımı; merkezi sinir sisteminin elektriksel etkinliğinin çeşitli cihazlar yardımıyla değiştirilerek terapötik modülasyon sağlanmasıdır.

2.5.3. TMS'nin Klinikte Kullanımı

1985 yılında, insan motor korteksinin manyetik alan ile uyarılabilirliğinin keşfedilmesinin ardından, TMS günlük nöroloji ve psikiyatri klinik uygulamalarında giderek daha fazla kullanılmaya başlamıştır (121,122).

1993 yılında, TMS'nin depresyon tedavisinde kullanılma potansiyeli ile ilgili ilk rapor sunulmuştur.

2000'li yılların başından itibaren yapılan çeşitli randomize kontrollü çalışmalarla birlikte, depresyon tedavisinde kullanılmak üzere ilk rTMS cihazı 2008 yılında onay aldı (123).

TMS, girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen ve tolere edilebilir hafif ve geçici yan etkilere sahip bir nöromodülasyon yöntemidir. Bilişsel yan etkileri olmayan bir tedavi yöntemidir. Temel olarak depresyon ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik tedavilerde kullanılmasına rağmen, alkol ve madde

kullanım bozuklukları, şizofreni, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, demans ve Tourette sendromu gibi diğer psikiyatrik rahatsızlıklar için de incelenmeye devam edilmektedir. Aynı zamanda, farklı disiplinlerdeki durumlar, örneğin inme, hareket bozuklukları, Amyotrofik lateral skleroz (ALS), epilepsi, multipl skleroz gibi alanlarda da araştırmalar devam etmektedir.

2.5.4. TMS’de Uyarım Hedefinin Lokalizasyonu

Yüksek kanıt düzeyine sahip olan bulgular, depresyon tedavisinde Dorso Lateral Pre Frontal Korteksin (DLPFK) stimülasyonunun en etkili sonuçları sol tarafta (aktivasyon artırıcı) yüksek frekansta, sağ tarafta (aktivasyon azaltıcı) düşük frekansta uygulandığını göstermektedir.

İlk uygulamalarda kullanılan ve onaylanan protokollerde, DLPFK'nin yerleşimi, abduktör pollicis brevis kasında yeterli uyarım elde edilen bölge olarak kabul edilen noktadan koilin 5 cm daha anteriordaki bir konuma kaydırılmasıyla belirleniyordu. Ancak görüntüleme yöntemlerinin devreye girmesiyle birlikte, DLPFK için farklı yerleşimler de önerilmiştir, bu da '5 cm kuralı'nın yanı sıra 6 cm anterior gibi başka uygulamalara da işaret etmektedir (124).

Yerleşimi tespit etmek için yapısal hatta fonksiyonel manyetik rezonans yöntemleri ilk etapta çekici gelebilir, ancak bu yöntemlerin birey düzeyinde değerlendirilmesi ve günlük uygulamaya geçirilmesi konusunda zorluklar açıkça görülmektedir (125). Yine de, deneysel bir nitelik taşısa da, istirahat durumunda fonksiyonel görüntülemelerde anterior singulat korteksin en fazla zıt-korelasyon gösteren bölgesi olarak DLPFK 'nin hedeflendiği yöntem oldukça ilgi çekicidir (126).

Son zamanlarda öne çıkan bir diğer DLPFK lokalizasyon yöntemi, nöro-kardiyak belirteçlerin rehberliğinde TMS olarak bilinir. Bu yöntemde temelde DLPFK 'nin uyarılmasıyla ortaya çıkan parasempatik tonus artışı bulunmaktadır ve tekrarlayan yöntemlerle DLPFK bölgesi haritalandırılmış olur (127,128).

2.5.5. TMS’nin Güvenliği

rTMS tedavisi, genellikle güvenli olarak kabul edilen bir tedavi yöntemidir ve sık rastlanan yan etkilerinin hafif ve geçici olduğu bilinir. 2009 yılında yayınlanan kapsamlı bir rehberde, rTMS'nin muhtemel yan etkileri, kontrendike olabileceği durumlar ve dikkat edilmesi gereken hususlar açıklanmıştır. Bu rehber, hastaların

MSS hastalıkları, nöbet öyküsü veya nöbet riski oluşturabilecek tedavi kullanımı, bayılma öyküsü, aktif olarak kullanılan beyin implantları ve gebelik açısından sorgulanmasını önermektedir. Ancak, implant dışındaki durumların nispeten kontrendike olduğu ve muhtemel fayda ve risklerin dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği konusunda öneride bulunmaktadır (129).

TMS uygulaması sırasında en sık rastlanan yan etkilerin uygulama bölgesinde lokalize ağrı ve baş veya boyun ağrıları olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu yan etkilerin geçici ve şiddetli olmadığı belirtilmiş ve bu tür yan etkiler nedeniyle tedaviyi tolere edemeyip tedaviyi sonlandıran hastaların oranının oldukça düşük olduğu ifade edilmiştir (129,130).

Nöbet, TMS uygulamasının en ciddi yan etkisidir, ancak çok nadir olarak görülür. Şimdiye kadar yapılan uygulamalarda sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Yüksek frekanslı TMS uygulamasında nöbet riskinin arttığı bildirilmiştir ve risk grubunda olan geçirilmiş nöbet öyküsü, beyinde lezyon olması, nöbet riskini arttıracak ilaç kullanımı durumlarında dikkatli olunması gerektiğini not edilmiştir (129,130). Gebelik açısından ise yapılan araştırmalarda teorik olarak, TMS uygulaması sırasında oluşan manyetik alanın dar bir alanda etkili olduğu ve hatta bu manyetik alanın bobinden yaklaşık 70 cm uzaklıktaki mesafelere düşerek sıfıra ulaştığı için, gebelik sırasında fetüse herhangi bir etkisinin olmadığı ifade edilmektedir (131,132).

2.5.6. TMS ve Bipolar Bozukluk

2018'de yayımlanan CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) ve ISBD (International Society for Bipolar Disorders) önerileri, bipolar bozukluk tip I'in akut fazında, yani hem depresif hem de manik atakların tedavisinde rTMS'nin farmakoterapiye ek olarak kullanılmasını önermektedir (133).

2019 yılında yapılan bir meta-analizde, rTMS tedavisinin bipolar semptomlarını azalttığına dair pek çok çalışmanın bulunduğu ve bu nedenle tüm çalışmalarda rTMS tedavisinin belirgin bir etkinliğe sahip olduğunun ifade edildiği görülmüştür. Dahil edilen çalışmalar içerisindeki randomize kontrollü çalışmaların bazılarında, bipolar depresyon tedavisinde rTMS'nin sham uyarımından üstün olmadığı bildirilmiştir. Ancak, bu randomize kontrollü çalışmaların küçük örneklemelere dayandığı belirtilmiştir (134).

Hipomani veya maniye kayma riskinin rTMS ile ilişkilendirilmesine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu tür durumlar klinik uygulamada zaman zaman gözlemlenebilir, ancak aynı durum farmakolojik tedavi ve duygudurum bozukluklarının doğal seyri için de geçerlidir.

Bipolar bozukluk tip 1 veya tip 2 tanısıyla bilinen hastaların tedavisi sırasında, hipomani konusunda daha dikkatli olunması önemlidir. Bipolar depresyonu olan hastaların tedavi sürecinde duygudurum düzenleyici farmakoterapi kullanımı tavsiye edilmektedir (135).

Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, rTMS'nin kanıtları unipolar depresyon kadar güçlü olmasa da, bipolar depresyonu olan hastalara uygulanmaması için herhangi bir neden görünmediği bildirilmiştir (136).

2.5.7. TMS ve Bilişsel İşlevler

TMS 'nin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili ilk çalışmalar, 1990'ların başlarında literatüre girmeye başlamıştır. Bu çalışmalarda, odaklanılan beyin bölgeleri, önceki nörogörüntüleme veya lezyon çalışmalarının bulgularına dayanarak belirlenmiştir (137). Bu yıllarda birçok çalışma, TMS 'nin bilişsel fonksiyonları "bozucu" etkilerine odaklanmıştır; serbest hatırlama, çalışan bellek ve örtülü öğrenme gibi alanlar bu çalışmaların bazılarına örnek olarak verilebilir (138-140). TMS 'nin ilk kullanılmaya başlandığı yıllardan bu yana devam eden bu hipotez; 2000'li yılların başında yapılan çalışmalarda TMS 'nin fonksiyon artırıcı etkilerinin gözlenmesi ile kafa karıştırıcı bir durum halini almıştır. Örneğin, Harris ve Miniussi'nin yaptığı bir çalışmada, resim-kelime tanımlama testi kullanılarak sağ parietal bölgelere TMS uygulanan katılımcılarda test sonuçlarında algılama doğruluğunda ve hızında artış gözlemlendiği görülmüştür (141). Prefrontal korteksin TMS ile uyarılması, orta beyin yapılarındaki dopamin düzeyleri ve limbik yapılarındaki serotonin metabolizması üzerindeki etkileri araştırmış ve bu etkilerin bilişsel belirtileri düzeltebilecek potansiyel etkileri olduğu gösterilmiştir (142). Bipolar bozukluklu hastalarda rTMS'nin kognitif işlevleri geliştirmek için etkinliği ve güvenliği araştıran bir çalışmada MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) kullanılmış ve yürütücü işlevlerde iyileşme olduğu gösterilmiştir (143). DLPFC'ye yönelik uygulanan rTMS'nin aktif ve sham hasta grupları üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, aktif rTMS alan hasta grubunun İz Sürme Testi'nin

B alt testinde sham hasta grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde daha iyi performans gösterdiği görülmüştür (144). MDB hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, rTMS'nin bilişsel işlevleri geliştirdiği ve bu etkinin antidepresan etkisine bağlı olmadığı belirtilmiştir (145).

Cotelli ve ekibi, Alzheimer hastaları ile yaptıkları bir çalışmada, hafif ve orta derecede Alzheimer hastalarına yönelik DLPFC'ye tekrarlayıcı TMS uygulaması yapmışlardır. rTMS uygulamasının ardından, bu hastalarda özellikle adlandırma ve diğer dil becerilerinde gelişmelerin gözlemlendiği gözlemlenmiştir (146). TMS 'nin bilişsel gelişim açısından umut vaat eden birçok çalışmanın yürütüldüğü bir başka alanı da sosyal biliş ve sosyal plastisite oluşturmaktadır (147). Son dönemdeki araştırmalardan bir diğer örnek olarak, Enticott ve ekibi otizm (yüksek işlevli ve Asperger) tanılı 28 hastanın prefrontal kortekslerine derin bilateral 5 hertzlik 15 dakika süren 15 günlük bir protokol uygulamışlardır. Bu çalışma sonucunda, sosyal becerilerde ve anksiyete semptomlarında iyileşme elde edilmiştir (148).

2.6 Bipolar Bozukluk ve Nörotrofik Faktörler

Bipolar Bozuklukta, nörotrofik faktör ailesine ait olan GDNF ve NGF gibi proteinler, nörotrofik faktörler olarak adlandırılan büyüme faktörlerine örnek teşkil ederler. Nörotrofik faktörler, sağlıklı ve yeniden oluşan beyin hücrelerinde nöroplastisiteyi, nöroenezini, hayatta kalma, farklılaşma ve bakımı teşvik eden büyüme faktörleridir.

2.6.1 GDNF (Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor- Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör)

2.6.1.1 GDNF Yapısı ve İşlevi

GDNF proteini, 1993 yılında keşfedilerek GDNF ligand ailesinin (GFL) ilk izole edilen üyesi olmuştur (149). Daha sonraki 5 yıl içinde GFL ailesinin diğer üyeleri olan Neurturin, Artemin ve Persephin de izole edilmiştir (150). İlk olarak 211 amino asit uzunluğundaki prepro-GDNF adı verilen öncü molekül olarak sentezlenir. Bu öncü molekül, çeşitli amino asitlerin proteoliz yoluyla parçalanması sonucu son hali olan 134 amino asit uzunluğundaki yapıya dönüşür (149). GDNF, molekülleri arasında sistin bağı bulunan bir yapıya sahiptir ve TGF β süper ailesinin bir parçasıdır. Bu molekülün hedef reseptörleri GFR α 1 ve Ret tirozin kinazdır (151,

152). GDNF'nin en önemli rolü, merkezi sinir sistemindeki dopaminerjik nöronların onarılmasına ve farklılaşmasına yardımcı olmaktır (16).

Dopaminerjik olmayan nöronlar için de önemli bir rolü olan GDNF, hipokampal sinaptogenezde (153), GABA ifade eden nöronların farklılaşmasında (154) ve kan beyin bariyeri ile kan sinir bariyerinin hücresel bileşenleri - perisitlerden endotel hücrelerine kadar olan yapıların işlevsel özelliklerini koruma süreçlerine katkıda bulunur.

2.6.1.2. GDNF ve Bipolar Bozukluk

Bipolar bozuklukta, glial patolojinin varlığı postmortem çalışmalarla doğrulanmış olup, glial hücre sayısında ve yoğunluğunda azalma saptanmıştır (155-158).

Manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanarak, glial patolojisinin mevcudiyeti ile ilişkilendirilen biyokimyasal göstergelerde değişiklikler tespit edilmiştir (159).

Glial hücrelerdeki azalmanın altında, nörotrofik faktörlerin veya hücre sağkalım mekanizmalarının yetersizliğinin etkili olduğu düşünülmüştür.

İlk kez orta beyindeki dopaminerjik nöronlara destek olan glial hücrelerde bulunan bir protein olarak tanımlanan GDNF, nöronların gelişimi ve farklılaşması üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir.

Takebayashi ve ekibi, remisyon döneminde tam kan GDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu belirtmişlerdir (160).

2.6.1.3. GDNF ve Bilişsel İşlevler

Hayvan deneyleri, GDNF'nin öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Heterozigot mutant farelerde yapılan su labirenti öğrenme testi gibi bilişsel işlevleri değerlendiren deneylerde, GDNF'nin bozulmaya neden olduğu gözlenmiştir (161,162).

GDNF'nin nöronal plastisite ve bilişsel işlevlerde etkisi olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (163,164).

Alzheimer Hastalığı gibi yaşlılarda sıkça görülen ciddi bir bilişsel bozukluk türü ile ilgili yapılan araştırmalarda, serum GDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük olduğu ve bu düşüşün bilişsel işlev bozukluğunun şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (165,166).

2.6.2 NGF (Nerve Growth Factor-Sinir Büyüme Faktörü)

2.6.2.1. NGF Yapısı ve İşlevi

NGF, 1950'lerin başlarında Rita Levi-Montalcini ve Stanley Cohen tarafından keşfedilen nörotrofin ailesinin ilk belirlenen üyesidir (167).

Merkezi ve periferik sinir sistemiyle ilişkili nöronlar, Schwann hücreleri, oligodendrositler, lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar, keratinositler ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen bir protein olan NGF, gelişim ve olgunlaşma süreçlerinde doğal olarak sentezlenir. Bu protein 118 amino asitten oluşur ve 130 kDa ağırlığındaki öncü pro-NGF proteininin proteolitik bölünmesi sonucu oluşur (168-170).

İki tür NGF proteini bulunmaktadır. Bunlar, yüksek moleküler ağırlığa sahip olan 7S NGF kompleksi ve düşük moleküler ağırlığa sahip olan, NGF'nin tüm biyolojik işlevlerine aracılık eden β NGF olarak da adlandırılan 2.5S NGF kompleksidir (171).

NGF'nin hedef reseptörleri, düşük afinite ile bağlandığı p75 (LNGFR / p75NTR) ve yüksek afinite ile bağlandığı TrkA'dır. NGF, sinir sisteminin normal gelişimini desteklemek, sinir hücrelerinin yaşamasını sağlamak ve işlevlerini sürdürmelerine yardımcı olmak için kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca, NGF aynı zamanda sempatik ve duyuşal nöronlarda yeniden oluşum süreçlerine katkı sağlamak, sinaptik plastisitenin düzenlenmesi gibi önemli süreçlerde de görev almaktadır (172-174).

2.6.2.2. NGF ve Bilişsel İşlevler

NGF, korteks ve hipokampustaki bazal ön beyin kolinerjik nöronlarının plastisitesini, farklılaşmasını, budanmasını ve hayatta kalmasını düzenleyerek hafıza, öğrenme ve dikkat ile ilgili işlevlerde rol oynar.

Glial hücreler, belleğin kodlanmasını ve konsolidasyonunu etkileyebilme kapasitesine sahiptir. Astrositlerdeki hücre içi Ca^{2+} sinyalinin uyarılması, hem uyarıcı hem de inhibe edici sinaptik iletimi artırma veya azaltma yeteneğine sahiptir. Örneğin, uyku ve çalışma belleği sırasında kortikal aktivitedeki duruma bağlı değişiklikleri etkileyebilir.

Son dönemde elde edilen in situ ve in vivo kanıtlar, astrosit sinyalleşmesinin bazı sinaptik plastisite şekillerine katıldığını göstermiştir. Bu örnekler arasında

korteks ve hipokampusta kolinerjik kaynaklı uzun süreli uyarım, kortikal plastisite, hipokampal uzun süreli depresyon ve çalışma belleği bulunmaktadır (175, 176).

Kolinerjik aktivitenin bu beyin bölgelerindeki faaliyeti, çeşitli bilişsel süreçleri etkileyip düzenlediği için oldukça kritik bir öneme sahiptir. NGF ile bilişsel işlev çalışmaları şizofreni üzerine yoğunlaşmış ve şizofreni hastalarında yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, duyuşsal ve bilişsel işlemlerle ilişkili olan bu bölgelerde değişiklikler olduğunu doğrulamıştır (177-179).

Alzheimer hastalarında NGF tedavisinin etkilerini inceleyen bir araştırmada; bulgular, 12 aylık tedavi sürecinin sonrasında hastaların bilişsel fonksiyonlarında düzelme gösterdiğini ve beyin omurilik sıvısındaki amiloid β seviyelerinin azaldığını göstermiştir (180).

Klinik öncesi araştırmalar, bilişsel iyileştirmeler ve artmış nörotrofin seviyelerini hedefleyerek NGF'ye odaklanmıştır. Transgenik hayvanlarda, insulin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) ile tedavi sonrasında NGF seviyelerinde artışlar görülmüştür (181).

2.6.2.3. NGF ve Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde NGF'nin rolünü değerlendiren sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır ve elde edilen sonuçlar uyumsuzdur (15). Bipolar I bozukluğu olan hastalarda IGF-1 seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiği, ancak NGF seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığını belirten başka bir çalışma da bulunmaktadır (182). Örneklem yetersizliği nedeniyle bu çalışmalarda kısıtlılıklar olduğu belirtilmiştir.

