



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLANLAR VE BİRİNCİ DERECE
YAKINLARINDA AKSONAL DEJENERASYONLA İLGİLİ
BELİRTEÇLER, BİLİŞSEL İŞLEVLER VE AK MADDE
İLİŞKİSİ

BURCU KÖK KENDİRLİOĞLU

DANIŞMAN
DOÇ. DR. NURCAN ORHAN

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2024

İTHAF

Sevgili eşim Bekir Can'a ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca destek ve deneyimlerini esirgemeyen, insani değerleri ve mütevazılığı ile örnek olan değerli danışmanım Doç. Dr. Nurcan ORHAN'a,

Tez sürecimin ilk döneminde desteğini esirgemeyip danışmanım olan değerli hocam Prof. Dr. Erdem TÜZÜN'e,

Tez çalışmam sürecinde çok değerli emekleri olan sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Hidayet Ece ARAT ÇELİK'e, Dr. Esmâ ÇÖREKLİ KAYMAKÇI'ya ve Tuğba HACIOSMANOĞLU'na,

Tezimle ilgili olarak fedakârca yardımlarını esirgemeyen; tüm Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri kliniği şefine, hekimlerine, hemşire, sağlık memuru ve yardımcı personeline, poliklinik tıbbi sekreterine,

Hekimlik süresince kendilerinden mesleğim ve yaşam adına çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim hastalarım,

Büyük bir özveri göstererek hayatlarını, benim bugünlerime gelebilmem için adayan; bana her zaman doğru, dürüst, çalışkan, ahlaklı ve sorumluluk sahibi olmayı öğütleyen canım anneme ve canım babama,

Fedakârlığı, hoşgörüsü ve sevgisi ile her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik ablama ve varlığı ile her zaman beni mutlu eden yeğenim Arhan'a,

Bir ömür boyu arzusuyla çıktığımız yolda sevgisini her an yanımda hissettiğim, beraber olduğumuz tüm zamanlarda olduğu gibi doktora sürecimde de yanımda olup desteğini sunan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler...

Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 38342

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bipolar Bozukluk	4
2.1.1. Bipolar Bozukluk İçin DSM-5 Atak Ölçütleri	4
2.1.2. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi.....	5
2.1.2.1. Kalıtım.....	5
2.1.2.2. Nörotransmitter Değişiklikleri	6
2.1.2.3. Nöroendokrin Düzenleme	8
2.1.2.4. İkincil Haberciler Hipotezi	8
2.1.2.5. İyon Sistemleri.....	8
2.1.2.6. Nöroinflamasyon	9
2.1.2.7. Nörodejenerasyon	12
2.2. Aksonal Dejenerasyonla İlgili Belirteçler	14
2.2.1. Nörofilament Hafif Zinciri (NfL).....	14
2.2.2. Çözünür Ürokinaz-tip Plazminojen Reseptörü (suPAR).....	15
2.2.3. Kitinaz-3 Benzeri Protein 1 (YKL-40).....	17
2.2.4. Büyüme İle İlişkili Protein 43 (Growth Associated Protein 43 - GAP-43).....	18
2.2.5. Gelişimsel Olarak Düzenlenmiş Beyin Proteini (Drebrin veya DBN1).....	20
2.3. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevler	22
2.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Bireylerin Birinci Derece Akrabalarında Nörobilişsel İşlevler.....	23

2.5. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevlerin ve Nörodejenerasyon Belirteçlerinin Birlikte Değerlendirilmesi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Klinik Değerlendirme	29
3.2. Çalışmada Uygulanan Ölçekler ve Nörobilişsel Testler	29
3.2.1. SCID-5 (DSM 5 Yapılandırılmış Tanısal Görüşme)	29
3.2.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	30
3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAM-D-17)	30
3.2.4. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)	30
3.2.5. Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test- WMS-R)	30
3.2.6. İz Sürme Testi (Trail Making Test)	31
3.2.7. Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol Test)	31
3.2.8. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)	31
3.2.9. Stroop Testi (Stroop Test)	31
3.2.10. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)	32
3.2.11. Sözel Akıcılık Testi (Kontrollü Kelime Çağrışım Testi-Controlled Oral Word Association Test-COWAT)	32
3.2.12. Kategori Akıcılık Testi (Word List Generation)	32
3.3. Biyokimyasal Analizler	33
3.3.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	33
3.3.2. Serumda GAP43, YKL-40, NfL, suPAR ve Drebrin Düzeylerinin Belirlenmesi	33
3.3.2.1. Reaktif Hazırlama (Elabsience Marka Kitler İçin)	34
3.3.2.2. Deneyin Yapılışı (Elabsience Marka Kitler İçin)	34
3.3.2.3. Reaktif Hazırlama (BT Marka Kitler İçin)	35
3.3.2.4. Deneyin Yapılışı (BT Marka Kitler İçin)	35
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	38
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	38
4.2. Serum NfL, GAP 43, YKL-40, Drebrin ve suPAR Seviyelerinin Değerlendirilmesi	40
4.3. Serum Belirteçlerinin Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi	42
4.4. Nörobilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi	45

4.5. Nörobilişsel Testlerin Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi	47
4.6. Serum Belirteçlerinin Nörobilişsel Testlerle İlişkisi	49
5. TARTIŞMA	51
KAYNAKLAR	64
FORMLAR	85
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	96



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Kullanılan Nörobilişsel Testler	33
Tablo 4-1: Tüm Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	38
Tablo 4-2: BPB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri	39
Tablo 4-3: Katılımcıların Serum Belirteçlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 4-4: suPAR Düzeyine Öngörücülerin Etkisi.....	44
Tablo 4-5: Katılımcıların Nörobilişsel Testlerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4-6: Tüm Katılımcılarda Nörobilişsel Testler ile Sosyodemografik Verilerin İlişkisi	47
Tablo 4-7: BPB Grubunda Nörobilişsel Testler ile Hastalık Özelliklerinin ve Tedavinin İlişkisi.....	48
Tablo 4-8: suPAR Düzeyinin Nörobilişsel Testlerle İlişkisi.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Nöroinflamatuvar ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Nöropatolojinin Şematik Gösterimi	26
Şekil 4-1: Tüm Katılımcıların Serum Belirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması	42
Şekil 4-2: Kovaryanslar Sabit Tutulduğunda Oluşan Tahmin Supar Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	44



