



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

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARIN MANİ VE
REMİSYON DÖNEMLERİNDEKİ SERUM BDNF, S100B
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI VE SONUÇLARIN NÖROPSİKOLOJİK
TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Saadet EKİCİ ÖNSÖZ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Rıfat KARLIDAĞ**

MALATYA 2022



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

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARIN MANİ VE
REMİSYON DÖNEMLERİNDEKİ SERUM BDNF, S100B
DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI VE SONUÇLARIN NÖROPSİKOLOJİK
TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Saadet EKİCİ ÖNSÖZ
ORCID ID: 0000-0002-2588-0855**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Rıfat KARLIDAĞ**

MALATYA 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı.....	4
2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihsel Gelişimi	4
2.3. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi.....	6
2.4. Bipolar Bozukluğun Tanı ve Sınıflandırması	8
2.5. Bipolar Bozukluğun Etyolojisi.....	11
2.6. Bipolar Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu.....	18
2.7. Bipolar Bozukluk Tedavisi	19
2.8. Nörotrafik Faktörler ve Nöroplastisite	21
2.8.1. BDNF	22
2.8.2. S100B	25
3. MATERYAL VE METOD.....	30
3.1. Örneklem.....	30
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	31
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	32
3.2 Yöntem.....	32
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler	33
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	33
3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	33
3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)	34
3.3.4. Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ)	34
3.3.5. Stroop Testi	35
3.3.6. Sayı Menzili Testi (SMT).....	36
3.3.7. DSM-5 İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCİD-5-CV)	37
3.4. Biyokimyasal Analiz.....	37

3.5. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR.....	68
EKLER.....	96
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	96
EK 2. Tez Onay Formu.....	99
EK 3. Sağlıklı Ve Hasta Grubu İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	100
EK 4. Sosyodemografik Veri Formu	101
EK 5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği	103
EK 6. Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	105
EK 7. Klinik Global İzlem Ölçeği.....	106
EK 8. Stroop Testi.....	107
EK 9. Sayı Dizini Testi	109

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında yardımını, bilgisini, deneyimini ve zamanını esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Rıfat Karlıdağ'a; asistanlık eğitimim boyunca önemli katkılarıyla beni meslek hayatıma hazırlayan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Birgül Cumurcu, Prof. Dr. Şükrü Kartalcı, Prof. Dr. Ahmet Ünal, Doç. Dr. Lale Gönenir Erbay, Doç. Dr. Neslihan Cansel, Dr. Öğr. Üyesi Esra Porgalı Zayman'a, Prof. Dr. Süheyla Ünal,;

Asistanlık sürecini varlıklarıyla anlamlandıran, birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz arkadaşlarım Uzm. Dr. Nesibe Haydaroğlu, Dr. Fatih Çandır, Dr. Sümeyye Söylemez'e;

Hayatım boyunca her zaman ve her koşulda yanımda varlıklarını hissettiğim, her kararında destek olup arkamda duran, hedeflerime ulaşmam için yüreklendiren, sonsuz şefkat ve sevgisini esirgemeyen canım annem Fatma ve babam İrfan, kardeşlerim Kübra ve Merve'ye;

Hayatıma girdiği andan itibaren her anımda olduğu gibi tez sürecimde de bana güç ve sevgi veren her zaman yanımda olduğunu bildiğim canım eşim Mehmet Önsöz'e;

Bana annelik duygusunu tattıran, hem hayata hem de mesleğime yepyeni bir bakış açısıyla bakmamı sağlayan canım kızım Defneme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Saadet Ekici Önsöz

ÖZET

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Mani ve Remisyon Dönemlerindeki Serum BDNF, S100B Düzeylerinin Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması ve Sonuçların Nöropsikolojik Testlerle Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastaların mani ve remisyon dönemlerindeki serum BDNF, S100B düzeylerini sağlıklı gönüllülerle karşılaştırarak ve sonuçları nöropsikolojik testlerle değerlendirerek, literatüre olası patofizyoloji ve biyomarker olarak takipte kullanımı açısından literatüre katkı sağlanmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya DSM 5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olan 18-65 yaş arası 25 hasta (atak – remisyon dönemi) 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hekim tarafından hasta ve sağlıklı kontrol grubundan sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum BDNF ve S100B düzeyleri için kan örneği alındı. Yine tedavi öncesi ve sonrası YMDÖ (Young Mani Değerlendirme Ölçeği), HDDÖ(Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği), GDÖ (Global Değerlendirme Ölçeği)ölçekleri uygulandı. Nöropsikolojik test olarak Stroop ve Sayı Dizini Testleri uygulandı.

Bulgular: Hasta grubunda bulunanların atak BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) ve atak S100B değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulundu. Atak sırasındaki BDNF düzeyi remisyon sırasındaki düzeyinden anlamlı şekilde düşük bulundu. BDNF değeri ile S100b değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Hasta grubunda bulunanların Stroop 1, Stroop 2, Stroop 4, Stroop 4 hata sayısı, Stroop 4 spontan düzeltme ve Stroop 4 süre farkı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun Stroop 4 süresinde bozulma oranı kontrol grubunun oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Sonuçlar: Çalışmamızda sadece BDNF düzeylerinin atak ve remisyon döneminde anlamlı olarak yükselme eğiliminde olduğunu gösterdi. BDNF düzeyleri, bipolar bozukluk fizyopatolojisi ile doğrudan değil dolaylı olarak ilişkili ya da manik atağa özgü değil genel olarak atak belirteci de olabilir. Bu sebeple böyle bir tespitte bulunabilmek için daha ayrıntılı ve uzun süreli ve aynı hasta grubunun farklı ataklarını da içeren çalışmalara gerek vardır. Bugüne kadar elde edilen sonuçlar, henüz bu konularda kesin bir değerlendirme yapmaya imkan vermemektedir. Çalışmamızda BDNF ve S100B düzeylerinin genel olarak aynı yönlü hareket ettiğini ve bu duruma nörotrofik/nöroprotektif etkilerinin aracılık ettiğini düşünmekteyiz. Ayrıca serum BDNF ve S100B düzeyleri ile bilişsel iyilik hali arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.

Anahtar Kelime: bipolar bozukluk, BDNF, S100B, nöropsikolojik test

ABSTRACT

Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Mani ve Remisyon Dönemlerindeki Serum BDNF, S100B Düzeylerinin Sağlıklı Gönüllülerle Karşılaştırılması ve Sonuçların Nöropsikolojik Testlerle Değerlendirilmesi

Aim: In this study, we aim to contribute to the literature by comparing the serum BDNF, S100B levels of patients with bipolar disorder during the mania and remission periods with healthy volunteers and evaluating the results with neuropsychological tests.

Material and Method: 25 patients (attacks-remission period) who were diagnosed with bipolar disorder according to DSM 5 diagnostic criteria and 25 healthy volunteers were included in this study. The physician filled out the sociodemographic data form of the patient and healthy control group. To assess the serum BDNF ((Brain Derived Neurotrophic Factor) and S100B levels, blood samples were collected before and after treatment. YMRC (Young Mania Rating Scale), HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression), and GDO (Global Rating Scale) scales were applied before and after treatment. Stroop and digit span tests were performed as neuropsychological tests.

Results: We found the level of BDNF and S100B in the patient group during manic attacks significantly lower than in the control group. Also, the BDNF level during the attack was significantly lower than the level of remission. We found a positive correlation between the BDNF and the S100B values. Stroop 1, Stroop 2, Stroop 4, Stroop 4 error number, Stroop 4 spontaneous correction, and Stroop 4 time difference were significantly higher than the control group. Lastly, the deterioration rate of the patient group at Stroop 4 was significantly higher than the ratio of the control group.

Conclusion: Our study demonstrated that only BDNF levels tend to rise significantly during the attack and remission period. BDNF levels may be indirectly but not directly related to the physiopathology of bipolar disorder or may be a marker of attack in general but not specific to manic episodes. Therefore, more detailed and long-term studies, including different episodes of the same patient group are needed to make such a determination. The results obtained so far do not yet allow a definite assessment of these issues. In our study, we found that BDNF and S100B levels generally moved in the same direction and we think this was mediated by their neurotrophic/neuroprotective effects. We also found a positive correlation between serum BDNF and S100B levels and cognitive well-being.

Key Words: Bipolar Disorder, BDNF, S100B, Neuropsychological Test

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BB	: Bipolar Bozukluk
BDNF	: Brain-derived Neurotropic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DA	: Dopamin
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı)
EKT	: Elektrokonvulsif Tedavi
fMRI	: Fonksiyonel Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme
GDÖ	: Global Değerlendirme Ölçeği
GR	: Glukokortikoid
HAM-D	: Hamilton Depresyon Ölçeği
HIAA	: Hidroksiindolasetik Asit
HVA	: Homovanillik Asit
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol
MR	: Mineralokortikoid
NE	: Nöradrenalin
SCID-5	: The Structured Clinical Interview for DSM-5 (DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Hasta ile kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4.2. Hasta grubunda bulunanların hastalıkla ilgili özellikleri	42
Tablo 4.3. Atak anındaki hasta grubunun YMDÖ, GDÖ, BDNF ve S100B değerleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması	43
Tablo 4.4. Remisyon dönemindeki hasta grubunun YMDÖ, GDÖ, BDNF ve S100B değerleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması	43
Tablo 4.5. Remisyon dönemindeki hasta grubu ile kontrol grubunun nöropsikolojik değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.6. Hasta ile kontrol grubunun Stroop 4 süre farkı kategorisinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.7. Hasta grubunda bulunanların atak ve remisyon değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.8. Atak sırasındaki hasta grubunda ölçek ve molekül düzeylerinin korelasyonu	45
Tablo 4.9. Remisyon sırasındaki hasta grubunda ölçek, BDNF- S100B düzeyleri ve NPT'lerin korelasyonu	47
Tablo 4.10. Kontrol grubunda ölçek, BDNF-S100B düzeyleri ve NPT'lerin korelasyonu	49
Tablo 4.11. Hasta grubunda bulunanlarda BDNF ile hastalık süresi, başlangıç yaşı ilişkisi	50
Tablo 4.12. Hastalarda psikotik olma durumuna göre BDNF ve S100B değerinin karşılaştırılması	50
Tablo 4.13. Hastalarda psikotik olma durumuna göre BDNF ve S100B değerinin karşılaştırılması	51
Tablo 4.14. VKİ ile diğer verilerin korelasyonu	51
Tablo 4.15. Hastalarda DD çeşidine göre BDNF ve S100B değerinin karşılaştırılması	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk hipomani, mani ve depresif atak olarak tanımlanan yoğun ve sık ruh hali değişim dönemleri ile karakterize kronik bir zihinsel hastalıktır (1-5). BB, genç yaşta başlaması sebebiyle yaşam kalitesi ve genel işlevsellik üzerine morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (6). BB'nin etyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte çeşitli nedenler suçlanmaktadır. Bunlardan başlıcaları; çevresel faktörler, genetik nedenler, nörotransmitter yollarındaki ve fonksiyonel beyin manyetik rezonans görüntülemelerindeki (fMRI) farklılıklar, nörotrofik faktör yollarındaki değişimler, nöroendokrin değişiklikler, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerdeki değişimlerdir (7). Ayrıca çalışmalar, hastaların %30-70'inin dikkat, hafıza ve yürütücü işlevler de dahil olmak üzere çeşitli alanlarda kalıcı bilişsel bozukluklara neden olduğunu göstermektedir (8, 9). Bu bilişsel bozulmalar hastalığın prognozunu olumsuz etkilemektedir. Ancak nörobiyolojik temelleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son dönemde yapılan çalışmalarda beyin işlevleriyle ilgili biyobelirteçler dikkat çekmektedir. Bu biyobelirteçler arasından; Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) (9-11) ve Kalsiyum Bağlayıcı Protein S100B (12, 13) her ikisi de santral sinir sistemindeki (SSS) nöronal yollarda yer almakla birlikte afektif bozukluklarla bağlantılı bulunmuştur. Bununla birlikte bu potansiyel SSS (Santral Sinir Sistemi) biyobelirteçlerinin bilişle ilişkili olup olmadığı veya bilişi etkileyip etkilemediğine dair çok az çalışma yapılmıştır (14-17).

Nörotrofik faktörler içerisinde en çok çalışma yapılan proteinlerden biri olan BDNF; nöronal hayatta kalmayı ve büyümeyi destekleyen, ruh hali, hafıza ve biliş için önemli alanlar olan beyin, hipokampus ve serebral kortekste belirgin bir aktivite göstermekle birlikte kan beyin bariyerini (KBB) geçme yeteneğine sahiptir (18-20). BDNF nöronal gelişimi, sağ kalımı, serotenerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmiyonu da içeren birçok sinaptik aktivitenin kontrolünü sağlar. Ayrıca immatür nöronların büyümesi ve gelişmesini, yetişkin nöronların sağkalımını ve işlevlerini düzenler (21). Duygudurum bozukluklarının BDNF ile ilişkisine bakıldığında yapılan bir çalışmada manik ve depresif atakta serum BDNF düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (22).

Kalsiyum bağlayıcı protein S100B adını %100 doymuş amonyum sülfat çözeltisinde çözünme yeteneğinden almaktadır (23). Bu protein, büyük yaralanma, travmalar ve azalan hasta sağkalımı ile pozitif korelasyon gösterdiğinden İskandinav acil servislerinde büyük kafa travmasından sonra beyin hasarının ciddiyeti için klinik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (24). S100B beyinde ağırlıklı olarak astrositler olmak üzere glial hücreler tarafından salgılanmaktadır. S100B kan-beyin bariyeri (KBB) bozulduğunda KBB'yi geçer ve bu durum daha yüksek periferik S100B seviyelerinin KBB'nin bir güvenlik açığı veya hasarı olduğunu göstermektedir (25). S100B'nin etkisi konsantrasyona bağlı olarak değişmektedir. Yüksek konsantrasyonda apoptozisi indüklerken, düşük konsantrasyonda nöronlar için bir büyüme faktörü olarak görev yapmaktadır (26).

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde glial patolojilerin rol oynadığı hipotezi öne sürülmüştür (27). Yapılan postmortem çalışmalarda, bu hipotezle tutarlı şekilde beyin subgenual prefrontal ve orbitofrontal bölgesindeki glial hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir (28). Afektif bozuklukların potansiyel ilerleyici nöron kaybı, azalmış gri ve beyaz cevher hacimleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (29, 30). Duygudurum bozukluğu olan hastaların yaklaşık yarısında bilişsel bozulmaların olduğu gözlenmektedir. Nöron kaybı, azalan beyaz ve gri madde hacminin bu bilişsel bozulmalarla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. S100B düzeyindeki yükselmenin de altta yatan bu nöronal patoljinin sonucu olarak karşımıza çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle duygudurum bozukluklarında görülen nöron kaybıyla ilgili önemli bir potansiyel belirteç olabilir (31). S100B afektif bozukluklarda araştırılmış ve yüksek S100B seviyelerinin, unipolar ve bipolar bozuklukların akut epizodları ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmuştur (12, 13, 26).

Ancak bildiğimiz kadarıyla literatür taramalarında, bipolar afektif bozukluk manik atak hastalarında ve sonrasında remisyon dönemlerini de kapsayan, BDNF ve S100B'yi nöropsikolojik test kullanarak karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmada, kanda BDNF ve S100B seviyelerinin mani ve remisyon dönemlerini birlikte değerlendirerek, kandaki BDNF, S100B seviyelerinin nöropsikolojik testlerle birlikte bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini göstermek üzere literature katkı sağlamayı amaçladık.

Biz bu çalışmayla;

1. BDNF ve S100B düzeyleri bipolar manik atak ve remisyon dönemlerinde anlamlı düzeyde farklılık göstermekte midir?

2. Remisyonunda bipolar hastalarla, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında BDNF ve S100B düzeylerinin nöropsikolojik testlerle anlamlı farklılığı var mı? Sorularına cevap aramaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluğun Tanımı

Bipolar Bozukluk (BB), manik, hipomanik, depresif veya karma ataklarla seyreden, sosyal ve mesleki işlevsellikte azalmaya yol açan, yaşam kalitesini etkileyebilen, ataklar arasında kişinin sağlıklı duygudurum haline (ötimi) gelebildiği süregelen bir hastalıktır. Bipolar bozukluğu, tip 1 olarak tanımlamak için hayatı boyunca en az bir kez manik atak geçirmiş olmak gerekmektedir (32, 33).

BB prevalansı bipolar I için %1,0, bipolar II için %1,1, hipomani için %2,4 olarak görülmekle birlikte ortalama olarak %1.3 ile %5 arası sıklıkta görülmektedir (33, 34). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda hastalık başlangıç yaşı çoğunlukla (%50-60 oranında) 18, daha az oranda (%13-28) 13 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Ancak 50 yaşından sonra başlayan olgular da (%10) görülebilmektedir (33, 35). BB, kendi seyrine bırakıldığında (ilaçsız) manik atak 3 aya kadar, depresif atak ise 6-13 ay kadar sürebilir (36). Dünya Sağlık Örgütü, bipolar bozukluğu işlevsellik kaybına neden olan hastalıklar arasında sekizinci sırada göstermiştir (37).

2.2. Bipolar Bozukluğun Tarihsel Gelişimi

Duygudurum bozuklukları çarpıcı semptomları nedeniyle eski çağlardan beri dikkatleri üzerine çekmiştir. ‘Mani’ ve ‘melankoli’ terimlerinin varlığı antik çağlara kadar dayanmaktadır. Yunanca’da öfke ve gazap anlamına gelen ‘mani’ sözcüğünü ilk olarak Homeros İlyada destanında kullanmıştır. M.Ö. 450’li yıllarda umutsuzluk, keder, elem ve yememe şeklindeki klinik görünüm için Yunanca ‘melan’ (kara) ve ‘chole’ (safra) kelimelerinin bir araya gelmesinden oluşan ‘Melankoli’ şeklinde tanımlamayı yapan ilk kişi Hipokrat’tır (38, 39). Mani kelimesinin, ‘melankoli’ gibi üzerinde uzlaşmış bir kökeni olmasa da eski Yunanca’daki ‘Ania’ veya ‘Manos’ ifadelerinden köken almış olabileceği düşünülmektedir (40). M.S. 1. yüzyılda Soranus, taşkın duygudurumla giden tabloların melankoliyle olan ilişkisine dikkat çekmiştir (41).

Kapadokyalı Areatus, M.S. 150 yıllarında melankoli ve mani arasında ilişki olduğunu farketmiş ve aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını belirtmiştir (42). Dönemsel bir hastalık olduğu ilk kez W. Griesinger tarafından gündeme getirilmiştir. 1854 yılında Baillarger ve Falret tarafından bugünkü bipolar

bozukluk kavramının temelleri oluşmuş ve aynı klinik tabloyu farklı isimlerle; sırasıyla ‘bifazik ruhsal hastalık’ ve ‘döngüsel ruhsal hastalık’ olarak Fransız Tıp Akademisine sunmuşlardır (43, 44). O yıllarda Jules Falret’in gözlemleri ise hastalığın periyodik olarak tekrarladığı ve bazı psikotik hastaların kendiliğinden iyileşmeler gösterdiği şeklinde olmuştur. Bu hastalıklara ‘Folie Circulaire’ ismini vermiştir. Baillarger, benzer durumu tanımlamak için ‘iki şekilli delilik’ olarak ifade etmiştir (45).

Mani ve depresyonun varlığı eski dönemlerden antik çağlara kadar uzanmaktadır. Emil Kraepelin 1889 yılında günümüzde bipolar bozukluğun döngüsel seyrini ve farklı klinik özelliklerini ‘manik-depresif psikoz’ adı altında ilk defa tanımlanmış ve ‘Lehrbuch der Psychiatri’ adlı kitabında yer vermiştir. 1930’lu yıllarda ise ilk kez Bleuler, bu tabloları ‘affektif bozukluklar’ olarak tanımlamıştır. 1960’ta ise Antony Scott çocuklarda da bipolar bozukluk olabileceğini bildirmiştir (46).

Unipolar depresyonun cinsiyet, genetik, hastalık öncesi kişilik yapısı ve hastalığın başlama yaşı gibi çeşitli yönlerden bipolar bozukluktan farklı bir hastalık olduğunu Angst ve Perris tarafından 1966 yıllarında ortaya koyulmasıyla unipolar depresyon ‘depresif hastalık’ adı altında bipolar bozukluktan ayrıldı. Yine aynı araştırmacılar, unipolar maninin klinik özellikler ve genetik açıdan bipolar bozuklukla çok yakın ilişkisi olduğu, dolayısıyla bipolar bozukluğun başka bir formu olarak değerlendirmek gerektiği neticesine vardılar (40). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda da unipolar maninin bipolar bozukluktan farklı klinik bulgularının olduğunu belirterek konunun yeniden değerlendirilmesini gündeme getirmiştir (47).

20. yy’da ‘psikiyatrik hastalıklarda psikolojik faktörlerin rolü’ konusu, gündemi önemli ölçüde meşgul etti. Psikiyatrik hastalıkların iki ayrı grup olarak görülebileceği ileri sürülmekteydi: İlk grup, doğumsal-genetik faktörlerle ortaya çıkan, içsel-yapısal (endojen) hastalıklar olduğu görüşünü öne sürerken, ikinci grup psikolojik faktörler, yani psikososyal olaylara ‘reaksiyon’ olarak ortaya çıkan, dışsal (egzojen) hastalıklar olduğunu savunmaktaydı. Duygudurum bozuklukları (afektif bozukluklar) da bu sebeple endojen ve egzogen olarak ikiye ayrılmıştı. 20. yy’nin ilk yarısında psikolojik faktörler ve savunma mekanizmalarının dikkat çekmesiyle birlikte ‘hastalıklar’ yerine ‘reaksiyonlar’ terimi kullanılmaya başlandı. Nitekim 1952’deki ilk Amerikan Tanı ve Sınıflandırma Sistemi, DSM-I’de Meyer ve Freud’un fikirlerini daha kabul görerek ‘manik-depresif reaksiyon’ olarak söz ediyordu. Ancak araştırmalar, biyolojik faktörlerin ağırlığını ortaya koymaya başlayınca bu görüşten vazgeçilerek depresif

hastalık içinde (manik-depresif hastalıkta daha baskın olmak üzere) ‘genetik olarak kalıtılan bir yatkınlığın hastalığın ortaya çıkmasında asıl belirleyici neden olduğu, psikososyal faktörlerin ise hastalığın ortaya çıkışını tetikleyebildiği’ görüşü geçerlilik kazandı (40, 42).

İlk defa 1952 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından DSM yayınlanmış olup, duygudurum bozuklukları DSM-I’de ilk defa ‘manik depresif reaksiyon’ olarak tanımlanmıştır (38). 1968’de DSM-II’de ‘manik-depresif hastalık’ şeklinde adlandırılmıştır (41). BB’de uluslararası tanı sistemleri DSM-III ve DSM-III-R 1980’den bu yana gelişimsel döneme özgü uyarlamalarla çocuklarda da kullanılmaktaydı. Ancak DSM-III-R’de tanıya ilişkin 7 günlük sürenin tanımlanması, bu ölçütlerin erken başlangıçlı manide kullanımına bir sınırlılık getirmekte ve dönem dönem manik atağın atlanabilmesine sebep olmaktaydı. 1994’te DSM-IV ile maniye ilişkin 7 gün ölçütü yeniden düzenlenmiş ve şiddetin belirlenmesi gerekliliği eklenmiştir. 2013 yılında yayımlanan DSM-V’te ise ‘Duygudurum Bozukluğu’ ifadesi kaldırılarak ‘Bipolar ve ilişkili bozukluklar’ başlığı altında toplanmıştır (39).

2.3. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalar, yalnızca ulusal ve uluslararası düzeyde politikaları şekillendirmede değil, aynı zamanda klinik ve temel araştırmaları tamamlama, ilham verme ve sıklıkla yönlendirmede de büyük önem taşımaktadır. Epidemiyolojinin etkisi, bozuklukları tanımlamak, etyolojilerini ortaya çıkarmak, komplikasyonlarını tanımlamak ve tedavilerinin çeşitli yönleri hakkında fikir vermek için temel oluşturmaktadır (48). Duygudurum bozuklukları toplum içinde sık görülmekle birlikte yapılan çalışmalar BB tip 1’in toplumda %1 oranında görüldüğünü göstermektedir (49). Yapılan meta analiz çalışmalarına bakıldığında; 1980-2012 yıllarını kapsayan 44 ülkenin dahil edildiği çalışmalarda BB spektrumu için yaşam boyu yaygınlık %1,02 görülerek eski çalışmaları desteklemektedir (50). Bipolar bozukluk spektrum olarak ele alındığında bu oran yaklaşık %5’tir.

BB tip 1’in başlangıç yaş aralığı çok değişken olabilmekle birlikte çocukluktan (5-6 yaş gibi erken çocukluk dönemi) 50’li yaşlara kadar hatta daha nadir olgularda daha ileri yaşlarda da görülebilmekteyken ortalama başlangıç yaşı 20-30 arasındadır (36). Hastalığa ait ilk belirtilerin başlangıcı hastaların %20-30’unda 18 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. %10’luk bir kısmın ise hastalığa ait ilk belirtileri 50’li yaşlardan

sonra başlayabilmektedir. Kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilen erken başlangıçlı BB, hastaların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (51).