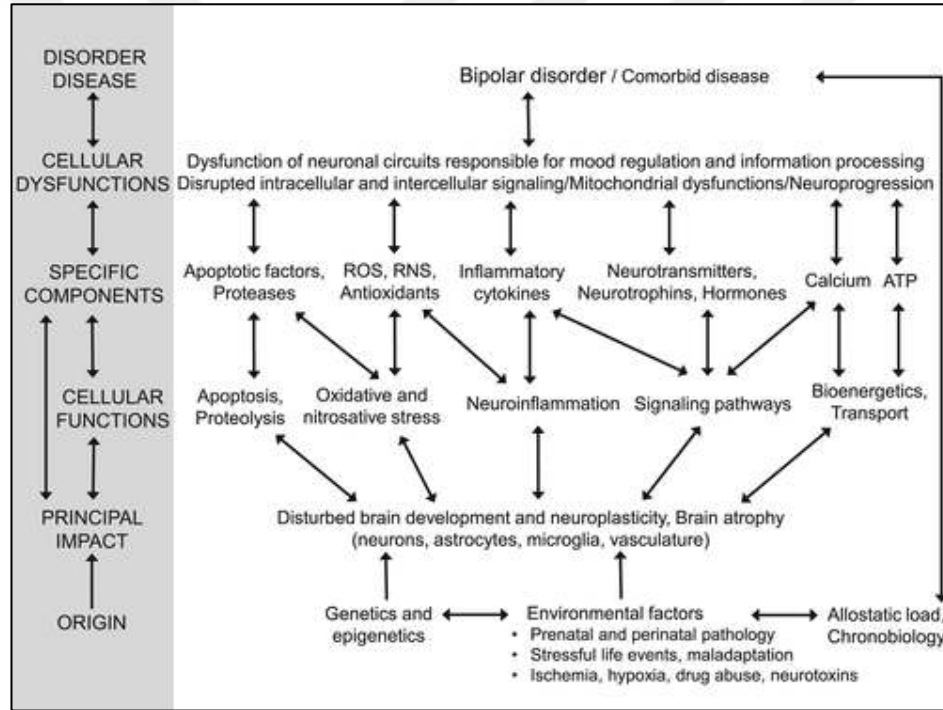
Manik epizodlarda bipolar bozuklukta plazma NGF seviyelerinde azalma olduğuna dair ve NGF düzeyi ile BB tanısı ile geçen hastalık süresi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (183).

2.7 Bipolar Bozukluk ve Sitokinler

Sitokinler, doğal ve özgün bağışıklık sistemlerinde görev alan, enflamatuar yanıtın oluşmasını destekleyen moleküllerdir. Bu moleküller hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar özelliklere sahip olabilirler. İnterlökinler (IL), tümör nekrozis faktörleri (TNF), transforming growth factor (TGF) ve kemokinler, sitokin olarak sınıflandırılan moleküller arasında yer almaktadır. IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF-a

proinflatuar özellik taşıyan sitokinlerdir, bununla birlikte IL-4, IL-10, IL-12 ve IL-13 ise antiinflatuar etkileri bulunan sitokinler olarak bilinir (184).

Sitokinler, Duygudurum Bozukluklarının gelişimine katkı sağlayarak belirli nörotransmitterlerin seviyelerini etkileyebilirler. Serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda, proinflatuar sitokinlerin serotonin taşıyıcısının (5HT) artmasına ve dolayısıyla dolaşımdaki serotonin seviyelerinin düşmesine yol açtığı, antiinflatuar sitokinlerin ise serotonin geri alımını azalttığı görülmüştür. Ayrıca, IL-1'in peroptik ve hipotalamik bölgelerde noradrenerjik iletimi artırdığı düşünülmektedir (185).



Şekil 2.3. Bipolar bozukluk etyolojisi

Genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu bozulmuş beyin gelişimi ve nöroplastisite ile aktive edilmiş apoptotik, immün-inflatuar, nörotransmitter, nörotrofin ve kalsiyum sinyal yolları, oksidatif ve nitrozatif stres ve bozulmuş kronobiyoloji, hücrel biyoenerjetik ve taşıma arasındaki çoklu ilişkilerle karakterize edilir.

2.7.1. IL-1 β ve Bipolar Bozukluk

BB ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaların büyük bir kısmının sitokinlerle ilişkilendirildiği görülmektedir. Bir çalışma, ötimik dönemde, serebrospinal sıvıda IL-1 β düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada, bir veya daha fazla manik ya da hipomanik atak geçiren hastalarda, herhangi bir epizod geçirmeyen hastalara göre serebrospinal sıvıdaki IL-1 β düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (186).

Bir araştırmada, depresyonun patofizyolojisi incelendiğinde, serum IL-1 β düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (187).

Sitokinler ve depresyon ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar, antidepresan tedavinin sitokin düzeylerini etkileyip etmediğini de incelemiştir. Bu bağlamda gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında, IL-1 β düzeylerinde azalmanın olduğu ifade edilmiştir (188).

IL-1 β düzeylerinin hastalığın farklı evrelerinde hem serumda hem de serebrospinal sıvıda yüksek seviyelerde tespit edilmesi, bipolar bozukluğun etiyolojisinde etkili bir sitokin olarak rol oynayabileceği düşünülebilir. Bu bulgu, başka çalışmalarla desteklendiğinde, hastalığın teşhis ve takibinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2.7.2. IL-1 β Yapısı ve İşlevi

Interlökin-1 β (IL-1 β), organizmanın savunma tepkileri için önemli bir rol oynayan güçlü bir pro-inflamatuar sitokin olarak enfeksiyon ve yaralanmaya yanıt verir.

Aynı zamanda, 11 IL-1 ailesi üyesi arasında en iyi anlaşılan ve üzerinde en fazla çalışılanıdır. 'Patojen kaynaklı moleküler paternler' (PAMP'ler) olarak adlandırılan patojenlerin taşıdığı moleküler örüntülere yanıt olarak, pro-IL-1 β olarak adlandırılan 31 kDa'lık aktif olmayan bir öncü form olarak sentezlenir. PAMP'ler, makrofajlar üzerinde pattern recognition reseptörleri (PRR'ler) vasıtasıyla gen ekspresyonunu kontrol eden yolları düzenlemektedir (189).

Pro-IL-1 β ifadesinin uyarılması genellikle bir ön hazırlık adımı olarak kabul edilir ve etkisiz bir salınım uyarıcısıdır. Pro-IL-1 β , pro-enflamatuar proteaz kaspaz-1 tarafından parçalanır (190). Pro-IL-1 β 'nın kaspaz-1 tarafından bağımlı bir şekilde

işlenmesini takiben, olgun IL-1 β hızla hücreden salınır. Yine de, IL-1 β 'nin hücreden nasıl salındığı tam olarak bilinmemektedir. Farklı gözlemler ve öneriler, tek bir birleşik salgılama mekanizması oluşturmayı engellemekte ve bunun yerine birden çok mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Mikrogliaların serebral makrofajlar oldukları bilinmektedir ve travma, nörodejenerasyon varlığında akut faz proteinlerince uyarılıp pro-inflamatuar moleküllerden IL-1 β salınımını sağlarlar. Benzer salgılama astrositler için de geçerlidir.

2.7.3. IL-1 β ve Bilişsel İşlevler

Son 20 yılda, bağışıklık sisteminin öğrenme, bellek ve nöral plastisiteyi modüle etmede merkezi bir rol oynadığı açık hale gelmiştir. Enfeksiyon veya yaralanma gibi durumlarda, bağışıklık sistemi güçlü bir şekilde aktive edildiğinde, ayrıca şiddetli veya kronik stresli koşullarda, glia ve diğer beyin bağışıklık hücreleri morfoloji ve işlevselliklerinde değişiklik gösterir ve yüksek düzeyde pro-inflamatuar sitokinler ve prostaglandinler salgılar. Bu etkiler, enflamasyon kaynaklı nöronal hiper-uyarılmaya ve adrenokortikal stimülasyona bağlı olarak, nörotrofinlerin ve diğer plastisite ile ilgili moleküllerin üretiminin azalmasıyla kolaylaştırılır. Bu durum normal yaşlanma ile ilişkili birçok nöropatolojinin yanı sıra nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklarla da ilişkilidir (191).

Yüksek IL-1 β sadece akut yaralanmalarda değil, aynı zamanda bazı kronik nörodejeneratif hastalıklarda saptanmıştır (192). Ayrıca IL-1 β 'in hipokampustaki nöronları düzenlediği ve yaşa bağlı uzun süreli güçlenme bozulmasını tetiklediği bildirilmiştir (193). IL-1 seviyeleri AH'li hastaların beyinlerinde, özellikle mikroglialarda (194) belirgin şekilde eksprese edilir. AH hastalarının serumunda hem IL-1 α hem de IL-1 β 'nin artan seviyeleri de rapor edilmiştir; ancak hafif bilişsel bozukluk olan hastaların serumunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sitokin seviyelerinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir (195).

Bunun yanı sıra, AH'de yükselen plazma IL-1 seviyesinin AH patogenezinin sırasında periferik bağışıklık aktivasyonu tarafından neden olduğunu önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bunun yerine, dolaşımdaki IL-1 seviyelerinin artmasının, AH sırasında merkezi bir değişikliğe bağlanabileceği öne sürülmüştür. Bu enflamatuar yanıtlar AH'da meydana gelen bilişsel işlev bozukluğundan sorumlu tutulmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Gaziantep Üniversitesi Etik Kurul'undan 09.11.2022 tarihli, 2022/366 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışmada, Bipolar bozukluk depresif dönemde olan hastalara uygulanan TMS'nin hastaların bilişsel işlevlerine ve TMS'nin serum NGF, GDNF, IL-1 β düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamız; aktif rTMS protokolü ve placebo alan iki paralel grup arasında yapılan randomize kontrollü tek kör bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Süresi

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrollerden çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair yazılı onam alınmıştır. Kasım 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran DSM-V'e göre Bipolar Bozukluk tanısı konulan ve depresif dönemde olan 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. kan örneğinin hemolizli olduğu için çalışılamadığı için 1 hasta çalışma dışı kalmıştır. 59 hasta olarak tamamlamıştır. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ise; hastalarla cinsiyet, yaş, sigara içme ve eğitim durumuna göre eşleştirilmiş gönüllülük esasına göre seçilen 30 katılımcıdan oluşmaktadır.

3.3 Aaştırmaya Alınma Kriterleri

Hastalar için;

- ✓ 18-55 yaş arasında olmak
- ✓ Gönüllü olarak katılmayı kabul etmek
- ✓ Çalışmada kullanılacak form ve ölçekleri eksiksiz olarak doldurabilecek kadar eğitim düzeyi ve bilişsel yetilere sahip olmak
- ✓ Katılımcılar için yalnızca maksimum 20 mg/gün diazepam veya eşdeğerinde benzodiazepin ilaçlarına izin verildi. En az iki hafta boyunca başka ilaçlar kullanmayacaklardır ve en az dört hafta boyunca duygudurum düzenleyiciler ve antidepresan ilaçlar için stabil bir tedavi rejiminde olmaları gerekmektedir.

Sağlıklı kontroller için;

- ✓ 18-55 yaş arasında olmak
- ✓ Gönüllü olarak katılmayı kabul etmek
- ✓ Çalışmada kullanılacak form ve ölçekleri eksiksiz olarak doldurabilecek kadar eğitim düzeyi ve bilişsel yetilere sahip olmak
- ✓ Duygudurum bozuklukları dahil herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığa sahip olmamak

3.4 Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- ✓ Hastalar için;
- ✓ Hasta ile iletişim kurulmasına engel olabilecek zeka geriliği, demans vb gibi zihinsel veya bedensel engelin olması
- ✓ Diğer Psikiyatrik Bozukluklar(unipolar depresyon, şizofreni, kişilik bozuklukları), komorbid anksiyete bozukluklarına izin verilmiştir.
- ✓ Mani döneminde olması (YMRS >8)
- ✓ Karma belirtilerin olması
- ✓ Aktif psikoz varlığı
- ✓ Eşlik eden nörolojik rahatsızlığın olması (*kan parametrelerine etkileyebilecek kronik hastalıklar*)
- ✓ Geçirilmiş epilepsi nöbeti öyküsü olup tedavi almayanlar
- ✓ Tedaviye uyumu engelleyecek bir rahatsızlığın olması (ortopedik rahatsızlıklar vb)
- ✓ Aktif intihar riskinin bulunması
- ✓ Tedavi için kontrendike olan durumların varlığı (implant olması vb)
- ✓ 18 yaş altında olmak
- ✓ Gebe olmak
- ✓ Alkol veya Madde kullanıyor olmak

Sağlıklı Kontroller için;

- ✓ Özgeçmişinde hipomani, mani veya depresyon öyküsünün olması
- ✓ Birince derece yakın akrabalarında bipolar bozukluk tanısına sahip olmak
- ✓ Gebe olmak
- ✓ Alkol veya madde kullanıyor olmak
- ✓ Aktif enfeksiyonu olmak

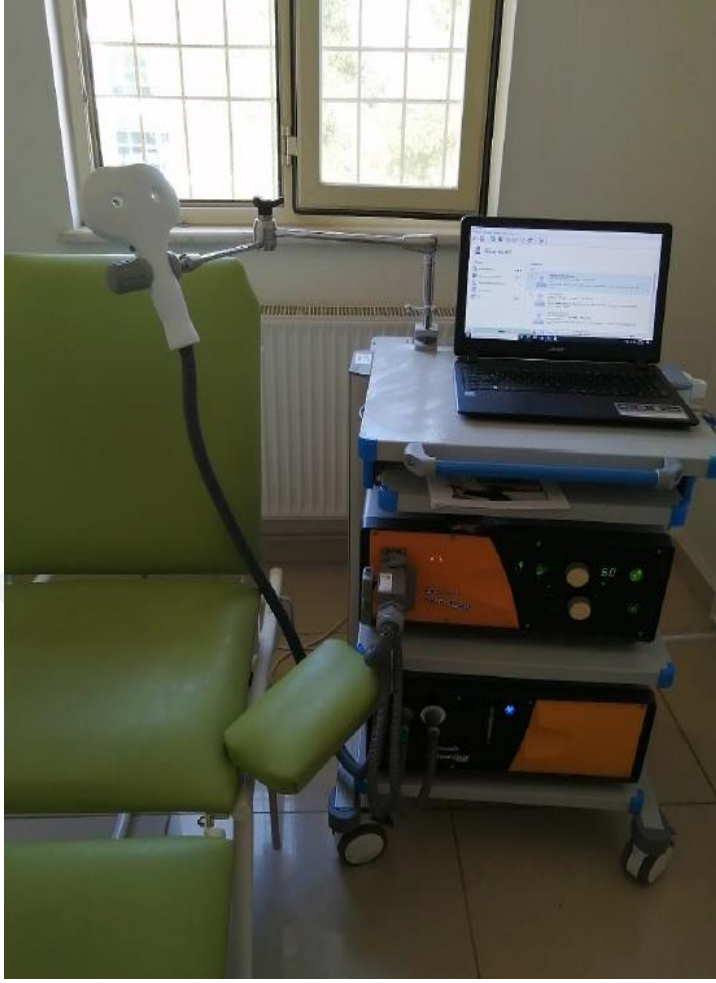
3.5 Araştırmanın Yürütülmesi ve Yöntem

Kasım 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında 59 depresif dönem bipolar bozukluk tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız aktif rTMS tedavisi alan, sham rTMS tedavisi alan gruptan oluşmaktadır. Katılımcılara manik ve depresif epizotları belirleme amacıyla YMDÖ ve HDDÖ uygulanmıştır. Depresif dönem için $HDDÖ \geq 17$, $YMDÖ < 7$ olacak şekilde hasta katılımı belirlenmiştir. Çalışmaya alınan her iki gruba da günde 1 kez olmak üzere toplamda 10 seans rTMS uygulanmıştır. Hasta grubundan aktif/sham rTMS öncesinde ve sonrasında serum GDNF, NGF, IL-1 β düzeylerini ölçmek için kan alınmıştır. Hasta grubuna aktif/sham rTMS öncesinde ve sonrasında Stroop Testi, Gözlerden Zihin Okuma Testi ve İz Sürme Testi uygulanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubundan, serum GDNF, NGF, IL-1 β düzeylerini ölçmek için kan örnekleri alınmış ve Stroop Testi, Gözlerden Zihin Okuma Testi, İz Sürme Testi uygulanmıştır.

Tüm katılımcılardan 10 cc kan örneği alınıp biyokimya laboratuvarına gönderilerek santrifüj edilmiş haliyle çalışma gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır. Sonrasında bu serumlarda GDNF, NGF, IL-1 β düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler yapılmıştır.

Çalışma NEUROSOFT (Rusya)-NEURO MS/D marka/model cihazla ve 'figure 8 coil' tipinde bir bobinle yapılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız TMS cihazı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmamızda kullandığımız TMS cihazı

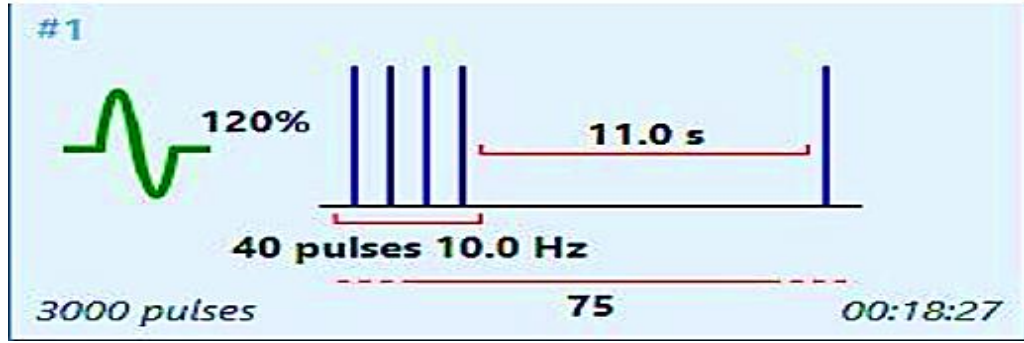
3.5.1 Gerçek rTMS Protokolünün Uygulanması

Her katılımcıya, rTMS tedavisinin nasıl uygulandığı, uygulama sırasında nelere dikkat etmeleri gerektiği ve tedavinin ne kadar süreceği konuları anlatılmıştır.

Motor uyarı eşiğinin belirlenmesi için, katılımcıların baskın elinin öğrenilmesi ve karşı beyindeki motor bölgeye (M1) manuel atımlar verilmesi işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sırasında, el başparmağının temsil edildiği beyin bölgesi belirlenmiş ve başparmak kaslarından olan 'Musculus Abductor Pollicis Brevis' kasılması izlenmiştir. Manyetik alan şiddeti, seğirme gözle görülmeyecek kadar kayboluncaya kadar düşürülmüştür. Son olarak, motor uyarı eşiği belirlenmiş ve manyetik alan şiddeti bu değerin %120'si olarak ayarlanmıştır.