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

A β :	Amiloid Beta
ACC:	Anterior Singular Korteks
AH:	Alzheimer Hastalığı
ALS:	Amyotrofil Lateral Skleroz
AMP:	Adenozin Monofosfat
BDNF:	Beyin Kökenli Nötrofik Faktör
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısındaki
BPB:	Bipolar Bozukluk
BVFTD:	Davranışsal Varyant Frontotemporal Demans
CRP:	C-Reaktif Protein
DBN1:	Gelişimsel Olarak Düzenlenmiş Beyin Proteini (Drebrin)
DHA:	Dokosaheksaenoik Asit
DSM-5:	Diagnostic and Statistical Manuel-5
DTI:	Difüzyon Tensor Görüntüleme
ECM:	Hücre Dışı Matrisin
F-Aktin:	Aktin Filamentlerinin
FEP:	İlk Atak Psikoz
GAP-43:	Büyüme İle İlişkili Protein 43
HDDÖ:	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HIV:	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsünün
HPA:	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks
ICAM:	İntrasellüler Adezyon Molekülü
IDO:	İndolamin-3-Monooksijenaz Enzimi
IFN- γ :	Interferon Gamma
IL-Ra:	Reseptör Aganisti
KAT II:	Kinürenin Aminotransferaz II Enzimi
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
KBZ:	Karbamazepin
KMO:	Kinürenin-3-Monooksijenaz Enzimi
Li:	Lityum

MCI:	Hafif Bilişsel Bozukluk
MDB:	Majör Depresif Bozukluk
MHPG:	3-Metoksi-4-Hidroksifenilglükol'ün
MS:	Multiple Skleroz
MSS:	Merkezi Sinir Sistemindeki
Nf:	Nörofilament
NfH:	Ağır Nörofilament
NfL:	Hafif Nörofilament
NfM:	Orta Nörofilament
NE:	Noradrenalin-norepinefrin
NO:	Nitrit Oksit
NCI:	Bilişsel Bozukluk Olmayan
PFC:	Dorsolateral Prefrontal Korteks
PAI-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PAI-2:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-2
SCID-5:	DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyonu
SNP4:	Single Nucleotide Polymorphism
S100B:	Kalsiyum Bağlayıcı Protein B
suPAR:	Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor
sTNFR1:	Çözünebilir TNF- α Tip 1 Reseptöründe
T-Tau:	Total Tau
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormona
TSH:	Tiroid Stimüle Edici Hormon
uPA:	Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü
uPAR:	uPA Reseptörü
VA:	Valproik Asit
VCAM:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
YKL-40:	Kitinaz-3 Benzeri Protein 1
YMDÖ:	Young Mani Derecelendirme Ölçeği
5HT:	Serotonin

ÖZET

Kök Kendirlioğlu, B. (2024). Bipolar Bozukluğu Olanlar ve Birinci Derece Yakınlarında Aksonal Dejenerasyonla İlgili Belirteçler, Bilişsel İşlevler ve Ak Madde İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bipolar Bozukluk (BPB) bilişsel işlev kaybının bulunduğu, yeti yitimine neden olan önemli bir hastalıktır. Bilişsel işlev kaybının etyopatogenezinde aksonal dejenerasyonun olduğu düşünülmektedir. Çalışmanın amacı BPB’de olası aksonal dejenerasyonu gösteren serum belirteçleri ile bilişsel işlevlerin sağlıklı kontrol (SK) ve hasta yakınları ile karşılaştırılmasıdır.

Çalışma kesitsel ve karşılaştırmalı olarak dizayn edilmiş olup 18-50 yaş arası katılımcılardan oluşturulmuştur. 50 BPB-I tanılı hasta, 42 BPB tanılı bireyin akrabası ve 53 SK çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların serum kitinaz-3 benzeri protein 1 (YKL-40), çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR), büyüme ile ilişkili protein-43 (GAP-43), nörofilament hafif zinciri (NfL) ve drebrin ölçümleri yapılmış ve nörobilişsel testler uygulanmıştır.

Hem YKL-40 hem de suPAR seviyeleri BPB’de hasta yakını ($p=0,036$, $p<0,001$) ve SK’lara ($p=0,020$, $p<0,001$) göre yüksek saptanmıştır. NfL ise hasta yakınlarında SK’lara göre düşük saptanmıştır ($p=0,001$). Diğer belirteçler için üç grup arasında herhangi bir anlamlı fark tespit edilmemiştir. BPB’de bilişsel işlevler iki gruba kıyasla bozulmuştur. Bilişsel işlevler yaş ile negatif, eğitim yılı ile ise pozitif ilişki içerisindedir. BPB’de antipsikotik kullanımı ve hastalık süresi ile bilişsel işlevler arasında negatif ilişki saptanmıştır. YKL-40’ın bilişsel testler ile ilişkisi saptanmazken suPAR’ın BPB’de yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır.

BPB’de YKL-40 ve suPAR serum düzeylerini, hastalığın yarattığı aksonal dejenerasyonu yansıtan önemli belirteçler olarak önermekteyiz. Özellikle suPAR’ın tedavi ve bilişsel işlevler ile ilişkisi nedeniyle hastaların takip sürecinde bu belirteç olarak kullanılabilir. Risk gruplarda NfL’nin aksonal dejenerasyon açısından izlemi faydalı olabilir. Gelecekte prospektif tasarlanmış ve görüntüleme incelemelerinin de yapılacağı çalışmalar yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk, aksonal dejenerasyon, YKL-40, suPAR, nörobilişsel işlevler

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 38342

ABSTRACT

Kok Kendirlioglu, B. (2024). The Relationship Among the Serum Markers of Axonal Degeneration, Cognitive Functions and White Matter in Subjects with Bipolar Disorder and Their First Degree Relatives. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neurosciences. PhD Thesis. İstanbul.

Bipolar Disorder (BD) poses a significant risk of disability and cognitive decline, potentially linked to axonal degeneration. This study aims to assess serum markers associated with axonal degeneration and cognitive functions in BD patients, healthy controls (HC), and relatives of BD patients.

In this cross-sectional comparative study involving participants aged 18-50, we examined fifty BD-I patients, 42 BD patient relatives, and 53 HC. Serum levels of chitinase-3-like protein 1 (YKL-40), soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), growth-associated protein-43 (GAP-43), neurofilament light chain (NfL), and drebrin were measured. Neurocognitive tests were conducted for all participants.

BD patients exhibited higher YKL-40 and suPAR levels compared to both relatives ($p=0.036$, $p<0.001$) and HC ($p=0.020$, $p<0.001$). Relatives displayed lower NfL levels than HC ($p=0.001$). Other markers showed no significant intergroup differences. Cognitive functions were impaired in BD, with negative impacts from antipsychotic use and illness duration. suPAR correlated significantly with executive functions, verbal, and visual memory in BD.