Bipolar bozukluk tip 1 evli kişilerden ziyade yalnız kişilerde (boşanmış ve bekar) daha fazla görülmektedir. Fakat bu fark, bozukluğun erken yaşta başlaması ve sonuçta aile içi geçimsizliğe yol açmasından kaynaklanıyor olabilir (36).

Bipolar bozukluk başlangıcının etnik köken ve sosyoekonomik faktörlerden etkilenmediği, BB'nin prevalansının cinsiyet açısından benzer olduğu, bipolar bozukluk tip 2'nin ise kadınlarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir (43, 52). Bipolar bozukluk tip 1, eğitim durumu açısından karşılaştırıldığında; üniversite mezunu olmayanlarda olanlara göre daha sık görülmektedir ancak bu durum bozukluğun görece erken başlangıç yaşını ve dolayısıyla işlevselliğe olan etkisini yansıtıyor olabilir. Duygudurum bozukluğunun prevalansı ırklar arasında değişiklik göstermemektedir. Ancak değerlendirmeyi yapan kişilerin kendilerinden farklı ırk ve kültürel altyapıda olan hastalarına daha az duygudurum bozukluğu tanısı ve daha çok şizofreni tanısı koyma yöneliminde oldukları görülmektedir (36).

BB olan hastaların akrabalarında duygudurum spektrum bozuklukları normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. En sık görülenleri bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluk ve depresyondur (53). Birinci derece akrabalarında BB olan kişilerde BB gelişim riski belirgin artmaktadır. Bu durum, BB'yi ailesel özelliklerin en belirgin olduğu psikiyatrik bozukluklardan birisi yapmaktadır.

Prepubertal başlangıçlarda aile üyelerinde BB görülme sıklığı, puberte sonrası başlayan BB'lere göre 3 kat daha yüksektir. BB olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, erken başlangıçlı grubun akrabalarında daha yüksek oranda hastalık belirtileri olduğu, daha çok psikotik belirtiler sergiledikleri, karma epizodların daha sık görüldüğü ve lityuma daha az yanıt verdikleri gözlenmiştir (54).

Eş tanımlara bakıldığında kadınlarda yeme bozuklukları ve tiroid hastalıklarının daha sık izlendiği, erkeklerde ise alkol kullanım bozukluğu, patolojik kumar oynama ve davranım bozukluğunun daha sık eşlik ettiği gösterilmiştir (55).

BB tanılı hastalara diğer tıbbi hastalıklar da çok sık eşlik etmektedir. Yapılan çalışmalarda, metabolik sendrom (%37), migren (%35), obezite (%21), tip 2 diyabetes mellitus (%14) gibi kronik tıbbi hastalıklar genel popülasyona oranla daha fazla eşlik ettiği görülmektedir (56-59).

BB tanısı olan hastalarda yapılan otuz yıllık izlem çalışmasında, kardiyovasküler hastalıklar ve intihar en sık ölüm nedenleri olarak saptanmıştır (60). BB'de intihar oranları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ancak yapılan analizlere bakıldığında, genel popülasyondan yaklaşık 20-30 kat gibi önemli bir oranda daha fazla olduğunu göstermektedir (61).

BB'de intihar prevalansı çalışmalar arasında farklılık gösterebilir hastaların yaklaşık %40'ının yaşam boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu, intihar girişiminde bulunan hastaların da yaklaşık 1/3'ünün hayatını kaybettiği bilinmektedir (61). Çalışmaların sonucu, intihar girişimi ve tamamlanmış intihar riskinin bipolar II grubunda daha fazla olduğu yönündedir (62). Bu grupta ajite depresyon ve anksiyetenin daha sık eşlik etmesi, intihar riskinin yüksekliğini açıklayabileceğini düşündürmektedir (61).

2.4. Bipolar Bozukluğun Tanı ve Sınıflandırması

1980 yılında Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, DSM-III), Major Depresif Bozukluk ve Bipolar Bozukluk, resmi bir kaynakta ilk kez iki ayrı hastalık olarak tanımlanmıştır (63). 1994 yılında yayımlanan DSM-IV ile birlikte BB sınıflandırması; BB Tip I, BB Tip II, Siklotimik Bozukluk ve Başka Türli Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk olarak tekrar revize edilmiş olup DSM-IV-TR ile birlikte bu sınıflandırmaya genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu alt tipleri dahil edilmiştir (55). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-5 (DSM-5)'de, DSM-IV-TR'ye göre bazı değişiklikler yapılmış ve Bipolar Bozukluk, Duygudurum Bozuklukları alt başlığından çıkartılmıştır. DSM-V'de "Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" ve "Depresyon Bozuklukları" olmak üzere 2 alt başlık oluşturulmuştur (DSM-V). DSM-IV-TR ile karşılaştırıldığında DSM-V'de karma dönem tanısı kaldırılmış bunun yerine "karma özellikler gösteren" belirtici eklenmiş ayrıca mani ve hipomani döneminin A tanı ölçütüne; duygudurum değişikliklerine ek olarak amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte olağandışı ve sürekli artışın görülmesi eklenmiştir. DSM-5'te Bipolar Bozukluk yedi alt tipte sınıflandırılmıştır; Bipolar Bozukluk-I, Bipolar Bozukluk-II, Siklotimik Bozukluk, Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk şeklindedir (64).

DSM -5 Bipolar I Bozukluk Tanı Ölçütleri

Bipolar I bozukluk tanısı koyabilmek için en az bir manik atak için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekmektedir. Manik atağın öncesinde veya sonrasında hipomanik ya da depresif ataklar görülebilir.

A. En az bir mani atağı için tanı ölçütleri karşılanmıştır (manik atak başlığı altında bulunan A-D tanı kriterleri).

B. Mani ve majör depresyon ataklarının ortaya çıkışı şizoaffectif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

DSM-5 Manik Atak Tanı Ölçütleri

En az 7 gün nerdeyse gün boyu süren anormal kabarmış ve yükselmiş duygudurum veya iritabl duygudurum ve anormal ve ısrarlı bir aktivite veya enerji artışı

B. Bu süre zarfında, aşağıdaki belirtilerden en az üçü (duygudurum iritabl ise dördü) önemli bir dereceye kadar bulunmalı ve her zamanki durumdan gözle görülür bir davranış değişikliği

1. Artmış özgüven veya büyüklenme
2. Azalmış uyku ihtiyacı
3. Her zamankinden çok ya da basınçlı konuşma
4. Fikir uçuşmaları veya düşüncelerin birbiri ardına yarıştığına yönelik öznel bir yaşantı
5. Bildirilen veya gözlenebilen dikkat dağınıklığı, kolay çelinebilirlik
6. Hedefe yönelik aktivite artışı (iş, okul, sosyal veya cinsel hayatta) veya psikomotor ajitasyon
7. Yüksek riskli kötü sonuçları olabilecek aktiviteler içine girme (Örneğin kontrolsüz harcamalar, seçimsiz cinsel ilişkilere girme ya da mantıklı olmayan iş yatırımları yapmak)

C. Bozukluk, ya mesleki ya da sosyal faaliyetlerde veya ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak kadar şiddetli olmalı, ya da kendi kendine veya başkalarına zarar

vermesini engellemek için hastaneye yatış gerektirmesi, ya da psikotik özellikleri olmalıdır.

D. Bozukluk kötüye kullanılabilen bir kimyasal madde, bir ilaç veya diğer bir tedavinin doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

DSM-5 Hipomanik Atak Tanı Ölçütleri

A. Coşkulu, taşkın veya çabuk kızan, olağandışı ve süreklilik hali olan duygudurum ile etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve devamlı bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az ardışık dört gün, hemen hemen her gün, günün büyük bir kısmında sürmesi.

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

1. Benlik değerinde abartılı bir artma ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku ihtiyacında azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbirini ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.

7. Olumsuz sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, 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 ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa söz konusu atak tanım olarak manik ataktır.

F. Bu dönem bir maddenin fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

DSM-5 Major Depresif Atak Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden beşi ya da daha çoğu bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri çökkün duygudurum ya da ilgi kaybı ya da hayattan zevk alamamadır.

1. Çökkün duygudurum neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu kişinin kendisi ya da başkalarının gözlenir.

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

3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma veya neredeyse her gün yeme isteğinde azalma ya da artma.

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

5. Neredeyse her gün, ajitasyon ya da yavaşlama.

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da enerji düşüklüğü.

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

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

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

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

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

2.5. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte tanı; kesitsel ve uzunlamasına yapılan değerlendirmelerden elde edilen verilere dayanarak konulmaktadır. Bu alanda yapılan çok sayıda genetik, nörogörüntüleme, moleküler ve çevresel faktörlerin değerlendirildiği çalışma bulunmaktadır (65). Bu çalışmalar ile tanı, takip ve tedavi aşamasında klinik düzeyde fark yaratacak belirteçlere henüz

ulaşılamamış olsa da bipolar bozukluğun etyolojisi hakkındaki bilgiler giderek artmaktadır. Ancak son dönemde çevresel etmenlerle birlikte epigenetik çalışmalar bipolar bozukluğa yatkınlıkta çok faktörlü modellerin etkili olduğu görüşü daha fazla önem kazanmıştır (66, 67).

Biyolojik Aminler

Duygudurum bozukluğuyla ilgili yapılan çok sayıda çalışma hastalarda biyolojik anormallikler olduğunu bildirmiştir. Yakın zamana kadar monoamin nörotransmitterler olan serotonin, norepinefrin, dopamin ve histamin duygudurum bozuklukların etyolojisine yönelik teoriler ve çalışmaların temel odağıydı. Daha sonra tekrar nörotransmitter sistemlerindeki anormalliklere yönelimden nörodavranışsal sistemler, nöral devreler ve daha kompleks nöroregülasyon mekanizmalarının incelenmesine doğru bir eğilim olmuştur. Dolayısıyla BB'nin patofizyolojisi ile ilgili erken biyolojik teoriler, çeşitli nörotransmitterlere, özellikle biyojenik aminlere odaklanmıştır. Ancak son yıllarda, nöronal iletişimin altında yatan hücrel mekanizmaları anlamamızdaki ilerlemeler, araştırmaları post-reseptör bölgelerinin rolüne dikkat çekmeye başladı. Gerçekten de, 'moleküler tıp devrimi' çeşitli tıbbi bozuklukların etiyolojisi ve patofizyolojisinin daha anlaşılır olmasını sağlamıştır (36, 68). Patofizyolojiye birbirine bağlı limbik, striatal ve fronto-kortikal nörotransmitterler ve nöronal devrelerden oluşan bir ağ aracılık etmektedir. Ayrıca etkileşen kolinerjik, katekolaminerjik ve serotonerjik nörotransmitter sistemler bu nedenle çok dikkat çekmektedir (69). BB'nin patofizyolojisinin mutlak bir şekilde anlaşılması; nörobiyolojisinin moleküler, hücrel, sistem ve davranış gibi farklı fizyolojik düzeylerde ele alınmasıyla netleşeceği düşünülmektedir.

Noradrenerjik Sistem

BB hastalarda NE'nin SSS üzerinde yapılan kapsamlı araştırmalarında anormalliklerini destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (38, 70, 71).

Yapılan postmortem çalışmalar BB deneklerin kortikal ve talamik alanlarında NE seviyesinin arttığını göstermiştir (72, 73), oysa in vivo çalışmalar unipolar depresyonu olan hastalarda NE ve ana metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükolün (MHPG) plazma seviyelerini daha düşük bulmuştur. Bipolar manik hastalarda ise depresyonda olduklarından daha yüksek bulunmuştur (38, 71). Aynı durum bipolar depresif hastalarda daha düşük olan idrar MHPG seviyelerinde de

görülürken, boylamsal çalışmalar MHPG atılımının manik durumda depresif duruma kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar da aynı sonucu vererek BOS'da NE ve MHPG'nin manide depresyondan daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (38, 69, 70).

NE reseptör fonksiyonlarını inceleyen diğer görüşlerde, duygudurum bozukluklarında alfa-2 ve beta-2 adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının değişmesi olasılığı üzerinde durmaktadır (70, 71). Amin metabolizmasında yer alan enzimlerin polimorfik varyasyonunun (yani tirozin hidroksilaz, katekol-O-metiltransferaz) bipolar semptomatolojisini geliştirmek için farklı duyarlılıklar gösteren genetik çalışmaları yapılmıştır (74). Buna karşın umut verici olsa da bu bulguların tekrarlanması ve bu değişikliklerin uygulanabileceği bipolar hasta alt gruplarının belirlenmesi gerekmektedir.

Araştırmalar noradrenerjik ve dopaminerjik aktivitenin manik epizoddaki hastalarda arttığını, serotonin öncülü olan L-triptofanın yüksek dozlarda mani benzeri semptomlar ortaya çıkarttığını göstermektedir. Depresyonun ise biyojenik aminlerde azalma ile ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (75).

Serotonerjik Sistem

BOS çalışmaları, nöroendokrin yükleme çalışmaları, serotonin reseptörü ve geri alım bölgesi bağlama çalışmaları, farmakolojik çalışmalar ve son zamanlarda majör depresif ataklarda serotonerjik nörotransmisyon değişikliklerinin rolünü destekleyen beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen tutarlı bir veri grubu vardır (38, 76, 77). Genel olarak araştırmacılar, özellikle dürtüsellik, saldırganlık ve intihar girişimleri olan bir hasta alt grubunda 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin azaldığını bildirmiştir. BB manik hastalarda BOS 5-HIAA çalışma sonuçları çelişkili bulunmuştur: (38, 78) Manik hastalarda deprese olmayan kontrollere kıyasla başlangıç BOS 5-HIAA düzeylerinin dört çalışmada azaldığı, dokuz çalışmada değişmediği ve üç çalışmada arttığı bildirilmiştir. Aksine çoğu çalışma manik ve depresif hastalar arasında BOS'daki 5-HIAA seviyelerinde bir fark bulamamıştır. Manik, depresif hastalarda ve kontrol grubunda probenesid uygulamasını takiben BOS 5-HIAA birikimini inceleyen dört çalışmadan ikisi hem manik hem de depresif hastalarda kontrollere kıyasla BOS 5-HIAA oluşumunun azaldığını ve bir çalışmada da manik hastalarda depresif hastalara ve kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu gösterdi (38).

Dopaminerjik Sistem

Duygudurum bozukluklarında dopamin (DA) sisteminin rolüne işaret eden birçok çalışma bulunmaktadır. İlgili bir çalışmada mesoaccumbensde, DA'nın ödül ve/veya teşvik edici motivasyonel davranışın nöral devresindeki önemli rolünden kaynaklandığını göstermiştir (79). Motivasyon kaybı, depresyonun temel özelliklerinden olmakla birlikte anhedoni, melankolinin tanımlayıcı özelliklerinden biridir. Bu nedenle DA eksikliğinin depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığını düşünülmektedir (80). DA'yı depresyona dahil eden klinik çalışmalardan elde edilen en güçlü doğrudan bulgu BOS'ta azalmış homovanillik asittir (HVA) (dopamin metaboliti). Gerçekten de bu bulgu depresyondaki en tutarlı biyokimyasal bulgulardan biridir (38, 71). Ajitasyona karşı belirgin psikomotor geriliği olanlar da dahil olmak üzere depresif hastaların alt gruplarında BOS HVA birikim hızının azaldığına dair kanıtlar vardır (81). Ayrıca idiyopatik Parkinson hastalığı olan hastaların %40 kadarında depresyon görülmekle birlikte motor semptomlardan önce ortaya çıkabilmektedir. İlginç bir şekilde bazı vaka raporları bir manik dönem sırasında Parkinson hastalığının semptomlarının ortadan kalktığını belgelemiştir (82, 83). Ayrıca DA agonistlerinin antidepresan etkisi olduğu görülmekte ve bazı bipolar hastalarda maniye hızlandırabilmektedir (38, 71). Yapılan bir çalışmada tirozin kısıtlamasıyla ilgili olarak (84), tirozin içermeyen bir karışımın, psikostimulan etkisi üzerinde hem öznel hem de nesnel ölçümlerle azalttığını gösterdi.

Kolinerjik Sistem

Duygudurum bozukluklarında kolinerjik sistemin katılımını destekleyen kanıtların çoğu, farmakolojik ajanlara yanıt olarak nörokimyasal, davranışsal ve fizyolojik çalışmalardan gelmektedir. 1970'lerin başında yürütülen bu çalışmalar, kolinerjik tonus ile karşılaştırıldığında noradrenalinin görece düşüklüğünün depresyonla ilişkili olduğunu, bunun tersinin ise mani ile ilişkili olduğunu gösterdi (70).

Genetik

BB'nin biyolojik temellerini belirlemek, hastalıkla ilişkili yükü azaltmak, hayat kalitesini iyileştirmek yeni ve daha etkili tedaviler arayışında son derece önemlidir. Birkaç çalışma, kişinin BB geliştirme riskini belirlemede duyarlı bir genetik zemin ile çevresel maruziyet arasındaki etkileşimi içeren karmaşık ve çok faktörlü mekanizmaların neden olduğunu öne sürmüştür (85).

Moleküler genetik çağından önce BB ile ilgili etiyolojik nedenlerin çoğu genetik epidemiyoloji yöntemlerine dayanıyordu. Aile çalışmaları, BB'li kişilerin birinci derece akrabaları arasında %10-15 duygudurum bozukluğu riski taşıdığını ancak paylaşılan çevrenin etkilerini paylaşılan genlerin etkilerinden ayırt edemediğini göstermiştir. İkiz çalışmaları paylaşılan ailesel riskin çoğunun, %70-90'ının kalıtımsallık tahminleri ile gerçekten de paylaşılan genler tarafından açıklanabileceğini göstermiştir. Evlat edinme çalışmaları büyük ölçüde genetik etiyolojiye daha fazla katkı sağlamıştır. Çünkü bu hastalığa sahip yetişkin evlat edinilenlerin biyolojik ebeveynlerinde daha yüksek oranda hastalığa rastlanmıştır (86).

BB tanısı alan hastaların birinci derece yakınlarında, BB gelişme riski %3-8 oranında iken bipolar bozukluk tanısı alan ebeveynlerin (anne ve baba) çocuklarında herhangi bir duygudurum bozukluğu geliştirme riski %50-75 arasında bulunmuştur (87, 88). BB olan hastaların monozigot ikiz eşlerinde hastalığın görülme oranı %45-75, dizigot ikiz eşlerinde %10-20 olarak saptanmıştır (89). Tek yumurta ikizlerinde hastalığın görülmemesi hastalığa çevresel etkenlerin de katkısının olduğunu göstermektedir (90).

Bipolar bozukluğu olan anne ve babaların çocuklarında BB riski, sağlıklı ebeveynlerin çocuklarındaki riskten dört kat daha fazladır. Bununla birlikte BB ebeveynlerin çocuklarında BB olmayan bir psikiyatrik bozukluk (örneğin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) geliştirme riski sağlıklı ebeveynlerin çocuklarına yönelik riskten 2,7 kat daha fazladır. Bu nedenle ailesel riskin bir kısmı (genetik veya aile ortamı yoluyla) BB hastalığına özgü değildir (91, 92).

Yapılan çok sayıda moleküler genetik çalışma, BB'nin tek bir genetik alanla sınırlı dominant geçiş göstermediğini, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik, poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir genetik geçiş gösterdiğini düşündürmektedir (51, 93).

Nöroanatomik

Nörogörüntülemedeki gelişmeler BB'nin patofizyolojisine olan ilgiyi artırmıştır. Yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme incelemeleri, prefrontal korteks, limbik sistem, üçüncü ventrikül, beyincik, temporal lob, bazal ganglionlar ve subkortikal beyaz madde de BB'de belirgin farklılıklar olduğunu göstermektedir (94). BB'de nörogörüntüleme çalışmalarında bazı farklılıklar bildirilmiş ancak bulguların çoğu tekrarlanmamıştır (95,

96). Nörogörüntüleme üzerine yapılan bir meta analiz çalışmasında (96) , serebellar değişikliklerin (97, 98), olası temporal lob değişikliklerin (99) ve manyetik rezonans görüntüleme üzerinde subkortikal beyaz cevher periventriküler hiperintensitelerinin sıklığının arttığını göstermiştir (100). BB'de diğer beyin bölgelerdeki değişikliklerle ilgili olarak yapılan çalışmalar, sol subgenual prefrontal kortekste gri madde de azalma (94) ve amigdalada genişleme (101) olduğunu saptamıştır. BB'de anormal olduğu bildirilen çok çeşitli nöroanatomik yapılar bulunmaktadır ancak nörogörüntüleme bulguları bu bölgelerde spesifik hücresel substratlar önermemiştir. Gama-aminobütirik asit ve N -asetilaspargat gibi spesifik nörokimyasal belirteçlerden türetilen manyetik rezonans görüntüleme raporları yayınlandığında nörogörüntülemeden daha fazla katkı yapması beklenmektedir (102).

Psikososyal Etmenler

Kalıtımsal faktörlerin hastalığın etyolojisinde önemli bir rolü olmasına rağmen hastalığın ortaya çıkışı ve progozu etkileyen çevresel faktörlerin %25-30 oranında katkı sağladığı bilinmektedir (103).

BB yüksek yaratıcılık ve üretkenlik ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar bipolar bozukluğu olan kişilerin aile üyeleri arasında ortalamanın üzerinde bir başarısı olduğunu göstermektedir (104). Nitekim birçok ünlü sanatçı, müzisyen, yazar ve politikacının bu bozukluğa sahip olduğu görülmektedir (105). BB hastaları ile psikiyatrik bozukluğu olmayan son derece yaratıcı kişiler arasında yeni deneyimlere açıklık ve yenilik arayışı gibi mizaç özellikleri bakımından ortak yönleri vardır (106). Aynı zamanda BB hastalarının aile üyelerinin de yaratıcılık özelliklerinin yüksek olduğu görülmektedir (107).

Hipomanik veya depresif belirtileri olan lisans öğrencileri üzerinde yapılan iki araştırma, olumsuz yaşam olaylarının yalnızca olumsuz bilişsel şemaları olan öğrenciler arasında depresif belirtilerdeki artışları öngördüğünü bulmuştur (108, 109).

Hamilelikte annenin sigara içmesi, maternal viral enfeksiyonlar (influenza gibi), sezaryenle doğum, ileri baba yaşı gibi perinatal risk faktörlerinin bipolar bozukluk riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (110).

Çocukluk dönemindeki olumsuz ve travmatik olaylar risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca ergenlik döneminde alkol-madde kullanımının genetik

faktörlerden bağımsız olarak bipolar bozukluğunun erken başlamasına ve daha şiddetli seyretmesine yol açtığı bildirilmiştir (111).

Mevsim değişiklikleri ve güneş ışığına maruziyetin artması da mani ya da eşik altı belirtilerin tetikleyicisi olarak tanımlanmıştır (112). Bunların yanı sıra, stresör faktörlerin depresyon ve manik atakların ortaya çıkmasında rol oynadığı bilinmektedir. İlk manik ya da depresif epizod stresör ile tetiklenmekte ve kişinin beyinde elektrofizyolojik eşiğin düşmesi gibi bir takım biyokimyasal değişikliklere yol açmaktadır. Bu süreçle birlikte hastalar strese karşı daha hassas hale gelmektedir. Sonraki ataklar daha düşük şiddetli stresörlerle ya da stresör olmaksızın ortaya çıkabilmektedir. Bu hipotez son zamanlarda BB'nin nöroprogresif bir şekilde seyrettiğine yönelik ortaya atılan ateşleme (Kindling) hipotezidir (113).

Nöroendokrin Etmenler

Hormonlar çeşitli davranışların ortaya çıkmasında ve sürdürümünde önemli bir role sahiptir. Nöroendokrin sistemin davranış üzerindeki asıl etkisi, nöropsikiyatrik bozuklukların nörobiyolojisi ve ilaçların farmakodinamiği ile olan ilişkisi üzerinedir. Tüm nöroendokrin eksenler arasında hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen en kapsamlı çalışılanıdır. Birincil stres hormon sistemi olan HPA eksenindeki bozukluğun tedavi direncini ve nüksetmeyi artırabileceğine, hastalık sonucunu kötüleştirebileceğine ve bilişsel bozukluklara neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Glukokortikoidler, mineralokortikoid reseptörleri (MR'ler) ve glukokortikoid reseptörleri (GR'ler) olarak tanımlanan iki farklı sitoplazmik reseptörde negatif feedback bağlanmasındaki etkilerine aracılık etmektedir. Bipolar bozuklukların altta yatan psikopatolojisinde, hipokampusta hem MR hem de GR'nin ekspresyonunda ve rolünde kalıcı işlev bozukluklarının rolünün olduğu düşünülmektedir (114).