DLPFC bölgesinin belirlenmesi için motor uyarı eşiğinin belirlendiği noktadan kafanın ön tarafına doğru katılımcının kafa büyüklüğüne göre 6 veya 7 santimetre (cm) ölçülerek DLPFC tespit edilmiştir. Verilecek protokol sol DLPFC'ye yüksek frekanslı olacak şekilde planlanmıştır. Verilecek protokolün parametreleri şunlardır:

- Bölge: sol DLPFC
- Şiddet: Motor eşiğinin %120'si
- Frekans: 10 Hz
- Her bir seans için toplam atım sayısı: 3000
- rTMS protokolü: 4 saniye sürecek 40 atımdan sonra 11 saniye dinlenme
- Seans süresi: 18 dakika 27 saniye
- Toplam seans sayısı:10 (Şekil 3.2.)



Şekil 3.2. Çalışmamızda uyguladığımız rTMS protokolünün ekran görüntüsü

Tedavi sırasında, katılımcıların hareket etmemesi ve bobinin DLPFC bölgesinden kaymaması için dikkat edilmiştir.

3.5.2 Sham (Plasebo) TMS Protokolünün Uygulanması

Gerçek rTMS grubunun tamamlanmasının ardından, plasebo grubu çalışmaya dahil edildi. Plasebo protokolü, cihaz bilgisayarından ayarlanarak uygulandı. Bilgisayar aracılığıyla, seans gerçek rTMS protokolündeki parametrelerle aynı olacak şekilde bobine elektrik akımı verilmeden plasebo etkisi oluşturuldu. Atım sırasındaki ses, gerçek rTMS uygulamasındaki sestten daha düşük şiddetteydi. Ancak çalışmaya alınan katılımcılar daha önce rTMS tedavisi almamış kişilerden seçildiği için katılımcılar gerçek rTMS uygulamasındaki ses şiddeti ile arasındaki farkı anlamamaları sağlandı.

3.6. Gereçler

3.6.1. Sosyodemografik Veri Formu

Bu form, hastanın adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, eğitim seviyesi, medeni durumu, iş durumu, çocuk sahibi olup olmama durumu, boy ve kilosu, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), sigara kullanımı, hastalık tipi, hastalığın başlama yaşı, psikiyatri servisine yatış sayısı, önceki atakların özellikleri, intihar girişiminin varlığı ve sayısı, elektrokonvulzif tedavi (EKT) geçmişi ve şu anda kullandığı tıbbi ilaçlar hakkında sorular içermektedir. Bu veri formu hastalığa ilişkin bilgileri içermeyen kısmı dışında, üç grup hastaya da uygulanmıştır.

3.6.2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme

DSM-5 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-5), First ve ekibi tarafından geliştirilmiştir. Türkiye'de bu görüşmenin güvenirlik ve geçerliliği Elbir ve arkadaşları tarafından incelenmiştir (196). SCID-5, araştırmaya katılan sağlıklı gönüllülerin psikiyatrik bir bozukluğa sahip olup olmadığını belirlemek için kullanılmıştır.

3.6.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla 1950'lerin sonlarında Hamilton tarafından geliştirilen Hamilton Depresyon Derecesi Ölçeği (HDDÖ), klinisyenler tarafından doldurulan bir ölçektir (197). Bu ölçek, depresyonun farklı alt gruplarını değerlendirmek amacıyla depresif ruh hali, uykusuzluk, intihar düşünceleri, iş ve aktivitelerde ilgi kaybı, düşünme ve hareketlerde yavaşlama, iştah ve kilo kaybı, ajitasyon, genel somatik şikayetler, hipokondriyak belirtiler, sindirim sistemi şikayetleri, anksiyete ve içgörü gibi farklı alt grupları içermektedir. Bu ölçeğin Türkiye'deki güvenirlik ve geçerlilik çalışması 2001 yılında Akdemir ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (197).

3.6.4. Young Mani Değerlendirme Ölçeği

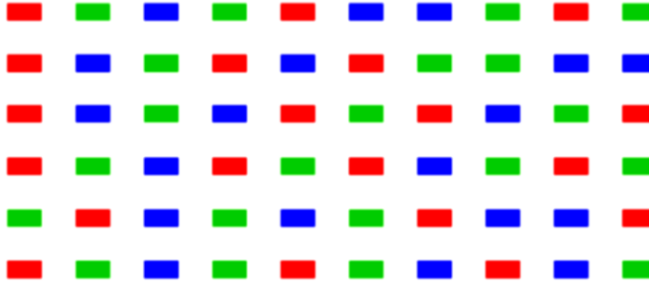
1978 yılında Young ve ekibi tarafından geliştirilen (YMDÖ), manik durumun şiddetini ölçmek amacıyla kullanılır. Bu ölçek, yükselmiş duygudurum, iritabilite, uyku, hareket ve enerji artışı, libido, konuşma miktarı ve hızı, düşünce içeriği, düşünce yapısı bozuklukları, dış görünüm, yıkıcı ve saldırgan davranışlar, içgörü gibi 11 maddeyi değerlendirir. Bu ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması ise 2001 yılında Karadağ ve ekibi tarafından yapılmıştır (198).

3.6.5. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; Buysse ve diğerleri tarafından 1989 yılında geliştirilen toplamda 24 sorudan oluşan bir ölçektir. Son bir ay içindeki uyku kalitesini değerlendirerek nicel bir ölçüm ve sonuç sunar (199). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması ise 1996 yılında Ağargün ve diğerleri tarafından gerçekleştirilmiş ve aynı çalışma içinde iç tutarlılık değeri 0,80 olarak bulunmuştur (200). Toplam 24 sorudan ve 7 bileşenden oluşan ölçekte; 19 soru birey tarafından cevaplandırılırken, 5 soru ise kişinin eşi veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. Puanlama yapılırken, kişinin eşi veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan sorular hesaplamada dikkate alınmaz. Ölçekteki 7 bileşen şunlardır; öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğudur. Her bileşen 0 ile 3 arasında bir puanla değerlendirilir. Toplam ölçek puanının yüksek olması, uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. Ancak bu ölçek, uyku bozukluğunun varlığını ya da yaygınlığını değerlendirmek için kullanılmaz. Bununla birlikte, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği'nin toplam puanının 5 veya daha yüksek olması kötü uyku kalitesini işaret etmektedir.

3.6.6. Stroop Testi

Stroop testi, 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilen ve frontal bölge aktivitesini yansıtan bir nöropsikolojik testtir. Bu test, algısal kurulumu değiştirebilme, değişenistekler arasında geçiş yapabilme, alışılmış bir davranışı baskılayabilme ve olağandışı bir davranışı gerçekleştirebilme yeteneğini değerlendirir. Ayrıca, dikkati dağıtan uyarıcıları ihmal etme yeteneğini değerlendirmek için kelime okumayı renk isimlendirmeye karşı kullanır. Stroop testi, işlem hızı, seçici dikkat ve yürütücü işlevlerin performansı hakkında bilgi sağlar. 1999 yılında, Karakaş ve ekibi tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması gerçekleştirilmiştir (201).



Şekil 3.3. Stroop testi kart 1



Şekil 3.4. Stroop testi kart 2

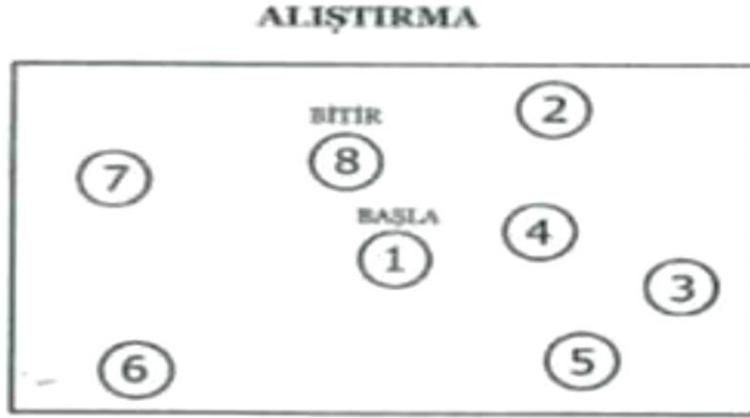
Tablo 3.1. Stroop testi görevleri

Bölümler	Uyarıcılar	Uyarıcı Kart Kapsamı	Görev
Stroop A	Kart 1	Renkli basılmış kutucuklar	Rengi söyleme
Stroop B	Kart 2	Renkli basılmış kelimeler	Kelimeleri okuma
Stroop C	Kart2	Renkli basılmış kelimeler	Rengi söyleme
Stroop D	Stoop C skoru - Stroop B skoru ile elde edilen sonuç		

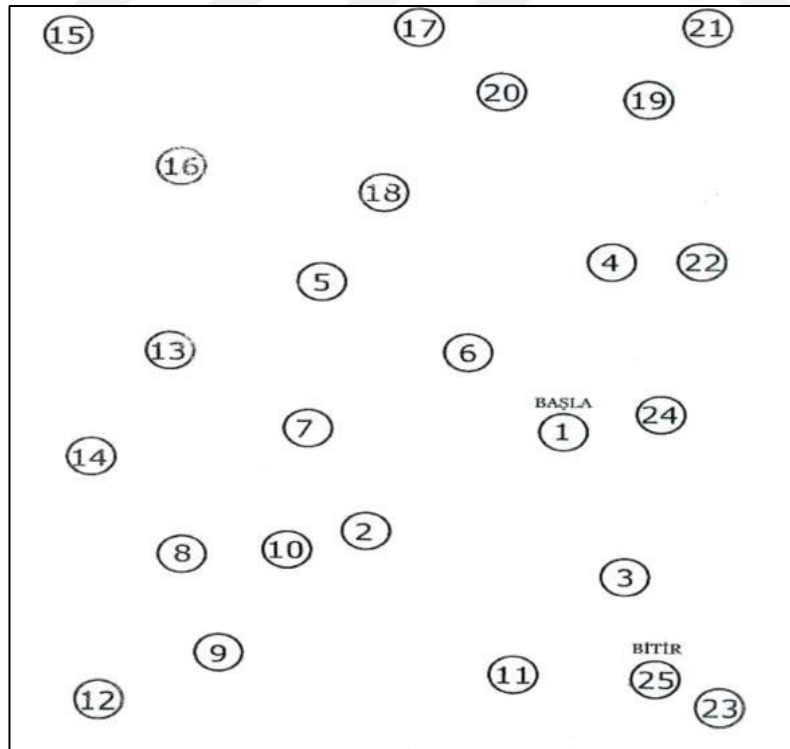
Test uygulanırken, A, B ve C kısımlarının tamamlanma süreleri kaydedilir ve test skoru olarak kayıt altına alınır. Ayrıca, test sırasında yapılan hatalar ve bu hataların düzeltilme sayıları da bu skorlara eklenir. Enterferansı yansıtan Stroop D skoru ise, Stroop C skorundan Stroop B skoru çıkarılarak hesaplanır.

3.6.7. İz Sürme Testi

İz Sürme Testi (İST), Reitan tarafından geliştirilmiştir (202). Görsel arama ve tarama, zihinsel esneklik, işlem hızı yürütücü işlevler ile ilgili fikir verir. Türkiye için norm değerlendirme çalışması, görsel tarama yeteneğine dayalı işlem hızı, ardışıklığı takip etme ve uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme gibi yürütücü işlevleri değerlendiren bu test için Türkeş ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (203).



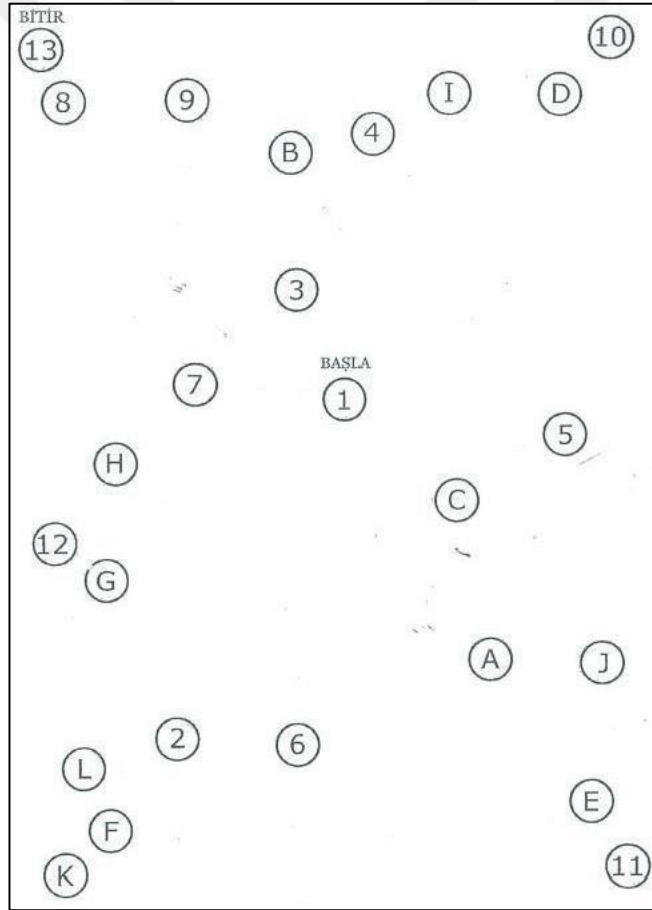
Şekil 3.5. İz Sürme Testi A alıştırması



Şekil 3.6. İz Sürme Testi A



Şekil 3.7. İz Sürme Testi B alıştırma



Şekil 3.8. İz Sürme Testi B bölümü

İz Sürme Testi'nin A kısmı uygulanmadan önce katılımcıya, testin nasıl yapılacağı açıklandı ve katılımcılara kısa bir alıştırma örneği gösterildi. Katılımcılardan, 1'den başlayarak sırasıyla 25'e kadar olan sayıları çizgilerle

birleştirmeleri istendi. Katılımcıların testi tamamlama süreleri test puanı olarak kaydedildi.

İz Sürme Testi'nin B kısmı uygulanmadan önce katılımcıya, testin nasıl yapılacağı açıklandı ve katılımcılara kısa bir alıştırma örneği gösterildi. Katılımcılardan, 1'den başlayarak sırasıyla 13'e kadar olan harf sıralamasını alfabetik olarak eşleştirmeleri istendi. Katılımcıların testi tamamlama süreleri test puanı olarak kaydedildi. Eğer katılımcılar hata yapmış veya düzeltme yapmışlarsa, bu hatalar da hata puanı olarak kaydedildi.

3.6.8. Gözlerden Zihin Okuma Testi

Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT), bir kişinin niyetini anlama ve zihin okuma yeteneklerini değerlendirmek için tasarlanmış bir testtir. Bu test, kişilerin yüz çevresini içeren 36 farklı resimden oluşmaktadır ve geçerlik güvenirlik çalışması 2011 yılında Yıldırım ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (204). Bu çalışma sırasında güvenirlik katsayısı düşük bulunan iki madde çıkarıldığı için, testin Türkçesi, 1 alıştırma maddesi ile birlikte toplamda 32 maddeden oluşmaktadır. Her bir resim için, bir doğru cevap ve üç yanıltıcı seçenek olmak üzere toplamda dört seçenek bulunmaktadır. Katılımcıya uygulama sırasında 'Her bir fotoğraftaki çift göz için kişinin düşündüğü veya hissettiğini en iyi şekilde tanımlayan seçeneği belirtin.' şeklinde bir talimat verilir. Seçenekler, üzgün, kızgın gibi temel duyguları değil daha karmaşık duyguları içerdiğinden, ZK yeteneğinin bir göstergesi olarak kabul edilir.

3.6.9. Laboratuar Ölçümleri

3.6.9.1. GDNF Ölçümü

Çalışma için ayrılmış serum örneklerinin ve GDNF reaktiflerinin ve mikropakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlanmıştır. Serum örneklerinde GDNF (BT LAB, Cat. No: E0122Hu) düzeyi ELİZA yöntemi kullanılarak ticari kit yardımıyla ölçülmüştür. Sonuçlar nanogram/mililitre (ng/ml) cinsinden verilmiştir.

3.6.9.2. NGF Ölçümü

Çalışma için ayrılmış serum örneklerinin ve NGF reaktiflerinin ve mikropakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlanmıştır. Serum örneklerinde NGF (BT LAB, Cat. No: BPE167) düzeyi ELİZA yöntemi kullanılarak ticari kit yardımıyla ölçülmüştür. Sonuçlar pikogram/mililitre (pg/ml) cinsinden verilmiştir.

3.6.9.3. IL-1 β Ölçümü

Çalışma için ayrılmış serum örneklerinin ve IL-1 β reaktiflerinin ve mikroplakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlanmıştır. Serum örneklerinde IL-1 β (BT LAB, Cat. No: E0143Hu) düzeyi ELİZA yöntemi kullanılarak ticari kit yardımıyla ölçülmüştür. Sonuçlar pikogram/mililitre (pg/ml) cinsinden verilmiştir.

3.7. İstatiksel Yöntem:

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Elde edilen sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Bu değişkenlerin çalışma gruplarına göre karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenler için Kruskal Wallis testi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Yaş ve VKİ değerlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılmasında ANOVA testi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Buna ek olarak tedavi öncesi ve sonrası elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler ve Klinik Özellikler

Çalışmanın örnekleme Tedavi, Sham, ve Sağlıklı Kontroller olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya TMS alan 30 aktif tedavi, 29 sham tedavi ve TMS almayan 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Tedavi grubunun yaş ortalaması $42,5 \pm 11,09$, Sham grubunun yaş ortalaması $41,52 \pm 11,22$ ve Kontrol grubunun yaş ortalaması $41 \pm 12,83$ 'dir. Gruplar arasında olguların yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Her 3 grup vücut kitle indeksi açısından değerlendirildiğinde Tedavi grubun VKİ ortalaması $27,22 \pm 2$, Sham grubun VKİ ortalaması $27,21 \pm 1,75$ ve Kontrol grubun VKİ ortalaması $25,84 \pm 1,37$ olarak hesaplanmıştır. Tedavi ve sham arasında VKİ açısından anlamlı fark yokken ($p>0,05$), tedavi ve sham grubunda VKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur. $p=0,003$ (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sosyodemografik veriler birinci kısım

	Tedavi		Sham		Kontrol		p
	Ort $\pm$ SS	Medyan (min-maks)	Ort $\pm$ SS	Medyan (min-maks)	Ort $\pm$ SS	Medyan (min-maks)	
Yaş (Yıl)	$42,5 \pm 11,09$	42,5 (20 -64)	$41,52 \pm 11,22$	39 (25 -62)	$41 \pm 12,83$	45 (20-61)	0,882
VKİ	$27,22 \pm 2^a$	27,35 (23,6 -31,3)	$27,21 \pm 1,75^a$	27,2(23,4-30,3)	$25,84 \pm 1,37^b$	26,25(22,9-27,8)	0,003*

* $p<0,05$; ANOVA testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Tukey testi)

Tedavi grubunun 23'ü kadın (76,67), 7'si erkek (23,33); Sham grubunun 21'i kadın (72,41), 8'i erkek (27,59) ve Kontrol'lerin 23'ü kadın (76,67), 7'si (23,33) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Eğitim durumu incelendiğinde; Tedavi grubunda üniversite mezunu kişi sayısı 13 (%43,33), lise mezunu kişi sayısı 16 (%53,33), ortaokul mezunu kişi sayısı 1 (%3,33), Sham grubunda üniversite mezunu kişi sayısı 14 (%48,28), lise mezunu kişi sayısı 13 (% 44,83), ortaokul mezunu kişi sayısı 2 (%6,9), Kontrol grubunda üniversite mezunu kişi sayısı 15 (%50), lise mezunu kişi sayısı 13 (43,33), ortaokul

mezunu kişi sayısı 2 (%6,67) olarak bulunmuştur. Her 3 grup arasında eğitim durumu açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tedavi grubunda 17 kişi, Sham grubunda 20 kişi sigara kullanıyorken sağlıklı kontrol grubunda 19 kişinin sigara kullandığı görüldü. Her 3 grup arasında sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,619$).