Elevated YKL-40 and suPAR levels suggest potential axonal degeneration in BD. suPAR could serve as a useful marker for treatment and cognitive function monitoring in BD patients. NfL monitoring in at-risk groups may provide insights into axonal degeneration. Future studies, incorporating neuroimaging, are recommended for a more comprehensive understanding of these findings.

Key Words: bipolar disorder, axonal degeneration, YKL-40, suPAR, neurocognitive functions

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 38342

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BPB) kişinin duygudurumunda, enerjisinde ve işlev yeteneğinde değişikliklere neden olan, süregelen psikiyatrik bir bozukluktur. Dünya üzerinde 45 milyon insanın BPB hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Yaşam boyu yaygınlığı tahmini %1-2 arasındadır (1,2). Dünya çapında yeti yitiminin önde gelen nedenlerinden biridir ve yüksek oranlarda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (3).

BPB etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik faktörlerin büyük rol oynadığı bilinmesine rağmen, etyopatogenezi açıklamada yetersiz kalmaktadır (4). Etiyolojiyi araştırmak adına yapılan çalışmalarda, özellikle immunolojik belirteçler olan sitokinlerin bipolar bozuklukta arttığı gösterilmiştir (5, 6).

BPB, beyaz madde (BM) mikroyapısı ve oligodendroglia değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Post-mortem çalışmalarda BPB hastalarının beyinde oligodendroglial hücrelerin sayısal yoğunluğunda önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (7). Beyin difüzyon tensor görüntüleme (DTI) çalışmalarının meta-analizi, tüm ana beyaz madde sınıflarının (komissural yollar, asosiyasyon yolları ve projeksiyon yolları) bipolar bozuklukta etkilendiğini göstermiştir (8).

BPB bilişsel bozukluğun ötimi dönemi dahil olmak üzere görüldüğü psikiyatrik hastalıklardan biridir. Yürütücü kontrol (verbal akıcılık, zihinsel manipülasyon, set kaydırma, yanıt inhibisyonu), sözel öğrenme ve bellek, görsel bellek ve dikkat bu bilişsel alanlardır (9). BPB’de fronto-subkortikal döngüdeki sorun nedeni ile yürütücü işlevlerde sağlıklılara göre kayıp olduğu bildirilmiştir (10). Metaanaliz çalışmasına göre kimi araştırmalarda BPB birinci derece yakınlarında sözel bellek ve yürütücü işlevlerde hasar bildirilirken kimilerinde ise herhangi bir bilişsel işlev kaybı tespit edilmemiştir (11).

Kitinaz-3 benzeri protein 1 (YKL-40) düzeylerinde yükselme inflamasyon, yeniden yapılanma ve fibrozis ile beraber olan romatoid artrit, osteoartrit, irritabl barsak sendromu, sarkoidoz, hepatik fibrozis, ateroskleroz, tip 2 diyabet, astım gibi hastalıklarla ilişkilidir (12,13,14). İnflamatuvar süreçlerde aktive olan astrosit hücrelerinin YKL-40 ürettiği gösterilmiştir (13). YKL-40 glial hiperaktivite için bir biyolojik belirteç olarak düşünülmektedir (14). Multiple skleroz (MS) hastaları ile yapılan bir çalışmada hastalığın bütün safhalarında beyin omurilik sıvısındaki (BOS) YKL-40 düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve immünsupresif tedavi ile düzeyinin düştüğü gözlenmiştir (15). Aynı zamanda akut iskemik inme ve Alzheimer hastalığı (AH) gibi nörodejeneratif hastalıklarda

düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (16, 17). Nöroinflamasyon ile BPB ötimik dönem kalıcı bilişsel bozulma arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak üzere yapılan bir çalışmada serebrospinal sıvıda farklı inflamasyon belirteçleri incelenmiş ve YKL-40'ın tek başına BPB ötimik dönemdeki yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (14).

Nf'ler, nöronlardaki aksonal hücre iskeletinin en önemli bileşenleridir. Nf, aksonal hasar veya nöronal dejenerasyonun ardından interstisyel sıvıya ve BOS'a önemli miktarda salınır (18). BOS'taki Nf ölçümünün, özellikle NfL alt ünitesinin, aksonal hasarın taşıyıcı belirteci olduğu öne sürülmüştür. BOS'taki NfL konsantrasyonu, akut aksonal hasarın derecesini yansıtır (19). Nörofilament alt birimlerinin yüksek konsantrasyonları AH (20), vasküler demans (21), amiotrofik lateral skleroz (22) ve MS (23) olmak üzere birçok nörolojik hastalıkta gösterilmiştir. Melah ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı bir çalışmada, AH'de BOS'ta ölçülen yüksek Total Tau (t-Tau) ve NfL seviyelerinin, yüksek YKL-40 seviyesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca yükselen bu moleküllerin nöronal mikroyapı üzerindeki etkisi DTI ile gösterilmiştir (24). Amiloid plaklar ve nörofibriler yumak patolojisi; sitoskeletal denge, sinaptik disfonksiyon ve aksonal dejenerasyonun bozulması ile ilişkiliyken; BOS'ta ölçülen T-Tau ve NfL proteini, hasarlı hücrelerin "sızıntısı" olarak değerlendirilmektedir (24).

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör sistemi, serin proteaz ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA), uPA reseptörü (uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden oluşan proteaz sistemidir. Hücre adezyonu, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli immün fonksiyonlarda rol alırlar (25). Artmış çözünür uPAR (suPAR) seviyeleri, immün ve inflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir ve inflamatuvar yanıtın derecesini yansıtır (26). Yapılan bir çalışmada nörodejeneratif bir hastalık olan AH'nin patogenezinde ürokinaz-tip plazminojen gen polimorfizminin etkili olduğu (27), başka bir çalışmada şizofreni hastalarında suPAR seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunduğu saptanmıştır (28). Yapılan bir araştırmada BPB hastalarında manik ve depresif dönemlerde, ötimik ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyede suPAR saptanmış olup saptanan bu azalmanın BPB hastalarında muhtemel aksonal dejenerasyona işaret edebileceği tartışılmıştır (29).