Çok sayıda çalışma unipolar depresyon (46) ve bipolar depresyon hastalarında HPA eksen hiperaktivitesi ile ilişkisini göstermiştir. BB ile ilgili olarak artan HPA eksen aktivitesi, karma manik atak, depresyon ve daha az tutarlı olarak manik ataklarla ilişkilendirilmiştir (77, 115). Kronik stres veya glukokortikoid uygulamasının kemirgenlerde ve primatlarda hassas hipokampal nöronların atrofisine ve ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları, Cushing hastalığı ve travma sonrası stres bozukluğu (hiperkortizolemi ile ilişkili diğer durumlar) olan hastalarda hipokampal hacimlerinde azalma olduğunu ortaya koymuştur. Gerçekten de, stresin hücrel morfoloji üzerindeki en tutarlı

etkilerinden biri CA3 hipokampal nöronların atrofisidir (116). Yüksek seviyelerde glukokortikoidlere maruz kalındığında da ortaya çıkan bu durum, HPA eksen aktivasyonunun stres kaynaklı atrofiye aracılık etmede büyük bir rol oynadığını düşündürmektedir. Aynı zamanda tekrarlayan stres (sıklıkla hiperkortizolemi ile ilişkili olan tekrarlayan ruh hali epizodları), çeşitli fizyolojik süreçler (örneğin yaşlanma) ve glikoz taşınmasının inhibisyonu (enerji üretimi ve nörona yüksek talep veya yük getiren koşullara duyarlılığı artırma yeteneği) gibi patolojik olaylara yanıt olarak artan hiperkortizolemiyle hücrel ölüm/atrofi eşiğini düşürdüğü bilinmektedir (117).

2.6. Bipolar Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu

BB manik dönemde yükselmiş, öforik ya da taşkın duygudurum, uyku ihtiyacında azalma, cinsel istek artışı, psikomotor aktivite artışı, düşünce hızlanması ve grandiyözite gibi belirtiler görülebilmektedir. Depresif dönemlerde ise çökkün duygudurum, ilgi-istek kaybı, zevk alamama, ajitasyon, psikomotor aktivitede yavaşlama ve uyku-iştah anormallikleri gibi vejetatif belirtiler görülebilmektedir (118).

BB'nin uzun süreli takiplerinde hastaların %15 tam remisyona girdiği, %45 iyileşme olmasına rağmen atakların tekrarladığı, %30 kısmi remisyona girdiği, %10 kronikleştiği gösterilmiştir (87).

Depresif ataklar ve psikotik özelliklerle seyreden manik epizodların, eksitasyonla seyreden psikotik özelliğin olmadığı manik ataklara göre tedaviye daha dirençli ve daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (119).

Duygudurum bozukluklarının sıklığı ırk ve kültür açısından değişiklik göstermemektedir. Sosyoekonomik düzeyle ilişkisi ise net olmamakla birlikte sosyoekonomik durumu yüksek grupta BB yaygınlığının daha fazla olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (87, 120). Aynı zamanda bekar ve yalnız yaşayan bireylerde BB'nin daha sık görüldüğü ancak bu durumun hastalık sürecinin neden olduğu işlevsellikte bozulmanın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (38, 87).

Bipolar bozuklukta kötü prognoz göstergeleri; erkek cinsiyet, erken başlangıç yaşı, rezidü belirtiler, psikotik belirtilerin görülmesi, alkol ya da madde kullanım bozukluğu, hızlı döngülülük (12 ayda dört veya daha fazla atak olarak tanımlanır), uzun depresif epizodlar, ailede bipolar bozukluk öyküsü ve hastalık öncesi işlevselliğin bozuk olmasıdır (121).

Bipolar bozukluk hastalarında yaşam süreleri her iki cinsiyette de beklenenden daha kısadır. Erken ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelirken bunu diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömoni ve özkıym takip etmektedir (122).

2.7. Bipolar Bozukluk Tedavisi

Bipolar bozukluğun tedavisi mani veya depresyonu olan bir hastayı ötimik ruh hali ile semptomatik bir iyileşme sağlayarak akut stabilizasyon amaçlanmaktadır. Hedef nüksetmeyi önleme, eşik altı semptomların azaltılması, sosyal ve mesleki işlevselliğin artırılmasıdır. Hastalığın her iki aşamasının tedavisi karmaşık olabilir, çünkü depresyonu hafifleten aynı tedaviler mani, hipomani veya hızlı döngüye neden olabilir, maniyi azaltan tedaviler rebound depresif ataklara neden olabilir.

Mani Tedavisi

Lityum ve klorpromazinin ilk kullanımı 1970'lerde başladı. Bunu 1980 ve 1990'larda antiepileptikler (örn. valproat ve karbamazepin) izledi. Manik atakların akut dönem tedavisinde antipsikotik ilaçların, antikonvülzan ve lityuma göre etkinliği daha fazla olduğu bilinmektedir. Olanzapin, risperidon ve haloperidol şu anda mevcut antipsikotik ajanlar arasında en iyi profile sahip görünmekle birlikte antipsikotik ajanlar genellikle kısa vadeli tedavi edici olmaktadır. Ancak idame tedavide lityum gibi duygudurum dengeleyicilerin uzun vadede atakların sıklığını azaltmada daha etkin olduğu bilinmektedir (123).

Son farmakolojik araştırmalar, antikonvülzanların karşılaştırmalı etkinliğine dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda karbamazepin maniyi kontrol etmede lityum kadar iyi olduğu ve hızlı döngülü hastalarda lityumla birlikte etkili olduğu gösterilmiştir (124). Bununla birlikte nörotoksisite, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, hiponatremi ve pansitopeniyi de içerebilen yan etki profili ile kullanımı sınırlı kalmaktadır. Divalproex sodyum, manik atakların kontrolünde lityum kadar etkili görünmektedir ancak daha hafif bir yan etki profiline sahiptir (125). Karma ataklar, hızlı döngülü ataklar ve madde kötüye kullanımı dahil olmak üzere belirli hastalık özellikleri ise divalproekse olumlu yanıt vermektedir (126). Uzun süreli relapsı önlemedeki etkinliği net değildir. Divalproex'in yan etkileri arasında gastrointestinal sistem şikayetleri, yorgunluk, kilo alımı, trombositopeni ve karbamazepine benzer şekilde karaciğer enzimlerinde yükselme yer almaktadır (127).

Atipik antipsikotik olan olanzapinin özellikle karma ve hızlı döngülü atakların (hem yetişkin hem de pediatrik başlangıçlı) tedavisinde güçlü etkileri olduğu bulunmuştur (128, 129). Mani veya karma ataktaki nüksleri önlemedeki etkinliği en az lityum veya divalproeks kadar etkin bulunmakla birlikte bazı çalışmalarda daha etkin olduğu gösterilmiştir (130). Ayrıca ek olarak kullanıldığında lityum ve divalproex'in uzun vadede profilaktik etkilerini güçlendirdiği gösterilmiştir (131). Diğer atipik antipsikotikler de yetişkinlerde manik atakların tedavisinde umut vadetmektedir (132). Ketiapin ergenlerde manik semptomların kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (133). Ancak bu etkilerinin yanında çoğu atipik antipsikotik önemli kilo alımı ve sedasyon yapmaktadır (134).

Akut mani atağında duygudurum dengeleyiciler ile birlikte antipsikotik kullanımının yanı sıra eksitasyon durumlarını yatıştırmak amacıyla benzodiazepin ve IM antipsikotik tedaviler de kısa süreli kullanılabilir. Ajitasyon, suicidal-homisidal düşünceler, oral alım bozukluğu, tedavi reddi, tedavi direnci ve gebelik gibi durumlarda da elektrokonvulzif tedavi (EKT) uygulanmaktadır (87).

Bipolar Depresyon Tedavisi

Duygudurum düzenleyicilerin manik belirtileri azaltmada depresif belirtilerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (135). Antidepresan grubu ilaçlar duygudurum düzenleyicilerle birlikte veya yalnız kullanıldığında hastaların %20-40'ında maniye indükleyebilir ve duygudurum döngüsünü hızlandırabilir (126, 136). Ancak yapılan bir çalışma BB depresyon tedavisinde lityum veya divalproeks kullanımının bir duygudurum dengeleyici ve seçici serotonin geri alım inhibitörü kombinasyonu kadar etkili olduğunu gösterdi (137). Bununla birlikte yakın tarihli yapılan bir çalışmada duygudurum dengeleyiciler ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavi edilen BB depresyon hastalarının, remisyondan sonra altı ay boyunca antidepresanlara devam etmeleri durumunda depresyon geliştirme olasılığının daha düşük olduğunu ve mani geliştirme olasılığının ise daha fazla olmadığını göstermiştir. Mevcut tedavi kılavuzları, BB depresif atakta diğer ajanların başarısız olması durumunda antidepresan kullanımını, remisyon döneminde ise antidepresanlarla duygudurum dengeleyici veya atipik bir antipsikotik ajanla kombinasyonunu önermektedir (138).

Depresif dönemlerde intihar riskini göz önünde bulundurarak, hastanın semptomlarını hızlı bir şekilde düzeltmek amaçlanmaktadır. Tedavi sırasında manik kayma ve hızlı döngülüğe karşı duygudurum düzenleyicilerin kullanılması önem

kazanmaktadır. Katatoni, artmış intihar riski, psikotik özelliklerin eşlik ettiği durumlarda ve gebelerde EKT iyi bir tedavi seçeneğidir (139).

Lamotrijin, BB depresif atağın akut ve idame tedavisinde kullanılan etkili medikal ajanlardan birisidir (140). Ayrıca tekrarlayan depresyonlardan muzdarip olan hızlı döngülü BB tip-II hastaları üzerinde yapılan altı aylık bir çalışmada nüksü önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (141). Lamotrijine karşı advers reaksiyonlar, hastaların küçük bir yüzdesinde ciddi deri döküntüsüne neden olabilir ve ilerlemesi durumunda Stevens-Johnson sendromuna yol açabilir (126).

Hastalıkta koruyucu tedavinin amacı hastaların tekrar atağa girmelerini önlemektir. Bu amaçla duygudurum dengeleyici olarak lityum, valproik asit veya karbamezapin kullanılabilir. Epizodların özelliklerine, kişilerin diğer tıbbi durumlarına, daha önce tedavi yanıt öyküsüne göre tedaviye antipsikotik ya da antidepresan eklenebilir. Genellikle hastanın akut dönemde fayda gördüğü duygudurum düzenleyici ilaç koruyucu tedavi olarak planlanır. Koruyucu tedavi genellikle ikinci duygudurum atağından sonra başlanır. Ancak aile öyküsü (bipolar hastalık) varsa ya da ilk duygudurum atağı kişinin işlevselliğini şiddetli düzeyde azalttıysa profilaktik tedavi ilk atakta da başlanabilir (142).

2.8. Nörotrafik Faktörler ve Nöroplastisite

Nöroplastisite, beynin vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara adaptasyon sağlayabilmesi için olan koruyucu bir yanıttır. Nöroplastisite, santral sinir sisteminde bulunan nöronların ve oluşturdıkları sinapsların iç ve dış uyaranlara bağlı sergiledikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri göstermektedir. Nöroplastisiteye bağlı nöronlarda birtakım değişikliklerin meydana gelebileceği bilinmektedir. Bu değişikliklerin yeni nöron oluşumu ya da ölümü, dendritlerde dallanmanın azalması veya artması, nörotrofik faktörlerde değişiklikler, beyin metabolitlerinde azalma veya artma şeklinde olduğu gösterilmiştir (143).

BB hastalarının beyinlerinde yapısal anormalliklerin nöronal atrofi ile bağlantılı olabileceği ve nöroplastisitedeki bozulmanın etiolojide önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Unipolar depresyon ve BB'de hipokampus ve prefrontal korteks hacimlerinde azalma olduğu ve bu durumun nöroplastisite ile ilişkilendirildiği nörobiyolojik ve nöroanatomik çalışmalarla gösterilmiştir (144). Nörotrofik faktörler yeni nöron oluşumu, nöronal farklılaşma ve nöronların hayatta kalması için gereklidir.

Bu faktörler nöronal eksitabilite, sinaptik plastisite ve modülasyonda önemli rol oynamaktadır (145). Bugüne kadar tanımlanan birçok nöronal büyüme faktörü bulunmaktadır. Brain Derived Neurotrophic Factor (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, BDNF), Nerve Growth Factor (sinir büyüme faktörü, NGF), Ciliary Neurotrophic Factor (siliyar nörotrofik faktör, CNTF), Neurotrophin-3,4,5 (3,4 ve 5 numaralı nörotrofinler, NT-3,4,5), Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (glial hücre dizisi kaynaklı nörotrofik faktör, GDNF), Insulin Like Growth Factor I ve II (insülin benzeri büyüme faktörü, ILGF I ve II), Fibroblast Growth Factor (fibroblast büyüme faktörü, FGF) ve Epidermal Growth Factor (epidermal büyüme faktörü, EGF) santral sinir sisteminde bulunan nörotrofik faktörlerden bazılarıdır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, sinir büyüme faktörü, nörotrofin 3 ve nörotrofin 4 en önemli olan ve en çok çalışılan faktörlerdir (146).

2.8.1. BDNF

BDNF, nörotrofik hipotez ilk olarak 1997'de Duman ve Heninger tarafından formüle edilmiştir (147). BDNF nörojenez ve nöroplastisitede rol oynayarak, nöronların farklılaşması, olgunlaşması ve hayatta kalması üzerinde etkili olan bir büyüme faktörüdür (148). Aynı zamanda nöradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini sağlayarak nöronal plastisiteye katkıda bulunmaktadır. BDNF çok düşük konsantrasyonlarda bile postsinaptik nöronların hızlı depolarizasyonuna yol açan güçlü bir uyarıcı nörotransmitter görevi görmektedir (149). Öte yandan BDNF, sinaptik plastisite, nörotransmitter ve nöropeptid üretimi ve uyarılabilirlikte uzun süreli değişiklikleri de indüklemektedir (150). BDNF'nin uzun vadeli etkilerinin ise öğrenme, hafıza ve davranışta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (151).

BDNF'nin olgun formu, endoplazmik retikulumda prekürsör protein prepro BDNF'den kaynaklanan 13 kDa'lık bir polipeptittir. ProBDNF (~32 kDa), sinyal peptidinin bölünmesinden sonra proBDNF'nin N-terminal fragmanı olan olgun BDNF ve BDNF pro peptidine (~17 kDa) dönüştürülmektedir. BDNF santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunmakla birlikte biliş, ruh hali ve duygunun kontrolünde önemli bir alan olan serebral korteks ve hipokampusta özellikle daha yoğun bulunmaktadır (152). BDNF en fazla beyinde eksprese edildiği bilinmektedir. Ayrıca periferik dokularda, kas, karaciğer, pankreas, endotelial hücreler, adipoz doku, akciğer, kalp ve kan hücrelerinde de sentezlendiği gösterilmiştir (153). BDNF serumda büyük oranda plateletlerde depo

edildiği ve belli uyaran sonrası salgılandığı bilinmektedir. Ancak ilginç bir şekilde, BDNF'nin ortalama serum seviyeleri, plazma seviyelerinden 100 kat daha fazla bulunmaktadır (154). Bu fark, pıhtılaşma işlemi sırasında trombositlerin degranülasyonundan kaynaklanmaktadır. Serumdaki BDNF miktarının yıkanmış trombosit lizatlarında bulunan BDNF miktarıyla hemen hemen aynı olduğu gösterilmiştir (155). Bu nedenle serum ve plazma BDNF seviyeleri arasındaki fark dolaşımdaki trombositlerde depolanan BDNF miktarını yansıtır gibi görünmektedir. BDNF'nin kan beyin bariyerinden çift yönlü transportu bulunmaktadır ve serum BDNF miktarı ile santral sinir sistemindeki BDNF miktarı arasında da sıkı bir ilişki olduğu düşünülmektedir (156).

Akut veya kronik strese maruz kalmanın BDNF'nin down regülasyonuna yol açarak nörojenik hücre sağkalımının azalmasına, hipokampus ve depresyonun patogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer yapıların atrofisine yol açabileceği varsayılmaktadır (157). Proapoptotik ve antiapoptotik proteinler arasındaki denge hipokampal nöron sağkalımı açısından büyük öneme sahip olduğundan dolayı BDNF antiapoptotik bir protein olan Bcl-2'yi artırıcı etkisinin gösterilmesi SSS'deki koruyucu mekanizmanın rolünü ön plana çıkarmaktadır (158).

2002 yılında yapılan bir çalışmada, majör depresif bozuklukta BDNF'nin daha düşük eksprese edildiği ve bu durumun duygu ve hafızayı düzenleyen beyin bölgelerinde anormal nörogenез ile ilişkili olduğu gösterildi (159).

BDNF hipokampal nöronlarda uyarılan sinaptik iletimi güçlendirmektedir. Ayrıca çok sayıda çalışma öğrenmede ve hipokampal bilişsel performansta rolü olduğunu göstermiştir (160). Hayvanlarda BDNF antikorları kullanılarak yapılan bir çalışmada ise BDNF ekspresyonunun bozulmasıyla birlikte uzamsal bellekte ve öğrenmede ciddi bozulmaya neden olduğu bulunmuştur (161).

Yaş, cinsiyet, depresyon, vücut kitle indeksi gibi faktörler BDNF düzeylerini etkilemektedir. Yapılan bir araştırmada kadınların erkeklerden anlamlı derecede düşük trombosit BDNF düzeylerine sahip olduğunu ve adet döngüsü sırasında bu düzeylerin değiştiği gösterilmiştir (156). Başka bir çalışmada serum BDNF düzeylerinin belirgin mevsimsel değişim gösterdiğini, ilkbahar-yaz döneminde düzeyinin arttığını, sonbahar-kış döneminde BDNF düzeyinin azaldığını göstermiştir (162). Ayrıca egzersiz yapmanın da BDNF düzeylerini arttırdığı tespit edilmiştir (163).

Stresin duygudurum bozuklukların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (164). Glukokortikoidlerin hipokampusun belirli bölgesinde BDNF mRNA'yı baskıladığı ve dendrit yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir (165).

BDNF'nin çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serum BDNF düzeyleri ile duygusal, motor, bilişsel semptomlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Major depresif bozukluk, bipolar bozukluk, Alzheimer, Huntington ve Parkinson hastalığı gibi birçok hastalıkta serum BDNF düzeylerinde farklılık olduğu bildirilmiştir (166).

BDNF ve Bipolar Bozukluk İlişkisi

Bipolar bozukluk patofizyolojisinde BDNF ekspresyonundaki değişikliklere ek olarak birçok nörotrofik faktörün rol aldığı düşünülmektedir (167). BDNF ile birlikte bazı nörotrofik faktörlerinde dopaminerjik, kolinerjik, serotonerjik etkilerinin olduğu görülmesi nörotrofik faktörlerle duygudurum bozuklukları arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür ve bu yönde araştırmalar yapılmasına neden olmuştur (168). BDNF'nin azalması serotoninde azalmaya neden olması ile çeşitli nörokimyasal ve davranışsal değişikliklerle de ilişkili bulunmuştur (169).

BB ile BDNF ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Yapılan kesitsel bir çalışmada tedavi almayan manik atakta olan bipolar bozukluk tanılı hasta ile sağlıklı kontrol grubunda BDNF düzeyleri inceleme sonucunda BDNF düzeylerinin manik hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve BDNF'nin manik atakların bir belirteci olabileceği öne sürülmüştür (170). Yine yapılan başka bir çalışmada (166) BB tanılı hasta ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve plazma BDNF düzeylerinin mani ve ötimik dönemde olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Bipolar bozukluk tanılı hastaların mani ve depresyon ataklarının BDNF düzeylerini ölçen bir çalışmada (171), BDNF düzeylerinin azaldığını, ötimik dönemde normal değerlere ulaştığını tespit etmişlerdir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında (172, 173), bipolar bozukluk tanılı manik ve depresif ataktaki hastaların BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu ve ötimik hastaların serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur. Ayrıca serum BDNF seviyelerinin, manik veya depresif ataktaki hastalarda ötimik olanlardan %90 duyarlılıkta ve %85 özgüllükte farklılaştığını tespit etmişlerdir (172). Bu son iki çalışmada da BDNF'nin bipolar bozukluk hastalarında hastalık dönemlerin bir biyobelirteci olabileceği önerilmiştir. Yapılan ileriye dönük bir

vaka kontrol çalışmasında, BB tanılı hastalar depresif atak, manik atak ve sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış, BDNF, VEGF gibi nörotrofik faktör düzeylerinin bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontroller arasında benzer bulunmuştur. İncelenen nörotrofik faktörlerin hiçbiri duygudurum semptomlarının şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır (174).

Uzun hastalık süresinin etkisinin inceleyen çalışmalara bakıldığında 23 yıldır bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen manik atak ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada manik atak hastalarının BDNF düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (175). Benzer sonuçlar başka bir çalışmada ve meta analizde de BDNF düzeylerinin özellikle daha uzun hastalık süresi olan BB hastalarında arttığı görülmüştür (176, 177). Başka bir çalışmada BDNF düzeyleri ile hastalık süresi arasında negatif ilişki gösterilmiş ve BDNF sadece BB'nin geç evresinde azaldığı bulunmuştur (178).

Yapılan çalışmalarda ciddi ruhsal bozukluğu olan hastalarda düşük BDNF düzeylerinin klinik evreleme için potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (179). BDNF bipolar bozuklukta hem hastalık aktivitesinin takibi hem de hastalık ilerlemesini gösteren bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (180). Son yıllarda yapılan meta analizlerde bipolar bozukluk tanılı hastalarda düşük BDNF seviyeleri sağlıklı kontrollere göre doğrulanırken, duygudurum dönemine bağlı BDNF değişiklikleri veya hastalığın ilerlemesi ile bağlantısı tutarlı bulunmamıştır (177, 179). Yapılan bir meta analiz çalışmasında, BDNF düzeylerin BB tanılı hastaların mani ve depresif ataklarında sağlıklı kontrollere kıyasla azaldığı tespit edilmiştir (177). Ayrıca hastalığın farklı duygudurum dönemleri karşılaştırıldığında BDNF düzeylerinde hiçbir farklılık gözlenmemiştir. Yeni bir çalışmada BDNF düzeyleri bipolar bozukluk hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmede orta düzeyde bir keskinlik gösterdiğini, bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük BDNF düzeyleri içerdiği tespit edilmiştir (181).

2.8.2. S100B

S100 protein ailesi Ca^{+2} bağlayıcı protein gruplarından biridir. Bu proteinler uygun koşullarda amonyum sülfat ile çözelti oluşturdukları için S100 adını almaktadırlar (182). Kan-beyin bariyerinin harabiyeti veya hasarı sonucunda oluşan ve bir belirteç olarak kullanılan formu S100B'dir (183). Serum veya beyin omurilik

sıvısında yüksekliği, nörodejeneratif hastalıklar, kafa travması gibi nöropatolojik durumların yaşanmasıyla ilişkili bulunmuştur (184). Bununla birlikte kan-beyin bariyerinin hasarından mı yoksa inflamasyonla birlikte kan-beyin bariyerini hasara uğratmasından mı kaynaklandığı henüz netlik kazanmamıştır.

S100B merkezi sinir sistemindeki astrositler başta olmak üzere glial hücreler tarafından üretilen ve salınan bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Protein fosforilasyonunun düzenlenmesi, hücre iskeleti bileşimi, kalsiyum homeostazı, hücre çoğalması ve farklılaşması gibi çeşitli hücre içi işlevleri vardır. S100B'nin hücre dışı işlevleri, sırasıyla nanomolar ve mikromolar seviyelerde nöroglial hücreler üzerinde trofik ve toksik etkilerdir (185). S100B'nin öğrenme ve hafızanın düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Farelerde yapılan bir çalışmada, hipokampus dentritlerinde S100B'nin yüksek seviyelerde bulunduğu ve nörofibriler ağların oluşumunda gerekli olduğu tespit edilmiştir (186).

S100B proteini, nöroplastisitenin birçok basamağında görev alarak nöroplastisiteyi düzenlemektedir. Bu etkiyi; Hücrelerde kalsiyum dengesinin düzenlenleyerek, protein-kinazlarla etkileşimde bulunarak, nörotrofik faktör olarak ve nörotrofinlerle ilişkili bağlantıları kullanarak yerine getirebilmektedir (187). S100B hücre iskeleti bütünlüğünün düzenlenmesinde rol almaktadır. Hücre iskeletindeki tübülünleri birbirinden ayırarak ve mikrotübülüslerde Ca^{+2} duyarlılığını artırarak mikrotübüllerin birleşmesini engeller. Yapılan bir çalışmada mutant farelerin beyin astrosit hücrelerinde S100B miktarında azalma olan bölgelerde Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) intermedial flamanlarının arttığının tespit edilmesi, S100B'nin GFAP intermedial flamanlarının oluşumunu engellediğini desteklemektedir (23). S100B astrositler tarafından sentezlenerek, ekstraselüler ortama salınmaktadır. 5HT1 reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosforik asit tarafından hücre dışı ortama salınımı arttırılmaktadır (188). Ekstraselüler ortamdaki S100B konsantrasyonuna bağlı olarak nöronlar üzerinde iki farklı etki oluşturmaktadır; nanomolar seviyelerde nöronal sağ kalımı arttırıcı ve nöroenezisi uyarıcı etki gösterirken, mikromolar seviyelere ulaştığında nöronlarda apoptozu indükleyerek nörotoksik etki göstermektedir (187).

S100B'nin uzak hafızanın oluşumu üzerindeki rolü araştırılmıştır. S100B oluşumunun engellendiği farelerde korkulu tekrarlar, yer belirleme ve hipokampüste longterm potensiasyonda yükseliş olduğu gözlenmiştir. Hipokampal bölgelere S100B eklendikten sonra longterm potensiasyonun eski düzeyine geldiği saptanmıştır. Bu

bulgular S100B'nin serotonin reseptörleriyle düzenlendiği ve hafızanın normal şekilde fonksiyon gösterebilmesi için dengeli bir S100B düzeyinin olması gerektiğini düşündürmektedir (187, 189). Bu bulguların tümü S100B'nin nöronal gelişim, farklılaşma ve beyin hasarının onarılmasında önemli rol oynadığını ve beyin hasarı sonrasında hücre dışı ortamdaki S100B artışının neden olduğu hücre hasarının da nörodejenerasyonun patofizyolojisinde rol aldığını göstermektedir (189).