Medeni durum her üç grup arasında karşılaştırıldığında Tedavi grubun %20'si (6 kişi) bekarken, %80'i (24 kişi) evli; Sham grubun %17,24'ü bekarken (24 kişi), %'si (10 kişi) evli ve Kontrol grubunun %30'u (9 kişi) bekar, %70'i (21 kişi) evli olarak saptanmıştır. Her 3 grup arasında medeni durum bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Her 3 grup çocuk varlığı ve çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Sosyodemografik veriler ikinci kısım

Değişkenler		Tedavi N (%)	Sham N (%)	Kontrol N (%)	p
Cinsiyet	Erkek	7 (23,33)	8 (27,59)	7 (23,33)	0,909
	Kadın	23 (76,67)	21 (72,41)	23 (76,67)	
Eğitim Durumu	Ortaokul	1 (3,33)	2 (6,9)	2 (6,67)	0,973
	Lise	16 (53,33)	13 (44,83)	13 (43,33)	
	Üniversite	13 (43,33)	14 (48,28)	15 (50)	
Medeni Durum	Evli	24 (80)	24 (82,76)	21 (70)	0,464
	Bekar	6 (20)	5 (17,24)	9 (30)	
Çocuk Varlığı	Var	24 (80)	23 (79,31)	22 (73,33)	0,794
	Yok	6 (20)	6 (20,69)	8 (26,67)	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	12 (40)	12 (41,38)	13 (43,33)	0,966
	Çalışmıyor	18 (60)	17 (58,62)	17 (56,67)	
Sigara	Var	17 (56,67)	20 (68,97)	19 (63,33)	0,619
	Yok	13 (43,33)	9 (31,03)	11 (36,67)	

$p>0,05$, Ki-kare testleri

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Tedavi ve Sham grubunun klinik özelliklerine baktığımızda Tedavi grubunda 17 bipolar tip 1, 13 bipolar tip 2 hastası olduğu; Sham grubunda 14 bipolar tip 1 hastası, 15 bipolar tip 2 hastası olduğu görülmüştür.

Tablo 4.3. Tedavi ve Sham hasta grubunun klinik özelliklerinin birbiriyle karşılaştırılması

		Tedavi	Sham	p
		N (%)	N (%)	
Hastalık Tipi	bipolar tip 1	17 (56,7)	14 (48,3)	0,519
	bipolar tip 2	13 (43,3)	15 (51,7)	
Postpartum Başlangıç	Evet	13 (43,3)	5 (17,2)	0,030*
	Hayır	17 (56,7)	24 (82,8)	
Suisid Öyküsü	Var	11 (36,7)	11 (37,9)	0,920
	Yok	19 (63,3)	18 (62,1)	
Servis Yatış Öyküsü	Var	17 (56,7)	17 (58,6)	0,879
	Yok	13 (43,3)	12 (41,4)	
EKT Öyküsü	Var	11 (36,7)	11 (37,9)	0,920
	Yok	19 (63,3)	18 (62,1)	
DDD	Lityum	9 (30,0)	7 (24,1)	
	valproik asit	15 (50, 0)	12 (41,4)	
	Lamotrijin	5 (16,7)	7 (24,1)	
	Yok	1 (3,3)	2 (6,9)	
	lityum ve valproik asit	0 (,0)	1 (3,4)	
Antipsikotik	aripiprazol	9 (30,0)	11 (37,9)	
	Ketiapin	7 (23,3)	11 (37,9)	
	Olanzapin	8 (26,7)	3 (10,3)	
	Risperidon	5 (16,7)	3 (10,3)	
	paliperidon	1 (3,3)	1 (3,4)	
Antidepresan	kullanmıyor	8 (26, 7)	3 (10,3)	
	Bupropion	11 (36,7)	10 (34,5)	
	vortioksetin	6 (20,0)	4 (13,8)	
	Sertralin	2 (6,7)	5 (17,2)	
	Flouksetin	3 (10,0)	2 (6,9)	
	venlafaksin	0	5 (17,2)	

*p<0,05; Ki-kare testi

Tablo 4.4. Tedavi ve Sham hasta grubunun klinik özelliklerinin birbiriyle karşılaştırılması

	TEDAVİ			SHAM			P
	Valid N	Ort±SS	Medyan (min-maks)	Valid N	Ort±SS	Medyan (min-maks)	
Hastalık Başlangıç Yaşı	30	29,87±10,57	30,00 (15- 53,00)	29	24,72 ± 4,32	25,00(18,00-35,00)	0,073
Hastalık Süresi	30	12,57±10,65	6,50(2,00- 40,00)	29	16,79 ± 13,85	10,00(3,00-42,00)	0,101
Depresif Atak Sayısı	30	2,87 ± 1,04	2,50(2,00-5,00)	29	3,55 ± 1,33	3,00 (2,00 -6,00)	0,042*
Hipomanik Atak Sayısı	30	1,13 ± 1,20	1,00 (,00-4,00)	29	1,21 ± 0,86	1,00 (,00-3,00)	0,496
Manik Atak Sayısı	30	1,03 ± 1,03	1,00 (,00-3,00)	29	0,59 ± 0,68	,00 (,00- 2,00)	0,110
Toplam Atak Sayısı	30	5,03 ± 1,92	4,00(3,00- 9,00)	29	5,34 ± 1,70	5,00 (3,00- 8,00)	0,405
Psikotik Özellikli Depresyon Sayısı	30	0,83 ± 0,91	,50(,00-2,00)	29	0,90 ± 1,08	0,00 (,00- 3,00)	0,933
Psikotik Özellikli Mani Sayısı	30	0,57 ± 0,86	,00(,00-2,00)	29	0,38 ± 0,78	0,00 (,00- 2,00)	0,320
Toplam Psikotik Atak Sayısı	30	1,40 ± 1,45	1,00 (,00 -4,00)	29	1,28 ± 1,07	2,00 (,00- 3,00)	0,809
Suisid Sayısı	30	0,50 ± 0,78	,00 (,00- 3,00)	29	0,45 ± 0,63	0,00 (,00 -2,00)	0,986
Servis Yatış Sayısı	30	1,17 ± 1,15	1,00 (,00-3,00)	29	1,07 ± 1,03	1,00 (0,00- 3,00)	0,792

*p<0,05; Mann-Whitney u testi

HAM-D değerleri tedavi grubunda rTMS öncesinde 22(21-23) olarak değerlendirilmiş iken sham grubunda 20(19-21) olarak değerlendirilmiştir. Sham grubunda Tedavi grubuna göre Ham-D değerleri açısından anlamlı daha düşük bulunmuştur (p=0,001).

Tedavi grubunda HAM-D değeri rTMS sonrası son test 21(20-22) bulunmuş olup, ön testi olan 22(21-23) ile arasında son testin anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (p=0,001).

Sham grubunda HAM-D değeri rTMS sonrası son test 20(18-21) , ön test sonucu olan 20(19-21) arasında anlamlı fark yoktur (p=0,074).

Tedavi ve Sham grubunun son testi karşılaştırıldığında Sham grubunda son test anlamlı düşük olarak bulunmuştur (p=0,014).

4.3. Tedavi Sonrası Klinik Ölçeklerin, Bilişsel Testlerin Ve Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tablo 4.5. HAM-D değerlerinin ön test - son test karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	22 (21 -23)	21 (20 -22)	0,001*
Sham	29	20 (19 -21)	20 (18 -21)	0,074
p^M		0,001*	0,014*	

* $p < 0,05$; Wilcoxon testi; Mann-Whitney U testi

rTMS tedavisi öncesinde ve sonrasında tedavi grubu ile sham grup arasında PUKİ değerlerinin karşılaştırılması

PUKİ değerleri ön test sonuçları Tedavi grubunda 16(15-17), Sham grubunda 15(14-16) olarak bulunmuş ve Sham grubunda Tedavi grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,017$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testi 9(7-11) olarak değerlendirilmiştir, ön testi 16(15-17) ile arasında son testin değerleri anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,001$).

Sham grubunun rTMS sonrası son testi 15 (13-16) olarak değerlendirilmiştir, ön testi 15(14-16) ile arasın son testin değerleri anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,001$).

Tedavi ve Sham grubunun son testi karşılaştırıldığında Sham grubunda son test anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,001$).

Tablo 4.6. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)'nin ön test-son test karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	16 (15 -17)	9 (7 -11)	0,001*
Sham	29	15 (14 -16)	15 (13 -16)	0,001*
p^M		0,017*	0,001*	

* $p < 0,05$; Wilcoxon testi; Mann-Whitney U testi

İz Sürme A Testi, Ön test sonuçları açısından Tedavi ve Sham grubu arasında farklılık yokken Kontrol grubunun İz Sürme A Testi (süre) sonuçları diğer iki gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testi 49 (41-54) saniye (sn) olarak değerlendirilmiştir, ön testi 51,5 (46-61) sn ile arasında son testin süre değerleri anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Sham grubunun rTMS sonrası son testin süresi 50 (45-59) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 51 (45-60) sn ile son testin süre değerleri anlamlı farklılık yoktur ($p=0,169$).

Tedavi ve Sham grubunun son testlerinin süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,227$).

Tablo 4.7. İz Sürme A Testi sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	51,5 (46 -61) ^a	49 (41 -54)	0,001*
Sham	29	51 (45 -60) ^a	50 (45 -59)	0,169
Kontrol	30	24,5 (21 -29) ^b	-	
$p^{M, K}$		0,001*	0,227	

* $p<0,05$; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

İz Sürme B Testi ön test sonuçları açısından, Tedavi ve Sham grubu arasında farklılık yokken Kontrol grubunun İz Sürme B Testi (süre) sonuçları diğer iki gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testi 93 (85-102) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 109 (100-123) sn ile karşılaştırıldığında son testin süre değerleri anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Sham grubunun rTMS sonrası son testin süresi 110 (99-118) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 109 (100-121) sn ile son testin süre değerleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testi anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,036$).

Tedavi ve Sham grubunun son testlerinin süreleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testinin süresi Tedavi grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 4.8. İz Sürme B Testi sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	109 (100 -123) ^a	93 (85 -102)	0,001*
Sham	29	109 (100 -121) ^a	110 (99 -118)	0,036*
Kontrol	30	47,5 (42 -54) ^b	-	
$p^{M, K}$		0,001*	0,001*	

* $p<0,05$; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

Stroop A Testi Ön test sonuçları açısından, Tedavi ve Sham grubu arasında farklılık yokken Kontrol grubunun Stroop A Testi (süre) sonuçları diğer iki gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testi 40 (34-47) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 41,5 (38-50) sn ile karşılaştırıldığında son testin süre değerleri anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Sham grubunun rTMS sonrası son testinin süresi 47 (40-52) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 47 (41-54) sn ile son testin süre değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,661$).

Tedavi ve Sham grubunun son testlerinin süreleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testinin süresi Tedavi grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,004$).

Tablo 4.9. Stroop A Testi süre sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	41,5 (38 -50) ^a	40 (34 -47)	0,001*
Sham	29	47 (41 -54) ^a	47 (40 -52)	0,661
Kontrol	30	33 (30 -36) ^b	-	
$p^{M, K}$		0,001*	0,004*	

* $p<0,05$; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

Stroop B Testi ön test sonuçları, Tedavi ve Sham grubu arasında Stroop B süreleri açısından farklılık yokken Kontrol grubunun Stroop B Testi (süre) sonuçları diğer iki gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testi 40 (35-43) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 42 (38 -50) sn ile karşılaştırıldığında son testin süre değerleri anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Sham grubunun rTMS sonrası son testinin süresi 45 (41-47) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 44 (40-50) sn ile son testin süre değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,081$).

Tedavi ve Sham grubunun son testlerinin süreleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testinin süresi Tedavi grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,025$).

Tablo 4.10. Tablo . Stroop B Testi süre sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	42 (38 -50) ^a	40 (35 -43)	0,001*
Sham	29	44 (40 -50) ^a	45 (41 -47)	0,081
Kontrol	30	31 (29 -34) ^b	-	
$p^{M,K}$		0,001*	0,025*	

* $p<0,05$; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

Stroop C Testi ön test sonuçları, Tedavi ve Sham grubu arasında Stroop C süreleri açısından farklılık yokken Kontrol grubunun Stroop C Testi (süre) sonuçları diğer iki gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testi 97,5 (90-110)sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 115,5 (103 -142) sn ile karşılaştırıldığında son testin süre değerleri anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Sham grubunun rTMS sonrası son testinin süresi 125 (104-145) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 123 (105-156)sn ile son testin süre değerleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testi anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,020$).

Tedavi ve Sham grubunun son testlerinin süreleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testinin süresi Tedavi grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Tablo 4.11. Stroop C Testi süre sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	115,5 (103 -142) ^a	97,5 (90 -110)	0,001*
Sham	29	123 (105 -156) ^a	125 (104 -145)	0,020*
Kontrol	30	64,5 (57 -69) ^b	-	
$p^{M,K}$		0,001*	0,001*	

* $p<0,05$; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

Stroop D Testi ön test sonuçları, Tedavi ve Sham grubu arasında Stroop D süreleri açısından farklılık yokken Kontrol grubunun Stroop D Testi (süre) sonuçları diğer iki gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testi 57 (49-75) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 72,5 (62-98) sn ile karşılaştırıldığında son testin süre değerleri anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Sham grubunun rTMS sonrası son testinin süresi 80 (59-104) sn olarak değerlendirilmiştir, ön testi 77 (61-115) sn ile son testin süre değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,186$).

Tedavi ve Sham grubunun son testlerinin süreleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testinin süresi Tedavi grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,006$).

Tablo 4.12. Stroop D Testi süre sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	72,5 (62 -98) ^a	57 (49 -75)	0,001*
Sham	29	77 (61 -115) ^a	80 (59 -104)	0,186
Kontrol	30	32 (28 -36) ^b	-	
$p^{M,K}$		0,001*	0,006*	

* $p<0,05$; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

GZOT ön test sonuçları, Tedavi ve Sham grubu arasında GZOT açısından farklılık yokken Kontrol grubunun GZOT sonuçları diğer iki gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testi 28 (25-29)olarak değerlendirilmiştir, ön testi ile 21 (20-23) karşılaştırıldığında son testin değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Sham grubunun rTMS sonrası son testi 21 (19-24) olarak değerlendirilmiştir, ön testi 21 (18-24) ile son testin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,239$).

Tedavi ve Sham grubunun son testleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testi Tedavi grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tablo 4.13. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	21 (20 -23) ^b	28 (25 -29)	0,001*
Sham	29	21 (18 -24) ^b	21 (19 -24)	0,239
Kontrol	30	29 (28 -30) ^a	-	
$p^{M,K}$		0,001*	0,001*	

* $p<0,05$; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

Serum NGF (pg/ml) değerleri Tedavi ve Sham grubu arasında NGF değerleri açısından farklılık yokken Kontrol grubunun NGF değerlerinin sonuçları diğer iki gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testinin sonucu 457,63 (258,5-702,55) olarak saptanmıştır, ön testi ile 225,11 (184,02-315,73) karşılaştırıldığında son testin değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

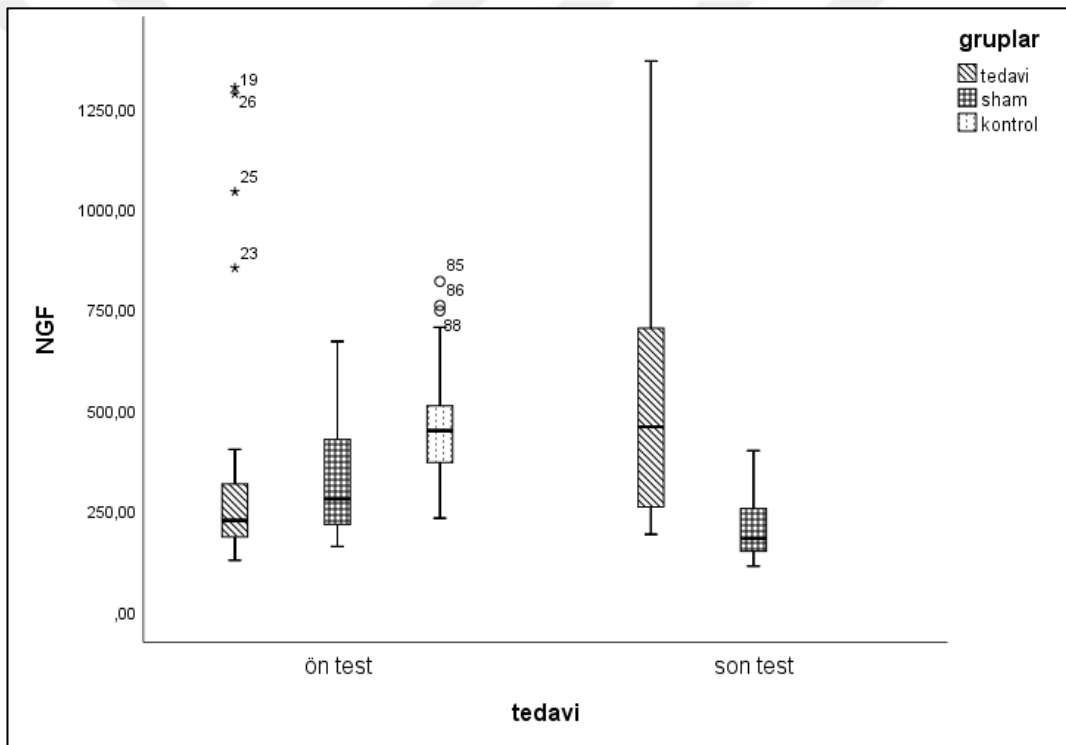
Sham grubunun rTMS sonrası son testi 180,13 (148,28-254,55) olarak değerlendirilmiştir, ön testi ile 278,06 (215,18-426,47) son testin değerleri karşılaştırıldığında son test ön teste göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tedavi ve Sham grubunun son testleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testi, tedavi grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tablo 4.14. NGF (pg/ml) değerleri sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p ^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	225,11 (184,02 -315,73) ^b	457,63 (258,5 -702,55)	0,001*
Sham	29	278,06 (215,18 -426,47) ^b	180,13 (148,28 -254,55)	0,001*
Kontrol	30	448,3 (369,11 -509,72) ^a	-	
p ^{M, K}		0,001*	0,001*	

*p<0,05; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)



Şekil 4.1. NGF (pg/ml) değerlerinin tedavi, sham, kontrol grubunda karşılaştırılması

Serum GDNF (ng/m) değerlerinin ön test sonuçları, Tedavi, Sham ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.241).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testinin sonucu 8,15 (4,62-11,29) olarak saptanmıştır, ön testi ile 5,06 (3,48-7,57) karşılaştırıldığında son testin değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,003).