Büyüme ile ilişkili protein 43 (Growth-associated protein-43/GAP-43) akson terminallerinde aktin dinamiklerini ve presinaptik vezikül döngüsünü düzenler. Böylece aksonal büyümeyi, yenilenmeyi ve plastisiteyi kolaylaştırır (30). GAP-43 ekprese

edilmeyen hayvanlarda; motor, duyuşsal ve davranışsal yetersizlikler ortaya çıkmıştır (31). Bilgi depolamadaki önemlerini desteklemek için, heterozigot GAP-43 nakavt fareler bağlamsal bellekte seçici bir bozulma sergiler (32). Ayrıca GAP-43'ün uzun dönem güçlendirmeyi (long term potentiation-LTP) arttırdığı bildirilmiştir (33). Şizofreni ile ilgili yapılan bir çalışmada; kantitatif immünoblotlar, hastaların görşel asosiyasyon ve frontal kortekslerinde GAP-43 ekspresyonunun tercihli olarak arttığını ortaya koymuştur (34). Şizofreni, BPB ve depresyonda post-mortem beyin dokusunda anterior singulat kortekste ki olası sinaptik anormalliklerin ortaya çıkarılması için yapılan çalışmada; GAP-43'ün BPB'de azaldığı tespit edilmiştir (35).

Gelişimsel olarak düzenlenmiş beyin proteini (Drebrin veya DBN1), aktin filamentlerinin (F-aktin) sarmal adımını değiştiren aktin bağlayıcı bir proteindir (36). AH fare modelinde hipokampal DBN1 seviyelerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır, bu da DBN1'in MSS'nin dejenerasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (37). Diğer çalışmalarda; AH hastalarında hipokampal sinapslar ile frontal ve temporal kortekste DBN1 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (38, 39). Plazma DBN1 seviyelerinin bakıldığı glukoma hastalarında; DBN1 seviyelerindeki artış nerodejenerasyonla ilişkili tespit edilmiştir (40). Deneysel bir çalışmada yüksek doz lipopolisakkarit enjeksiyonu sonrası araşidonik asit kaskad enzim ekspresyonunun arttığı aynı zamanda drebrin düzeyinin de azaldığı saptanmıştır. Sinaptik belirteçler üzerindeki potansiyel anti-inflamatuar ilaç etkilerini takip etmek için drebrin kullanılabileceğı önerilmiştir (41).

Bu çalışmanın birincil amacı; aksonal dejenerasyonu gösterdiği bilinen serum NfL, suPAR, YKL-40, GAP 43 ve Drebrin belirteçlerinin düzeylerini BPB hastalar, birinci derece yakınları ve sağlıklılarda araştırmaktır. BPB hastalar ve risk grubundaki bireylerde olası aksonal dejenarasyonun ortaya çıkarılması bu hedeflere yönelik koruyucu mekanizmaların ortaya çıkarılmasına katkı sağlayabilir. İkincil amacı ise aksonal dejenerasyonu gösterdiği bilinen bu belirteçler ile nörobilişsel işlevlerin ilişkisini araştırmaktır. Bu çalışmada endofenotip özelliğı gösteren bir belirteç bulunabilirse, hastalığın erken döneminde bilişsel kayıpların tanınması ve müdahale edilebilmesinin önü açılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

Bipolar Bozukluk (BPB); öforik yükselme ve depresif çökkünlük dönemleri ile seyreden, ara dönemlerde tam düzelmenin beklendiği kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur. Manik ve depresif dönemlerin yanı sıra hastalarda; bu iki dönemin belirtilerinin beraber gözlenebildiği karma dönemler ile kısa süreli, psikotik bulguların eşlik etmediği hipomanik dönemler de tespit edilmektedir (42).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5'e (DSM- 5) göre Bipolar ve İlişkili Bozuklular; BPB-I, BPB-II, siklotimi bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk, başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar bozukluk, tanımlanmış diğer bipolar ve ilişkili bozukluk ve tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluk olarak sınıflandırılır (43).

BPB, belirgin psikososyal bozulma ve yeti yitimine neden olan, süregelen ve sık görülen bir psikiyatrik morbidite nedenidir (3). Yakın zamanlara kadar bipolar bozukluğun yaşamboyu prevalansı %1 olarak kabul edilmekte iken, son yıllarda çeşitli ülkelerde BPB I ve II'yi kapsayan yapılan çalışmalar sonucunda %4,4'e varan oranlar verilmektedir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); dünya genelinde 45 ila 60 milyon insanın bu hastalıktan etkilendiğini bildirmektedir (1). Başlangıç yaşı ortalama 25 yaş civarı olmakla birlikte; 18 yaşın altında erken başlangıçlı ve 40'lı ile 50'li yaşlardan sonra başlayan geç başlangıçlı dönemler de olabilmektedir. Kadın-erkek görülme oranının eşit olduğu ve her etnik, ekonomik ve kültürel sınıfta ortaya çıktığı bilinmektedir (44). Hastaların en az 2/3'ünün soy geçmişlerinde, en az bir akrabalarında BPB veya unipolar depresyon olduğu saptanmaktadır (4). DSÖ tarafından BPB'nin, dünyadaki morbiditenin altıncı nedeni olduğu açıklanmaktadır. BPB hastalarının yaşam süreleri 9,2 yıl azalmakta ve bu hastaların yaklaşık 1/5'inin yeti yitimi nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (45).

2.1.1. Bipolar Bozukluk İçin DSM-5 Atak Ölçütleri

Manik epizod; en az bir hafta ya da hastaneye yatacak kadar şiddetli olmak koşulu ile süreye bakılmaksızın kabarmış, coşkulu veya kızgın duygudurum ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide sürekli bir artışın olduğu bir dönemi ifade eder. Bu belirtilerin yanında hastada kendine güvende artış, çok konuşma, uykusuzluk ya da uykuya ihtiyaç hissetmeme, fikir uçuşması, dikkat dağınıklığı ve riskli davranışlarda artış belirtilerinden

de en az üçü mevcuttur. Bu durum herhangi bir madde, ilaç, alkol ya da tıbbi başka bir hastalık ile açıklanmaz. Kişide işlevsellik kaybına neden olur (43).

Hipomanik epizodda ise; manik epizod kadar şiddetli olmamakla birlikte en az dört ardışık gün süren bu belirtilerin başkalarınca da gözlenebilir şiddette işlevsellik kaybı ortaya çıkar. Manik epizod ile aynı kriterlere sahiptir. Psikotik belirti olması manik epizod tanısı koydurur (43).