S100B beyin hasarından sonra BOS ve seruma geçmektedir. Travmatik beyin hasarı sonrasında beyin omurilik sıvısı ve kanda S100B düzeylerinin arttığı gösterilmiş olup, beynin iskemik durumlarında S100B seviyesi birçok çalışmada incelenmiştir. Serebrovasküler olaylardan ve iskemik inmeden sonra BOS'ta S100B seviyesinin arttığı ve bu artışın infarktın boyutlarıyla orantılı olduğu saptanmıştır. Subaraknoid kanama sonrası BOS'ta S100B düzeyinin beyin hasarının boyutu ve klinik bulgularla korele bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada BOS S100B/serum S100B oranı 18 olarak bulunmuştur. Lomber ponksiyonla BOS'tan S100B seviyesi bakmak daha invaziv bir yöntem olduğu için serum S100B seviyesi ölçülerek BOS S100B seviyesi tahmin edilebilmektedir (23, 190).

Majör depresyon tanısıyla takip edilen hastalarda S100B seviyelerine bakılmış olup depresyonun melankolik alt tipinde serum S100B seviyelerinde artış olduğu saptanırken, non-melankolik depresif hastalarda serum protein S100B düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır (191). Yapılan çalışmalar Multipl Skleroz, Alzheimer hastalığı, Down sendromu, amiotrofik lateral skleroz, şizofreni ve depresyonda, serum ve BOS S100B düzeylerinin arttığı saptanmıştır (192). S100B seviyesinin duygudurum bozuklukları ve şizofreni başta olmak üzere psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmış olup çalışmaların çoğunda BOS ve serum S100B seviyelerinin hasta gruplarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (193, 194). Depresyon hastalarında S100B seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve antidepresan tedavi sonrası S100B seviyesinin düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (195). Birçok çalışmada şizofreni tanısıyla takip edilen hastalarda S100B seviyesi sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmış olup, S100B seviyesi ile negatif semptomlar arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (196, 197). Ülkemizde yapılan bir çalışmada intiharla ölüm ve intihar dışı ölüm vakalarında postmortem BOS'ta S100B seviyesi karşılaştırılmış olup, intiharla ölen vakalarda S100B seviyesinin daha yüksek olduğu

saptanmıştır. Bu çalışmada S100B seviyesi ile yaş, cinsiyet, ölüm sebebi arasında ilişki saptanmamıştır (198).

S100B ve Bipolar Bozukluk İlişkisi

BB'nin patofizyolojisi tam olarak açık değildir ancak yapılan bazı çalışmalar bipolar bozukluğun glial işlev bozukluğu ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (193). Yapılan çalışmalarda manik fazdaki bipolar hastalarda aşırı oksidatif stres kaydedilmiştir (199). Beyin hücreleri aşırı oksidatif strese karşı hassastır ve KBB'nin bozulmasının oksidatif stres ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (200). Önceki verilerde tedaviden sonra bipolar manik hastalarda oksidatif stres hasarını gösteren tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS) düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını gösterdi. Bu sonuç manik fazdaki bipolar hastalarda aşırı oksidatif stresin geçici olabileceğini düşündürmüştür (199). KBB bütünlüğünün geçici olarak bozulması, manik fazdaki bipolar hastalarda oksidatif stresin aşırı yüklenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

S100B beyin hasarının bir biyobelirteci olmakla birlikte santral sinir sisteminin (SSS) yapısal ve kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. S100B esas olarak SSS'deki astrositler ve oligodendrositler tarafından üretilir ve salınır. Sinaptik yeniden şekillenme ve gelişme sırasında aksonal büyümeye ve sinaptogeneze yardımcı olabilir (201). KBB esas olarak astrositlerin uç ayaklarından, beyin endotel hücrelerinden, perivasküler makrofajlardan ve perisitlerden oluşur. Astrositler ayrıca KBB'nin oksidatif strese direnmesine yardımcı olmaktadır (202). Bu nedenle astrositler KBB bütünlüğünü ve işlevini etkileyebilir (203). Bazı çalışmalar serum S100B'nin KBB işlev bozukluğunun bir belirteci olabileceğini bildirmiştir (204). S100B proteini ayrıca adipositler, melanom hücreleri ve kondrositler gibi ekstrakraniyal kaynaklarda da bulunabilir (205). Ancak yapılan bir çalışmada S100B kaynaklarının serum düzeylerini etkilemediğini bildirdi (206). Birkaç histopatolojik çalışma, duygudurum bozukluklarının glial patoloji ile karakterize olduğunu bildirmiştir (207). Ayrıca Schroeter ve ark. serum S100B düzeyinin duygudurum bozukluklarında yeni bir biyobelirteç olabileceğini öne sürdü ve başka bir çalışmada sağlıklı deneklerle kıyasla bipolar manik hastalarda serum S100B düzeyinin yükseldiğini gösterdi (208). Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bipolar hastalarda mani ve depresyon atakları sırasında serum S100B seviyelerinde artış rapor edilmiş ancak ötimik fazda bipolar hastalarda artış saptanmamıştır (193). Başka bir çalışmada S100B'nin ötimik ve manik

hastalarda değil, sadece bipolar depresif hastalarda anlamlı olarak arttığı bulundu (209). Ayrıca bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla bipolar hastalarda BOS'daki S100B seviyelerinde anlamlı bir farklılık yoktu. Yapılan prospektif bir çalışmada tedaviden sonra manik ataklar hastalarında serum S100B düzeyinde anlamlı bir değişiklik yoktu (207, 210). Yapılan bir başka çalışmada tedavi sonrası manik dönemdeki bipolar hastalarda serum S100B düzeylerinin anlamlı olarak düşmesi idi. Bununla birlikte, manik dönemdeki bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum S100B seviyeleri anlamlı farklılık göstermediği bulundu (211).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İnönü Üniveristesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 13.08.2021 tarih ve 115 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Örneklem

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Polikliniğine Eylül 2021- Eylül 2022 tarihleri arasında başvuran, DSM-5'e göre BB tanısı konulan ve manik epizod tanı kriterlerini karşılayan, psikiyatri servisinde yatırılarak takip edilen, dahil edilme kriterlerini taşıyan, çalışmaya katılmaya istekli hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen sağlıklı gönüllü bireyler dahil edilmiştir. Sağlıklı gönüllüler hastanede çalışan sağlık personelleri arasından bir psikiyatrik hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü kişilerdir. Bu kişiler deneyimli bir psikiyatrist tarafından SCID-5'e göre görüşme yapılmış ve eksen 1'de herhangi bir psikiyatrik hastalıkları olmayanlar ayrıca diğer dahil edilme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı onay alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirisi'ne göre yürütülmüştür. Çalışmamızın etik kurul onayı Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

Hasta sayısı bipolar bozukluk (manik ve remisyon dönemi) ve sağlıklı kontrol grubunda serum BDNF ve S100B değerlerinin kıyaslanması %95 güven düzeyinde (alfa=0.05) ve %80 güç ile (beta=0.20) karşılaştırılabilmesi için etki büyüklüğü 0.49 olarak öngörüldüğünde grup başına alınması gereken minimum hasta sayısı 15 olarak hesaplanmıştır.

Belirtilen bir yıllık dönemde DSM-5'e göre manik atak tanı kriterlerini karşılayan 25 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız 3 grup ve toplam 50 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Birinci grup psikiyatri polikliniğine başvuran ve mevcut haliyle bipolar manik atakta olan, ikinci grup atak döneminden sonra en az 2 aylık remisyon döneminde olan ilk grup hastalar, üçüncü grup ise psikiyatri polikliniğine başvurmuş herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almayan, dışlama kriterlerinde bahsedilen hastalıklara sahip olmayan ve herhangi bir psikiyatrik özgeçmişi olmayan sağlıklı gönüllü gruptan seçilmiştir. Tüm katılımcılar için sosyodemografik veri formu ve kandan alınan örneklerden BDNF ve S100B düzeyleri ile birlikte Young Mani Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Global Değerlendirme Ölçeği uygulandı. Kan

örnekleri 5 cc antekübital venden alınıp biyokimya tüplerinde biyokimya laboratuvarında 10 dakika süreyle 3500 devirde santrifüj edilerek oluşan serumlar eppendorf tüplerine bölünerek ELİSA kitleri çalışılana kadar -80 derece derin dondurucuda saklandı. Manik atak hastalar için Young Mani Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Global Değerlendirme Ölçeği, remisyon döneminde ise Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Ölçeği, Global Değerlendirme Ölçeği, Stroop Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testi dolduruldu. Katılımcıların IQ testleri yapıldı. Araştırma grubundaki hastalara, bir psikiyatri asistanı ve uzmanı tarafından DSM 5'e göre değerlendirilerek tanı konulmuş olması esas alındı. Yapılan ölçek puanlarına göre hastalara remisyon tanısı konuldu. Manik atak ve sonrasında ötimik dönemdeki hastalardan ve sağlıklı gönüllü grubundan kandan alınan örneklerden BDNF ve S100B düzeyleri bir nöropsikolojik test kullanılarak birbirleriyle karşılaştırılması yapıldı. Aynı zamanda yapılan nöropsikolojik testlerin de kandan alınan örneklerle (BDNF ve S100B düzeyleriyle) uyumlu olup olmadığı ve bu sayede bu hastalarda bilişsel işlevlerinin kan düzeyleriyle olan korelasyonu değerlendirildi.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Manik atak ve epizod dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar için:

18-65 yaş arasında olmak

Okur-yazar olmak

Çalışmaya katılmayı kabul etmek

DSM-5'e göre bipolar bozukluk manik epizod tanı kriterlerini karşılıyor olmak

Zihinsel yetersizliğin olmaması

Ek komorbid hastalığının olmaması

Gebe olmaması

Remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar için (Young Mani Derecelendirme ölçeğinde 5'ten düşük, Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğinde 7'den düşük puan alan ilk grup hastalar remisyon döneminde kabul edilecektir)

18-65 yaş arasında olmak

Okur-yazar olmak

Çalışmaya katılmayı kabul etmek

DSM-5'e göre bipolar bozukluk manik epizod tanı kriterlerini karşılıyor olmak

Zihinsel yetersizliğin olmaması

Ek komorbid hastalığının olmaması

Gebe olmaması

Psikiyatrik bir bozukluğu olmayan sağlıklı gönüllüler için:

18-65 yaş arası olmak

Okur-yazar olmak

Son 6 ay içinde antidepresan kullanımı ve geçmişte majör psikiyatrik hastalığının olmaması

Çalışmaya katılmayı kabul etmek

SCID-5 görüşmesi ile eksen 1 tanısının dışlanmış olması.

Zihinsel yetersizliğin olmaması

Ek komorbid hastalığının olmaması

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Manik epizod dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastalar için:

18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak

Çalışmaya katılmayı reddetmek

DSM-5'e göre manik epizod tanı kriterlerini karşılamıyor olmak

Zihinsel yetersizliğin olması

Gebelik durumunun olması

Nörolojik komorbidite olması

3.2 Yöntem

Bu araştırma, İnönü Üniveristesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, DSM-5'e göre manik epizod tanı kriterlerini karşılayan, psikiyatri servisinde yatırılarak takip edilen, çalışmaya katılmaya istekli hastaların ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen sağlıklı gönüllü bireylerin sözlü ve yazılı onayları alınarak yapıldı. Tüm katılımcılar çalışmaya katılmadan önce deneyimli

bir klinisyen tarafından SCID-5'e göre klinik görüşme yapıldı. Sosyodemografik form klinisyen tarafından dolduruldu. Hastalığın atak ve remisyon dönemlerini belirlemek için Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Global Değerlendirme Ölçeği psikiyatrist tarafından yapıldı. Araştırmaya katılan hastalardan 5 cc periferik venöz kan örneği alındı. Numuneler santrifüjden sonra -80°C'de muhafaza edildi. Hastalar manik epizod tedavi süresince takip edildi ve yatıştan en az 2 ay sonra YMDÖ, HAM-D ve GDÖ psikiyatrist tarafından uygulandı. Young Mani Derecelendirme ölçeğinde 5'ten düşük, Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğinde 7'den düşük puan alan hastalar remisyon döneminde kabul edildi. Stroop ve Sayı Dizini Öğrenme Testleri uygulandı. 5 cc periferik venöz kan alınarak, remisyon grubu olarak kaydedildi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda ise onam alınmasının ardından 5 cc periferik venöz kan örneği alındı, santrifüj ile serumları ayrılarak -80°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi. Daha sonra bu üç grubun kanlarının biyokimyasal (BDNF ve S100B düzeyleri) olarak analiz edildi.

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Yaş, medeni durum, eğitim durumu, sosyoekonomik durumu, vücut kitle indeksi psikiyatrik hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü, atağın psikotik özellikli olup olmadığı, hastalık tanısını kaç yıl önce aldığı, intihar öyküsü, kullandığı ilaçlar, alkol ve madde kullanımı, kullandığı psikiyatri dışı ilaçlar, manik dönem sayısı, hastanede, yatış sayısı gibi demografik ve klinik değişkenleri değerlendirmek amacıyla tarafımızca hazırlanan ayrıntılı görüşme formudur.

3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Manik atağın şiddetini değerlendirme ölçekleri 1970'li yıllarda geliştirilmeye başlanmıştır. Young ve arkadaşları tarafından 1978 yılında mani derecelendirme ölçeğini (Young Mani Derecelendirme Ölçeği, YMDÖ) geliştirmişlerdir. Günümüzdeki klinik çalışmalarda mani atağının şiddetini ölçmeye yönelik en sık kullanılan ölçek Young Mani Derecelendirme Ölçeği'dir. YMDÖ 11 maddeden oluşur, ölçeğin yedi maddesi beşli likert tipinde, diğer dört maddesi ise dokuzlu likert tipindedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 60'tır. YMDÖ'nün ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (212).

3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyon tanısı alan hastalarda depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla Hamilton tarafından geliştirilen, görüşmecinin doldurduğu sık kullanılan bir ölçektir (213). Depresif duygudurum, iş ve aktivitelerde yeti yitimi, ajitasyon, intihar, gastrointestinal belirtiler, hipokondriak belirtiler, genel somatik belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt grupları içermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (214). Ölçek 17 sorudan oluşmakta olup görüşmeci tarafından doldurulmaktadır.

3.3.4. Global Değerlendirme Ölçeği (GDÖ)

Bu ölçek kişinin ruhsal, sosyal ve mesleki işlevsellik düzeyinin belirlenmesine yardımcı olur. İşlevselliğin genel olarak değerlendirilmesinde, belirtilerin varlığı da dikkate alınmaktadır. Hekim tarafından hastadan ve yakınlarından alınan bilgiler doğrultusunda 1 ile 100 arasında değişen bir puan verilerek belirlenir. Bu ölçek, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçek, DSM-IV-TR'de geçerli olan çok-eksenli psikiyatrik tanı sisteminin beşinci eksenini oluşturmaktadır (215). GDÖ, genel işlevsellik düzeyini belirlemede kullanılır. Yüksek puanlar genel durum ve işlevsellik düzeyinde iyilik halini göstermektedir.

Nöropsikolojik Tesler

Yürütücü İşlev Tanımı

Bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, dikkat, bellek (sözel ve sözel olmayan bellek) ve görsel-mekânsal işlevler olmak üzere dört başlık altında incelenebilir. Yürütücü işlevlerin tanımına bakacak olursak bir amaca ulaşma, bilişsel, duygusal, davranışsal işlevlerin organizasyonu ile bunların kontrol edilmesinden sorumlu karmaşık bilişsel süreçler grubu olarak tanımlanmaktadır. Kişinin hedefe ulaşmak için kullandığı daha komplike yolaklardan; planlama, organize olmak, sorun çözme, çalışma hafızasından yararlanmak, kurulumu değiştirme ve ketleme gibi işlevleri kapsayan üst düzey bilişsel fonksiyonlar olarak tanımlanmıştır (216).

Uygulanan Test	Geliştiren Kişi, Tarih	İlgili Beyin Bölgesi	Olduğu lob,	Değerlendirdiği Bilişsel İşlev
Sayı Menzili Testi	Wecshler, 1945	Frontal	lob,	-Basit dikkat -Konsantrasyon -Bellek
Stroop Testi	Stroop, 1935	Frontal orbitofrontal korteks, singulat korteks	lob, anterior	-Odaklanmış dikkat -Seçici dikkat -Tepki ketleme -Bozucu etkiye direnç -Bilgi işleme hızı

3.3.5. Stroop Testi

Yürütücü işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan ölçeklerden biri olan stroop testi dikkat, bilişsel esneklik, işleme hızı ve tepki inhibisyonu becerilerini ölçmektedir (217). İlk olarak McKeen Cattell tarafından keşfedilen, nesne ya da renk isimlerini telaffuz etmenin bunlarla ilgili kelimeleri okumaktan daha uzun sürdüğünü farketmiştir. Bu durumun da aslında bir “renk-kelime bozucu etkisi” olduğu ise 1935 yılında, Stroop tarafından gösterilmiş ve Stroop testi geliştirilmiştir. Stroop testi temelde, kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutucuk ile renklerle uyumsuz yazılmış 60 tane gelişigüzel sıralanmış kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerden meydana gelmektedir. Birinci aşamada renklerin siyah formatta yazıldığı sırasıyla okuması istenir. İkinci aşamada kişinin kutucukların rengini mümkün olduğunca hata yapmadan ve hızlı bir şekilde söylemesi istenir. Üçüncü aşamada kişiden uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okuması istenir. Dördüncü aşamada ise kişiden renkli kelimeleri okumak yerine yazılan kelimenin rengini (kırmızı, mavi, yeşil) söylemesi istenir. Renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra okuma yanıtının engellenip ketlenmesi beklenmektedir. Bu aşama interferansın değerlendirildiği aşamadır. Katılımcının tüm aşamaları tamamlama süresi kaydedilir ve dördüncü aşama ile üçüncü aşama arasındaki süre farkı enterferansa direnç (uygun olmayan cevabı baskılama) olarak değerlendirilir. Odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçer. Ayrıca kişinin yaptığı hata sayısı ve

hatasını fark ettiğinde spontan düzeltmeler kaydedilir ve değerlendirmede kullanılır. Bu test Karakaş ve arkadaşları tarafından türkçesine uyarlanmıştır (218).

Stroop Testi algılama yeteneği, değişen istekler neticesinde ve bozucu etki altında değiştirebilme yetisini; alışlagelen bir davranış şeklini bastırıp ve alışılmışın dışında bir davranışa döndürme yetisini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını değerlendirmektedir. Bu test uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir ve sol frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks hasarına karşı hassastır. Frontal lob hasarı olan bireylerde süre uzaması olmakla birlikte hata ve spontan düzeltmelerin sayısı artmaktadır (219).

3.3.6. Sayı Menzili Testi (SMT)

Wechsler tarafından 1945 yılında geliştirilmiştir. Basit dikkati, konsantrasyonu ve çalışma belleğini değerlendirir. İleriye doğru ve geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Her ikisinde de sayılar birer birer artan rakamlardan oluşur. Düz sayı menzili, kendisine söylenen sayıları katılımcının aynı sırayla tekrarlaması istenir. Ters sayı menzili, söylenen sayıları katılımcının sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Her iki aşama için de kişinin iki kez art arda başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı menzili oluşturur. Her bir bölüm için alınabilecek en yüksek puan 8, tüm test için toplam 15 puandır. Normal bireylerde alt sınır 6 ileri ve 4 geri olarak kabul edilir. Yetişkinlerin normalde, ileri doğru 7 ± 2 rakamı tekrarlayabilmeleri beklenir. Aynı şekilde yine sağlıklı yetişkinlerde, geriye doğru sayım ile ileriye doğru sayım arasında 2 rakamdan fazla fark olmaması beklenmektedir (220).

Sayı menzili testini, Öktem, Weintraub ve Mesulam dikkat testi olarak, McCarthy ve Warrington ise kısa süreli bellek testi olarak değerlendirmişlerdir. Lezak ise ileriye doğru sayı menzili testini dikkat testi, geriye doğru sayı menzili testini ise bellek testi şeklinde farklı iki test olarak değerlendirilmesini önermiştir. Test eğitim ve yaştan etkilenmektedir. Frontal lobun etkilendiği durumlarda, mekansal ihmal, muhakeme becerilerinde bozukluk gibi durumlarda test performansına yansımaktadır (216).

3.3.7. DSM-5 İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-5-CV)

DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5-CV), DSM-5 tanılarını koymak için geliştirilen, yarı yapılandırılmış bir değerlendirme rehberidir. SCID-5, First ve arkadaşları tarafından 2015 yılında geliştirilmiştir. Bu kılavuz, DSM-5 sınıflandırmasını ve tanı ölçütlerini bilen klinisyenler ya da eğitimini almış ruh sağlığı uzmanları tarafından yapılabilmektedir. SCID-5'in 2019 yılında Elbir ve ark. tarafından Türk toplumu için uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (221).

3.4. Biyokimyasal Analiz

Örnek Toplama

Çalışmaya katılan gönüllülerden venipunktür metoduyla BD Vacutainer SSTII Advance serum ayırıcı jel içeren tüpe alınan kan örnekleri 3500-4000g'de 10dk boyunca santrifüj edildikten sonra serum kısmı ependorf tüplerine aktararak -80°C'de çalışmanın yapılacağı güne kadar muhafaza edildi. ELISA çalışmasından 12 saat önce örnekler oda sıcaklığında bekletilip çözümleri beklendi.

Serumda BDNF Düzeyinin Ölçülmesi

Serum örnekleri -80°C'de saklanarak BDNF düzeyi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Human BDNF, Thermo Fisher Scientific, Invitrogen Cat. No. EH42RB, USA) üretici firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. Çalışma öncesinde -80°C'de saklanan serum numuneleri ve kit prosedürüne uygun şekilde saklanan tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Standart hazırlığında tüpler 1-8 arasında numaralandırıldı. Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile hazırlandı. Seri dilüsyon için 720 µl Diluent A ana stok standarta ekleyerek 400 ng/ml konsantrasyona getirildi. Ana stoktan 40 µl BDNF standardı 960 µl Dilüent A içeren bir tüpe 16 ng / ml standart oluşturacak şekilde eklendi. Nihai konsantrasyonlar tüp 1-16 ng/ml, tüp 2 – 6.4 ng/ml, tüp 3-2.56 ng/ml, tüp 4-1.02 ng/ml, tüp 5 – 0.41ng/ml, tüp 6-0.16 ng/ml, tüp 7-0.66 ng/ml, tüp 8-0.0(boş) olacak şekildedir (Şekil 1). Serum örneklerinde en uygun konsantrasyonun elde edilebilmesi için 1:1, 1:10, 1:100 dilüsyon aralıklarında ön çalışma yapıldı. En uygun konsantrasyonun 1:1 dilüsyonda olduğuna karar verildi.

Antijen bağlanma aşamasında, hazırlanan Standartlar ve serum örnekleri BDNF antikoru ile kaplı ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi. Kuyucukların üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında 2,5 saat hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. Ardından 300

μ L yıkama solüsyonu ile 4 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Plaka ters çevirilerek temiz kağıt havlu üzerinde kurulandı. Her kuyucuğa 100 μ L hazırlanmış biotin konjugatı eklendi ve hafifçe çalkalanarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Ardından 300 μ L yıkama solüsyonu ile 4 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Daha sonra her kuyuya 100 μ L hazırlanmış Streptavidin-HRP çözeltisi eklendi. Oda sıcaklığında 45 dakika hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. Tekrar 300 μ L yıkama solüsyonu ile 4 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Konsantrasyonları belirlemek için her kuyucuğa 100 μ L TMB Substrate eklendi. Kuyucuklardaki sıvının rengi maviye oluncaya kadar karanlık ortamda oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 μ L stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm’de ELISA rEADer cihazında (Bio Tek Instruments, Inc, USA) absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 2 ’da verilmiştir.

Serumda S100B Düzeyinin Ölçülmesi

Serum örnekleri -80°C’de saklanarak S100B düzeyi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Thermo Fisher Scientific, Invitrogen Cat. No. EH42RB, USA) üretici firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. Çalışma öncesinde -80°C’de bekleyen serum örnekleri ve kit çalışma şartlarına uygun şekilde saklanan tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Standart hazırlığında tüpler 1-8 arasında numaralandırıldı. Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile hazırlandı. Seri dilüsyon için 720 μ L Diluent A ana stok standarta ekleyerek 400 ng / ml konsantrasyona getirildi. Ana stoktan 40 μ L BDNF standardı 960 μ L Dilüent A içeren bir tüpe 16 ng / ml standart oluşturacak şekilde eklendi. Nihai konsantrasyonlar tüp 1–16 ng/ml, tüp 2–6.4 ng/ml, tüp 3–2.56 ng/ml, tüp 4–1.02 ng/ml, tüp 5–0.41ng/ml, tüp 6–0.16 ng/ml, tüp 7–0.66 ng/ml, tüp 8–0.0 (boş) olacak şekildedir (Şekil 1). Serum örneklerinde en uygun konsantrasyonun elde edilebilmesi için 1:1, 1:10, 1:100 dilüsyon aralıklarında ön çalışma yapıldı. En uygun konsantrasyonun 1:1 dilüsyonda olduğuna karar verildi.