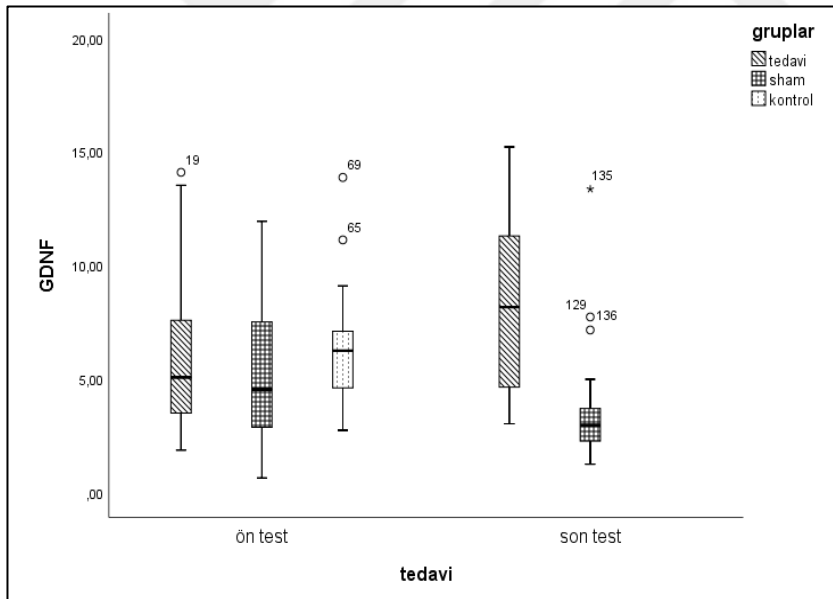
Sham grubunun rTMS sonrası son testi 2,96 (2,25-3,69 olarak değerlendirilmiştir, ön testi ile 4,53 (2,86-7,5) son testin değerleri karşılaştırıldığında son test ön teste göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,008$).

Tedavi ve Sham grubunun son testleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testi, tedavi grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$).

Tablo 4.15. GDNF (ng/ml) değerleri sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	5,06 (3,48 -7,57)	8,15 (4,62 -11,29)	0,003*
Sham	29	4,53 (2,86 -7,5)	2,96 (2,25 -3,69)	0,008*
Kontrol	30	6,23 (4,59 -7,09)	-	
$p^{M, K}$		0,241	0,001*	

* $p<0,05$; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi



Şekil 4.2. GDNF (ng/ml) değerlerinin tedavi,sham, kontrol grubunda karşılaştırılması

Serum IL-1 β değerleri her 3 gruptan bakılmış; Tedavi grubunun Sham ve Kontrol grubu ile arasında IL-1 β düzeyleri açısından anlamlı fark yokken, Kontrol grubunda Sham grubuna göre IL-1 β düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,007$).

Tedavi grubunun rTMS sonrası son testinin sonucu 1022,05 (887,22-1612,63)olarak saptanmıştır, ön testi ile 1704,31 (1583,3-1939,67) karşılaştırıldığında son testin değerleri anlamlı düşük bulunmuştur (p=0,022).

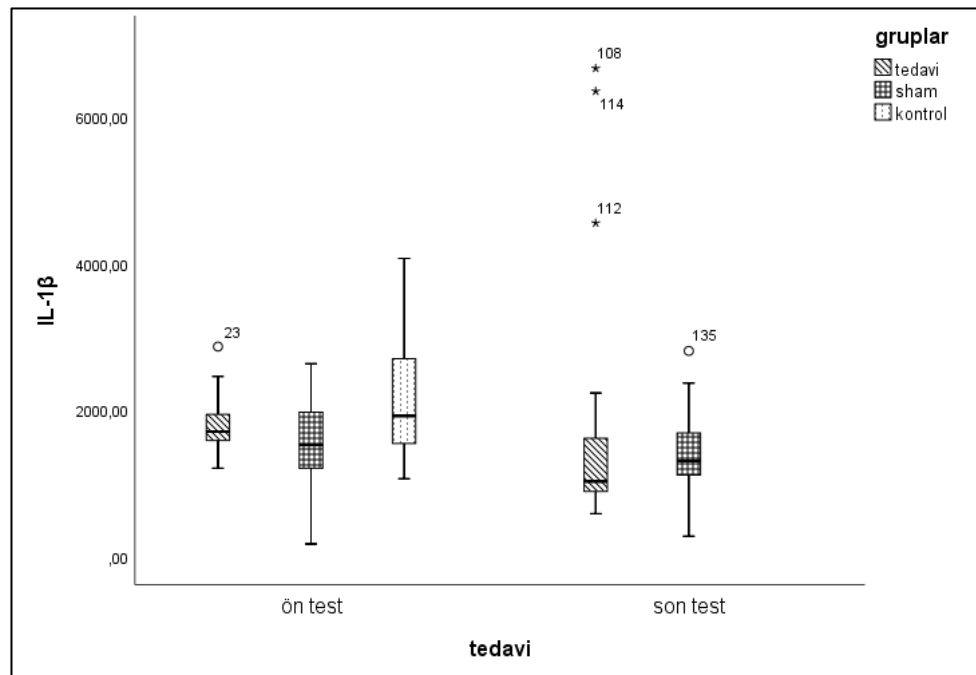
Sham grubunun rTMS sonrası son testi 1304,73 (1109,59 -1686,03) olarak değerlendirilmiştir, ön testi ile 1522,37 (1203,64-1968,27) son testin değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.456).

Tedavi ve Sham grubunun son testleri karşılaştırıldığında Sham grubunun son testi, tedavi grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,050).

Tablo 4.16. IL-1 β (pg/ml) değerleri sonuçlarının tedavi ve sham grubunda ön test-son test karşılaştırılması ve Her 3 grubun ön test sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ön test	Son test	p ^w
		Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi	30	1704,31 (1583,3 -1939,67) ^{ab}	1022,05 (887,22 -1612,63)	0,022*
Sham	29	1522,37 (1203,64 -1968,27) ^b	1304,73 (1109,59 -1686,03)	0,456
Kontrol	30	1919,11 (1541,06 -2701,36) ^a	-	
p ^{M, K}		0,007*	0,050	

*p<0,05; Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi; Wilcoxon testi; a,b: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)



Şekil 4.3. IL-1 β (pg/ml) değerlerinin tedavi,sham, kontrol grubunda karşılaştırılması

TMS tedavisi öncesi ve sonrası aktif grubun parametrelerinin karşılaştırıldığı Spearman Korelasyon analizinin sonuçlarında;

Stroop A testi ile D testi arasında negatif yönde zayıf ilişki olduğu saptanmıştır ($r=-0,378$) ($p=0,039$).

Stroop C testi ile D testi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0,736$) ($p=0,000$).

GZOT ile GDNF arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0,512$) ($p=0,004$).

GDNF ile IL-1 β arasında negatif yönde zayıf ilişki olduğu saptanmıştır ($r= -0,372$) ($p=0,043$).

NGF ile IL-1 β arasında negatif yönde zayıf ilişki olduğu saptanmıştır ($r= -0,373$) ($p=0,043$).

Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.17. Aktif tedavi grubunun TMS öncesi ve sonrası değişikliklerin birbirleriyle karşılaştırılması-1

		GDNF (ng/ml)	NGF(pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	İz Sürme Testi A	İz Sürme Testi B	StroopA	StroopB	StroopC	StroopD	GZOT
İz Sürme Testi A	r	-0,238	-0,231	0,221	1,000	-0,092	0,195	0,387	0,014	-0,312	0,028
	P	0,206	0,218	0,241		0,631	0,301	0,035	0,943	0,094	0,883
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
İz Sürme Testi B	r	0,289	-0,221	-0,201	-0,092	1,000	0,041	0,010	-0,027	0,147	0,057
	P	0,122	0,241	0,272	0,631		0,828	0,959	0,889	0,437	0,766
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Stroop A	r	-0,082	-0,075	-0,207	0,195	0,041	1,000	0,244	-0,207	-0,378	-0,254
	P	0,66	0,693	0,272	0,301	0,828		0,194	0,271	0,039*	0,175
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Stroop B	r	-0,301	-0,096	-0,101	0,387	0,010	0,244	1,000	-0,049	0,327	-0,122
	P	0,107	0,614	0,595	0,035	0,959	0,194		0,796	0,078	0,521
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Stroop C	r	0,082	0,099	0,139	0,014	-0,027	-0,207	-0,049	1,000	0,736	0,273
	P	0,667	0,603	0,465	0,943	0,889	0,271	0,796		0,000*	0,144
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Stroop D	r	0,052	0,239	0,214	-0,312	0,147	-0,378	0,327	0,736	1,000	0,198
	P	0,784	0,203	0,257	0,094	0,437	0,039*	0,078	0,000*		0,295
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
GZOT	r	,512	0,055	-0,100	0,028	0,057	-0,254	-0,122	0,273	0,198	1,000
	P	0,004*	0,774	0,600	0,883	0,766	0,175	0,521	0,144	0,295	
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30

*:p<0,05, r: Spearman Korelasyon Katsayısı,

Tablo 4.18. Aktif tedavi grubunun TMS öncesi ve sonrası değışikliklerin birbirleriyle karşılaştırılması-2

		GDNF(ng/ml)	NGF (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	İz Sürme Testi A	İz Sürme Testi B	StroopA	StroopB	StroopC	StroopD	GZOT
GDNF	r	1,000	0,152	-0,372	-0,238	0,289	-0,082	-0,301	0,082	0,052	,512
	P		0,424	0,043*	0,206	0,122	0,66	0,107	0,667	0,784	0,004*
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
NGF	r	0,152	1,000	-0,373	-0,231	-0,221	-0,075	-0,096	0,099	0,239	0,055
	P	0,424		0,043*	0,218	0,241	0,693	0,614	0,603	0,203	0,774
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
IL-1 β	r	-0,372	-0,373	1,000	0,221	-0,201	-0,207	-0,101	0,139	0,214	
	P	0,043*	0,043*		0,241	0,272	0,272	0,595	0,465	0,257	
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
PUKİ	r	0,266	0,111	0,057	0,012	-0,078	0,042	-0,150	0,251	0,020	0,060
	P	0,156	0,558	0,766	0,951	0,680	0,825	0,429	0,181	0,917	0,752
	N	30	30	30		30	30	30	30	30	30
HAM-D	r	0,039	-0,187	0,293	0,192	0,275	-0,138	-0,097	0,254	0,231	0,237
	P	0,836	0,322	0,116	0,310	0,141	0,466	0,609	0,176	0,219	0,207
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30

*:p<0,05, r: Spearman Korelasyon Katsayısı,

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada bipolar depresyon hastalarında rTMS uygulamasının hastaların serum NGF, GDNF, IL-1 β düzeylerine ve bilişsel işlevlerine etkisinin, bu parametrelerin birbirleriyle ve hastalıkla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bipolar bozukluk depresif dönemdeki hastalarda duyudurum düzenleyiciler, antipsikotikler ve antidepresanlar tedavide kullanılmasına rağmen çoğu hastada tam remisyona sağlanamamakta, işlevsellikte ve bilişsel işlevlerde bozukluklar sürmektedir bu amaçla farklı tedavi modelleri arayışına gidilmiş, non-invasif olması nedeniyle ön plana çıkan tedavilerden biri rTMS tedavisi olmuştur. rTMS'nin antidepresan etkinliği ve bilişsel işlevlere etkisi üzerine çalışmalar yapılmış, çoğu meta-analizde olumlu etkisi gösterilmiştir. Sosyal biliş üzerine etkisi için az çalışma yapılmış bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. 2011 yılında yapılan bir meta-analizde, toplumsal işlevsellik üzerinde tüm bilişsel işlev türlerinin etkisi %6 olarak bulunmuş, sosyal bilişsel alanların etkisi ise %16 olarak belirlenmiştir (205). Bu farklılığın, zihin kuramı ile günlük yaşam işlevselliği arasındaki güçlü ilişki nedeniyle kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu yüzden, son yıllarda tedavi hedefi olarak sosyal biliş, diğer bilişsel işlev bozukluklarından daha fazla önemsenmektedir. rTMS'nin, nöroplastisite üzerine etkisi için yapılan çalışmalar genellikle BDNF üzerine olup, diğer nöroplastisite etkisini gösteren NGF, GDNF üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Pro-inflamatuar molekül olan IL-1 β için, unipolar depresyon hastalarında ve dirençli depresyon hastalarında çalışmalar varken, bipolar depresyon için sınırlı çalışma yapıldığı görüldü. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma bipolar depresyonda rTMS'nin sosyal biliş ve nöroplastisite üzerine etkisinin araştırıldığı nadir çalışmalardan biridir.

Çalışmamızın sonucunda, GDNF ve NGF değerlerinin aktif TMS tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde arttığı, IL-1 β değerlerinin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Tedavi grubu, TMS sonrasında İz Sürme Testi A ve B, Stroop Testlerinde ve Gözler Testinde anlamlı düzeyde yüksek performans sergilemiştir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası GDNF değerleri arasındaki değişiklikler ile GZOT arasındaki değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Sham TMS tedavisi alan grupta GDNF, NGF değerlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu, IL-1 β değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır. Sham grubunun Bilişsel testlerde ise İST-A, Stroop Testi A, B ve D, Gözler Testinde sham tedavi sonrasında benzer performansı sergilediği, İST-B ve Stroop C testlerinde daha kötü performans sergilediği saptanmıştır.

Hasta grubu ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında; GDNF, NGF, IL-1 β değerleri arasında kıyaslama yapılmış, NGF ve IL-1 β düzeyleri sağlıklı kontrollerde anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. GDNF düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bilişsel tüm testlerde sağlıklı kontroller, hasta grubundan daha yüksek performans sergilemiştir.

Tedavi, Sham, Kontrol gruplarının sosyodemografik verileri incelendiğinde, gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, eğitim düzeyi ve sigara içme oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bipolar hastalarda sağlıklı popülasyona göre eğitim düzeylerinin daha düşük, sigara içme oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (21, 206). Yaş, cinsiyet dağılımı, eğitim seviyesi ve sigara içme gibi değişkenler hem nörotrofik faktör düzeyleri hem de nörobilişsel test sonuçları açısından karıştırıcı etken oldukları için çalışmamızda bu değişkenler gruplar için eşlenmiştir. Bu nedenle gruplar arasında bu değişkenler açısından anlamlı fark yoktur. Her 3 grup VKİ açısından değerlendirildiğinde, Kontrol grubunun VKİ değerleri Tedavi ve Sham grubundan düşük olduğu görülmüştür. Bipolar Bozukluk hastalarında VKİ yüksekliğinin lityum, valproik asit, ikinci kuşak antipsikotikler ve antidepresanlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (207). Ayrıca ters vejetatif belirtilerle ilerleyen atipik özellikli bipolar depresyon hastalarında VKİ daha yüksek gözlenmektedir (208).

Tedavi, Sham, Kontrol gruplarının diğer sosyodemografik verileri incelendiğinde, medeni durum, çocuk varlığı ve çalışma durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bipolar bozukluğun bekar bireylerde daha sık gözlemlendiği bilinmektedir, bu duruma hastalığın kişiler arası işlevselliğe olumsuz etkileri neden olduğu düşünülmektedir (206). Araştırmamızda tedavi grubunda bekar olma oranı %20, sham grubunda %17,24' tür.

Klinik veriler incelendiğinde; Tedavi ve Sham grupları arasında ortalama hastalık başlangıç yaşı, hastalığın süresi, hastaneye yatış sayısı ve toplam atak sayısı, toplam psikotik atak sayısı, geçmiş intihar girişimi sayısı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, BB başlangıç yaşı ortalamaları 22.8-27.7 arasında saptanmıştır (209). Hastalık ortalama başlangıç yaşı bizim çalışmamızla da uyumlu olarak benzer saptanmıştır. Tedavi ve Sham grubunun kullandığı ilaçlar DuyguDurum Düzenleyiciler (DDD), antipsikotikler (AP) ve antidepresanlar (AD) olarak sıralanmış, en çok kullanılan DDD valproik asit olduğu her iki grupta da görülmüştür, en sık kullanılan AP tedavi grubunda aripiprazol, sham grubunda ketiapin ve aripiprazol eşit olduğu görülmüştür. AD kullanımında ise bupropion, her iki grupta en çok kullanılan ilaç olduğu saptanmıştır. Literatürde kullanılan DDD ile ilgili bazı araştırmalar, lityumun bilişsel işlevleri olumsuz etkileyebileceğini öne sürerken (210) bu sonuçları desteklemeyen ve lityumun uzun vadede bilişsel işlevleri etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (211). Valproik asidin ılımlı dikkat eksikliği dışında bilişsel yan etkisi olmadığı bildirilmiştir (211). Bir başka çalışmada, tek başına valproat ya da lityum kullanan BB hastalarında bilişsel işlevlerde bir fark bulunmamıştır (212).

Antipsikotik ilaçlar kullanan bipolar hastaların bilişsel yeteneklerinin düşük olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (213). Altshuler ve ekibi yaptıkları bir çalışmada, antipsikotik ilaç kullanımı ile düşük Wilcoxon test performansı arasında bir ilişki bulmuşlardır, ancak bu çalışma bipolar bozukluktaki bilişsel sorunları yalnızca antipsikotik kullanımına bağlamamıştır (214). Frangou ve arkadaşları, antipsikotik ilaçlar kullanan hastaların frontal lob testlerinde daha kötü sonuçlar aldığını bulmuşlar ve bunu belirli yürütücü işlevlerin dopaminle ilişkilendirilmesine bağlamışlardır (215). Ayrıca, atipik antipsikotiklerin şizofreni gibi bipolar bozuklukta bilişsel işlevlere daha az olumsuz etkisi olabileceği iddia edilmiştir, ancak bu konuda sınırlı veri bulunmaktadır. Tüm bu bulgularla birlikte antipsikotik kullanımın olumsuz bilişsel bir etkisini bulmayan çalışmalar da vardır (216). Antidepresanların bilişsel olumsuz etkilerinde, Trisiklik Antidepresanlar (TCA) ön plana çıkmaktadır. TCA'lar özellikle alfa-adrenerjik, antihistaminik ve a-adrenerjik blokaj etkileri ile bilişsel işlev bozukluklarına neden olabilirler ve TCA'ların etkileri doz bağımlı olarak, serum düzeyleriyle korele ortaya çıkmaktadır (217). Literatürde

yaygın kullanılan antidepresanların, karşılaştırmalı çalışmalarda antikolinerjik etkisinden dolayı paroksetin haricinde bilişsel işlevlerde olumsuz etkileri gösterilmemiştir (218).