Major depresyon; en az iki hafta süren mutsuzluk, anhedoni ve avolusyon belirtilerinin yanı sıra uyku-iştah değişiklikleri, psikomotor aktivitede değişiklikler, enerji düşüklüğü, dikkat ve konsantrasyonda azalma, değersizlik ve suçluluk düşünceleri ile kendine zarar verme düşünceleri belirtilerinden en az beş belirtinin olduğu dönemdir. Bu durum herhangi bir madde, ilaç, alkol ya da tıbbi başka bir hastalık ile açıklanamaz. Kişide işlevsellik kaybına neden olur (43).

BPB-I tanısı için mutlaka bir manik epizod olmasının yanı sıra depresif ya da hipomanik epizodlar da olabilir ama bunlar şart değildir. BPB-II için ise mutlaka bir hipomanik epizod ile bir depresif epizod yaşanması gerekmektedir (43).

2.1.2. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun etiyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir. Hastalığın ortaya çıkmasında etkin olduğu ileri sürülen olası nedenler aşağıda belirtilmiştir (46).

2.1.2.1. Kalıtım

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucunda ortaya çıkan veriler, BPB'nin patolojisinde genetik özelliklerin önemini ortaya koymaktadır. BPB, birden fazla geni etkileyen ve birçok faktörün rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş göstermektedir (47). BPB olan kişilerin birinci derece akrabalarında BPB görülme riski %8,7 iken; unipolar bozukluk görülme riski %14,1 olarak bildirilmiştir (48). BPB olan hastaların ailelerinde BPB görülme riski genel toplumdan 8-18 kat daha yüksek saptanmaktadır. Yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinin eş hastalanma oranı, çift yumurta ikizlerinden daha yüksek tespit edilmiştir. Tek yumurta ikizlerinde bu oran %45-75 olarak hesaplanmıştır (49). Hasta olan ve olmayan ikiz kardeşler ile çocuklarının izlendiği uzunlamasına bir çalışmada, hastalık, BPB tanılı ikiz kardeşlerin çocuklarıyla eşit oranda görülmektedir (48).

Yapılan son çalışmalarda özellikle voltaj bağımlı kalsiyum kanal etkinliği ile ilişkili genlerde (özellikle CACNA1C) meydana gelen değişimlerin, BPB dahil başka ruhsal hastalıklarda (ör; şizofreni, otizm, DEHB ve majör depresyon) önemli olabileceğini ortaya koymaktadır (50). Post-mortem yapılan gen ekspresyonu analizlerinde de özellikle dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat girus bölgelerinde nöroplastisite, nörotransmitter ve hormon reseptörü kodlama ile ilişkili genlerde aşağı düzenleme gözlemlendiği bildirilmiştir (51).

Epigenetik; kromozomlardaki nükleotid baz dizisini değiştirmeyen fakat yine de gen ifadesini değiştiren ve muhtemelen BPB'ye katkıda bulunan değişiklikleri ifade etmektedir. Epigenetik fenomen; DNA'nın metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi değişimleri tetikleyen toksinler, erken yaşam deneyimleri veya kronik stres gibi çevresel faktörleri içermektedir (48). Epigenetik faktörlerin BPB patolojisinde etkili olduğunu gösteren post-mortem bir çalışmada; sekizer BPB ve bunlarla eşleşen sağlıklı kontrollerin hipokampuslarının incelenmesinde; BPB'nin glutamik asit dekarboksilazın spesifik metilasyon değişimleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (52).

2.1.2.2. Nörotransmitter Değişiklikleri

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde son yıllarda yapılan çalışmalar, biyolojik aminlerden serotonin (5HT) ve noradrenalin (NE) üzerinde yoğunlaşmaktadır (53).

a) Serotonerjik Sistem

Metabolizma, iştah, vücut ısısı, sirkadiyen ritm ve libido düzenlenmesinde rolü olan serotonerjik sistem; yoğun olarak dorsal rafe çekirdeğinde yer almaktadır (54). Akut ve kronik stres durumlarında serotonerjik sistem farklı şekillerde tepki vermektedir. Akut stres durumu, serotonin (5-HT) salınımını artırırken; kronik stres durumu, 5-HT depolarının boşalmasına ve aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır (55). BPB'de kullanılan lityum (Li) ve valproik asidin (VA) tedavi edici etkilerinden birinin de serotonerjik sistem üzerinden olduğu bilinmektedir. Serotonin öncülü olan yüksek L-triptofan miktarının mani benzeri belirtilere sebep olduğunun gösterilmesi, BPB etiyolojisinde serotonerjik sistemin rolünün önemini vurgulamaktadır (56).

b) Noradrenerjik Sistem

Noradrenerjik hücreler beyinde yaygın olarak lokus seruleusta yer almaktadır. Yeni nesil noradrenerjik etkisi de bulunan antidepresanların kullanımı sonucunda duygudurum bozukluklarının etiyojisinde noradrenalinin önemi daha çok önem kazanmıştır (57). Mani dönemi sırasında noradrenalinin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol'ün (MHPG) plazmada yüksek seviyelerde saptanıyor olması da bu sonuçları desteklemektedir (58). Ayrıca sinapslarda asetilkolin salınmasında yetersizlik tespit edilmesinin, mani etiyojisinde önemli bir etken olabileceği ve bu durumun özellikle noradrenalin/asetilkolin oranındaki dengesizlik sonucu olduğu ileri sürülmektedir (59). Noradrenerjik sistem substansiya nigra üzerinden dopaminerjik aktiviteyi baskılamaktadır. Antidepresan kullanımı sonrası manik kayma bu baskılayıcı sistem ile açıklanabilmektedir (58). Manide var olan öforiden noradrenalinin, aşırı hareketlilikten de dopaminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (58).

c) Dopaminerjik Sistem

Beyinde dört dopaminerjik yolak bilinmektedir. Bunlar:

- Tubero-infundibuler yolak
- Nigro-striyal yolak
- Mezo-limbik yolak
- Mezo-kortikal yolak

Mezolimbik yolak duygu dışı vurumunda, öğrenme ve zevk almada; mezokortikal yolak ise isteklendirme, yoğunlaşma ve amaca yönelik, karmaşık yüksek bilişsel işlemlerin başlatılmasının düzenlenmesine yardım etmektedir (60). Duygudurum bozukluklarındaki dopaminerjik aktivasyondaki artış, manik ve psikotik belirtilerle ilişkili bulunurken; depresyonda mezolimbik dopamin yolağında fonksiyon bozukluğu olabileceği ve dopamin D1 reseptörünün aktivasyonunda azalma olabileceği söylenmektedir (61). Dopamin miktarını azaltan ilaçlar (örneğin rezerpin) ve parkinson gibi dopamin miktarını azaltan hastalıklarda, dopaminin depresyonla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (62). Bunun tersi olarak dopamin miktarını arttıran ilaçlar (örneğin amfetamin, bupropiyon) depresyon semptomlarını azaltmaktadır (63).