Antijen bağlanma aşamasında, hazırlanan Standartlar ve serum örnekleri BDNF antikoru ile kaplı ilgili kuyucuklara 100 μ L pipetlendi. Kuyucukların üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında 2,5 saat hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. Ardından 300 μ L yıkama solüsyonu ile 4 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Plaka ters çevirilerek temiz kağıt havlu üzerinde kurulandı. Her kuyucuğa 100 μ L hazırlanmış biotin konjugatı eklendi ve hafifçe çalkalanarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Ardından 300 μ L yıkama solüsyonu ile 4 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Daha sonra her kuyuya 100 μ L

hazırlanmış Streptavidin-HRP çözeltisi eklendi. Oda sıcaklığında 45 dakika hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. Tekrar 300 µL yıkama solüsyonu ile 4 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Konsantrasyonları belirlemek için her kuyucuğa 100 µL TMB Substrate eklendi. Kuyucuklardaki sıvının rengi maviye oluncaya kadar karanlık ortamda oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm’de ELISA rEADer cihazında (Bio Tek Instruments, Inc, USA) absorbans okumaları yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Hasta grubunda bulunanlarda atak ve remisyon dönemi karşılaştırılması için Wilcoxon analizi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 25 hasta ve 25 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 50 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $34,1 \pm 11,4$ yıl olup kontrol grubunun yaş ortalaması $34,4 \pm 10,9$ yıl olarak görülmüş ve aralarında anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p=0,920$). Hem hasta grubunda bulunanların hem de kontrol grubunda bulunanların %40'ı kadın ve %60'ı erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=1,000$).

Hasta grubunda bulunanların 8'i (%32) kontrol grubunda bulunanların ise 20'si (%80) çalışmaktadır. Gruplar arasında çalışma durumu açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,001$). Hasta grubunda bulunanların 9'u (%36) ortaokul ve altı, 7'si (%28) lise ve 9'u (%36) lisans-yükseklisans mezunu iken kontrol grubunda bulunanların 2'si (%8) ortaokul ve altı, 3'ü (%12) lise ve 20'si (%80) lisans-yükseklisans mezunudur. Gruplar arasında eğitim durumu açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,006$).

Hasta grubunda bulunanların 16'sının (%64) gelir durumu düşük ve 9'unun (%36) orta iken; kontrol grubunda bulunanların 14'ünün (%56) orta ve 11'inin (%44) gelir durumu yüksek görülmüştür. Gruplar arasında gelir durumu açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

Hasta grubunda bulunanların 18'inin (%72) ailesinde psikiyatrik hastalık var iken kontrol grubunda bulunanların 2'sinin (%8) ailesinde ailesinde psikiyatrik hastalık vardır. Gruplar arasında ailede psikiyatrik hastalık varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$).

Gruplar arasında medeni durum ($p=0,156$), VKİ ($p=0,163$), sigara içme durumu ($p=0,765$), günlük içilen sigara miktarı ($p=0,600$), ailedeki psikiyatrik hastalığın yakınlık derecesi ($p=0,690$) ve ailede psikiyatrik hastalık tanısı ($p=0,105$) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ile kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p *
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		34,1±11,4		34,4±10,9		0,920**
Cinsiyet	Kadın	10	40,0	10	40,0	1,000
	Erkek	15	60,0	15	60,0	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	17	68,0	5	20,0	0,001
	Çalışıyor	8	32,0	20	80,0	
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	9	36,0	2	8,0	0,006
	Lise	7	28,0	3	12,0	
	Lisans-yüksek lisans	9	36,0	20	80,0	
Medeni durum	Bekar	16	64,0	11	44,0	0,156
	Evli	9	36,0	14	56,0	
VKİ	18.5 ve altı	1	4,0	3	12,0	0,163
	18.5-24.9	6	24,0	11	44,0	
	25-29.9	9	36,0	9	36,0	
	30 -34.9	7	28,0	2	8,0	
	35-44.9	1	4,0	0	,0	
	45 ve üzeri	1	4,0	0	,0	
Gelir durumu	Düşük	16	64,0	0	,0	<0,001
	Orta	9	36,0	14	56,0	
	Yüksek	0	,0	11	44,0	
Sigara	Evet	9	36,0	8	32,0	0,765
	Hayır	16	64,0	17	68,0	
Günlük adet	<20	7	77,8	7	87,5	0,600
	>20	2	22,2	1	12,5	
Ailede psikiyatrik hastalık	Evet	18	72,0	2	8,0	<0,001
	Hayır	7	28,0	23	92,0	
Yakınlık derecesi	Birinci derece	13	72,2	2	100,0	0,690
	İkinci derece	4	22,2	0	,0	
	Üçüncü derece	1	5,6	0	,0	
Ailede psikiyatrik tanısı	Bipolar afektif bozukluk	16	88,9	1	50,0	0,105
	Şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar	2	11,1	0	,0	
	Anksiyete bozuklukları	0	,0	1	50,0	

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

Hastaların hastalık süresi ortalaması 12,0±9,3 iken başlangıç yaşı ortalaması 22,1±6,1 şeklindedir. Hastaların 20'sinde (%80) yatış öyküsü var iken yatış sayısı ortalaması ise 5,1±4,1'dir. Hastaların 19'u (%76) psikiyatrik ilaç kullanmaktadır. İlaç kullanan hastaların 18'i (%94,7) DD kullanmaktadır ve bu hastaların da 10'u (%55,6) valproik asit ve 8'i (%44,4) lityum kullanmaktadır. İlaç kullanan hastaların 18'i (%94,7)

AP, 2'si (%10,5) antikolinerjik, 2'si (%10,5) BDZ ve 4'ü (%21,1) beta blokör kullanmaktadır. Hastaların 22'si (%88) manik atak geçirmekte ve manik atak sayısı ortalaması $5,0\pm3,3$ şeklindedir. Hastaların 8'inin (%32) intihar öyküsü bulunmakta ve girişim sayısı da $1,9\pm1,1$ olarak görülmüştür. Hastaların 10'u (%40) psikotiktir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta grubunda bulunanların hastalıkla ilgili özellikleri

	Sayı	%
Hastalık süresi, Ort±SS	12,0±9,3	
Başlangıç yaşı, Ort±SS	22,1±6,1	
Yatış öyküsü	Evet	20
	Hayır	5
		80,0
		20,0
Yatış sayısı, Ort±SS	5,1±4,1	
Psikiyatrik ilaç kullanma durumu	Evet	19
	Hayır	6
		76,0
		24,0
DD kullanma durumu	Evet	18
	Hayır	1
		94,7
		5,3
DD çeşidi	Valproik asit	10
	Lityum	8
		55,6
		44,4
AP kullanma durumu	Evet	18
	Hayır	1
		94,7
		5,3
Antikolinerjik kullanma durumu	Evet	2
	Hayır	17
		10,5
		89,5
BDZ kullanma durumu	Evet	2
	Hayır	17
		10,5
		89,5
Beta blokör kullanma durumu	Evet	4
	Hayır	15
		21,1
		78,9
Manik atak geçirme durumu	Evet	22
	Hayır	3
		88,0
		12,0
Manik atak sayısı, Ort±SS	5,0±3,3	
İntihar öyküsü	Evet	8
	Hayır	17
		32,0
		68,0
Girişim sayısı, Ort±SS	1,9±1,1	
Psikotik olma durumu	Evet	10
	Hayır	15
		40,0
		60,0

DD: Duygudurum dengeleyici **AP:** Antipsikotik **BDZ:** Benzodiazepin

Hasta grubunda bulunanların atak YMDÖ puanı kontrol grubunun YMDÖ puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunda bulunanların atak GDÖ puanı ($p<0,001$), atak BDNF ($p=0,005$) ve atak S100B ($p=0,009$) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Atak anındaki hasta grubunun YMDÖ, GDÖ, BDNF ve S100B değerleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p[*]
	Ort±SS	Ort±SS	
YMDÖ-atak	35,2±10,3	,0±,0	<0,001
GDÖ atak puanı	25,8±14,1	95,0±,0	<0,001
BDNF-atak	1,9±2,5	3,4±3,1	0,005
S100B-atak	63,2±75,2	98,4±86,0	0,009

*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

Hasta grubunda bulunanların remisyon YMDÖ puanı kontrol grubunun YMDÖ puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunda bulunanların remisyon GDÖ puanı kontrol grubunun GDÖ puanından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunda bulunanların BDNF ($p=0,299$) ve S100B ($p=0,076$) değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Remisyon dönemindeki hasta grubunun YMDÖ, GDÖ, BDNF ve S100B değerleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p[*]
	Ort±SS	Ort±SS	
YMDÖ-remisyon	1,0±1,1	,0±,0	<0,001
GDÖ-remisyon puanı	85,4±8,9	95,0±,0	<0,001
BDNF-remisyon	3,2±4,0	3,4±3,1	0,299
S100B-remisyon	85,8±101,6	98,4±86,0	0,076

*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

Hasta grubunda bulunanların ileri sayı menzili ($p=0,003$) ve ters sayı menzili ($p<0,001$) kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Hasta grubunda bulunanların Stroop 1 ($p=0,01$), Stroop 2 ($p=0,001$), Stroop 4 ($p<0,001$), Stroop 4 hata sayısı ($p=0,008$), Stroop 4 spontan düzeltme ($p<0,001$) ve Stroop 4 süre farkı ($p<0,001$) kontrol grubundan anlamlı şekilde g fr yüksek bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Remisyon dönemindeki hasta grubu ile kontrol grubunun nöropsikolojik değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p [*]
	Ort±SS	Ort±SS	
İleri sayı menzili	6,0±1,1	7,0±1,0	0,003
Ters sayı menzili	3,6±1,1	5,2±1,2	<0,001
Stroop 1	30,5±6,4	26,7±3,3	0,01^{**}
Stroop 2	41,4±15,3	34,1±5,6	0,001
Stroop 3	31,3±6,4	28,9±5,3	0,160 ^{**}
Stroop 4	90,9±37,4	62,0±21,6	<0,001
Stroop 4 hata sayısı	3,2±5,5	,6±1,6	0,008
Stroop 4 spontan düzeltme	3,6±2,6	1,3±1,9	<0,001
Stroop 4 süre farkı	59,5±34,6	31,4±16,2	<0,001

*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

Hasta grubunun Stroop 4 süresinde bozulma oranı (%76) kontrol grubunun oranından (%20) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001)(Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta ile kontrol grubunun Stroop 4 süre farkı kategorisinin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p [*]
		Sayı	%	Sayı	%	
Stroop 4 süre farkı kategorisi	Bozulma var	19	76,0	5	20,0	<0,001
	Bozulma yok	6	24,0	20	80,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Bozulma var; stroop 4 süre farkının 40 sn den fazla olması şeklinde alınmıştır.

Bozulma yok; stroop 4 süre farkı 40 sn in altında olması şeklinde alınmıştır.

Hasta grubunda bulunanların atak sırasındaki YMDÖ puanı remisyon sırasındaki puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Atak sırasındaki GDÖ puanı remisyon sırasındaki puanından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0,001). Atak sırasındaki BDNF düzeyi remisyon dönemindeki düzeyinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,037). Atak ve remisyon dönemindeki S100B değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,109)(Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta grubunda bulunanların atak ve remisyon değerlerinin karşılaştırılması

	Atak	Remisyon	p[*]
	Ort±SS	Ort±SS	
YMDÖ	35,2±10,3	1,0±1,1	<0,001
GDÖ	25,8±14,1	85,4±8,9	<0,001
BDNF	1,9±2,5	3,2±4,0	0,037
S100B	63,2±75,2	85,8±101,6	0,109

*Wilcoxon analizi uygulanmıştır.

Atak sırasındaki hasta grubunda YMDÖ puanı ile GDÖ puanı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. GDÖ puanı ile BDNF arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon belirlenmiştir. BDNF değeri ile S100B değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Atak sırasındaki hasta grubunda ölçek ve molekül düzeylerinin korelasyonu

		YMDÖ-atak	GDÖ-atak puanı	BDNF-atak
GDÖ atak puanı	r	-,829		
	p	,000		
BDNF-atak	r	,339	-,410	
	p	,098	,042	
S100B-atak	r	-,026	,032	,631
	p	,901	,881	,001

Remisyon sırasındaki hasta grubunda YMDÖ ile GDÖ ve BDNF arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. BDNF ile S100B ve ters sayı menzili arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. S100B ile ileri sayı menzili arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. İleri sayı menzili ile ters sayı menzili arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Ters sayı menzili ile Stroop 3, Stroop 4 ve Stroop 4 süre farkı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon belirlenmiştir. Stroop 1 ile Stroop 2, Stroop 3 ve Stroop 4 spontan düzeltme arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Stroop 2 ile Stroop 3, Stroop 4, Stroop 4 hata sayısı ve Stroop 4 süre farkı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Stroop 3 ile Stroop 4 spontan düzeltme arasında pozitif yönde anlamlı

bir ilişki belirlenmiştir. Stroop 4 ile Stroop 4 hata sayısı ve Stroop 4 süre farkı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır. Stroop 4 hata sayısı ile Stroop 4 süre farkı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki vardır (Tablo 4.9).



Tablo 4.9. Remisyon sırasındaki hasta grubunda ölçek, BDNF- S100B düzeyleri ve NPT'lerin korelasyonu

		YMDÖ	GDÖ	BDNF	S100B	İleri sayı menzili	Ters sayı menzili	Stroop 1	Stroop 2	Stroop 3	Stroop 4	Stroop 4 hata sayısı	Stroop 4 spontan düzeltme
GDÖ	r	-,420											
	p	,037											
BDNF	r	-,492	,374										
	p	,013	,065										
S100B	r	-,381	,137	,820									
	p	,060	,514	,000									
İleri sayı menzili	r	-,254	-,027	,342	,433								
	p	,220	,898	,094	,031								
Ters sayı menzili	r	-,196	-,075	,400	,218	,549							
	p	,347	,721	,048	,295	,004							
Stroop 1	r	,166	-,339	-,260	-,152	-,087	-,192						
	p	,428	,098	,209	,467	,680	,357						
Stroop 2	r	,274	,013	-,182	-,092	-,028	-,291	,396					
	p	,185	,951	,385	,663	,892	,158	,050					
Stroop 3	r	,164	-,158	-,220	-,121	-,275	-,412	,860	,405				
	p	,433	,450	,291	,565	,184	,041	,000	,044				
Stroop 4	r	,170	,100	-,004	,062	-,237	-,462	,129	,693	,339			
	p	,418	,635	,985	,767	,253	,020	,540	,000	,097			
Stroop 4 hata sayısı	r	-,026	,229	-,219	-,114	-,001	-,327	,144	,456	,371	,548		
	p	,902	,272	,292	,588	,996	,111	,493	,022	,068	,005		
Stroop 4 spontan düzeltme	r	,206	-,390	-,230	-,182	-,307	-,220	,441	,076	,466	,267	-,011	
	p	,322	,054	,268	,383	,135	,291	,027	,717	,019	,197	,958	
Stroop 4 süre farkı	r	,163	,169	,025	,029	-,241	-,412	,017	,638	,242	,983	,527	,232
	p	,436	,420	,904	,890	,245	,041	,936	,001	,243	,000	,007	,264

Kontrol grubunda BDNF ile S100B arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. İleri sayı menzili ile ters sayı menzili arasında pozitif yönde; ileri sayı menzili ile Stroop 2, Stroop 3 ve Stroop 4 hata sayısı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Ters sayı menzili ile Stroop 2, Stroop 3, Stroop 4 ve Stroop 4 spontan düzeltme arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon belirlenmiştir. Stroop 1 ile Stroop 2, Stroop 3 ve Stroop 4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Stroop 2 ile Stroop 3 ve Stroop 4 arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Stroop 3 ile Stroop 4 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Stroop 4 ile Stroop 4 spontan düzeltme ve Stroop 4 süre farkı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır. Stroop 4 spontan düzeltme ile Stroop 4 süre farkı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki vardır (Tablo 4.10).



Tablo 4.10. Kontrol grubunda ölçek, BDNF-S100B düzeyleri ve NPT'lerin korelasyonu

		BDNF	S100B	İleri sayı menzili	Ters sayı menzili	Stroop 1	Stroop 2	Stroop 3	Stroop 4	Stroop 4 hata sayısı	Stroop 4 spontan düzeltme
S100B	r	,912									
	p	,000									
İleri sayı menzili	r	-,148	-,053								
	p	,482	,802								
Ters sayı menzili	r	-,321	-,252	,553							
	p	,118	,225	,004							
Stroop 1	r	,134	,184	-,322	-,253						
	p	,524	,379	,116	,223						
Stroop 2	r	,137	,208	-,422	-,564	,609					
	p	,514	,318	,036	,003	,001					
Stroop 3	r	,174	,102	-,501	-,463	,548	,774				
	p	,406	,627	,011	,020	,005	,000				
Stroop 4	r	,108	,035	-,347	-,539	,447	,673	,688			
	p	,608	,869	,089	,005	,025	,000	,000			
Stroop 4 hata sayısı	r	,156	,080	-,433	-,206	,133	,357	,349	,363		
	p	,455	,703	,031	,324	,526	,079	,087	,074		
Stroop 4 spontan düzeltme	r	,325	,156	-,376	-,599	-,019	,193	,275	,536	,304	
	p	,113	,455	,064	,002	,927	,354	,183	,006	,140	
Stroop 4 süre farkı	r	,022	-,090	-,146	-,389	,265	,299	,231	,806	,295	,502
	p	,916	,669	,485	,055	,200	,146	,267	,000	,152	,011

Hasta grubunda bulunanlarda BDNF düzeyi ile hastalık süresi ve başlangıç yaşı arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta grubunda bulunanlarda BDNF ile hastalık süresi, başlangıç yaşı ilişkisi

		BDNF-atak	BDNF-remisyon
Hastalık süresi	r	-,140	-,282
	p	,504	,173
Başlangıç yaşı	r	-,204	-,245
	p	,327	,239

Hasta grubunda bulunanlarda psikotik olanların BDNF-atak düzeyi psikotik olmayanların değerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$)(Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastalarda psikotik olma durumuna göre BDNF ve S100B değerinin karşılaştırılması

	Psikotik	Psikotik değil	p^*
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
BDNF-atak	2,9 $\pm$ 3,2	1,3 $\pm$ 1,9	0,002
BDNF-remisyon	3,9 $\pm$ 4,2	2,8 $\pm$ 3,9	0,071
S100B-atak	76,0 $\pm$ 81,5	54,7 $\pm$ 72,3	0,115
S100B-remisyon	92,6 $\pm$ 85,3	81,3 $\pm$ 113,9	0,160

*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

Hastalarda cinsiyetler arasında BDNF ve S100B düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastalarda psikotik olma durumuna göre BDNF ve S100B değerinin karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	p[*]
	Ort±SS	Ort±SS	
BDNF-atak	2,5±2,9	1,5±2,3	0,160
BDNF-remisyon	4,7±5,1	2,3±2,9	0,238
S100B-atak	74,2±80,3	55,9±73,5	0,367
S100B-remisyon	117,3±124,6	64,8±80,9	0,807

*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

VKİ ile stroop 1, stroop 2, stroop 3, stroop 4, stroop 4 spontan d¼zeltme ve stroop 4 s¼re farkı arasında pozitif y¼nde; VKİ ile BDNF-atak arasında ise negatif y¼nde anlamlı bir korelasyon g¼r¼lm¼řt¼r (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. VKİ ile diğer verilerin korelasyonu

	VKİ	
BDNF-atak	-,322	,022
BDNF-remisyon	-,171	,234
S100B-atak	-,270	,058
S100B-remisyon	-,210	,143
Stroop 1	,368	,009
Stroop 2	,282	,047
Stroop 3	,299	,035
Stroop 4	,356	,011
Stroop 4 hata sayısı	,127	,381
Stroop 4 spontan d¼zeltme	,330	,019
Stroop 4 s¼re farkı	,335	,017

Hastalarda DD eřidinde g¼re BDNF ve S100B d¼zeyi açısından anlamlı farklılık g¼r¼lmemiřtir (p>0,05)(Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastalarda DD çeşidine göre BDNF ve S100B değerinin karşılaştırılması

	Valproik asit	Lityum	p[*]
	Ort±SS	Ort±SS	
BDNF-atak	1,8±2,8	2,0±2,5	0,696
BDNF-remisyon	2,7±3,4	3,6±4,4	0,274
S100B-atak	68,9±88,2	57,4±76,1	0,897
S100B-remisyon	77,3±97,4	107,2±134,0	0,633

*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Kronik seyirli ve işlevselliği önemli ölçüde etkileyen BB'nin patofizyolojisinde glial hücreler ve bunlarla ilişkili nörotrofik faktörlerin rolü olduğu hipotezi bilinmektedir (27). Güncel çalışmalara bakıldığında BDNF ve S100B'nin nöropatolojik durumlara verilen yanıtlardaki anahtar rolleri kanıtlanmıştır (174, 211). Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmayla bipolar bozukluk tanılı hastaların mani ve remisyon dönemlerindeki serum BDNF, S100B düzeyleri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırarak ve sonuçları nöropsikolojik testlerle değerlendirerek, literatüre olası patofizyoloji ve biyomarker olarak takipte kullanımı açısından katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Literatürde BB cinsiyet açısından kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü bilinmektedir. Grande ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada BB'nin kadın ve erkeklerdeki prevalansı eşit görülmektedir. Ülkemizde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, 296 erkek (%51.3), 281 kadın (%48.7) ve yaş ortalaması 33.9 ± 11.2 yıl olarak bulunmuştur (222). Bizim çalışmamızda hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda %40'ı kadın ve %60'ı erkek bulunmakla birlikte yaş ortalaması $34,1 \pm 11,4$ yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tam olarak uyumlu olmamakla birlikte yakın sonuçlar bulunmuştur. Bu farklılığa nispi örneklem darlığının neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızın hasta ve sağlıklı kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildiği için anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aksi halde çalışmanın biyokimyasal ölçütlerin etkilenmesi bakımından seyrini değiştirebilirdi. Bu durum çalışmamızın güçlü yanlarından biridir.

Ülkemizde büyük şehirlerde yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk tanılı hastaların eğitim yılı ortalamasının yüksek olduğu (10 yılın üzeri), orta ve küçük ölçekli şehirlerde ise olguların yarıya yakınının 5 yıl ve altı eğitim süresine sahip olduğu gösterilmiştir (223). McIntyre ve arkadaşlarının (2009) yaptığı bir çalışmada, BB'si olan bireylerin üçte birinin çalışabildikleri bildirilmiştir (224). Bizim çalışmamızda ise eğitim durumu, çalışma durumu ve gelir düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı şekilde farklılık bulduk. Kontrol grubu olarak hastanede çalışan sağlık çalışanlarının seçilmiş olması kontrol grubunun hasta grubuna kıyasla eğitim seviyelerinin yüksek olmasının sebebi olabilir. Hasta grubunun eğitim durumu, çalışma durumu ve gelir düzeyinin kontrol grubundan düşük olmasının sebebi; BB'nin erken

yaşıta başlaması, kullanılan ilaçların bazı meslek gruplarında çalışmaya engel olması, ilaç yan etkisi, hastalığın atakları nedeniyle eğitime sık ara verilmesi yani hastalığın işlevsellik üzerine etkilerinden kaynaklanmış olabilir. Nitekim ülkemizde yapılmış bir çalışmada, BB'si olan bireylerin %68,4'ünün işsiz olduğu bildirilmiş olup çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (222). Eğitim, çalışma ve gelir durumu birbirini takip eden süreçler olmasına ek olarak BB'nin erken başlangıçlı olması da göz önüne alındığında çalışmamızdaki sonuçları desteklemektedir.

BB'si olan bireylerin birinci derece akrabalarında BB görülme oranı yaklaşık olarak %10 civarında olduğu bildirilmiştir (225). Çalışmalarda aile öyküsünün hastalık riskini 4 ile 8 kat arasında arttırdığı gösterilmiştir (43). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda bulunanların ailede psikiyatrik hastalık öyküsü (%72) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda bu oranın yüksek olmasının küçük örneklemli bir çalışma olmasının yanında BB'nin genetik geçişinin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Türkiye'de BB'nin sosyodemografik ve klinik özelliklerini incelemek amacıyla yapılan 584 hastanın katıldığı çok merkezli gözlem çalışmasında hastaların %46.3'ünün evli olduğu belirtilmiştir (222). Ülkemizde batılı ülkelere kıyasla BB tanılı hastaların evlilik oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (222, 226). Bizim çalışmamızda medeni durum açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu durum hastalığa rağmen hem evlilik oranlarının yüksek olmasıyla hem de ülkemizde aile içi bağların sağlam olması ve geniş aile kavramının hala korunuyor olmasıyla açıklanabilir.