Tedavi ve Sham grubunda kullanılan ilaçların benzer olması hem nörotrofik faktör ve IL-1 β düzeyleri hem de nörobilişsel test sonuçları açısından karıştırıcı etken olmaktan çıkmaktadır.

Çalışmamızda tedavi ve sham rTMS alan grupların ilk HAM-D değeri açısından fark görülmemiştir. Aktif rTMS sonrası tedavi alan grupta HAM-D değerlerinde anlamlı düzeyde düşüş olmuştur. Sham rTMS alan grupta anlamlı değişiklik olmamıştır. Tedavi grubunda HAM-D değerlerindeki düşüşün az olması, HAM-D ile klinik izlemde %50 yanıt beklentisi, henüz istenilen antidepresan yanıtın oluşmadığı sonucuna varılmıştır. Bilişsel belirtilerdeki düzelme, depresif belirtilerin düzelmesinden daha erken olduğu görülmüştür.

2014 yılında 48 katılımcının alındığı randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 5 Hz frekansında DLPFK' e uygulanan rTMS ' nin depresif hastalardaki bilişsel işlevleri depresyondan bağımsız iyileştirdiği bu etkisinin antidepresan etkinliğe bağlı olmadığını bildirmiştir (145). Bu bizim çalışmamızda da olduğu TMS'nin HAM-D skorlarında %50 gerileme olmadan bilişsel işlevleri iyileştirmesi antidepresan ve bilişsel işlevleri düzeltici etkisi farklı mekanizmalardan olabileceğine ve nöroplastisite etkisine bağlanmıştır.

Çalışmamızda bir diğer bakılan klinik ölçek, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi(PUKİ) ' dir.

Uyku kalitesi ölçeğinde rTMS öncesi sonuçları tedavi ve sham grubunda anlamlı fark yokken tedavi sonrası sham grubunda daha yüksek saptanmıştır. rTMS sonrası tedavi grubunda ve sham grubunda da anlamlı azalma olduğu ancak bu azalmanın aktif grupta daha fazla olduğu saptanmıştır.

Son zamanlarda yayınlanan 100 katılımcının olduğu randomize plasebo kontrollü bir çalışmada yüksek frekans DLPFK'e TMS uygulanmış, bulgular hafif ila orta derecede depresyon hastalarında uyku kalitesini iyileştirmek ve nörotransmitter düzeylerini düzenlemek için yüksek frekanslı rTMS'in etkili bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varmışlardır (219). Literatüre baktığımızda uyku kalitesinin kötüleşmesi ile bilişsel işlevlerde bozulmanın korele olduğunu bildiren çalışmalar

vardır, 67 sağlıklı genç yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, kötü uyku kalitesinin depresyon ve anksiyeteden bağımsız bilişsel işlevleri bozduğu saptanmıştır (220).

Çalışmada katılımcıların çoğunda tedavide sedatif-hipnotik özelliklere sahip ilaçların bir kombinasyonu reçete edildiği için sedatif-hipnotik özelliklere sahip ilaçlar kullanmayan katılımcılardan oluşan ikili karşılaştırmalar oluşturmak için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip değildik bu da ilerdeki çalışmalarda daha büyük örneklem ve PUKİ alt ölçekleriyle yapılacak bir çalışmanın uygun olacağını göstermektedir.

Çalışmamızda bilişsel işlevlerdeki değişiklikler, uyku kalitesindeki değişiklikler, depresyon ölçeğindeki değişiklikler arasında korelasyonun bulunmaması, depresyon hastalarında bilişsel işlevler ve uyku bozuklukları için rTMS'nin farklı etki mekanizmalarına işaret edebilir.

Çalışmamızda yürütücü işlevlerden İz Sürme Testi A, İz Sürme Testi B, Stroop A, B, C, D ve sosyal biliş testlerinden Gözlerden Zihin Okuma Testine rTMS'nin etkisine tedavi ve sham gruplarında bakılmıştır. Tedavi grubu, TMS sonrasında İz Sürme Testi A ve B, Stroop Testlerinde ve Gözler Testinde anlamlı düzeyde yüksek performans sergilemiştir. Bu değişimin İST-B 'de daha fazla olduğu görülmüştür. Sham tedavisi alan grupta İST-A, Stroop Testi A, B ve D, Gözler Testinde sham tedavisi sonrasında benzer performansı sergilediği, İST-B ve Stroop C testlerinde daha kötü performans sergilediği saptanmıştır.

Literatüre baktığımızda bilişsel işlevler ve rTMS çalışması vardır bazı çalışmalarda farklı desenlerden dolayı değişken sonuçlar elde edilmiştir, çalışmamıza uyan sonuçlar ve uymayan sonuçlar mevcuttur.

2021 yılında yayınlanan, şizofreni ve bipolar hastalarda rTMS' nin bilişsel işlevlere etkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde TMS'nin şizofreni hastalarında bilişsel işlev açısından zayıf etkisi olduğu, BB hastalarında ötimik dönemde iken bilişsel işlevlere olumlu etkisi olduğu ancak depresif dönemdeki hastalar için değişken sonuçlar olduğu sonucuna varıldığı görüldü, metaanalizin kısıtlılıkları ise, farklı protokolde TMS çalışmalarının ve farklı bilişsel alanları değerlendiren çalışmaların dahil edildiği görülmüştür (221). Bipolar bozukluğun atak dönemlerinde, bilişsel işlevlerde dikkat, işlem hızı, sözel bellek alanlarında bozulma olduğu bilinmektedir ve bu belirtiler ötimik dönemde de devam

etmektedir bu anlamda yeni tedavi arayışlarına gidilmiş, non-invasiv modülasyon yöntemlerinden, yan etki profili az olan güvenilir olarak TMS ön plana çıkmıştır.

2018 yılında yapılan 43 bipolar depresyon hastasının dahil edildiği bir çalışmada 20 seans 18 Hz frekansında sol DLPFK'e TMS uygulanması yapılmış randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada 4.haftanın sonunda İz Sürme Testi A ve B testlerinde anlamlı iyileşme bulunmuş 8.haftanın sonunda ise sham grubunda da ilginç bir şekilde istatistiksel olarak iyileşme olduğu gösterilmiş, bu iyileşmenin plasebo etkisine bağlandığı sonucuna vardıkları görüldü (222).

2002 yılında yapılan henüz TMS' nin bilişsel işlevlere etkisinin olabileceğinin yeni yeni düşünüldüğü bir çalışmada dirençli depresyon hastalarında bilişsel işlevlere bakılmış İz Sürme Testi B performansında önemli derecede iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (144). Dirençli depresyon hastalarında da farmakolojik tedavi altında depresif belirtiler düzelse dahi yürütücü işlevlerde bozulmalar işlevselliği olumsuz etkilemekte bu nedenle bilişsel işlevleri düzeltme hedefine gidilmiştir.

2010 yılında 80 yayının dahil edildiği bir sistematik derlemede 10-15 seans yüksek frekans (10-20Hz) sol DLPFK'e uygulanan TMS'nin bilişsel işlevleri iyileştirdiği, düşük frekansta (1 Hz) yapılan TMS uygulamasının ise bilişsel işlevlerde anlamlı düzelme göstermediği bildirilmiştir (223). Biz de çalışmamızda protokol olarak 10 Hz yüksek frekansta sol DLPFK'e 10 seans TMS uyguladık. Sonuçlarında ise aktif tedavi sonrası yürütücü işlevlerde önemli derecede iyileşme olduğunu gördük.

2006 yılında sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan 25 katılımcının olduğu bir çalışmada sol DLPFK'e uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin tedavi grubunda sham grubuna göre Stroop Testlerinde anlamlı iyileşme görülmüştür (224).

Tüm bu Çalışmalar bilişsel işlevlerde en başarılı sonuçların sol DLPFK' in yüksek frekansta uyarımı olduğu ve DLPFK'in yürütücü işlevlerdeki rolüne vurgu yapmıştır. Tüm bu sonuçların pekiştirilmesi ve yeni alternatif tedavi bölgeleri bulunabilmesi için Beyin görüntüleme ve TMS ' nin birlikte yapılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır .

Literatürde sonuçlarımızla uyumlu olmayan çalışmalar da mevcuttur, 2016 yılında yapılan Bipolar tip 2 depresif hastaların dahil edildiği 35 katılımcının alındığı, 4 haftalık sol DLPFK'e yüksek frekans, sağ DLPFK'e düşük frekansta ve

sham olarak 3 gruba ayrılmış olan çalışmanın sonuçlarında, Stroop Testi ve İz Sürme Testi açısından anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür (225).

Zihin kuramı psikopatoloji olarak ilk zamanlarda Otizm Spektrum Bozukluğunda (OSB) çalışılmış olsa da Şizofreni, Bipolar Bozukluk hastalarında da zihin kuramı becerilerinin bozulduğu bilinmektedir. Bir araştırma, psikotik semptom öyküsü olan ve olmayan ötimik bipolar bozukluğu hastalarının zihin kuramı performanslarının benzer olduğunu ve her iki grupta da sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük performans sergilediğini bulmuştur. Zihin kuramındaki bozulmaların psikoz belirtisi olmadığı ve bu durumun, kalıcı psikotik semptom öyküsü olmayan bipolar bozukluk tanısı konmuş kişilerde de görülebileceği belirtilmektedir (226).

Literatürde zihin kuramı ile ilgili non-invasiv nöromodülasyon çalışmaları TMS'den çok tDCS ile de mevcuttur. Her iki teknik ile de çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır ve her iki teknik de nöroplastisiteyi tetikleyebilmektedir buna bağlı olarak sosyal bilişi ve zihin kuramını geliştirdiği düşünülmektedir (227).

2011 yılında MDB'li hastalar üzerinde yapılmış 14 katılımcının alındığı bir çalışmada yüksek frekansta sol DLPFK'e 4 haftalık TMS tedavisi sonrası GZO testi bakılmış, MDB'li hastalarda TMS'nin zihin kuramını etkileyebildiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada plasebo grubunun olmaması ve çalışmanın küçük örneklemlili olması, çalışmadaki kısıtlılıklar arasındadır (228).

2014 yılında 36 şizofreni hastasının alındığı randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada yüksek frekans (10 Hz) sol DPLFK'e 10 seans TMS tedavisinin zihin kuramı testlerinde olumlu etki olduğu gösterilmiştir (229).

Tüm bu sonuçlar henüz yeni yeni nörobilimin dikkatini çeken fMRI çalışmaları ile de ön plana çıkan sosyal biliş ve zihin kuramına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ve çalışmamızda dahil ettiğimiz bipolar depresyon hastalarında literatürde olduğu gibi aktif TMS tedavisi alan grupta zihin kuramının bir belirleyicisi olan GZOT'un anlamlı derecede düzeldiği görülmüştür.

Çalışmamızda, nörotrofik faktörler olan GDNF, NGF ve pro-inflamatuar sitokinlerden IL-1 β düzeylerine, TMS'nin nasıl etki ettiğine baktık. Sonuçlarımızda GDNF ve NGF değerlerinin aktif TMS tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde arttığı, IL-1 β değerlerinin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Sham TMS tedavisi alan

grupta GDNF, NGF değerlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu, IL-1 β değerlerinde anlamlı düzeyde değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Literatüre baktığımızda TMS'nin nörotrofik faktörlerden serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde yaptığı çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması genelleme yapılmasını güçleştirse de TMS'nin serum BDNF seviyelerinde olumlu bir etkisi olduğu ve bu sayede nöronal plastisiteyi sağladığı ve nöron canlılığını desteklediği düşünülmektedir.

2011 yılında yapılan bir çalışmada TMS tedavisinin BDNF ve AMPA reseptörünün GluR1 birimi aracılığıyla nöroplastisite etkisinin olduğu sonucu elde edilmiştir (230).

Literatürde Bipolar Depresyon hastalarında TMS'nin NGF, GDNF serum seviyelerindeki etkisine bakan çalışmalar kısıtlıdır.

2013 yılında yapılan bir çalışmada, Alzheimer oluşturulan bir hayvan grubuna, 1 Hz frekansta 14 seans uygulanan TMS'nin hipokampüsteki nörotrofik faktörleri ve hipokampal NMDA reseptörü ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (231). Hipokampüsteki nörotrofik faktörlerin nörobilişsel hastalıklarda azaldığı bilinmektedir. Nörobilişsel hastalıkların patofizyolojisinde NMDA reseptörünün azalması bellek bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Hayvan modellerinde hipokampüse enjekte edilen ekzojen nörotrofinlerin epizodik belleği iyileştirdiği bildirilmiştir, ancak enjeksiyon işlemi sırasında travmatik beyin hasarı ve ekzojen nörotrofinlerin kan-beyin bariyerini geçememesi nedeniyle klinik uygulaması sınırlıdır (232, 233). Bu sebeple non-invaziv nöromodülasyon teknikleri endojen nörotrofik faktörleri arttırabilmek adına ön plana çıkmıştır. Nörotrofinlerin ve NMDA reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi, rTMS'nin bilişsel işlevi etkilemesinin altında yatan mekanizma olabileceği bildirilmiştir.

En etkili duygudurum dengeleyici olan lityumun da, sıçanların hipokampusünde ve korteksinde NGF ekspresyonunda bir artışa neden olduğu gösterilmiştir sonuçların lityumun nöroprotektif etkisinden kaynaklandığı NGF artışının Lityumun etki mekanizması olabileceğini düşündürmüştür (234, 235). Benzer şekilde rTMS'nin de nöroprotektif etkisi olabileceğinden bahsedilebilir.

Literatürde bir başka non-,invaziv nöromodülasyon olan tDCS ile GDNF arasındaki ilişkiye bakılan yayınlar mevcuttur. Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada 40 BB mani hastasının alındığı randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 10 seans tDCS sonrası Aktif grupta başlangıç GDNF artışında anlamlı bir fark olduğu, sağ DLPFC üzerinden anodal uyarım GDNF seviyelerinde iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (236).

Bipolar depresyonda tDCS'nin nöroplastisite ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada GDNF düzeylerinde tedavi sonrasında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (237).

Çalışmamızda yapılan korelasyon analizi sonuçlarına göre; TMS öncesi sonrası GZOT ve GDNF değerleri arasındaki değişiklikler pozitif yönde orta düzeyde ilişki olduğu görülmüştür.

Bu sonuç bize rTMS sonrası Gözler Testinin yani sosyal bilişsel alan testinin düzelmesi periferik GDNF seviyesinin artmasına bağlı olabileceğini göstermiştir

Kanıtlar, GDNF'nin astrositler ve mikroglia tarafından düzenlenmesinin nöron kaybına karşı koruyucu bir mekanizmaya sahip olabileceğini göstermektedir. Tekrarlanan duygudurum dönemleri, GDNF düzeylerinin azalması hastalarda nörotoksisite ve kümülatif yük ile ilişkili olabilir. rTMS'nin nörotoksisteyi azaltarak GDNF seviyelerini arttırdığını ve sosyal bilişi düzelttiğini düşünmekteyiz.

TMS'nin anti-inflamatuvar etkisine bakmak için IL-1 β serum düzeylerine etkisini araştırmamıza dahil ettik. Çalışmamızda tedavi sonrası IL-1 β seviyelerinde azalma, TMS'nin anti-inflamatuvar etkisi olduğunu düşündürdü.

Literatüre baktığımızda depresyon hastalarında inflamatuvar markerlara TMS'nin etkisi bakılmış, sonuçları genelleyecek olursak tedavi sonrasında IL-1 β seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür.

2019 yılında dirençli depresyon hastalarında yapılan 58 katılımcının olduğu, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 Hz frekansta sol DLPFK'e uygulanan TMS tedavisinden 48 saat sonrası, 1,2,3 ve 4.hafta sonrası bakılan IL-1 β seviyelerinde azalma olduğu ve 4. Hafta dahil azalmanın devam ettiği görülmüştür (238). Antidepresanlara ve DDD'e olan direncin artan nöroinflamasyon kaynaklı

olduğu düşünülmekte, dirençli depresyonda TMS tedavisi seçeneğinin nöroinflamasyon direncini kırdığı düşünülmektedir.

Başka bir sıçanlarda yapılan çalışmada, rTMS tedavisi anksiyete ve depresyon benzeri davranışı önemli ölçüde iyileştirdiği ve hipokampustaki inflamatuvar faktörler olan TNF- α , iNOS, IL-1 β ve IL-6 düzeylerini azalttığı görüldü (239).

2020 yılında yayınlanan tedaviye dirençli depresyonda 11 katılımcının alındığı bir çalışmada bilişsel işlevlere, depresif belirtilere ve inflamatuvar sitokinlerden IL-1 β düzeylerine tedavi başlangıcında ve bitişinde bakılmış, 10 Hz frekansta 6 hafta rTMS uygulanmış bu çalışmanın sonucunda rTMS ile bilişsel işlev bozukluğunun kısmi iyileşmesi, periferik IL-1 β seviyelerinin azalmasına bağlanabileceği bildirilmiştir (240).

Nöromodülasyonun sitokinleri azaltmada ve mikrogial polarizasyonu iyileştirmede umut verici etkiler gösterdiği bilinmektedir; ancak kesin mekanizma belirsizdir ve daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Araştırmamıza sağlıklı kontrol grubu da dahil edilmiş, BB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında nörobilişsel testlerin farklılığına bakılması amaçlanmıştır, sonuçlarımızda İz Sürme Testi A ve B , Stroop Testleri ,Gözler Testinde sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek performans göstermiştir.

Bipolar bozuklukta, bilişsel belirtilerin varlığı artık yaygın olarak kabul edilmektedir, yürütücü işlevler, bellek ve dikkat gibi alanlardaki sorunlar ötimik dönemlerde de devam etmektedir. Toplam atak sayısı ve süresi, bellek bozukluğunun ve psikomotor yavaşlamanın şiddetiyle ilişkili görülmektedir. Bununla birlikte bilişsel belirtiler hastalığın başlangıcında da mevcuttur.

39 çalışmanın dahil edildiği bir gözden geçirmenin sonuçlarına göre, Bipolar bozuklukta, bilişsel işlev ile ilgili kanıtlar, duygudurum ataklarının sıklığı, hastalığın süresi ve hastaneye yatış gibi hastalık ilerlemesi özellikleriyle olumsuz bir ilişki göstermektedir. Yaşlanmanın bilişsel işlev üzerinde genel nüfusa göre belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ayrıca, bu konuda yapılan uzun vadeli çalışmaların sayısı sınırlıdır ve hangi alt popülasyonların bipolar bozuklukta bilişsel gerilemeye daha yatkın olabileceği konusunda kesin bir sonuca ulaşmaya izin vermez. Bipolar bozukluğun seyrinde, bilişsel işlevlerdeki azalmanın atak sayısı ve hastaneye yatış

sayısı ile ilişkilendirildiği görünmektedir. Bilişsel gerileme ile yaş arasında anlamlı bir etkileşim saptanmamıştır (241).