2.1.2.3. Nöroendokrin Düzenleme

Duygudurum bozukluklarıyla ilişkili ana nöroendokrin yollar adrenal, tiroid ve büyüme hormonu üzerindendir ve bunlar stresle ilişkili cevaplarda görevlidirler. Hayvan çalışmalarında, annenin geçici uzaklaştığı dönemlerin, çocuğun daha sonraki stres yanıtlarını değiştirdiği vurgulanmıştır (64). Uzun süreli stres, özellikle beyin kökenli nörotrofik büyüme etkeni üzerinden, nöronların işlevselliğinde değişikliklere ve sonuçta hücre ölümüne neden olabilmektedir (65). Depresif bireyler üzerinde yapılan çalışmalar, erken dönemde travma öyküsünün hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA) aktivitesinde artışa ve beraberinde serebral kortekste atrofi veya hacim azalması gibi yapısal değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir (66). BPB’de bazal kortizol düzeyinin ötimik hastalarda yüksek saptanması, diurnal ritimde bozulma, deksametazon supresyon testine yetersiz yanıt HPA aksı bozukluğunun bir sonucudur (67, 68). Tiroid hormon değerlerindeki değişikliklerin BPB patofizyolojisinde rolü olduğuna dair çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle hızlı döngülü BPB hastalarında yüksek doz tiroid hormonunun (T₄) standart tedaviye cevap alınamayan hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (69). BPB hastalarında ayrıca tirotropin salgılatıcı hormona (TRH), tiroid stimüle edici hormon (TSH) yanıtı artmakta, hipertroidi durumunda daha çok duygudurumda yükselme ve hipotiroidi durumun da ise duygudurumda çökme tablosu görülmektedir (69).

2.1.2.4. İkincil Haberciler Hipotezi

Bir nörotransmitter ve bir postsinaptik reseptörün bağlanması, ikincil mesajcı sistemler tarafından oluşan membran bağımlı ve hücre içi süreçleri içeren bir uyarıyı tetiklemektedir. Hücre zarları üzerindeki reseptörler, G proteinler aracılığı ile hücre içi ile etkileşime girmektedir. G proteinler böylelikle ikincil habercilerin devreye girmesine neden olmaktadır. Siklik AMP (adenozin monofosfat) ve fosfatidil inositol, ikincil haberci sistemler içinde en çok üzerinde çalışma yapılanlarıdır (70). BPB tedavisinde kullanılan lityumun klinik etkilerinde mediyatör olduğu düşünülen fosfatidil inositol sistemi aynı zamanda adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik ve kolinerjik nörotransmitterlerin alt tipleri ile de bağlantılar içermektedir (56, 69).

2.1.2.5. İyon Sistemleri

BPB manik dönemde, hücre içi sodyumun azalmış, potasyum ve su tutulumunun artmış olduğu saptanmaktadır (71). Depresif dönemde ise tersi bir durum söz konusu olmaktadır. BPB tedavisinde duygudurum düzenleyici olarak kullanılan antiepileptik

ilaçların, sodyum kanallarını inhibe ederek etki göstermesi ve kalsiyum kanal blokerlerinin duyugudurum düzenleyici etkilerinin gösterilmesi, bu iyon sistemlerinin BPB etiolojisindeki rollerini ortaya koymaktadır (72).

2.1.2.6. Nöroinflamasyon

MSS, geçmişte immün sisteme sahip olmayan bir yapı olarak düşünülse de artık periferik dokularda olan inflamasyonun, immün sistemin habercileri olan sitokinler aracılığı ile MSS'ye iletildiği ve orada bulunan mikroglialar ile astrositleri aktive edip onların da sitokin, kemokin, nitrit oksit (NO) ve kompleman proteinleri gibi inflamasyonla ilişkili molekülleri salgılamalarına neden olduğu bilinmektedir (73). Normal fizyolojik koşullarda bu durum, beyine ya da kan beyin bariyerine (KBB) herhangi bir zarar vermeden temizlenebilmektedir. Ancak bu pro-inflamatuar moleküllerin fazla miktarda ya da kronik biçimde sentez edilmesi, nöronlar üzerinde toksik etkiye sebep olup nöronların fonksiyon kaybetmesine hatta ölümüne yol açabilmektedir (74).

Yaşlanma boyunca kronik mikroglial reaktivite ve inflamatuvar sitokinlerin düşük miktarlarda üretimi gerçekleşmekte; bunun sonucu olarak da nöronlarda fonksiyon değişikliği görülebilmektedir. Yaşlanma ile birlikte oluşan beyin sitokinlerindeki artış, beyin immün uyarana duyarlılığını da artırmakta ve Alzheimer Hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların gelişme riskini arttırmaktadır (75). Nöroinflamasyon kapsamında, nöronlarla mikroglialar arasında iki yönlü ilişki geliştiği bildirilmektedir. Nöronlar, mikrogliaların aktivasyonunu düzenlemek için ON ve OFF sinyaller açığa çıkarmaktadırlar. OFF sinyaller, sağlıklı nöronlar tarafından salınmakta ve mikroglialının izleme modunda kalmasını sağlamaktadırlar. ON sinyalleri (kemokin, purin, glutamat) ise mikroglialıyı aktive etmekte ve fagositozu başlatmaktadırlar (75). Yaşlanmış veya bir şekilde uzun süre pro-inflamatuar sitokinlere maruz kalmış beyinde bu nöron-glia etkileşimi bozulmaktadır. Bu durumun en iyi örneği; Alzheimer Hastalığında bozulmuş olan mikroglial aktivite sonrasında amyloid beta proteinlerinin yeteri kadar fagozite edilememesidir. Biriken bu proteinler mikrogliaları, kronik pro-inflamatuar durumdaki aktivite düzeylerine getirmekte ve hastalığın progresyonuna neden olmaktadır (76).