Literatür incelendiğinde normal popülasyona göre BB tanılı bireylerde tütün, alkol ve madde kullanımı normal popülasyona göre yaklaşık 2 ila 3 kat daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (227). Çalışmamızda alkol ve madde kullanım bozukluklarını çalışmanın sonucunu etkilememesi açısından dışladık. Gruplar arasında sigara içme durumu ve günlük içilen sigara miktarı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Sigara kullanımını BB dışında etkileyen çoklu faktörler bulunmaktadır. Sosyokültürel yapı, eğitim, kişinin baş etme kapasitesi, dini inanç gibi faktörler sigara kullanımını etkileyebileceğinden dolayı daha geniş örneklemli çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca tütün kullanımının BDNF ve S100B üzerine etkisi tam olarak bilinmediğinden, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmaması kan düzeylerinin etkilenmemesi açısından önemlilik arz etmektedir.

Türkiye de yapılan 7 coğrafi bölgedeki 53 merkezdeki 584 manik atak hasta üzerinde yapılan bir çalışmada doktora ilk başvuru yaşı ortalama 26.1 ± 8.6 yıl ve ortalama BB hastalık süresi 8.6 ± 8.2 yıl bulunmuştur (222). Özen ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir çalışmada BB hastaların manik dönem ortalama hastalık süresi 14.14 ± 5.02 yıl, hastalığın başlangıç yaşı 29.11 ± 11.01 yıl olarak bulunmuştur (228). Daha önce yapılan geniş ölçekli bir çalışmada hastalığın başlangıç yaşı 30.9 ± 10 (n=394), hastalık yılı 9.8 ± 7 (n=395) olarak belirtilmiştir (229). Bizim çalışmamızda, hastaların hastalık süresi ortalaması 12.0 ± 9.3 ve hastalığın başlangıç yaş ortalaması 22.1 ± 6.1 olarak bulunmuştur. Hastalarımızda literatüre göre daha erken yaşta BB'nin başlaması çoğunluğunda aile öyküsünün olması sebebi ile hastalığın daha şiddetli seyredeceği ve görece daha erken başlangıçlı olması ile açıklanabilir.

Hastaların 19'u (%76) psikiyatrik ilaç kullanmaktayken 3 hasta ilk ataktı. İlaç kullanan hastaların 18'i (%94,7) DD kullanmaktadır ve bu hastaların da 10'u (%55,6) valproik asit ve 8'i (%44,4) lityum kullanmaktadır. İlaç kullanan hastaların 18'i (%94,7) AP, 2'si (%10,5) antikolinerjik, 2'si (%10,5) BDZ ve 4'ü (%21,1) beta blokör kullanmaktadır. Çalışmamızda antipsikotik kullanımının bu kadar yoğun olmasının nedeni hastalıklarının kronisite kazanması, hastaların %40'ının psikotik özellikler göstermesi ve hastaların hepsinin yatarak tedavi görece kadar şiddetli semptomlarının olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Özen ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir çalışmada BB hastaların yatış sayısı 4.89 ± 1.54 , olarak bulunmuştur (228). Akkaya ve arkadaşlarının (2012) Türkiye'de 53 merkezde 584 BB I hasta ile yaptıkları geniş çaplı bir araştırmada, geçirilmiş ortalama mani sayısı 3.4 ± 2.9 , hastanede yatma oranı %61.1 (396) olarak bulunmuştur (222). Sanchez-Moreno ve arkadaşlarının (2018) İspanya'da 239 BB hastasıyla yaptığı çok merkezli çalışmada geçirilmiş ortalama manik atak sayısı 3 ± 3.6 olarak saptanmıştır (230). Bizim çalışmamızda hastaların 22'si (%88) manik atak geçirmiş ve manik atak sayısı ortalaması 5.0 ± 3.3 şeklindedir. Hastaların 20'sinde (%80) yatış öyküsü var iken yatış sayısı ortalaması ise 5.1 ± 4.1 'dir. Bizim çalışmamızın manik atak sayısı ve hastanede yatış sayısı bakımında ortalamanın biraz daha üzerinde olması hastalarımızın daha kronikleşmiş hastalığa sahip bireyler olduğunu göstermektedir.

BB diğer tüm psikiyatrik hastalıklara kıyasla en yüksek intihar riskine sahiptir. BB olan bireylerin yaklaşık üçte biri ile yarısı yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunur ve yaklaşık % 15-20'si intihar nedeniyle ölür (231). BB'de suicidal

girişim sıklığı, ülkemizde yapılan çalışmalarda %7.5 ile %70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (223). Akkaya ve arkadaşlarının (2012) yapmış olduğu çalışmada suicidal girişim oranı %16,9 olarak bildirilmiştir (222). Bizim çalışmamızda ise hastaların 8'inin (%32) intihar öyküsü bulunmakta ve girişim sayısı da $1,9 \pm 1,1$ olarak görülmüştür. Bizim çalışmamızda aile öyküsünün de %72 oranında görülmesi hastalığın daha gürültülü seyrettiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla intihar oranının yüksekliği de bu durumu açıklayabilir.

BDNF düzeylerinin BB'nin akut dönemlerinde değiştiğini ve duygudurum belirtilerinin şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak literatüre baktığımızda manik atak ve tedavi sonrasını karşılaştıran prospektif yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu durum tartışma alanımızı kısıtlamakla birlikte çalışmamızın da güçlü yönlerindendir. Bu amaçla BB manik atak tanısı alan hastalarda tedavinin başlangıcında ve tedaviden sonra remisyon döneminde serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla nasıl yanıt vereceğini görmek istedik. Şayet serum BDNF düzeyleri, manik hastalarda remisyon grubuna göre daha düşük bulunursa ve bu söz konusu düşüklük, tedavi ile iyileşmenin ardından ortadan kalkarsa, BDNF'nin BB manik atakta rol oynadığı saptanmış olacaktır.

Çınar ve arkadaşlarının yaptığı sadece erkek katılımcıların dahil edildiği, son iki hafta içinde herhangi bir antipsikotik kullanımı olmayan mani, remisyon ve sağlıklı kontrolün olduğu bir çalışmada periferik kan BDNF düzeylerinin gruplar arası ilişkisi incelenmiş. Manik ataktaki hastalarda BDNF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (232). 133 katılımcının dahil olduğu farklı bir çalışmada (2020), bipolar manik atak hastaların BDNF seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (14). 52 çalışmanın derlendiği 6.481 kişinin katıldığı bir meta analiz çalışmasında periferik plazma BDNF düzeylerinin karşılaştırılmasında manik hastalarda BDNF düzeylerinin, kontrollerden önemli ölçüde düşük olduğunu gösterdi (179). Bizim çalışmamızda farklı olarak serumdan çalışılmış olsa da meta analiz sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Nitekim yapılan bir meta analiz çalışmasında, sonuçlardan serum veya plazmadaki BDNF düzeylerini değerlendirme seçiminin sorumlu olup olmadığını araştırmak için önce sadece plazmada yapılan çalışmaları dikkate alarak bir duyarlılık analizi yapılmış (233-235), ardından sadece serum kullananlar analiz edilmiş (236-238) ve BDNF seviyelerinin hala daha düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla serum ve plazma için $p < 0.0001$ ve $p = 0.006$) (172).

Türkiye de manik atak ve kontrol grubuyla yapılan 45 hasta ve kontrol grubunun olduğu bir çalışmada bipolar manik atak hastaların serum BDNF düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (239). Bipolar manik atak hastaların BDNF düzeyinin azaldığı (172) ya da anlamlı değişimin olmadığını (240) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumlu bulunmamıştır. Bu çalışmalarda kullanılan ilaçların, manik atak sayısının ya da geçirilmiş depresif atakların BDNF düzeylerine olan etkisi tam olarak bilinmediğinden daha geniş örneklemli, atakların özelliklerinin ayrı ayrı değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Nitekim yapılan bir çalışmada düşük plazma BDNF düzeyleri daha çok geçirilmiş depresif atak sayısı ile ilişkilendirilmiştir (5). Munkholm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 37 hızlı döngülü bipolar bozukluk tanılı hastayı 6-12 ay izlem süresinin sonunda 40 sağlıklı kontrol gruba karşılaştırdıklarında, manik dönem BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır (241). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı sonuçlanmasının nedeni hasta grubumuzun farklı olmasının neden olduğu düşünülmektedir. Hızlı döngülü BB hastalarında bakılan BDNF düzeylerine tedaviden ne kadar süre sonra baktıkları belirtilmemiş olup, BDNF ekspresyonunun up-regülasyon ile arttığı döneme denk gelebileceği düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalara bakıldığında geçirilen atak türünün de BDNF düzeylerine etkisinin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Kauer-Sant'Anna ve arkadaşları (178) yaptığı bir çalışmada, 3 yıl veya daha az hastalık süresine sahip BB tanılı hastaların BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklılık göstermediğini bulmuştur. Yine farklı çalışmalarda da BB ötimik dönem hastalarında sağlıklı kontrollerle benzer serum BDNF düzeyleri saptanmıştır (10, 236). 13 çalışma ve 1113 katılımcının dahil olduğu bir meta analiz çalışmasında ise remisyon ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (172). Nitekim bizim çalışmamızda da remisyonadaki hastaların serum BDNF düzeyi kontrollere göre anlamlı farklılık göstermemiş olup sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Remisyonadaki hastalarda serum BDNF düzeylerinin kontrollerle kıyaslandığında azaldığını (236) ve arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (175). Bu çalışmalarda tıbbi hastalıkların dışlanmadığı, örneklem yaş ve büyüklüğünün farklılığa neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte literatürde BDNF düzeyi ile depresyon şiddeti, depresif atak sayısı ve uyku bozuklukları arasında korelasyon tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır (156). Serum BDNF düzeyleri; diyet, alerjenlere

maruziyet (157) ve gonadal hormonlardan (158) etkilenebilir. Çalışmamızın kan alım aşamasında katılımcıların diyet içerikleri incelenmemiş, kadınların (BB ve kontrol grupları) menstural döngüleri dikkate alınmamıştır. Bu durum nedeniyle çalışmamızın BDNF sonuçları etkilenmiş olabilir.

Çalışmamızın en önemli bulgularından olan serum BDNF düzeyi manik atak tedavisinden sonra anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Kapczinski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum BDNF düzeylerini manik epizotta ötimik döneme göre düşük bulmuş olmaları bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmayı ilerleterek, manik atakta BDNF düzeylerindeki düşmenin sebebini de araştırmış, bu durumun oksidatif streste artmayla ilişkili olduğunu saptamışlardır (171). Cunha ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada serum BDNF düzeylerinin manik dönemde ötimik dönemlere ve sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca serum BDNF düzeylerinin manik semptom şiddetiyle negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (236). Molendik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, periferik BDNF düzeylerinin manik dönemde ötimik döneme göre anlamlı azalma olduğu, semptomların şiddeti ile birlikte BDNF düzeylerinde azalma olduğunu gösterdi (162). Bizim çalışmamızda manik dönem BDNF düzeyleri tedaviden sonra yükselmiştir ve serum BDNF düzeyinin manik semptomların şiddeti ile negatif korelasyon göstererek literatürle uyumlu bulunmuştur (242). Bu bilgiler doğrultusunda BDNF hastalık aktivitesini takip etmede bir biyobelirteç olabileceği fikri doğmuştur. BDNF'nin duygudurum dengeyicilerle olan ilişkisine bakıldığında, lityum ve valproatın BDNF dahil olmak üzere nörotrofik/nöroprotektif proteinleri arttırdığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (243). Yapılan yakın tarihli bir çalışmada, BB grubundaki hastalar kullandıkları duygudurum düzenleyici ilaçlara göre incelendiğinde duygudurum düzenleyici olarak sadece valproik asit kullananlarda BDNF düzeyleri sadece lityum kullananlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (244). Ancak bizim çalışmamızda hastalarda DD çeşidine göre BDNF düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemekle birlikte lityum kullanan grupta BDNF düzeyinin anlamlı olmasa da daha fazla yükseldiği saptanmıştır. Ancak yapılan bu çalışma tıbbi hastalık ve alkol kullanımını dışlamadığı için çalışmanın farklı sonuçlanmasını açıklayabilir. Başka bir çalışmada ise duygudurum düzenleyiciler ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (232).

Hastalara duygudurum düzenleyici ve herhangi bir antipsikotik tedavi verilmesi sonrasında YMDÖ skorlarındaki değişime bakıldığında dramatik şekilde düşme, GDÖ skorlarında çarpıcı bir artış gözlenmiştir. Bu durum uyguladığımız tedavinin belirgin biçimde etkili olduğunu ölçeklerle yansıtmaktadır. Hasta grubunda bulunanların atak YMDÖ puanı kontrol grubunun YMDÖ puanından anlamlı şekilde yüksek, GDÖ puanı ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum hastalığın işlevsellik ve hastalığın şiddetinin sağlıklı kontroller ile olan farkını ortaya koymaktadır. Hasta grubunda bulunanların remisyon YMDÖ puanı kontrol grubunun YMDÖ puanından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda bulunanların remisyon GDÖ puanı kontrol grubunun GDÖ puanından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuç bize hastalığın remisyon halindeyken bile sağlıklı kontrollerden farklı olarak işlevselliği ve rezidü belirtilerin ya da ilaç kullanımına bağlı etkilerin devam ettiğini göstermektedir. Hastalarımızda atak döneminde YMDÖ ve GDÖ ile ölçülen klinik belirti düzeylerinde ve işlevsellikte belirgin bir azalma görülürken beklendiği gibi BDNF düzeyleri; tam ters yönde hareket etmiş ve tedavi sonrasında belirgin artma göstermiştir. Bu sonuç BDNF'nin duygudurum düzenleyicilerle arttığını gösteren hayvan çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur (245). Tseng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (246) lityuma yanıt veren bipolar hastalarda BDNF düzeylerinde artışın manik atak takibinde bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. İlaç tedavisinin bir sonucu olarak da BDNF düzeyi normalleşebilir. Bu konuda çalışmalar olmasına rağmen ilaçsız hastalar yeterince incelenemediği için bu sonucu net olarak açıklamak mümkün değildir (172). BDNF düzeyinin tedaviden sonra hastaların remisyona girmesiyle mi yükseldiği, yoksa BDNF düzeyinin yükselmesiyle mi remisyona girdiği tam olarak aydınlatılamamış olsa da birbirleriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tedaviden sonra BDNF'nin daha yüksek serum düzeylerinin gözlemlenmesi BB'nin nörogelişimsel bozukluk olduğu hipotezini de desteklemektedir.

BDNF seviyesinin atak ve remisyon grupları arasında farklı olması, BDNF'nin BB'nin atağı ile değişen bir durum markerı olabileceğini düşündürse de bu konuda fikir beyan edebilmek için aynı hasta grubunun farklı ataklarındaki ölçümlerini karşılaştıran uzun süre takip edilen çalışmalara gerek vardır.

Yapılan çalışmalarda remisyon dönemindeki hastaların BDNF düzeylerinin, yaş ve hastalık süresi arttıkça azaldığı bildirilmiştir (172). Ölüm sonrası yapılan iki çalışma BDNF'nin beyin dokusunda azaldığını gösterdi (247). BDNF'deki azalmanın özellikle

uzun süreli bipolar hastalarda gözlendiği gösterilmiştir (178). Munkholm ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, daha uzun hastalık süresi olan BB hastalarının BDNF düzeylerinin hastalık süresi daha kısa olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (177). Bizim çalışmamızda hasta grubunda bulunanlarda BDNF düzeyi ile hastalık süresi ve başlangıç yaşı arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Çalışmamızın nispi örneklem küçüklüğünün bu duruma neden olabileceği, daha büyük örneklemli çalışmalarla daha net sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz. Ancak Fernandes ve arkadaşlarının (179) yaptığı bir meta analiz çalışmasında BB tanılı hastalarda hastalık süresinin ötimik dönem BDNF düzeylerine önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu durum bizim sonuçlarımızla uyumlu bulunmuştur.

Literatürde psikotik mani de BDNF düzeyine dair çok az çalışma bulunmaktadır. Aas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 589 şizofreni tanılı hasta, 254 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 603 sağlıklı kontrol grubunda BDNF düzeyleri incelenmiş, bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük BDNF düzeyleri saptanmıştır. Aynı çalışmada düşük plazma BDNF düzeyleri daha çok geçirilmiş depresif atak sayısı ile ilişkili olduğu bulunurken, geçirilmiş manik atak ve psikotik atak sayısı ile BDNF arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada geçmişte psikotik manik atağı olanlar ile olmayanlar arasında da serum BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (248). Bizim çalışmamızda psikotik manik atak hastaların BDNF düzeyi psikotik olmayanlarınkinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın farklı sonuçlanmasının BDNF'nin nöroprotektif amaçla up-regülasyon olabileceği bu sebeple psikotik dönemde artmış olabileceği düşünülmektedir. Elbette bu durumu aydınlatmak için yapılacak daha geniş örneklemli çalışmalar bilgilerimizi arttıracaktır.

Tsai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada manik dönemdeki bipolar hastalarda tedavi sonrası serum S100B düzeylerinin anlamlı düzeyde düştüğü gösterilmiş (211). Yapılan bir çalışmada manik dönemdeki bipolar hastaların tedaviden sonra S100B düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (249). Altı çalışmanın dahil edildiği yapılan bir meta analiz çalışmasında manik atak tedavisinden sonra serum veya plazmadaki S100B seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirdi (13). Moutsatsou ve arkadaşlarının yaptığı periferik kan lenfositlerinden S100B düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada, manik, depresif, ötimik ve sağlıklı kontroller arasında sadece depresif dönemde anlamlı artış bulunmuş olup, manik hastalarda ötimik hastalara

kıyasla daha yüksek saptanmıştır (209). Bizim çalışmamızla ilgili hipotezimiz serum S100B düzeylerinin atak döneminde yükselmesi, tedaviden sonra düşmesi idi ancak hipotezimizin aksi yönünde; atak ve remisyon sırasındaki S100B değeri açısından anlamlı farklılık görülmemekle birlikte remisyon grubunda daha yüksek bulduk. S100B duygudurum bozukluklarında çok eski bir geçmişe sahip olmadığı için çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla S100B'nin nelerden etkilenebileceği tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olmamasının çok fazla sebebi olabilir. Kullanılan ilaçların alt grubu ve dozu, kullanılan kitlerin farklılığı, serum ya da plazmadan çalışılmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim Jang ve arkadaşları antidepresan tedavisinin S100B seviyeleri üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğunu saptamıştır. Çiçek ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada interferon tedavisi sonucu gelişen depresyon ile oksitadif stres ve nörotrofik faktörlerin etkisini incelemiştir. İkinci haftada depresif belirtileri nedeniyle antidepresan tedavi başlanan 15 hastanın antidepresan kullanımı sonrası 2. ve 6. haftalarda ölçülen S100B düzeyinde anlamlı olmasa da artış saptanmıştır (250). Bizim çalışmamızda S100B düzeyi tedaviden sonra anlamlı olmasa da artma göstererek bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Hastalarımızda DD çeşidine göre S100B düzeyi açısından anlamlı farklılık saptamadık. Ancak bu verileri doğrulamak için BB'nin farklı duygudurum epizodlarında S100B'yi analiz etmek gerekli olacaktır, ancak bu tür analizleri yapmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde S100B ve psikotik manik atak ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ancak psikotik bozukluklarda S100B'nin incelendiği bir çalışmada S100B seviyelerinin hastalarda tedavi sırasında anlamlı bir şekilde değişiklik göstermediği bulunmuştur (251). Bizim çalışmamızda hastalarda psikotik olması açısından S100B düzeyinde anlamlı farklılık görülmemiştir. S100B düzeyleri atak ve remisyon dönemleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamış olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada manik dönemdeki bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında S100B düzeylerinin önemli ölçüde farklılık göstermediği bulunmuştur (211). 52 manik BB hastanın ve 52 sağlıklı kontrolün serum S100B düzeylerinin ortalamasını bildiren iki çalışmanın dahil edildiği meta analiz çalışmasında, kontrollere kıyasla manik BB hastalarının serum S100B seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (12). Bizim çalışmamızda ise manik hasta grubunda S100B değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Duygudurum hastalarında glial

hücre azalmasına dair çok fazla çalışma bulunmaktadır. Bu glial hücrelerdeki değişiklikler, astrositlerin ve/veya oligodendrositlerin beyin hasarına bağlı olarak astrositler ve/veya oligodendrositler tarafından S100B'nin işlevsel salgılanmasının azalmasına neden olabileceğini göstermiştir (26). Ayrıca S100B'nin konsantrasyona bağlı etkilerinin aracılık ettiğini düşünmekteyiz. Düşük düzeylerde (ng/L) nöroprotektif, yüksek düzeylerde (mg/L) toksik etkilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Matematiksel modeller, 350 ng/L'yi aşan serum S100B seviyelerinin beyin hasarını/nörotoksitesini gösterebileceğini öne sürmüştür (207). Bizim hastalarımızda 350 ng/L'yi aşan hiçbir hasta olmamıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamızda S100B düzeylerinin nörotoksik düzeylerinden ziyade, nöroprotektif dozlarının aracılık etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu proteinin seviyeleri ile bipolar bozukluk arasında bir ilişki olsa bile, S100B'nin başka beyin dışı kaynaklarının da olduğunu bilmek gerekir.

Karabulut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erken evre (hastalık süresi 3 yılın altı olan, n=30), kronik (n=77) ve sağlıklı kontrollerin (n=30) plazmadan S100B düzeyinin incelendiği bir çalışmada kronik bipolar hastalar, erken evre ve sağlıklı kontrol gruplarına oranla anlamlı olarak daha yüksek S100B seviyelerine sahipti. Erken evre grubuyla sağlıklı kontroller arasında S100B seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Yani BB'nin hastalık yılı ilerledikçe S100B'nin arttığını saptamışlar. Yine aynı çalışmada, duygudurum dönemlerinin sitokinler üzerindeki etkisini görmek amacıyla kronik hasta grubunun ötimik (n=50), manik (n=20) grubu biyolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında S100B seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmadığı bulunmuş (252). Da Rosa ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında remisyon ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiş olup çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur (12). Çalışmamızın ilk çalışmadan farklı sonuçlanmasının sebebi olarak serumdan çalışılması ve hastaların ilk etapta manik, depresif ve ötimik olarak ayrılmadan S100B düzeylerine bakılması gösterilebilir.

Bu çalışma literatürde BB'de BDNF ve S100B'nin birlikte tedavi öncesi ve sonrasının birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Çalışmamız bu yönüyle literatürde ilk çalışma olmasıyla katkı sağlamaktadır. Ancak bu konuda yapılan benzer çalışmalara bakıldığında, Ottesen ve arkadaşları bipolar bozukluğu olan ikizlerin etkilenen ve etkilenmeyen kardeşlerini incelemiş. Remisyon veya kısmi remisyonunda (etkilenen) unipolar veya bipolar bozukluğu olan 204 monozigotik ikizlerde, etkilenmemiş ikizlerinde (yüksek riskli) ve ailede duygudurum

bozukluğu öyküsü olmayan ikizlerde serum S100B ve BDNF seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı (253). Fibromiyalji hastalarında yapılan bir çalışmada daha yüksek BDNF ve S100B düzeylerinin daha düşük ağrıyla ilişkili olduğu ve birbirleriyle pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir (254). Bizim çalışmamızın tamamen farklılığı nedeniyle tam olarak karşılatırılamamakla birlikte serum BDNF ve S100B değerlerimiz arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu. Ayrıca hastalarda cinsiyetler arasında BDNF ve S100B düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. BDNF ve S100B serotonerjik nöronların en kuvvetli nörotrofik faktörleridir. Nishi ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada BDNF ve S100B proteinlerin fetal rat raphe ve hipokampal glial hücre kültürü üzerindeki trofik etkilerini ve karşılıklı etkileşimlerini incelemiştir. BDNF'ye maruz bırakılan hücre kültürlerinde, glial hücreler içinde ve çevresinde S100B artışı olduğunu saptamıştır. Yani BDNF'nin glial hücrelerden S100B salınımını stimüle ettiği, BDNF'nin nöron gövdesinin büyümesinde, S100B'nin ise aksonal uzamada etkili olduğu ancak aynı anda ortamda bulunmalarının sinerjistik etki oluşturmadığı bulunmuştur (255). Bu veriler ışığında BDNF ve S100B'nin nöronal büyüme ve maturasyondaki ardışık olaylarda etkili oldukları düşünülmüştür. Çalışmamızın bazı analizlerinde BDNF ve S100B düzeylerindeki azalma ve artışların paralellik göstermesi bize bu iki nörotrofik faktörün benzer göreve sahip olmaktan öte karşılıklı etkileşim içinde çalışıyor olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki S100B değerleri nanomolar konsantrasyonlarda bulunmuş olup, nöroprotektif etkisinin ön planda olduğu, dolayısıyla bizim çalışmamızda da S100B ve BDNF'nin aynı yönlü etkilerinin (nöroprotektif) aracılık ettiğini düşünmekteyiz.