BB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırma çalışmaları genelde ötimik dönemde iken yapılmış, hastalığın atak dönemlerinde kötüleştiğine dair kanıtlar zaten çok kuvvetlidir. Bizim çalışmamızda da BB depresif dönemdeki hastalar bilişsel testlerde sağlıklı kontrollerden daha kötü performans sergilemiştir.

2017 yılında bipolar bozukluk akut dönemdeki mani ve depresif hastalardaki zihin kuramı testlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada Elde edilen sonuçlar, bipolar I hastalarında akut depresif ve manik epizodlar sırasında zihin kuramı eksikliklerini doğrulamaktadır. Bu gibi hastalarda zihin kuramı eksiklikleri, özellikle depresif epizodlar sırasında bilişsel işlev bozukluklarıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (242).

Çalışmamızda sağlıklı kontroller ile BB depresyon hasta grubu arasında NGF, GDNF, IL-1 β düzeyleri arasındaki farklılıklara bakılmış, NGF, IL-1 β düzeyleri, sağlıklı kontrollerde anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. GDNF düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık görülmemiştir.

NGF'nin beyindeki sinir hücrelerinin ölümüne karşı koruma sağladığı bilinmektedir. Bu koruma özellikle hipokampus ve neokorteks gibi beyin bölgelerindeki sempatik ve kolinerjik sinir hücreleri için geçerlidir. Bu sinir hücrelerinin programlanmış hücre ölümünden ve nörodejenerasyondan korunması, NGF'nin önemli bir işlevi olarak kabul edilir (243).

Rybakowski ve ekibinin (2013), ketamin infüzyonu sonrası antidepresan tedaviye dirençli ve dirençsiz depresif bipolar bozukluk hastalarının NGF seviyelerini incelediği bir çalışmada ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (244). NGF, ilk keşfedilen nörotrofin olmasına rağmen, bipolar bozukluğun patofizyolojisindeki potansiyel rolü hakkında sınırlı kanıt bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın sonuçları bu anlamda literatüre katkıda bulunabilir.

GDNF' in BB patofizyolojisindeki yerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu konuda gelen 2006 yılında ilk çalışmada; BB tip 1 ve BB tip 2 hastalarında GDNF seviyelerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (160). Aynı yıl içinde, başka bir çalışma, manik dönemdeki hastalarda ve depresif dönemdeki hastalarda GDNF immün içeriğinin

arttığını, ancak ötimik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmadığını bildirdi (245). 2008'de yapılan bir çalışmada GDNF mRNA ifadesinde, depresif ve ötimik BB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla herhangi bir değişiklik bulunmadığını belirtmiştir (246). Çalışmalar arasındaki değişkenlikler bulunması, heterojen hasta grubu, mevcutta ilaç kullanımları, serebospinal sıvıda değil, serumda bakılması ve küçük örnekleme yapıyor olması olabilir. Bizim çalışmamızda da benzer kısıtlayıcı faktörler bulunmaktadır.

Biriken kanıtlar, depresyonun patofizyolojisinde mikrogliaların hayvan modellerinde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (247). Mikroglialar, santral sinir sisteminde (SSS) IL-1 β 'nin başlıca kaynağıdır. Deneysel koşullarda, IL-1 β mRNA ekspresyonu başlıca kortikal bölgelerde (parietal ve frontal korteks), hipokampus, hipotalamus, talamus çekirdekleri, hipofiz bezleri ve serebellumda sıçanlarda (248) ve fare beyinlerinde (249) lipopolisakkarit uygulamasından sonra meydana gelir. IL-1 β ayrıca stresin anti-nörojenik ve anhedonik etkilerinin temel bir aracısı olarak bildirilmiştir (250).

Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında, ötimik dönemde, serebospinal sıvıda IL-1 β seviyelerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, bir veya daha fazla manik veya hipomanik atak geçirmiş olan hastalarda, hiçbir atak geçirmemiş hastalara kıyasla serebospinal sıvıdaki IL-1 β seviyelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (186).

Sitokinler ve depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar, antidepresan tedavinin sitokin seviyelerini nasıl etkilediğini de araştırmıştır. Bu konuda yapılan bir meta-analiz çalışmasında, IL-1 β seviyelerinde azalma olduğu belirtilmiştir (188). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumsuz olan IL-1 β düzeylerinin sağlıklı kontrollerde sham hasta grubuna göre yüksek olması, hasta grubunun uzun yıllardır duygudurum düzenleyiciler, antidepresanlar, antipsikotiklerden oluşan ilaç kullanımları nedeni olduğu düşünülebilir. Bu ilaçların anti-inflamatuar etkileri ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur (251, 252).

Kısıtlılıklar

Literatürde, nöropsikiyatrik hastalıklardaki bilişsel bozulmanın heterojenliği nedeniyle araştırmalarda büyük bir zorlukla karşılaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda da bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlevlerde çeşitlilik bulunmaktadır.

Gelecekteki çalışmalarda bilişsel işlevler açısından alt gruplar belirlenmesi, araştırmadaki bu zorluğu aşmaya yardımcı olabilir.

rTMS uygulamasında çok sayıda değişken parametre bulunması, ideal bir tedavi yöntemi oluşturmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmaların, ideal seans sayısı, frekans, atım sayısı, uygulama bölgesi gibi parametreleri belirlemenin gerekliliğini göz önünde bulundurması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda 10 seans sonrasında akut dönemde bilişsel işlevlere bakılmış, uzun dönemde bilişsel testlerin ve serum seviyelerinin kontrol değerlerine bakılmamıştır, gelecekteki çalışmalarda akut dönem sonrasında da bu iyilik halinin devam edip etmediğine bakılması sonuçların gücünü arttıracaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre, TMS (Transkraniyal Manyetik Stimülasyon) uygulamasının ardından aktif tedavi alan grupta bilişsel işlevlerde iyileşme görüldü. Nörotrofik faktörlerden GDNF ve NGF seviyeleri arttı ve IL-1 β seviyeleri düştü. Ayrıca, GZO testi sonuçları ile GDNF seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu gösterdik. TMS'nin bipolar bozukluk depresif döneminde artan nöroinflamasyonun azalmasına ve nöroplastisitenin artmasına katkıda bulunduğunu düşünüyoruz. rTMS sonrası GZOT performansının artması, periferik GDNF seviyelerinin artması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer bulgularımız arasında, bipolar bozukluğun patofizyolojisinde potansiyel bir rol oynayabilecek olan NGF'nin, sağlıklı kontrol grubunda bipolar depresif hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonucun doğrulanması için ileride alt gruplar belirlendikten sonra ve daha büyük örneklemeler ile çalışmalar yapılması önerilmektedir.

Psikososyal işlevsellikteki bozulma ile ilişkili olarak, bilişsel işlevlerden sosyal bilişsel becerilere yönelik bir tedavi hedefi olarak, non-invazif, anestezi gerektirmeyen ve düşük yan etki profiline sahip rTMS uygulaması gibi bir seçenek bu çalışma sonucuna göre önemli bir potansiyel olarak karşımıza çıkmaktadır.

rTMS'nin sosyal bilişi iyileştirmede GDNF'i arttırarak etki ettiğini iddia etmek için henüz erken olmak ile birlikte daha geniş örneklem seçilerek, beyin görüntüleme ile korele çalışılarak yapılacak sonraki çalışmalarda TMS'nin GDNF ve sosyal biliş üzerindeki yanıtı arasında daha güçlü ilişki kurulabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar disorders*. 2010;12:319-26.
2. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar disorders*. 2007;9:183-96.
3. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68:241-51
4. Carlborg A, Ferntoft L, Thuresson M, Bodegard J. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disorders*. 2015;17:76-85.
5. Goes FS, McCusker MG, Bienvenu OJ, Mackinnon DF, Mondimore FM, Schweizer B; National Institute of Mental Health Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium; Depaulo JR, Potash JB. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2012;42:1449-59.
6. Moreira ALR, Van Meter A, Genzlinger J, Youngstrom EA. Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Adult Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017:e1259-e1269.
7. İlhan Rs, Demirel H, Şentürk-Cankorur V. Ötimik bipolar tip II bozukluğu olan hastalarda psikososyal işlevsellik düzeyleri ve ilişkili klinik ve bilişsel etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2018;29:162-70.
8. Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord*. 2017;209:147-154.
9. Trotta A, Murray R, MacCabe J. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol med*. 2015;45:381-94.

10. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders*. 2009;113:1-20.
11. Ventura J, Ered A, Gretchen-Doorly D, Subotnik K, Horan W, Helleman G, et al. Theory of mind in the early course of schizophrenia: stability, symptom and neurocognitive correlates, and relationship with functioning. *Psychological medicine*. 2015;45:2031-43.
12. Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handbook of clinical neurology*. 2019;163:73-92.
13. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125:2150-206.
14. Valero-Cabré A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;83:381-404.
15. Scola G, Andreazza AC. The role of neurotrophins in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015;56:122-8.
16. Ortmann SD, Hellenbrand DJ. Glial cell line-derived neurotrophic factor as a treatment after spinal cord injury. *Neural regeneration research*. 2018;13:1733.
17. Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Bipolar disorder. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:251-63.
18. Yeloğlu ÇH. Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2017;8:41-54.
19. Kaplan H, Saddock B. Bipolar Disorders. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th Ed2000.
20. Yazıcı O, Oral ET. Psikoz Manik-Depresiften İki Uçlu Bozukluğa:Tanım ve Yaklaşımda Neler Değişti? *Klinik Gelişim Psikiyatri*. 2010;18.
21. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 2018.

22. Işık E. Duygudurum Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası, 2003.
23. Borch-Jacobsen M. Making psychiatric history: madness as folie a plusieurs. *Hist Human Sci.* 2001;14:19-38.
24. Berrios GE. Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry.* 1988;153:298-304.
25. Sedler MJ. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry.* 1983;140:1127-33.
26. Oral ET. İki uçlu bozukluk. WPA Serisi. İstanbul: CSA Medikal Yayın Ajansı. 2002.
27. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression: Oxford university press; 2007.
28. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York, NY, US: Oxford University Press; 1990. xxi, 938-xxi, p.
29. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 2018;8:251-69.
30. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:241-51.
31. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU, et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:1341-52.
32. Basso LA, Argimon IldL, Arteché A. Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. *Trends in psychiatry and psychotherapy.* 2013;35:99-105.
33. McManus S, Bebbington PE, Jenkins R, Brugha T. Mental health and wellbeing in England: the adult psychiatric morbidity survey 2014: NHS digital; 2016.
34. Esan O, Esan A. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology.* 2016;51:93-100.

35. Altınbaş K. Bipolar Bozukluk: Tarihsel Kavram Gelişimi ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi. 2019;457.
36. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutterland AL, Storosum JG, Denys D, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord.* 2013;15:306-13.
37. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord.* 2005;7:111-8.
38. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1995;30:279-92.
39. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics.* 2001;19:483-95.
40. Stringaris A, Youngstrom E. Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53:609-11.
41. Köroğlu E. Duygudurum Bozuklukları 1996.
42. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet.* 2009;25:99-105.
43. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2020;25:544-59.
44. McClung CA. Role for the Clock gene in bipolar disorder. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007;72:637-44.
45. Nurnberger Jr. 187 General Genetics of Bipolar Disorder. In: Strakowski S, editor. *The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics*: Oxford University Press; 2012.
46. Harrison PJ. Molecular neurobiological clues to the pathogenesis of bipolar disorder. *Curr Opin Neurobiol.* 2016;36:1-6.
47. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;71:6-17.
48. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *International Journal of Bipolar Disorders.* 2016;4:2.

49. Canetta SE, Bao Y, Co MD, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, et al. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2014;171:557-63.
50. Mortensen PB, Pedersen CB, McGrath JJ, Hougaard DM, Nørgaard-Petersen B, Mors O, et al. Neonatal antibodies to infectious agents and risk of bipolar disorder: a population-based case-control study. *Bipolar Disord*. 2011;13:624-9.
51. Ekblad M, Gissler M, Lehtonen L, Korkeila J. Prenatal smoking exposure and the risk of psychiatric morbidity into young adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:841-9.
52. Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1178-85.
53. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005;10:105-16.
54. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13:829, 33-57.
55. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:699-771.
56. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49:187-206.
57. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28:469-80.
58. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends Neurosci*. 2018;41:18-30.
59. Maas JW, Fawcett JA, Dekirmenjian H. Catecholamine metabolism, depressive illness, and drug response. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26:252-62.

60. Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL, Orsulak PJ, Gerson B, Kizuka PP, et al. Toward a biochemical classification of depressive disorders. X. Urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:260-8.
61. Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, Manji HK. Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:93-110.
62. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:446-57.
63. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:447-58.
64. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21:206.
65. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:171-8.
66. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;29:e63.
67. 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 Disord*. 2007;9:698-705.
68. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:262-70.
69. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:41-6.
70. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:32-40.

71. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol Med.* 2013;43:1187-96.
72. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord.* 2009;116:37-42.
73. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord.* 2010;121:156-60.
74. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Doşası ve Önemi. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2008;19.
75. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord.* 2007;9:114-25.
76. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry.* 2000;48:674-84.
77. Gruber S, Rathgeber K, Bräunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with Major Depression. *J Affect Disord.* 2007;104:61-71.
78. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2007;9:468-77.
79. Kolur US, Reddy YC, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;189:453-8.
80. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;189:254-9.

81. Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med*. 2006;36:1799-809.
82. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and brain sciences*. 1978;1:515-26.
83. Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind—evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2006;30:437-55.
84. Gallese V, Keysers C, Rizzolatti G. A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in cognitive sciences*. 2004;8:396-403.
85. Brüne M. “Theory of mind” in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia bulletin*. 2005;31:21-42.
86. Özbaran B, Köse SG, Erermiş S. Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda Sosyal Biliş. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2009;19.
87. Perner J, Wimmer H. “John thinks that Mary thinks that” attribution of second-order beliefs by 5-to 10-year-old children. *Journal of experimental child psychology*. 1985;39:437-71.
88. Langdon R, Davies M, Coltheart M. Understanding minds and understanding communicated meanings in schizophrenia. *Mind & Language*. 2002;17:68-104.
89. Baron-Cohen S, O’riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 1999;29:407-18.
90. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience*. 1998;10:640-56.
91. Guastella AJ, Hermens DF, Van Zwieten A, Naismith SL, Lee RS, Cacciotti-Saija C, et al. Social cognitive performance as a marker of positive psychotic symptoms in young people seeking help for mental health problems. *Schizophrenia research*. 2013;149:77-82.

92. Caletti E, Paoli RA, Fiorentini A, Cigliobianco M, Zugno E, Serati M, et al. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:661.
93. Thaler NS, Strauss GP, Sutton GP, Vertinski M, Ringdahl EN, Snyder JS, et al. Emotion perception abnormalities across sensory modalities in bipolar disorder with psychotic features and schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2013;147:287-92.
94. Kerr N, Dunbar RI, Bentall RP. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *Journal of affective disorders*. 2003;73:253-9.
95. Wolf F, Brüne M, Assion HJ. Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2010;12:657-66.
96. Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, Kanba S. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *Journal of affective disorders*. 2004;82:403-9.
97. Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005;112:110-6.
98. Inoue Y, Yamada K, Kanba S. Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. *Journal of affective disorders*. 2006;95:125-7.
99. Martino DJ, Strejilevich SA, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*. 2011;189:379-84.
100. Reynolds MT, Van Rheenen TE, Rossell SL. Theory of mind in first degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 2014;219:400-2.
101. Azevedo CA, Mammis A. Neuromodulation therapies for alcohol addiction: a literature review. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2018;21:144-8.

102. Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G, Baeken C, Bonci A, Campanella S, et al. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: a consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;104:118-40.
103. Zorzo C, Banqueri M, Higarza SG, Pernia AM, Arias JL. Current State of Transcranial Magnetic Stimulation and its use in Psychiatry. *Actas espanolas de psiquiatria*. 2019;47:110-20.
104. Zhong G, Yang Z, Jiang T. Precise modulation strategies for transcranial magnetic stimulation: advances and future directions. *Neuroscience Bulletin*. 2021:1-17.
105. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain stimulation*. 2013;6:1-13.
106. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132:269-306.
107. Mahoney III JJ, Hanlon CA, Marshalek PJ, Rezai AR, Krinke L. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment. *Journal of the neurological sciences*. 2020;418:117149.
108. Hauer L, Sellner J, Brigo F, Trinka E, Sebastianelli L, Saltuari L, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over prefrontal cortex on attention in psychiatric disorders: a systematic review. *Journal of clinical medicine*. 2019;8:416.
109. Soundara Rajan T, Ghilardi MF, Wang H-Y, Mazzon E, Bramanti P, Restivo D, et al. Mechanism of action for rTMS: a working hypothesis based on animal studies. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:457.
110. Kaskie RE, Ferrarelli F. Investigating the neurobiology of schizophrenia and other major psychiatric disorders with Transcranial Magnetic Stimulation. *Schizophrenia Research*. 2018;192:30-8.

111. Benussi A, Grassi M, Palluzzi F, Cantoni V, Cotelli MS, Premi E, et al. Classification accuracy of TMS for the diagnosis of mild cognitive impairment. *Brain Stimulation*. 2021;14:241-9.
112. Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport*. 2002;13:2401-5.
113. Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, Yoshioka M, Mano Y. Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on extracellular serotonin concentration in the rat prefrontal cortex. *Journal of pharmacological sciences*. 2003;93:451-7.
114. Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depression and anxiety*. 2000;12:178-87.
115. Huang C-C, Wei I-H, Chou Y-H, Su T-P. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:821-31.
116. Kito S, Hasegawa T, Fujita K, Koga Y. Changes in hypothalamic–pituitary–thyroid axis following successful treatment with low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry research*. 2010;175:74-7.
117. Evers S, Hengst K, Pecuch PW. The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. *Journal of affective disorders*. 2001;66:83-8.
118. Dowdle LT, Brown TR, George MS, Hanlon CA. Single pulse TMS to the DLPFC, compared to a matched sham control, induces a direct, causal increase in caudate, cingulate, and thalamic BOLD signal. *Brain Stimulation*. 2018;11:789-96.
119. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:205-15.

120. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:303.
121. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014;125:2150-206.
122. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. 1985;325:1106-7.
123. Zyss T. Magnetotherapy. *Neuro endocrinology letters*. 2008;29:161-201.
124. Fitzgerald PB. Targeting repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: do we really know what we are stimulating and how best to do it? *Brain Stimulation*. 2021;14:730-6.
125. Mizutani-Tiebel Y, Tik M, Chang K-Y, Padberg F, Soldini A, Wilkinson Z, et al. Concurrent TMS-fMRI: technical challenges, developments, and overview of previous studies. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:825205.
126. Jing Y, Zhao N, Deng XP, Feng ZJ, Huang GF, Meng M, et al. Pregenuar or subgenual anterior cingulate cortex as potential effective region for brain stimulation of depression. *Brain and Behavior*. 2020;10:e01591.
127. Iseger TA, van Bueren NE, Kenemans JL, Gevirtz R, Arns M. A frontal-vagal network theory for major depressive disorder: implications for optimizing neuromodulation techniques. *Brain stimulation*. 2020;13:1-9.
128. Iseger TA, Padberg F, Kenemans JL, Gevirtz R, Arns M. Neuro-Cardiac-Guided TMS (NCG-TMS): Probing DLPFC-sgACC-vagus nerve connectivity using heart rate—First results. *Brain stimulation*. 2017;10:1006-8.
129. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-39.
130. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry*. 2018;26:189-92.

- 131.Karlström EF, Lundström R, Stensson O, Mild KH. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. *Bioelectromagnetics*. 2006;27:156-8.
- 132.Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123:858-82.
- 133.Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2018;20:97-170.
- 134.Hett D, Marwaha S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Bipolar Disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10.
- 135.Hebel T, Abdelnaim MA, Deppe M, Kreuzer PM, Mohonko A, Poepl TB, et al. Antidepressant effect of repetitive transcranial magnetic stimulation is not impaired by intake of lithium or antiepileptic drugs. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2021;271:1245-53.
- 136.Alhelali A, Almheiri E, Abdelnaim M, Weber FC, Langguth B, Schecklmann M, et al. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of bipolar disorder in comparison to the treatment of unipolar depression in a naturalistic setting. *Brain sciences*. 2022;12:298.
- 137.Jahanshahi M, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Experimental Brain Research*. 2000;131:1-9.
- 138.Grafman J, Pascual-Leone A, Alway D, Nichelli P, Gomez-Tortosa E, Hallett M. Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*. 1994;5:1157-60.
- 139.Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*. 1994;263:1287-9.
- 140.Pascual-Leone A, Wassermann EM, Grafman J, Hallett M. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Experimental brain research*. 1996;107:479-85.

- 141.Harris JA, Clifford CW, Miniussi C. The functional effect of transcranial magnetic stimulation: signal suppression or neural noise generation? *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2008;20:734-40.
- 142.Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of neuroscience*. 2001;21:RC157.
- 143.Yang L-L, Zhao D, Kong L-L, Sun Y-Q, Wang Z-Y, Gao Y-Y, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves neurocognitive function in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2019;246:851-6.
- 144.Moser D, Jorge R, Manes F, Paradiso S, Benjamin M, Robinson R. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 2002;58:1288-90.
- 145.Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cognitive and behavioral Neurology*. 2014;27:77-87.
- 146.Cotelli M, Manenti R, Cappa S, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *European Journal of Neurology*. 2008;15:1286-92.
- 147.Fiske ST, Taylor SE. *Social cognition: From brains to culture*: Sage; 2013.
- 148.Enticott PG, Fitzgibbon BM, Kennedy HA, Arnold SL, Elliot D, Peachey A, et al. A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimulation*. 2014;7:206-11.
- 149.Lin L-FH, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*. 1993;260:1130-2.
- 150.Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3:383-94.
- 151.Cacalano G, Fariñas I, Wang L-C, Hagler K, Forgie A, Moore M, et al. GFR α 1 is an essential receptor component for GDNF in the developing nervous system and kidney. *Neuron*. 1998;21:53-62.

- 152.Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature*. 1994;367:380-3.
- 153.Ledda F, Paratcha G, Sandoval-Guzmán T, Ibáñez CF. GDNF and GFR α 1 promote formation of neuronal synapses by ligand-induced cell adhesion. *Nature neuroscience*. 2007;10:293-300.
- 154.Pozas E, Ibáñez CF. GDNF and GFR α 1 promote differentiation and tangential migration of cortical GABAergic neurons. *Neuron*. 2005;45:701-13.
- 155.Brauch RA, El-Masri MA, Parker Jr JC, El-Mallakh RS. Glial cell number and neuron/glial cell ratios in postmortem brains of bipolar individuals. *Journal of affective disorders*. 2006;91:87-90.
- 156.Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95:13290-5.
- 157.Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological psychiatry*. 2000;48:766-77.
- 158.Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain research bulletin*. 2001;55:585-95.
- 159.Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biological psychiatry*. 2010;68:785-94.
- 160.Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T, et al. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2006;9:607-12.
- 161.Gerlai R, McNamara A, Choi-Lundberg D, Armanini M, Ross J, Powell-Braxton L, et al. Impaired water maze learning performance without altered dopaminergic function in mice heterozygous for the GDNF mutation. *European Journal of Neuroscience*. 2001;14:1153-63.
- 162.Nanobashvili A, Airaksinen MS, Kokaia M, Rossi J, Asztély F, Olofsson K, et al. Development and persistence of kindling epilepsy are impaired in mice lacking glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor α 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97:12312-7.

163. Porokuokka LL. The role of GDNF and its receptor GFRa1 in neuronal development and function. *Dissertationes Scholae Doctoralis Ad Sanitatem Investigandam Universitatis Helsinkiensis*. 2020.
164. Pertusa M, Garcia-Matas S, Mammeri H, Adell A, Rodrigo T, Mallet J, et al. Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats. *Neurobiology of aging*. 2008;29:1366-79.
165. Straten G, Eschweiler GW, Maetzler W, Laske C, Leyhe T. Glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in cerebrospinal fluid and serum of patients with early Alzheimer's disease and normal controls. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;18:331-7.
166. Sharif M, Noroozian M, Hashemian F. Do serum GDNF levels correlate with severity of Alzheimer's disease? *Neurological Sciences*. 2021;42:2865-72.
167. Cohen S, Levi-Montalcini R. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1956;42:571-4.
168. Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Nerve growth factor as a signaling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems. *Reviews in the Neurosciences*. 2009;20:133-45.
169. Aarão TLdS, de Sousa JR, Falcão ASC, Falcão LFM, Quaresma JAS. Nerve growth factor and pathogenesis of leprosy: review and update. *Frontiers in immunology*. 2018;9:939.
170. Ibáñez CF. Emerging themes in structural biology of neurotrophic factors. *Trends in neurosciences*. 1998;21:438-44.
171. Shooter EM. Early days of the nerve growth factor proteins. *Annual review of neuroscience*. 2001;24:601-29.
172. Aloe L, Bracci-Laudiero L, Alleva E, Lambiase A, Micera A, Tirassa P. Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;9:10440-4.
173. Brancucci A, Kuczewski N, Covaceuszach S, Cattaneo A, Domenici L. Nerve growth factor favours long-term depression over long-term potentiation in layer II–III neurones of rat visual cortex. *The Journal of physiology*. 2004;559:497-506.

- 174.Aras ŞY, Sarı EK. NGF (Sinir Büyüme Faktörü) ve Fonksiyonları. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*. 2017;2:91-6.
- 175.Navarrete M, Perea G, de Sevilla DF, Gómez-Gonzalo M, Núñez A, Martín ED, et al. Astrocytes mediate in vivo cholinergic-induced synaptic plasticity. *PLoS biology*. 2012;10:e1001259.
- 176.Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L, Georges F, et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*. 2012;148:1039-50.
- 177.Rylett RJ, Williams LR. Role of neurotrophins in cholinergic-neurone function in the adult and aged CNS. *Trends in neurosciences*. 1994;17:486-90.
- 178.Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends in neurosciences*. 1999;22:273-80.
- 179.Parnanzone S, Serrone D, Rossetti MC, D'Onofrio S, Splendiani A, Micelli V, et al. Alterations of cerebral white matter structure in psychosis and their clinical correlations: a systematic review of Diffusion Tensor Imaging studies. *Rivista di psichiatria*. 2017;52:49-66.
- 180.Ferreira D, Westman E, Eyjolfssdottir H, Almqvist P, Lind G, Linderöth B, et al. Brain changes in Alzheimer's disease patients with implanted encapsulated cells releasing nerve growth factor. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;43:1059-72.
- 181.Mellott TJ, Pender SM, Burke RM, Langley EA, Blusztajn JK. IGF2 ameliorates amyloidosis, increases cholinergic marker expression and raises BMP9 and neurotrophin levels in the hippocampus of the APPswePS1dE9 Alzheimer's disease model mice. *PloS one*. 2014;9:e94287.
- 182.Kim Y-K, Na K-S, Hwang J-A, Yoon H-K, Lee H-J, Hahn S-W, et al. High insulin-like growth factor-1 in patients with bipolar I disorder: a trait marker? *Journal of affective disorders*. 2013;151:738-43.
- 183.Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, Janka Z, et al. Impaired nerve growth factor homeostasis in patients with bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011;12:228-32.
- 184.Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunology today*. 1989;10:299-304.

- 185.Umut Ü. Depresyon etiyolojisi ve sitokinlerin rolü. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016;6:41-5.
- 186.Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2011;36:114-8.
- 187.Zou W, Feng R, Yang Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. *PloS one*. 2018;13:e0197267.
- 188.Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:2452-9.
- 189.Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140:805-20.
- 190.Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, Chapman KT, Howard AD, Kostura MJ, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 β processing in monocytes. *Nature*. 1992;356:768-74.
- 191.Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25:181-213.
- 192.Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5:629-40.
- 193.Schneider H, Pitossi F, Balschun D, Wagner A, Del Rey A, Besedovsky H. A neuromodulatory role of interleukin-1 β in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95:7778-83.
- 194.Griffin W, Stanley L, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot L, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86:7611-5.
- 195.Italiani P, Puxeddu I, Napoletano S, Scala E, Melillo D, Manocchio S, et al. Circulating levels of IL-1 family cytokines and receptors in Alzheimer's disease: new markers of disease progression? *Journal of neuroinflammation*. 2018;15:1-12.

- 196.Elbir M, Alp Topbaş O, Bayad S, Kocabaş T, Topak Z, Çetin Ş, et al. Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders-clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language. 2019.
- 197.Akdemir A, Türkçapar M, Örsel S, Demirergi N, Dag I, Özbay M. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*. 2001;42:161-5.
- 198.Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13:107-14.
- 199.Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28:193-213.
- 200.Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7:107-15.
- 201.Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2:75-88.
- 202.Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*. 1958;8:271-6.
- 203.Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi’nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Turk Psikiyatri Derg*. 2015;26:189-96.
- 204.Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden zihin okuma testi’nin Türkçe güvenilirlik çalışması. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2011;22:177-86.
- 205.Fett A-KJ, Viechtbauer W, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35:573-88.
- 206.Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Comprehensive textbook of psychiatry*: lippincott Williams & wilkins Philadelphia; 2000.

207. Grootens KP, Meijer A, Hartong EG, Doornbos B, Bakker PR, Al Hadithy A, et al. Weight changes associated with antiepileptic mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *European journal of clinical pharmacology*. 2018;74:1485-9.
208. Łojko D, Buzuk G, Owecki M, Ruchała M, Rybakowski JK. Atypical features in depression: Association with obesity and bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2015;185:76-80.
209. Gültekin BK, Kesebir S, Tamam L. Türkiye'de bipolar bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2014;6:199-209.
210. Honig A, Arts B, Ponds R, Riedel W. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *International clinical psychopharmacology*. 1999;14:167-71.
211. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar disorders*. 2005;7:216-35.
212. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar disorders*. 2007;9:136-44.
213. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2007;62:910-6.
214. Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological psychiatry*. 2004;56:560-9.
215. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological psychiatry*. 2005;58:859-64.
216. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163:286-93.

217. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *British journal of clinical pharmacology*. 2005;59:143-51.
218. Biringer E, Rongve A, Lund A. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. *Current Psychiatry Reviews*. 2009;5:164-74.
219. Pu Z, Hou Q, Yan H, Lin Y, Guo Z. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation and agomelatine on sleep quality and biomarkers of adult patients with mild to moderate depressive disorder. *J Affect Disord*. 2023;323:55-61.
220. Benitez A, Gunstad J. Poor sleep quality diminishes cognitive functioning independent of depression and anxiety in healthy young adults. *The Clinical Neuropsychologist*. 2012;26:214-23.
221. Sciortino D, Pigoni A, Delvecchio G, Maggioni E, Schiena G, Brambilla P. Role of rTMS in the treatment of cognitive impairments in Bipolar Disorder and Schizophrenia: a review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Affective Disorders*. 2021;280:148-55.
222. Myczkowski ML, Fernandes A, Moreno M, Valiengo L, Lafer B, Moreno RA, et al. Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*. 2018;235:20-6.
223. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Journal of Neural Transmission*. 2010;117:105-22.
224. Vanderhasselt M-A, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H. The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Experimental Brain Research*. 2006;169:279-82.
225. Hu S-h, Lai J-b, Xu D-r, Qi H-l, Peterson BS, Bao A-m, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with quetiapine in treating bipolar II depression: a randomized, double-blinded, control study. *Scientific Reports*. 2016;6:30537.
226. Lahera G, Montes JM, Benito A, Valdivia M, Medina E, Mirapeix I, et al. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry research*. 2008;161:309-17.

- 227.Sellaro R, Nitsche MA, Colzato LS. The stimulated social brain: effects of transcranial direct current stimulation on social cognition. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1369:218-39.
- 228.Berlim MT, Mcgirr A, Beaulieu M-M, Turecki G. Theory of mind in subjects with major depressive disorder: is it influenced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2012;13:474-9.
- 229.Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, Agelink MW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain stimulation.* 2014;7:559-63.
- 230.Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *Journal of Neuroscience.* 2011;31:7521-6.
- 231.Tan T, Xie J, Liu T, Chen X, Zheng X, Tong Z, et al. Low-frequency (1Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) reverses A β 1–42-mediated memory deficits in rats. *Experimental Gerontology.* 2013;48:786-94.
- 232.Nilsson P, Iwata N, Muramatsu Si, Tjernberg LO, Winblad B, Saido TC. Gene therapy in Alzheimer's disease–potential for disease modification. *Journal of cellular and molecular medicine.* 2010;14:741-57.
- 233.Tian L, Guo R, Yue X, Lv Q, Ye X, Wang Z, et al. Intranasal administration of nerve growth factor ameliorate β -amyloid deposition after traumatic brain injury in rats. *Brain research.* 2012;1440:47-55.
- 234.Hellweg R, Lang U, Nagel M, Baumgartner A. Subchronic treatment with lithium increases nerve growth factor content in distinct brain regions of adult rats. *Molecular psychiatry.* 2002;7:604-8.
- 235.Angelucci F, Mathé AA, Aloe L. Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Progress in Brain research.* 2004;146:151-65.
- 236.Veenakumari M, Goyal N, Kumar M, Kshitiz K, Kumar P. Serum glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) as a predictor of response to HD-tDCS in bipolar affective disorder. *Asian Journal of Psychiatry.* 2022;68:102965.

- 237.Goerigk S, Cretaz E, Sampaio-Junior B, Vieira ÉLM, Gattaz W, Klein I, et al. Effects of tDCS on neuroplasticity and inflammatory biomarkers in bipolar depression: results from a sham-controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021;105:110119.
- 238.Zhao X, Li Y, Tian Q, Zhu B, Zhao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression. *Journal of International Medical Research*. 2019;47:1848-55.
- 239.Tian L, Sun S-S, Cui L-B, Wang S-Q, Peng Z-W, Tan Q-R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation elicits antidepressant-and anxiolytic-like effect via nuclear factor-E2-related factor 2-mediated anti-inflammation mechanism in rats. *Neuroscience*. 2020;429:119-33.
- 240.Tateishi H, Mizoguchi Y, Kawaguchi A, Imamura Y, Matsushima J, Kunitake H, et al. Changes in interleukin-1 beta induced by rTMS are significantly correlated with partial improvement of cognitive dysfunction in treatment-resistant depression: A pilot study. *Psychiatry research*. 2020;289:112995.
- 241.Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. *Current psychiatry reports*. 2015;17:1-24.
- 242.Bodnar A, Rybakowski JK. Mentalization deficit in bipolar patients during an acute depressive and manic episode: association with cognitive functions. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2017;5:38.
- 243.Freeman RS, Burch RL, Crowder RJ, Lomb DJ, Schoell MC, Straub JA, et al. NGF deprivation-induced gene expression: after ten years, where do we stand? *Progress in brain research*. 2004;146:111-26.
- 244.Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2013;28:87-90.

- 245.Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Cunha AB, Quevedo J, et al. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neuroscience letters*. 2006;407:146-50.
- 246.Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Fujimoto M, Matsubara T, et al. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. *Journal of psychiatric research*. 2008;42:1145-53.
- 247.Innes S, Pariante CM, Borsini A. Microglial-driven changes in synaptic plasticity: a possible role in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;102:236-47.
- 248.Eriksson C, Nobel S, Winblad B, Schultzberg M. Expression of interleukin 1 α and β , and interleukin 1 receptor antagonist mRNA in the rat central nervous system after peripheral administration of lipopolysaccharides. *Cytokine*. 2000;12:423-31.
- 249.Gabellec M-M, Griffais R, Fillion G, Haour F. Expression of interleukin 1 α , interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist mRNA in mouse brain: regulation by bacterial lipopolysaccharide (LPS) treatment. *Molecular brain research*. 1995;31:122-30.
- 250.Koo JW, Duman RS. IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105:751-6.
- 251.Sugino H, Futamura T, Mitsumoto Y, Maeda K, Marunaka Y. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;17;33:303-7
- 252.Leu SJ, Yang YY, Liu HC, Cheng CY, Wu YC, Huang MC, et al. Valproic acid and lithium mediate anti-inflammatory effects by differentially modulating dendritic cell differentiation and function. *Journal of cellular physiology*. 2017;232:1176-86.

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	Seren TÜRKMEN MERCAN
Akademik unvan/pozisyon	Araştırma Görevlisi
Görev yeri	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Telefon numarası	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız. Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2012-2018	Tıp Fakültesi	Adnan Menderes Üniversitesi	Pratisyen Doktor
2019-2023	Tıp Fakültesi	Gaziantep Üniversitesi	Uzmanlık

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2018-2019	Gaziantep Nizip İlçe Sağlık Müdürlüğü	Pratisyen doktor

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümdeki bilgiler tarih sırasına göre yazınız.

- Demir B, Mercan ST, Sahin S, Kilic IS, Elboga G, Altindag A. Mania Related to Normal Pressure Hydrocephalus. PBS. 2021; 11(1): 84-86. doi:10.5455/PBS.20210114113221
- BIPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTADA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE MANİK DÖNEM İLİŞKİSİ- OLGU SUNUMU- 57.ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ
- MULTIPLE SKLEROZ TANILI HASTADA YÜKSEK DOZ KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ SONUCU GELİŞEN PSİKOTİK ÖZELLİKLİ MANİK ATAĞ- OLGU SUNUMU-57.ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ

BİPOLAR BOZUKLUK DEPRESİF DÖNEMDEKİ HASTALARA UYGULANAN TEKRARLAYAN TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYONUN HASTALARIN SERUM NGF, GDNF, IL-1 β DÜZEYLERİNE VE BİLİŞSEL İŞLEVLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 14	% 3	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2