Duyugudurum bozukluğunda inflamasyonun varsayılan rolü ilk olarak 1990'ların ilk yıllarında hipotez edilmiştir. Smith; makrofaj aktivitesini arttıran koroner arter hastalığı, inme ve romatoid artrit gibi hastalıklarda buna paralel olarak depresif bozukluk

insidansında da artış tespit ettiğini klinik olarak gözlemlediğini belirterek, “depresyonun makrofaj teorisi” ni yayınlamıştır (77). Smith (1991) depresyonun makrofajlar tarafından salgılanan sitokin artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Günümüzde otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarına komorbid depresyon prevalansında ciddi derecede yüksek oranlar saptanmaktadır (78). Bu durum sadece sistemik hastalığın getirdiği psikolojik stresle açıklanamayacak kadar olağan bir durum olarak değerlendirilmemektedir. Interferon gamma (IFN- γ) tedavisi alan hepatit C hastalarında, klinik olarak anlamlı saptanan depresif semptomlar ortaya çıkmakta ve bu durum fenotipik olarak major depresyona benzemektedir; hatta bu durumda antidepresan tedaviye yanıt alınabilmektedir (79). İnflamatuar yanıtın aktivasyonu; fiziksel ve psikolojik stresörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan değişikliklere benzer şekilde çeşitli nöroendokrin ve nörotransmitter değişimlerini uyarmaktadır. Örneğin; periferik bir enfeksiyon olan viral bir enfeksiyon beyin tarafından stresör olarak algılanmakta ve nöroinflamasyon tetiklenmektedir (79). Sitokinler, KBB’yi geçemeyecek kadar büyük moleküllerdir. Sitokinlerin MSS’ye giriş yolları için çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bunlar:

1. Sirkülvantriküler organlar gibi KBB’nin olmadığı alanlar
2. Endotelden salgılanan sitokin spesifik taşıyıcı moleküllerine bağlanarak
3. Sitokin sinyallerini beyin çeşitli çekirdeklerine ileten vagal afferent yolların aktivasyonu ile

Sitokinler bu üç yoldan bir ya da birkaçını kullanarak MSS’ye ulaşmakta ve nöroinflamasyonun başlamasına neden olmaktadır (80).

BPB hastalarında inflamasyon sürecinin genetik ilişkisine dair yapılan bir çalışmada, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) geninin 308 adenin pozisyonunda alışılmadık bir varyant tespit edildiği ve bu varyantın TNF- α üretiminde artışla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (81). BPB hastalarının kan dolaşımında monositer fagositer sistemin sistemik aktivasyonuna işaret eden monosit oranında (CD14+) artış saptanmaktadır (82). Monosit aktivasyonundaki artış hastaların çocuklarında da gösterilmektedir (83). T hücreleri ile ilişkili yapılan çeşitli araştırmalarda, aktive T hücre (CD4+, CD25+) ve B hücrelerinde artış saptanmış olup sistem Th1 yönüne doğru ilerlemektedir (84).

Değerlendirmeye alınan 3 meta-analiz çalışmasına göre; sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında BPB hastalarında TNF- α ve çözünabilir TNF- α tip 1 reseptöründe

(sTNFR1) -TNF- α aktivasyonunu gösteren belirteç- artış tespit edildiği bildirilmektedir (85). Başka bir çalışmada da sTNFR1'in BPB I hastaları ile BPB II hastalarının ayrımında kullanılabileceği iddia edilmiştir (86).

BPB'nin ötimik, depresyon ve mani dönemlerinde bu inflamasyon parametrelerinin değişikliğe uğradığı çeşitli araştırmalarda ortaya çıkarılmıştır. Mani döneminde; IL-6, TNF- α , sTNFR1, IL-Ra (reseptör ajanisti) ve IL-4 miktarında artış olduğu gösterilmiştir (78). Sınırlı sayıda yapılan çalışmada da kontrollere kıyasla bipolar hastaların BOS'unda IL-1 β ve IL-8 seviyelerinde artış; IL-6 seviyesinde azalma tespit edildiği bildirilmiştir (87, 88).

BPB ile şizofreni ve major depresyon gibi diğer psikiyatrik hastalıkların inflamasyon belirteçleri açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda anlamlı bir fark tespit edilememiştir (78). Bir çalışmada; bipolar hastaların depresif ya da manik atak döneminde, major depresyonlu hastalara kıyasla IL-1 β seviyelerinde azalma saptandığı vurgulanmıştır (89). Tüm bu tartışmaya açık bulgular, BPB'de sitokinlerin ya da inflamatuvar belirteçlerin tanı koydurucu belirteç olarak kullanımını sınırlandırmaktadır.

BPB hastalarında yapılan farklı grupların çalışmalarında kontrollere kıyasla BPB'de inflamasyonla ilişkili sitokin dışı moleküllerde de artış saptanmaktadır. Bunlar;

1. Çözünebilir IL-2 reseptörü (sIL-2R) (86) (85)
2. Interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1 Ra) (85)
3. Endotel hücre aktivasyonunu gösteren belirteçler; osteoprotegrin, von Willebrand faktör, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) (90)
4. Adipoz dokudan salgılanan adipokinler (91)
5. Oksidatif stres molekülleri (92)
6. Akut faz proteinleri, özellikle CRP. CRP, bipolar hastaların orbitofrontal korteks hacmi ve bilişsel fonksiyonları ile negatif korele olan klinik pratikte kullanılabilen bir biyobelirteçtir (93).

MSS'de pro-inflamatuvar sitokinler ya da diğer moleküller yardımı ile başlatılan nöroinflamasyon sürecinin ya nörotransmitter mekanizmasını ya nöroendokrin sistemi değiştirerek ya da sinaptik plastisite oluşturarak nörodejenarasyona ve sonuç olarak psikiyatrik hastalıkların gelişmesine zemin hazırladığı düşünülmektedir (94).

MSS’de bulunan mikroglialar; beyinde pro-inflamatuar sitokin üretimi ile serotonin seviyelerini düzenlemekte ve bir sensor gibi çalışmaktadırlar (78). Burada özellikle kinürenin yolağı önem kazanmaktadır. Triptofan molekülü inflamasyonun olmadığı ortamda serotonine çevrilme eğilimindedir. Ancak pro-inflamatuar sitokinlerin var olduğu ortamda mikroglialar vasıtası ile triptofan, indolamin-3-monooksijenaz enzimi (IDO) ile kinürenine; kinürenin de kinürenin-3-monooksijenaz enzimi (KMO) ile quinolinik aside çevrilmektedir. Quinolinik asit oksidatif stres ve sonuçta nörodejenerasyonun oluşmasına neden olan eksitotoksik bir moleküldür (95). Sitokinlerin olmadığı ortamda ise kinürenin astrositler içinde kinürenin aminotransferaz II enzimi (KAT II) ile nöroprotektif bir molekül olan kinürenik aside çevrilmektedir. Savitz’in 2015 yılında yaptığı bir çalışmada; BPB’de kontrollere kıyasla kinürenik asit/quinolinik asit oranında azalma tespit edilmiş olup kinürenin metabolizmasındaki anormalliklerin, hastaların hipokampus ve amigdalarını negatif etkilediği ileri sürülmüştür (96).