BB ilk ataktan itibaren düşük düzeyde de olsa bilişsel ve işlevsel sorunların görülebildiği, tekrarlayan atakların ciddi bilişsel bozulmalara neden olabildiği nöroprogresif bir hastalıktır (10). BB I, BB II ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, BB I grubundaki katılımcıların diğer iki gruba göre stroop performanslarının düşük olduğu görülmüştür. BB II grubundaki katılımcıların da kontrol grubundaki katılımcılara göre stroop performanslarının düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular BB hastalarında sürdürülebilir dikkat düzeyinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu belirten bilimsel yazındaki diğer çalışmalarla uyumludur. Stroop testinin bozucu uyarana karşı direnç gösterme bölümünde hasta gruplarının kontrol grubuna göre daha yüksek skorlarının olması stroop performanslarının düşük olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi BB tanılı hastalarda sağlıklı kişilere göre seçici dikkat

performansının daha düşük olması bilimsel çalışmalarla desteklenmiştir (256). Stroop testi basamak tamamlama süreleri, reaksiyon süresi ve işlem hızı hakkında da fikir vermektedir. Çalışmamızda kontrollerin stroop testi; süre, süre farkı (interferansa direnç), hata ve düzeltme test performansları açısından BB grubundan daha iyiydi. Hasta grubunun Stroop 4 süresinde bozulma oranı (interferansa direnç) kontrol grubunun oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla; kontrollerin reaksiyon süresinin ve işlem hız süresinin BB grubundan daha kısa olduğu sonucuna vardık. BB hastalarında psikomotor hız, seçici dikkat ve yanıt baskılama becerilerinde sağlıklı kontrol grubuna göre bozulma olduğunu saptadık. Bu durum BB'nin bilişsel alanda bozulmalara neden olabildiği görüşünü desteklemektedir. Araştırmamızda BB grubunun ilaç kullanıyor olması ve kontrollerin psikiyatrik ilaç kullanımı olmayışı, BB grubundaki bilişsel bozulmada ilaç kullanımının rolü olabileceğini düşündürülebilir. Ancak yapılan bir araştırmada bipolar hastalarda ilaç kullanımının stroop test performansı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (257). Yine de antipsikotik ve duyudurum düzenleyicilerin hafıza üzerindeki olumsuz etkileri bütünüyle dışlanamaz. Hastaların medikal takip ve tedavileri devam etmek zorunda olduğundan maalesef ki bu durum kaçınılmaz metodolojik sınırlılık olmuştur.

Sayı dizisi testinin ileri basamağında basit dikkat hakkında sonuçlar elde edilirken, geri basamağında ise kişinin kendisine söylenen karmaşık sayıları geriye doğru tekrarlayabilmesi istenir ki bu da zihinsel iz sürme gerektirdiğinden karmaşık dikkat ve işlem belleği hakkında bilgi vermektedir. Yapılan çalışmalar BB grubunun karmaşık dikkat ve işlem belleği performanslarının kontrol grubundan daha kötü olduğu saptanmıştır (258). Literatürde BB olan hastalarda Sayı Dizini Testinin tüm alanlarında bozulma olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (259), sadece geri (ters) sayı dizininde bozulmanın olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (260). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda bulunanların ileri sayı menzili ve ters sayı menzili kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum BB olan hastalarda basit ve karmaşık dikkat ile işlem belleğinde bozulma olduğunu göstermektedir. Bilginin algılanması, işlenmesi ve kaydedilme sürecinde ilk basamağın dikkat olduğu düşünülürse hastaların belki de unutkanlık diye adlandırdığı hastalık belirtisinin dikkatlerindeki azalma olabileceği düşünülmektedir.

Yatham ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında ötimik hastalarla yaş, cinsiyet, eğitime göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin dahil edildiği 39 çalışma

incelenmiş ve ötimik hastalarda dikkat, işlem hızı ve yürütücü işlevlerde bozulma olduğu saptanmış (261). Biz de çalışmamızda hasta grubunda sağlıklılara göre sayı dizini testi ve stroop testinde bozulma saptadık. Ayrıca ters sayı menzili ile Stroop 3, Stroop 4 ve Stroop 4 süre farkı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptadık. Bu durum karmaşık dikkatte bozulmanın artışıyla ile interferansa direnç (yanıt baskılama) de dahil olmak üzere yürütücü işlevlerin bozulmasının korele olduğunu gösterdi. Sonuç olarak biz bu çalışmayla bipolar bozukluk hastalarında basit ve karmaşık dikkat, yanıt baskılama yetisinin de dahil olduğu yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu saptadık.

S100B ile bilişsel performans arasındaki ilişkiyi aydınlatan kesin kanıtlar olmamakla birlikte aralarında önemli bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Chukaew ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum S100B düzeyinin şizofreni hastalarında işlem hızı ve dikkati ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (262). Yapılan başka bir çalışmada ise, daha yüksek S100B seviyelerinin daha düşük bilişsel performansla ilişkili olduğunu gösterdi (253). Ancak bizim çalışmamızda S100B düzeylerinin yukarıda bahsedildiği üzere nöroprotektif etkilerine bağlı olduğu düşüldüğünden dolayı ileri ve geri sayı menziliyle pozitif yönde anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Yani bizim çalışmamızda bilişsel performansla korele seyrettiği saptanmıştır. Bu duruma tıpkı BDNF gibi nöroprotektif etkilerinin aracılık ettiği düşünülmektedir.

BDNF, beynin farklı bölgelerinde anıların depolanmasında rol oynasa da özellikle hipokampusla ilgili öğrenme süreçleri için önemli rol oynamaktadır (263). Yapılan bir çalışmada serum BDNF düzeyi ile hastaların işlem hızı ve dikkat düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdi (262). Bizim çalışmamızda ise BDNF ile ters sayı menzili arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Bu durum karmaşık dikkat ile BDNF'nin birbirleriyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Genel olarak S100B ve BDNF'nin bilişsel performans ile ilişkisi olduğu çıkarımında bulunabiliriz. Ancak kesin sonuçlara varmak için daha büyük ölçekli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

BB'nin de uzun vadede bilişi etkilediği ayrıca BB'nin tedavisinde kullanılan ajanların uzun vadede sekonder olarak obeziteye neden olduğu bilinmektedir. Obezite ötimik BB'de bilişsel bozulma ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş ayrıca uzun vadede bilişi etkilediği de görülmüştür (264). Dolayısıyla bilişsel işlevleri etkileyen çok faktör birarada bulunduğu bilişsel işlevlerdeki bozukluğun oranı ya da bulunma ihtimalini artırmaktadır. Nitekim bizim çalışmamızda da VKİ ile stroop testinin tüm aşamaları

arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca VKİ ile BDNF-atak arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Bu durum da dolaylı olarak bilişsel işlevler ile obezitenin terazinin farklı yönlerinde olduğunun göstergesi niteliğindedir.

Kısıtlılıklar ve Güçlü Yanları

Çalışmamız literatürde bipolar bozukluk tanılı hastaların mani ve remisyon dönemlerindeki serum BDNF, S100B düzeylerini sağlıklı gönüllülerle karşılaştıran ve sonuçlarını nöropsikolojik testlerle değerlendiren ilk klinik çalışma olması açısından önemlilik arz etmektedir. Aynı hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi, ek tıbbi hastalıklar ve alkol madde kullanımının dışlanması, hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmesi çalışmamızın dikkat çekici yanlarındandır.

Bu çalışmada çeşitli sınırlamalar vardır. Bunlardan birincisi serumda biyokimyasal parametrelerin ölçüldüğü ve serum nörotrofin değerlerinin merkezi sinir sisteminin durumunu nasıl yansıttığının net olmamasıydı. İkincisi ise hasta grubunun ilaç kullanması ve ilaçsız takibinin mümkün olmaması ve tedavi edici ilaçların nörotrofin düzeylerini etkileyebilmesiydi. Bir diğer kısıtlılığımız, çalışmanın nispeten az sayıda katılımcıya sahip olmasıdır.

Bilişsel testlerin uygulanması sırasında yanlı davranılmış olabilir. Hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen kör bir uygulayıcı varlığı, bilişsel testlerin uygulanması esnasında yanlı davranılmasının önüne geçebilirdi. Örneklem boyutunun küçük olması, serum BDNF ve S100B düzeyini etkileyebilecek; diyet, egzersiz, gonadal hormonlar ve ilaç kullanımının standardizasyonunun olmaması gibi değişkenlerin incelenememiş olması da diğer kısıtlılıklarımızdandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Psikiyatrik hastalıkların insan hayatına ve işlevselliğine olan etkileri tartışmasız olarak maddi ve manevi çok büyük olmaktadır. Dolayısıyla bir biyobelirtecın psikiyatride klinik tanıyı ve takibi faydalı bir şekilde desteklemesi büyük önem taşımaktadır. Bu açıdan bakıldığında, bizim çalışmamızda BDNF ve S100B düzeylerinin bipolar hastaların tanı, takip ve tedavi süreçlerinde biyobelirteç olabileceğini düşündük. Ancak sonuçlarımız sadece BDNF düzeylerinin atak ve remisyon döneminde anlamlı olarak yükselme eğiliminde olduğunu gösterdi. BDNF düzeyleri, bipolar bozukluk fizyopatolojisi ile doğrudan değil dolaylı olarak ilişkili ya da manik atağa özgü değil genel olarak atak belirteci de olabilir. Bu sebeple böyle bir tespitte bulunabilmek için daha ayrıntılı ve uzun süreli ve aynı hasta grubunun farklı ataklarını da içeren çalışmalara gerek vardır. Bugüne kadar elde edilen sonuçlar, henüz bu konularda kesin bir değerlendirme yapmaya imkan vermemektedir.

Çalışmamızda BDNF ve S100B düzeylerinin genel olarak aynı yönlü hareket ettiğini ve bu duruma nörotrofik/nöroprotektif etkilerinin aracılık ettiğini düşünmekteyiz. Ayrıca serum BDNF ve S100B düzeyleri ile bilişsel iyilik hali arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

1. Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet*, 387(10027), 1561-1572.
2. McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., ... & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *The Lancet*, 396(10265), 1841-1856.
3. Müller, J. K., & Leweke, F. M. (2016). Bipolar disorder: clinical overview. *Medizinische Monatsschrift Fur Pharmazeuten*, 39(9), 363-9.
4. Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R., ... & Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 1-16.
5. Aas, M., Dieset, I., Mørch, R., Steen, N. E., Hope, S., Reponen, E. J., ... & Andreassen, O. A. (2019). Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with childhood trauma experiences and number of depressive episodes in severe mental disorders. *Schizophrenia Research*, 205, 45-50.
6. Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., ... & Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679.
7. Harrison, P. J., Geddes, J. R., & Tunbridge, E. M. (2018). The emerging neurobiology of bipolar disorder. *Trends in neurosciences*, 41(1), 18-30.
8. Knight, M. J., & Baune, B. T. (2018). Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Current opinion in psychiatry*, 31(1), 26-31.
9. Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., & Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 205, 165-181.
10. Fernandes, B. S., Molendijk, M. L., Köhler, C. A., Soares, J. C., Leite, C. M. G., Machado-Vieira, R., ... & Carvalho, A. F. (2015). Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC medicine*, 13(1), 1-22.

11. Rowland, T., Perry, B. I., Upthegrove, R., Barnes, N., Chatterjee, J., Gallacher, D., & Marwaha, S. (2018). Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *The British Journal of Psychiatry*, 213(3), 514-525.
12. da Rosa, M. I., Simon, C., Grande, A. J., Barichello, T., Oses, J. P., & Quevedo, J. (2016). Serum S100B in manic bipolar disorder patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 206, 210-215.
13. Kroksmark, H., & Vinberg, M. (2018). Does S100B have a potential role in affective disorders? A literature review. *Nordic Journal of Psychiatry*, 72(7), 462-470.
14. Mora, E., Portella, M. J., Piñol-Ripoll, G., López, R., Cuadras, D., Forcada, I., ... & Mur, M. (2019). High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. *European Psychiatry*, 60, 97-107.
15. Levada, O. A., & Trailin, A. V. (2012). Serum level of S100B as a marker of progression of vascular mild cognitive impairment into subcortical vascular dementia and therapy effectiveness. *Likars' ka Sprava*, (3-4), 53-59.
16. Pedersen, A., Diedrich, M., Kaestner, F., Koelkebeck, K., Ohrmann, P., Ponath, G., ... & Rothermundt, M. (2008). Memory impairment correlates with increased S100B serum concentrations in patients with chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(8), 1789-1792.
17. Chen, S., Tian, L., Chen, N., Xiu, M., Wang, Z., Yang, G., ... & Tan, Y. (2017). Cognitive dysfunction correlates with elevated serum S100B concentration in drug-free acutely relapsed patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 247, 6-11.
18. Poo, M. M. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature reviews neuroscience*, 2(1), 24-32.
19. Chao, M. V., & Lee, F. S. (2004). Neurotrophin survival signaling mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 6(s6), S7-S11.
20. Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553-1561.

21. Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in neurosciences*, 25(6), 295-301.
22. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, Faull RN, Malhotra AK. Neurocognition as a Stable Endophenotype in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *J Nervous Mental Dis* 2006;194(4):255-60.
23. Rothermundt, M., Peters, M., Prehn, J. H., & Arolt, V. (2003). S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microscopy research and technique*, 60(6), 614-632.
24. Pfortmueller, C. A., Drexel, C., Krähenmann-Müller, S., Leichtle, A. B., Fiedler, G. M., Lindner, G., & Exadaktylos, A. K. (2016). S-100 B concentrations are a predictor of decreased survival in patients with major trauma, independently of head injury. *PLoS One*, 11(3), e0152822.
25. Kleindienst, A., Hesse, F., Bullock, M. R., & Buchfelder, M. (2007). The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Progress in brain research*, 161, 317-325.
26. Schroeter, M. L., Steiner, J., & Mueller, K. (2011). Glial pathology is modified by age in mood disorders—A systematic meta-analysis of serum S100B in vivo studies. *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 32-38.
27. Rajkowska, G., & Miguel-Hidalgo, J. (2007). Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 6(3), 219-233.
28. Rajkowska, G. (2000). Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological psychiatry*, 48(8), 766-777.
29. Zhang, H., Li, L., Wu, M., Chen, Z., Hu, X., Chen, Y., ... & Gong, Q. (2016). Brain gray matter alterations in first episodes of depression: a meta-analysis of whole-brain studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 60, 43-50.
30. Carceller-Sindreu, M., Serra-Blasco, M., de Diego-Adelino, J., Vives-Gilabert, Y., Vicent-Gil, M., Via, E., ... & Portella, M. J. (2019). Altered white matter volumes in first-episode depression: Evidence from cross-sectional and longitudinal voxel-based analyses. *Journal of affective disorders*, 245, 971-977.

31. Zhong Chong, Z., Changyaleket, B., Xu, H., O Dull, R., & E Schwartz, D. (2016). Identifying S100B as a biomarker and a therapeutic target for brain injury and multiple diseases. *Current medicinal chemistry*, 23(15), 1571-1596.
32. Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, 383(1), 58-66.
33. Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry*, 64(5), 543-552.
34. Rihmer, Z., Gonda, X., & Döme, P. (2017). The assessment and management of suicide risk in bipolar disorder.
35. Bellivier, F., Golmard, J. L., Rietschel, M., Schulze, T. G., Malafosse, A., Preisig, M., ... & Leboyer, M. (2003). Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 999-1001.
36. Kaplan, H.I., Sadock, B.J. (2004). *Klinik psikiyatri*. Abay E, çeviren. Nobel kitap Kitapevi: İstanbul.
37. Sachs, G. S., Thase, M. E., Otto, M. W., Bauer, M., Miklowitz, D., Wisniewski, S. R., ... & Rosenbaum, J. F. (2003). Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry*, 53(11), 1028-1042.
38. Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression* (Vol. 2). Oxford university press.
39. Birligi, A.P., *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı*. Yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). 4. Baskı. 2007. p. 74-151.
40. Angst, J., & Perris, C. (1968). Zur nosologie endogener depressionen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 210(4), 373-386.
41. Berrios, G., & Porter, R. (2012). A history of clinical psychiatry: the origin and history of psychiatric disorders. In *Uma história da psiquiatria clínica: a origem e a história dos transtornos psiquiátricos*. Vol. 2: As psicoses funcionais (pp. 677-677).

42. Khan, O., & Youssef, N. A. (2018). A brief history of polarity in mood and its diagnostic evolution. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 30(1), 61-66.
43. Yeloğlu, Ç. H. (2017). ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 8(30), 41-54.
44. Angst, J., & Marneros, A. (2001). Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*, 67(1-3), 3-19.
45. Akiskal, H. S. (1996). The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *Journal of clinical psychopharmacology*, 16(2), 4S-14S.
46. Nivoli, A. M., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., ... & Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of affective disorders*, 133(3), 443-449.
47. YILDIZ, M., YAZICI, A., ÜNAL, S., AKER, T., ÖZGEN HERGÜL, G. Ü. L. İ. Z., EKMEKÇİ, A. H., ... & ERYILDIZ, M. (2002). Şizofreninin ruhsal-toplumsal tedavisinde sosyal beceri eğitimi--Belirtilerle başetme ve ilaç tedavisi yaklaşımının Türkiye'de çok merkezli bir uygulaması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(1), 41-47.
48. Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., Woodruff, R. A., Winokur, G., & Munoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of general psychiatry*, 26(1), 57-63.
49. Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 30(6), 279-292.
50. Moreira, A. L. R., Van Meter, A., Genzlinger, J., & Youngstrom, E. A. (2017). Review and meta-analysis of epidemiologic studies of adult bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(9), 11720.
51. E. I. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. *Görsel Sanatlar Matbaacılık*, 2003;467-509. .
52. Benazzi, F. (2006). Gender differences in bipolar–II disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256(2), 67-71.

53. Segurado, R., Detera-Wadleigh, S. D., Levinson, D. F., Lewis, C. M., Gill, M., Nurnberger Jr, J. I., ... & Akarsu, N. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 73(1), 49-62.
54. İbiloğlu, A. O., & Çayköylü, A. (2011, January). Akrabalarında Ruhsal Bozukluk Tesbit Edilen, Bipolar ve Unipolar Affektif Bozukluklu Hastalarda Klinik Özellikler. In *Yeni Symposium* (Vol. 49, No. 1).
55. Işık, E., Işık, U., & Taner, Y. (2013). Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. Ankara, Rotatıp Kitapevi.
56. Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., ... & De Hert, M. (2013). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 265-274.
57. Fornaro, M., & Stubbs, B. (2015). A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 178, 88-97.
58. Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*, 67(1), 1-8.
59. Vancampfort, D., Correll, C. U., Galling, B., Probst, M., De Hert, M., Ward, P. B., ... & Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*, 15(2), 166-174.
60. Ösby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekbom, A., & Sparén, P. (2001). Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of general psychiatry*, 58(9), 844-850.
61. Plans, L., Barrot, C., Nieto, E., Rios, J., Schulze, T. G., Papiol, S., ... & Benabarre, A. (2019). Association between completed suicide and bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Journal of affective disorders*, 242, 111-122.
62. Vieta, E., Benabarre, A., Colom, F., Gastó, C., Nieto, E., Otero, A., & Vallejo, J. (1997). Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 185(6), 407-409.

63. Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... & Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149-162.
64. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanımsal ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5) tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2013.
65. Goldstein, B. I., Kemp, D. E., Soczynska, J. K., & McIntyre, R. S. (2009). Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(8), 9049.
66. Fries, G. R., Walss-Bass, C., Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019). Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 177, 12-19.
67. Gordovez, F. J. A., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 25(3), 544-559.
68. Weintraub, B. D. (Ed.). (1995). *Molecular endocrinology: basic concepts and clinical correlations*. Lippincott Williams & Wilkins.
69. Bowden, C. L. (1997). *Bipolar disorder: biological models and their clinical application*.
70. Bloom, F. E., & Kupfer, D. J. (1995). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. American College of Neuropsychopharmacology.
71. Young, L. T., & Joffe, R. T. (1997). *Bipolar disorder: biological models and their clinical application*. Informa Health Care.
72. Vawter, M. P., Freed, W. J., & Kleinman, J. E. (2000). Neuropathology of bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 48(6), 486-504.
73. Young, L. T., Warsh, J. J., Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykeiwicz, O. (1994). Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biological psychiatry*, 35(2), 121-127.

74. Kirov, G., Murphy, K. C., Arranz, M. J., Jones, I., McCandles, F., Kunugi, H., ... & Craddock, N. (1998). Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 3(4), 342-345.)
75. Sobczak, S., Honig, A., & Riedel, W. J. (2000). Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta neuropsychiatrica*, 12(3), 69-72.
76. Maes, M., Meltzer, H. Y., D'Hondt, P., Cosyns, P., & Blockx, P. (1995). Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 20(2), 149-167.
77. Garlow, S. J. (1999). The neurochemistry of the mood disorders. In: *Neurobiology of mental illness*.
78. Shiah, I. S., & Yatham, L. N. (2000). Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disorders*, 2(2), 77-92.).
79. Wightman, R. M., & Robinson, D. L. (2002). Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *Journal of neurochemistry*, 82(4), 721-735.
80. De Boer, P., Damsma, G., Fibiger, H. C., Timmerman, W., De Vries, J. B., & Westerink, B. H. C. (1990). Dopaminergic-cholinergic interactions in the striatum: the critical significance of calcium concentrations in brain microdialysis. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 342(5), 528-534.
81. WILLNER, P. (1991). Dopamine, depression and anti-depressant drugs. The mesolimbic dopamine system: from motivation to action.
82. Larmande, P., Palisson, E., Saikali, I., & Maillot, F. (1993). Disappearance of akinesia in Parkinson disease during a manic attack. *Revue Neurologique*, 149(10), 557-558.
83. Scappa, S., Teverbaugh, P., & Ananth, J. (1993). Episodic tardive dyskinesia and parkinsonism in bipolar disorder patients.

84. McTavish, S. F. B., McPherson, M. H., Harmer, C. J., Clark, L., Sharp, T., Goodwin, G. M., & Cowen, P. J. (2001). Antidopaminergic effects of dietary tyrosine depletion in healthy subjects and patients with manic illness. *The British Journal of Psychiatry*, 179(4), 356-360.
85. Kim, Y., Santos, R., Gage, F. H., & Marchetto, M. C. (2017). Molecular mechanisms of bipolar disorder: progress made and future challenges. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 30.
86. Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 68(3), 241-251.
87. Sadock, B.J.K., Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri, in Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri, A. Bozkurt, Editor. 2016. p. 100-132.
88. Belmaker, R. H. (2004). Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, 351(5), 476-486.
89. Patel, N. C., DelBello, M. P., Keck Jr, P. E., & Strakowski, S. M. (2006). Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar disorders*, 8(1), 91-94.
90. Craddock, N., & Jones, I. (2001). Molecular genetics of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 178(S41), s128-s133.
91. Hodgins, S., Faucher, B., Zarac, A., & Ellenbogen, M. (2002). Children of parents with bipolar disorder: A population at high risk for major affective disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 11(3), 533-553.
92. Lapalme, M., Hodgins, S., & LaRoche, C. (1997). Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(6), 623-631.
93. Blackwood, D. H., Muir, W. J., & Visscher, P. M. (2001). Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *The British journal of psychiatry*, 178(S41), s134-s136.

94. Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annual review of medicine*, 49(1), 341-361.
95. Pearlson, G. D. (1999). Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review. *Schizophrenia Research*, 39(2), 133-140.
96. Soares, J. C., & Mann, J. J. (1997). The anatomy of mood disorders—review of structural neuroimaging studies. *Biological psychiatry*, 41(1), 86-106.
97. Jeste, D. V., Lohr, J. B., & Goodwin, F. K. (1988). Neuroanatomical studies of major affective disorders: a review and suggestions for further research. *The British Journal of Psychiatry*, 153(4), 444-459.
98. DelBello, M. P., Strakowski, S. M., Zimmerman, M. E., Hawkins, J. M., & Sax, K. W. (1999). MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology*, 21(1), 63-68.
99. Altshuler, L. L., Conrad, A., Hauser, P., Li, X., Guze, B. H., Denikoff, K., ... & Post, R. (1991). Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 48(5), 482-483.
100. Swayze II, V. W., Andreasen, N. C., Alliger, R. J., Yuh, W. T., & Ehrhardt, J. C. (1992). Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*, 31(3), 221-240.
101. Altshuler, L. L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., & Mintz, J. (1998). Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Archives of general psychiatry*, 55(7), 663-664.
102. Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Sax, K. W., Zimmerman, M. E., Shear, P. K., Hawkins, J. M., & Larson, E. R. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 56(3), 254-260.
103. Kissane, D. W., Bloch, S., Burns, W. I., McKenzie, D., & Posterino, M. (1994). Psychological morbidity in the families of patients with cancer. *Psycho-Oncology*, 3(1), 47-56.

104. Johnson, S. L. (2005). Mania and dysregulation in goal pursuit: A review. *Clinical psychology review*, 25(2), 241-262.
105. Lau, L. J., Jamison, D. T., Liu, S. C., & Rivkin, S. (1993). Education and economic growth: Some cross-sectional evidence from Brazil. *Journal of development economics*, 41(1), 45-70.
106. Nowakowska, C., Strong, C. M., Santosa, C. M., Wang, P. W., & Ketter, T. A. (2005). Temperamental commonalities and differences in euthymic mood disorder patients, creative controls, and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 85(1-2), 207-215.
107. Richards, R., Kinney, D. K., Lunde, I., Benet, M., & Merzel, A. P. (1988). Creativity in manic-depressives, cyclothymes, their normal relatives, and control subjects. *Journal of abnormal psychology*, 97(3), 281.
108. Alloy, L. B., Reilly-Harrington, N., Fresco, D. M., Whitehouse, W. G., & Zechmeister, J. S. (1999). Cognitive styles and life events in subsyndromal unipolar and bipolar disorders: Stability and prospective prediction of depressive and hypomanic mood swings. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 13(1), 21.
109. Reilly-Harrington, N. A., Alloy, L. B., Fresco, D. M., & Whitehouse, W. G. (1999). Cognitive styles and life events interact to predict bipolar and unipolar symptomatology. *Journal of abnormal psychology*, 108(4), 567.
110. Chudal, R., Sourander, A., Polo-Kantola, P., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Lehti, V., Sucksdorff, D., ... & Brown, A. S. (2014). Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *Journal of affective disorders*, 155, 75-80.
111. Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., ... & Adler, C. M. (2002). Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1841-1847.
112. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593-602.

113. Weiss, R. B., Stange, J. P., Boland, E. M., Black, S. K., LaBelle, D. R., Abramson, L. Y., & Alloy, L. B. (2015). Kindling of life stress in bipolar disorder: comparison of sensitization and autonomy models. *Journal of abnormal psychology*, 124(1), 4.
114. Juruena, M. F., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2020). Neuroendocrine stress system in bipolar disorder. *Bipolar Disorder: From Neuroscience to Treatment*, 149-171.
115. Goodwin FK. Jamison KR. Manik-depresif hastalık. New York: Oxford University Press; 1990. s. 101-136.
116. McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual review of neuroscience*, 22(1), 105-122.
117. Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*, 57(10), 925-935.
118. MAÇKALI, Z., & Tosun, A. (2011). Bipolar bozuklukta bilişsel davranışçı terapi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(4), 571-594.
119. Trede, K., Salvatore, P., Baethge, C., Gerhard, A., Maggini, C., & Baldessarini, R. J. (2005). Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883–1926. *Harvard review of psychiatry*, 13(3), 155-178.
120. Ertan, T., Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyumu (Eds M Uğur, İ Balcıoğlu, N Kocabaşoğlu), 2008: p. 25-30. .
121. Turvey, C. L., Coryell, W. H., Solomon, D. A., Leon, A. C., Endicott, J., Kelle, M. B., & Akiskal, H. (1999). Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99(2), 110-119.
122. Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Montebovi, F., Campi, S., Dome, P., ... & Rihmer, Z. (2012). Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *Journal of affective disorders*, 143(1-3), 16-26.
123. Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., ... & Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 378(9799), 1306-1315.

124. Denicoff, K. D., Smith-Jackson, E. E., Disney, E. R., Ali, S. O., & Post, R. M. (1997). Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 58(11), 3431.
125. Bowden, C. L., Brugger, A. M., Swann, A. C., Calabrese, J. R., Janicak, P. G., Petty, F., ... & Frazer, A. (1994). Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *Jama*, 271(12), 918-924.
126. Goldberg, J. F. (2004). The changing landscape of psychopharmacology. *Psychological treatment of bipolar disorder*, 109-138.
127. Bowden, C. L., Calabrese, J. R., McElroy, S. L., Gyulai, L., Wassef, A., Petty, F., ... & Divalproex Maintenance Study Group. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 57(5), 481-489.
128. Frazier, J. A., Biederman, J., Tohen, M., Feldman, P. D., Jacobs, T. G., Toma, V., ... & Nowlin, Z. M. (2001). A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 11(3), 239-250.
129. Gonzalez-Pinto, A., Tohen, M., Lalaguna, B., Pérez-Heredia, J. L., Fernandez-Corres, B., Gutierrez, M., & Micó, J. A. (2002). Treatment of bipolar I rapid cycling patients during dysphoric mania with olanzapine. *Journal of clinical psychopharmacology*, 22(5), 450-454.
130. Tohen, M., Ketter, T. A., Zarate, C. A., Suppes, T., Frye, M., Altshuler, L., ... & Baker, R. W. (2003). Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *American Journal of Psychiatry*, 160(7), 1263-1271.
131. Tohen, M., Chengappa, K. R., Suppes, T., Zarate, C. A., Calabrese, J. R., Bowden, C. L., ... & Breier, A. (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of general psychiatry*, 59(1), 62-69.

132. Hirschfeld, R. M., Keck Jr, P. E., Kramer, M., Karcher, K., Canuso, C., Eerdekens, M., & Grossman, F. (2004). Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of psychiatry*, 161(6), 1057-1065.
133. Delbello, M. P., Schwiers, M. L., Rosenberg, H. L., & Strakowski, S. M. (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(10), 1216-1223.
134. McIntyre, R. S., & Konarski, J. Z. (2005). Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 66(Suppl 3), 28-36.
135. Thase, M. E., & Sachs, G. S. (2000). Bipolar depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biological psychiatry*, 48(6), 558-572.
136. Sachs, G. S., Lafer, B., Stoll, A. L., Banov, M., Thibault, A. B., Tohen, M., & Rosenbaum, J. F. (1994). A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *The Journal of clinical psychiatry*.
137. Young, L. T., Joffe, R. T., Robb, J. C., MacQueen, G. M., Marriott, M., & Patelis-Siotis, I. (2000). Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 124-126.
138. Altshuler, L., Suppes, T., Black, D., Nolen, W. A., Keck Jr, P. E., Fryer, M. A., ... & Post, R. (2003). Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 160(7), 1252-1262.
139. Lindström, L., Lindström, E., Nilsson, M., & Höistad, M. (2017). Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder—a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 213, 138-150.

140. Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., Yatham, L. N., Asghar, S. A., Hompland, M., ... & Lamictal 606 Study Group. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 60(4), 392-400.
141. Calabrese, J. R., Suppes, T., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Swann, A. C., McElroy, S. L., ... & Lamictal 614 Study Group. (2000). A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(11), 4762.
142. Öztürk, M. O., & Uluşahin, A. (2014). Ruh sağlığı ve boozily. Nobel Tıp Kitabevleri.
143. Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S. S. and Akkaya, C. (2009). Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler/Depression, Neuroplasticity and Neurotrophic Factors. *Psikiyatriye Guncel Yaklasimler*, 1(1), 22.
144. Demet, M. M. (2005). Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik psikofarmakoloji bülteni*, 15(1), 45-52.
145. Post, R. M. and Kauer-Sant'Anna, M. (2010). An introduction to the neurobiology of bipolar illness onset, recurrence and progression. *Bipolar disorder: clinical and neurobiological foundations*, 96-109.
146. Pfaffenseller, B., Fries, G. R., Wollenhaupt-Aguiar, B., Colpo, G. D., Stertz, L., Panizzutti, B., et al. (2013). Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 13(7), 827-842.
147. Duman, R. S., Heninger, G. R., & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of general psychiatry*, 54(7), 597-606.
148. Groves, J. O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression?. *Molecular psychiatry*, 12(12), 1079-1088.
149. Carter, A. R., Chen, C., Schwartz, P. M., & Segal, R. A. (2002). Brain-derived neurological factor modulates cerebellar plasticity and synaptic superstructure. *Journal of Neuroscience*, 22(4), 1316-1327.

150. Carter, A. R., Chen, C., Schwartz, P. M., & Segal, R. A. (2002). Brain-derived neurotrophic factor modulates cerebellar plasticity and synaptic ultrastructure. *Journal of Neuroscience*, 22(4), 1316-1327.
151. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Oklahoma, B. S., Bertolino, A., ... & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257-269.
152. Cassiman, D., Denef, C., Desmet, V. J., & Roskams, T. (2001). Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology*, 33(1), 148-158.
153. Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Gallagher, D., & Lancot, K. L. (2018). The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 105, 123-131.
154. Radka, S. F., Hoist, P. A., Fritsche, M., & Altar, C. A. (1996). Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain research*, 709(1), 122-130.
155. Fujimura, H., Altar, C. A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J. I., ... & Tandon, N. N. (2002). Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thrombosis and haemostasis*, 87(04), 728-734.
156. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*, 26(1), 115-123.
157. Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, 59(12), 1116-1127.
158. Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S. S., & Akkaya, C. (2009). Depression, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1(1), 36-44.

159. Karege, F. (2002). Perret g, Bondolfi g, Schwald m, Bertschy g, Aubrey Jm. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients, 143-8.
160. Allen, S. J., & Dawbarn, D. (2006). Clinical relevance of the neurologist and their receptors. *Clinical science*, 110(2), 175-191.
161. Mu, J. S., Li, W. P., Yao, Z. B., & Zhou, X. F. (1999). Deprivation of endogenous brain-derived neurological factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain research*, 835(2), 259-265.
162. Molendijk, M. L., Haffmans, J. P., Bus, B. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W., Prickaerts, J., ... & Elzinga, B. M. (2012). Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight. *PloS one*, 7(11), e48046.
163. De la Rosa, A., Solana, E., Corpas, R., Bartrés-Faz, D., Pallàs, M., Vilna, J., ... & Gomez-Cabrera, M. C. (2019). Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Scientific reports*, 9(1), 1-11.
164. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res* 2007;41(12):979-90.
165. Bennett M, Lagopoulos J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. *Progress Neurobiol* 2014;112:80-99.
166. Teixeira, A. L., Barbosa, I. G., Diniz, B. S., & Kummer, A. (2010). Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomarkers in medicine*, 4(6), 871-887.
167. Scola G, Andreazza AC. The role of neurotrophins in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;56:122-8.
168. Göka E, Göka S, Aydemir Ç, Aksaray S, Yalçın ES, Kısa C. Bipolar bozukluk manik epizotta BDNF düzeyleri ve tedavi ile değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2009;19:8-13.

169. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Borax SH, et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proceed Nat Acad Sci* 1999;96(26):15239-44.
170. Rabie MA, Mohsen M, Ibrahim M, Mahmoud RE-S. Serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;162:67-72.
171. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurotherapeutic* 2008;8(7):1101-13.
172. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2011;45(8):995-1004.
173. Lin P-Y. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Letters* 2009;466(3):139-43.
174. van den Aamele S, Coppens V, Schuermans J, De Boer P, Timmers M, Franssen E, et al. Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 2017;84:143-50.
175. Barbosa IG, Rocha NP, Miranda ASd, Huguet RB, Bauer ME, Reins HJ, et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Brazilian J Psychiatry* 2013;35(1):67- 9.
176. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neurosci Letters* 2010;475(2):95-8.
177. Munkholm K, Vinberg M, Kessing L. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2016;21(2):216.

178. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam TRW, 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(4):447-58.
179. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMG, Machado-Vieira R, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Medicine* 2015;13(1):289.
180. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry investigation* 2010;7(4):243.
181. Chiao Y-J, Huang T-L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2019;274:395-9.
182. Sedaghat, F., & Notopoulos, A. (2008). S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*, 12(4), 198.
183. Arora, P., Sagar, R., Mehta, M., Pallavi, P., Sharma, S., & Mukhopadhyay, A. K. (2019). Serum S100B levels in patients with depression. *Indian journal of psychiatry*, 61(1), 70.
184. Schäfer, B. W., & Heizmann, C. W. (1996). The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends in biochemical sciences*, 21(4), 134-140.
185. Sen, J., & Belli, A. (2007). S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain?. *Journal of neuroscience research*, 85(7), 1373-1380.
186. Whitaker-Azmitia, P. M., Wingate, M., Borella, A., Gerlai, R., Prodder, J., & Azmitia, E. C. (1997). Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 β show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain research*, 776(1-2), 51-60.
187. Donato, R. (2001). S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 33(7), 637-668.

188. Ciccarelli, R., Di Iorio, P., Bruno, V., Battaglia, G., D'alimonte, I., D'onofrio, M., ... & Caciagli, F. (1999). Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of nerve growth factor and S-100 β protein from cultured astrocytes. *Glia*, 27(3), 275-281.
189. Donato, R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy research and technique*, 60(6), 540-551.
190. Reiber, H. (2001). Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clinica chimica acta*, 310(2), 173-186.
191. Rothermundt, M., Arolt, V., Wiesmann, M., Missler, U., Peters, M., Rudolf, S., & Kirchner, H. (2001). S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of affective disorders*, 66(1), 89-93.
192. Tateishi, N., Shimoda, T., Yada, N., Shinagawa, R., & Kagamiishi, Y. (2006). S100B: astrocyte specific protein. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi= Japanese Journal of Psychopharmacology*, 26(1), 11-16.
193. Andreazza, A. C., Cassini, C., Rosa, A. R., Leite, M. C., de Almeida, L. M., Cunha, A. B., ... & Gonçalves, C. A. (2007). Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*, 41(6), 523-529.
194. Rothermundt, M., Ohrmann, P., Abel, S., Siegmund, A., Pedersen, A., Ponath, G., ... & Pfleiderer, B. (2007). Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(2), 361-364.
195. Ambrée, O., Bergink, V., Grosse, L., Alferink, J., Drexhage, H. A., Rothermundt, M., ... & Birkenhäger, T. K. (2016). S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(3), pyv103.
196. Rothermundt, M., Ponath, G., Glaser, T., Hetzel, G., & Arolt, V. (2004). S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 29(5), 1004-1011.

197. Rothermundt, M., Missler, U., Arolt, V., Peters, M., Leadbeater, J., Wiesmann, M., ... & Kirchner, H. (2001). Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Molecular psychiatry*, 6(4), 445-449.
198. Dogan, K. H., Unaldi, M., & Demirci, S. (2016). Evaluation of postmortem cerebrospinal fluid S100B protein and serotonin levels: comparison of suicidal versus nonsuicidal deaths in Konya, Turkey. *Journal of forensic sciences*, 61(5), 1285-1291.
199. Tsai, M. C., & Huang, T. L. (2015). Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *Journal of affective disorders*, 173, 22-26.
200. Sajja, R. K., Rahman, S., & Cucullo, L. (2016). Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(3), 539-554.
201. Hajduková, L., Sobek, O., Prchalová, D., Bílková, Z., Kodak, M., Lukášková, J., & Matuchová, I. (2015). Biomarkers of brain damage: S100B and NSE concentrations in cerebrospinal fluid—a normative study. *BioMed research international*, 2015.
202. Dávila, D., Fernández, S., & Torres-Alemán, I. (2016). Astrocyte resilience to oxidative stress induced by insulin-like growth factor I (IGF-I) involves preserved AKT (protein kinase B) activity. *Journal of Biological Chemistry*, 291(5), 2510-2523.
203. Cheslow, L., & Alvarez, J. I. (2016). Glial-endothelial crosstalk regulates blood–brain barrier function. *Current Opinion in Pharmacology*, 26, 39-46.
204. Varatharaj, A., & Galea, I. (2017). The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain, behavior, and immunity*, 60, 1-12.
205. Zimmer, D. B., Cornwall, E. H., Landar, A., & Song, W. (1995). The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain research bulletin*, 37(4), 417-429.
206. Pham, N., Fazio, V., Cucullo, L., Teng, Q., Biberthaler, P., Bazarian, J. J., & Janigro, D. (2010). Extracranial sources of S100B do not affect serum levels. *PloS one*, 5(9), e12691.

207. Schroeter, M. L., Abdul-Khaliq, H., Sacher, J., Steiner, J., Blasig, I. E., & Mueller, K. (2010). Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovascular psychiatry and neurology*, 2010.
208. L Schroeter, M., Sacher, J., Steiner, J., Schoenkecht, P., & Mueller, K. (2013). Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Current Drug Targets*, 14(11), 1237-1248.
209. Moutsatsou, P., Tsoporis, J. N., Salpeas, V., Bei, E., Alevizos, B., Anagnostara, C., ... & Parker, T. G. (2014). Peripheral blood lymphocytes from patients with bipolar disorder demonstrate apoptosis and differential regulation of advanced glycation end products and S100B. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 52(7), 999-1007.
210. Jakobsson, J., Bjerke, M., Ekman, C. J., Sellgren, C., Johansson, A. G., Letterer, H., ... & Landén, M. (2014). Elevated concentrations of neurofilament light chain in the cerebrospinal fluid of bipolar disorder patients. *Neuropsychopharmacology*, 39(10), 2349-2356.
211. Tsai, M. C., & Huang, T. L. (2017). Decreased S100B serum levels after treatment in bipolar patients in a manic phase. *Comprehensive psychiatry*, 74, 27-34.
212. Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F., & Erten, E. (2001). Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 107-114.
213. Rating a. Scale for depression. Matrix. 1960;56–63.
214. Akdemir, A., ÖRSEL, D. S., DAĞ, İ., TÜRKÇAPAR, M. H., İŞCAN, N., & ÖZBAY, H. (1996). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-259.
215. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM IV-TR. 2002.
216. Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
217. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.

218. Karakaş, S., Erdoğan, E., Sak, L., Soysal, A. Ş., Ulusoy, T., Ulusoy, KY. Y., & Alkan, S. (1999). Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*, 2(2), 75-88.
219. MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological bulletin*, 109(2), 163.
220. Mesulam, M. M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford University Press.
221. Elbir, M., Alp Topbaş, O., Bayad, S., Kocabaş, T., Topak, Z., Çetin, Ş., ... & Aydemir, Ö. (2019). Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders-clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language.
222. Akkaya, C., et al., Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2012. 22(1): p. 31-42.
223. Gültekin, B.K., S. Kesebir, and L. Tamam, Türkiye'de Bipolar Bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2014. 6(2): p. 199-209.
224. McIntyre, R. S. (2009). Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individuals affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(3), 5-11.
225. Yüncü, Z., Kesebir, S., Akdeniz, F., & Vahip, S. (2008). Anticipation in Bipolar Disorder: A Comparison Between Two Generations. *Turkish Journal of Psychiatry*, 19(4).
226. Morgan, V. A., Mitchell, P. B., & Jablensky, A. V. (2005). The epistemology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar disorders*, 7(4), 326-337.
227. Thomson D, Berk M, Dodd S, Rapado-Castro M, Quirk SE, Ellegaard PK, et al. Tobacco use in bipolar disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2015;13(1):1.

228. Özen, M. E., Örum, M. H., YILMAZ, M. B., & Kalenderoğlu, A. (2019). Inflammatory biyobelirteçler açısından bipolar bozukluk tip 1 tanılı hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 1352-1360.
229. Levine, J., Chengappa, K. R., Brar, J. S., Gershon, S., & Kupfer, D. J. (2001). Illness characteristics and their association with prescription patterns for bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, 3(1), 41-49.
230. Sanchez-Moreno, J., Bonnin, C. D. M., González-Pinto, A., Amman, B. L., Solé, B., Balanzá-Martinez, V., ... & Varo, C. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 145-154.
231. Miller JN, Black DW. Bipolar disorder and suicide: A review. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22(2):6.
232. Çınar, R. K., Sönmez, M. B., & Görgülü, Y. (2016). Peripheral blood RNA expressions of stress biomarkers in manic episode and subsequent remission. *Psychoneuroendocrinology*, 70, 10-16.
233. Machado-Vieira, R., Dietrich, M. O., Leke, R., Cereser, V. H., Anatomy, V., Kapczinski, F., ... & Gentil, V. (2007). Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biological psychiatry*, 61(2), 142-144.
234. Palomino, A., González-Pinto, A., Aldama, A., González-Gómez, AC., Mosquera, F., González-García, G., & Matute, C. (2007). Decreased levels of plasma glutamate in patients with first-episode schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*, 95(1-3), 174-178.
235. Yoshimura, R., Nakano, Y., Hori, H., Ikenouchi, A., Ueda, N., & Nakamura, J. (2006). Effect of risperidone on plasma catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 21(7), 433-438.

236. Cunha, A. B., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Goi, J. D., Rosa, A. R., Gonçalves, C. A., ... & Kapczinski, F. (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience letters*, 398(3), 215-219.
237. de Oliveira, G. S., Ceresér, K. M., Fernandes, B. S., Kauer-Sant'Anna, M., Fries, G. R., Stertz, L., ... & Kapczinski, F. (2009). Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 43(14), 1171-1174.
238. Tramontina, J. F., Andreazza, A. C., Kauer-Sant'Anna, M., Stertz, AL., Goi, J., Chiarani, F., & Kapczinski, F. (2009). Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neuroscience letters*, 452(2), 111-113.
239. Tunçel, Ö. K., Sarisoy, G., Cetin, E., Tuncel, E. K., Bilgici, B., & Karafuto, A. (2020). Neurotrophic factors in bipolar disorders patients with manic episode. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(4), 985-993.
240. Rosa, A. R., Singh, N., Whitaker, E., De Brito, M., Lewis, A. M., Vita, E., ... & Goodwin, G. M. (2014). Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; a possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Psychological medicine*, 44(11), 2409-2418.
241. Munkholm, K., Pedersen, B. K., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2014). Elevated levels of plasma brain derived neurological factor in rapid cycling bipolar disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, 47, 199-211.
242. Machado-Vieira, R., Kapczinski, F., Souza, D. O., Portela, L. W. C., & Gentil, V. (2005, June). Neurochemical evaluation of neurotrophic factors and markers of neuronal damage during manic episode in drug naive and lithium treated subjects: the possible role of severity of symptoms. In *BIPOLAR DISORDERS* (Vol. 7, pp. 73-73). 9600 GARSINGTON RD, OXFORD OX4 2DQ, OXON, ENGLAND: BLACKWELL PUBLISHING.
243. CHUANG, D. M. (2005). The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1053(1), 195-204.

244. Ulutürk, M. K. (2020). Unipolar mani ve bipolar bozukluk hastalarının BDNF ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması.
245. Cotter, D., Mackay, D., Landau, S., Kerwin, R., & Everall, I. (2001). Reduced global cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*, 58(6), 545-553.
246. Tseng, M., Alda, M., Xu, L., Sun, X., Wang, J. F., Grof, P., ... & Young, L. CT. (2008). BDNF protein levels are decreased in transformed lymphoblasts from lithium-responsive patients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33(5), 449-453.
247. Kim HW, Rapoport SI, Rao JS. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiology of Disease* 2010; 37 (3): 596-603. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.010.
248. Gürz Yalçın, Ş. N. (2010). İki uçlu bozukluk tanılı hastalar, birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerde serum bdnf düzeylerinin ve nörobilişsel işlevlerin karşılaştırılması (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).
249. Andreazza, A. C., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Bond, D. J., Capuchins, F., Young, L. T., & Yatham, L. N. (2008). Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 111(2-3), 135-144.
250. Çiçek, İ. E. (2010). İnterferon tedavisi sonucu gelişen depresyon Nile oksidatif stres ve nörotrofik faktörlerin ilişkisi.
251. van de Kerkhof, N. W., Fekkes, D., van der Heijden, F. M., & Verhoeven, W. M. (2014). BDNF and S100B in psychotic disorders: evidence for an association with treatment responsiveness. *Acta Neuropsychiatrica*, 26(4), 223-229.
252. Karabulut, S., Taşdemir, İ., Akcan, U., Küçükali, C. İ., Tüzün, E., & Chalky, S. (2019). Erken evre ve kronik bipolar bozukluk hastalarında inflamasyon ve nörodejenerasyon bulguları. *Türk Psikiyatri Derg*, 30, 75-81.
253. Ottesen, N. M., Meluken, I., Frikke-Schmidt, R., Plomgaard, P., Sheik, T., Kessing, L. V., ... & Vinberg, M. (2020). S100B and brain derived neurotrophic factor in monozygotic twins with, at risk of and without affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 274, 726-732.

254. Zanette, S. A., Dussan-Sania, J. A., Souza, A., Deitos, A., Torres, I. AL. S., & Caumo, W. (2014). Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. *Molecular pain*, 10, 1744-8069.
255. Nishi, M., Kawata, M., & Azmitia, E. C. (2000). Trophic interactions between brain-derived neurological factor and S100 β on cultured serotonergic neurons. *Brain research*, 868(1), 113-118.
256. Bonnín, C. M., Jiménez, E., Solé, B., Torrent, C., Radua, J., Reinares, M., ... & Vieta, E. (2019). Lifetime psychotic symptoms, subthreshold depression and cognitive impairment as barriers to functional recovery in patients with bipolar disorder. *Journal of clinical medicine*, 8(7), 1046.
257. Kronhaus, D. M., Lawrence, N. S., Williams, A. M., Frangou, S., Brammer, M. J., Williams, S. C., ... & Phillips, M. L. (2006). Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar disorders*, 8(1), 28-39.
258. Steen, N. E., Aas, M., Simonsen, C., Dieset, I., Tesli, M., Nerhus, M., ... & Andersen, O. A. (2016). Serum concentrations of mood stabilizers are associated with memory, but not other cognitive domains in psychosis spectrum disorders; explorative analyses in a naturalistic setting. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 1-8.
259. Nicol Ferrier, I., Chowdhury, R., Thompson, J. M., Watson, S., & Young, A. H. (2004). Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar disorders*, 6(4), 319-322.
260. Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., Gonul, A. S., Eryavuz, A., Ogut, AM., & Alkan, M. (2007). The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar disorders*, 9(5), 468-477.
261. Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropathology functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 17-26.

262. Chukaew, P., Bunmak, N., Auampradit, N., Siripaiboonkij, A., Seesawing, W., & Ratta-apha, W. (2022). Correlation of BDNF, VEGF, TNF- α , and S100B with cognitive impairments in chronic, medicated schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology Reports*, 42(3), 281-287.
263. Bekinschtein, P., Cammarota, M., Izquierdo, I., & Medina, J. H. (2008). Reviews: BDNF and memory formation and storage. *The Neuroscientist*, 14(2), 147-156.
264. Mora, E., Portella, M. J., Martinez-Alonso, M., Teres, M., Forcadell, I., Vieta, E., & Mur, M. (2017). The impact of obesity on cognitive functioning in euthymic bipolar patients: a cross-sectional and longitudinal study. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(8), 12981.