Mikrogliaların önemli özelliklerinden bir tanesi de iki adet fenotipe sahip olmalarıdır. Dinlenim durumunda mikrogliaya IFN- γ ya da lipopolisakkarit gibi inflamasyonu tetikleyici bir uyarı gelirse M1 fenotipine dönüşmekte ve pro-inflamatuar sitokinleri salgılamaktadır. Eğer ki IL-4 ya da IL-13 gibi anti-inflamatuar sitokinlerle uyarılırsa M2 fenotipine dönüşmekte ve IL-10, resolvin D1 (RvD1) ve lipoksin A4 (LXA4) gibi anti-inflamatuar veya inflamasyonun çözülmesine aracılık eden moleküllerin salgılanmasına neden olmaktadır (97). Mikrogliaların M1/M2 fenotiplerinin, psikiyatrik hastalıkların relaps ve remisyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (98). M1 polarizasyonu, MSS’deki nöral ağda fonksiyon bozukluğunu tetikliyor gibi görünmektedir. Özellikle de duygudurum ve ağrının nöral devreleri için prefrontal korteksin M1 mikroglia indüklü disregulasyonu; majör depresif bozukluk, vasküler depresyon, kronik ağrı ve migren belirtilerinin oluşması ile sonuçlanmaktadır. Tüm bunların yanında mikrogliaların M2 fenotipinin anti-inflamatuar sitokin üretimi sayesinde, M1 fenotipin uyardığı nöroinflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Hatta psikiyatrik hastalıkların relapsını azaltmak için mikrogliaların M2 fenotipinin oluşmasını sağlayan moleküllerin, tedavide kullanılabileceği öne sürülmektedir (99).

2.1.2.7. Nörodejenerasyon

Nöronların düzgün çalışması sağlayan mikroglia veya astrositlerin patolojik bozukluğu beyin fonksiyonu için yıkıcı sonuçlar doğurur. Akut yaralanma nöronların,

nöronal durumla ilgili olarak nöroglia'yı bilgilendiren sinyaller üretmesine neden olur. Nöronal hasarın ne kadar ciddi olduğuna bağlı olarak, nöroglia her biri hasarlı nöronun yenilenmesi için mücadele eder veya mümkün değilse onları yok eder (100).

MSS'nin dejenerasyonu, nöronal materyallerin şekil ve özelliklerinin kronik kaybı ile ortaya çıkar ve bunun sonucunda kalıcı nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar ortaya çıkar. Nörodejeneratif hastalıklar, nöron eksikliği ve modern işlev bozukluğu ile karakterize edilir. Patolojik etkiler; kan beyin bariyerinin geçirgenliğini, miyelin kılıfının zarar görmesini, akson hasarını, glial skar oluşumunu ve genellikle lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerin MSS'ye sızmasını içerir. Miyelin eksikliği; nöropatik ağrı, felç, kas spazmları ve optik nörit ile birlikte çeşitli belirtilerle kendini gösterir (101).

Nörodejenerasyon süreci; apoptoz, otofaji, mitokondriyal özellik, oksidatif zorlanma, proteazom gibi hücre içi süreçlerin birleşmesi ile oluşur. Nörodejenerasyonu tetikleyen birkaç temel mekanizma, nörodejeneratif kaskadın çeşitli aşamalarında inflamatuvar hücreler ve bunların aracıları tarafından tetiklenebilir (102). Apoptoz, makrofajlar veya komşu hücreler tarafından hızla fagosite edilen membran zarflı apoptotik cisimlerin oluşumu ile karakterize edilen kaspaz aracılı programlanmış hücre ölümüdür. Çeşitli nörodejeneratif hastalıkların hayvan modellerinde apoptotik mekanizmalara dair kanıtlar vardır ancak insan dokularındaki kanıtlar sınırlıdır (100). Nekroptoz, kaspaz aktivasyonundan bağımsız olan ve plazma membran bütünlüğünün kaybını içeren bir programlanmış hücre ölümü biçimini temsil eder. Nekroptotik mekanizmalar Multiple Skleroz (MS) ve Amyotrofil Lateral Skleroz (ALS) örneklerinde gözlenmiştir (103, 104). Tip II programlı hücre ölümü olarak da bilinen nöronal otofaji, hücre ölümü sırasında proteinler veya hasarlı organeller gibi toksik bileşenlerle birlikte otofajik vakuollerin birikmesi ile karakterize edilir (105). Oligodendrosit ve akson arasındaki ilişki karmaşıktır ve demiyelinizan hastalıklarda bozulabilen trofik faktörler aracılığıyla karşılıklı destek sağlanır. Aksonu immün aracılı hasardan korumanın yanı sıra, miyelin bütünlüğü geliştirmekte olan aksonun bütünlüğünü de korur. Miyelinle ilişkili glikoprotein ve proteolipid protein aksonlara miyelin kaynaklı temel trofik sinyalleri iletir (100).

BPB'lerin post-mortem çalışmalarında hem glial hücre sayısında hem de yoğunluğunda azalma kaydedilmiştir (106). İlaçsız bipolar hastaların subgenual anterior singular korteks (ACC), dorsolateral prefrontal korteks (DPFC), orbitofrontal korteks ve amigdalasında glial değişiklikler bildirilmiştir (107). İlginç bir şekilde, bir çalışmada

lityum veya valproat ile tedavinin glial kaybın bir kısmını hafifletebileceğine dair kanıt bulunmuştur (108). Ayrıca, bipolar hastalarda kontrollere kıyasla DPFC beyaz cevherinde oligodendroglia sayısal yoğunluğunda %29 oranında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (109). DPFC'de miyelin boyanmasının azaldığına ve bipolar hastaların hipokampusunda kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B) immün-pozitif oligodendrositlerin azaldığına dair kanıtlar bu bulguları daha da genişleterek desteklemektedir (110). Gerçekten de histolojik ve görüntüleme çalışmalarının kanıtları, oligodendroglial eksikliklerin bipolar bozuklukta anahtar MSS hücrel anormalliği olabileceğini göstermektedir (111).

Özetle, mevcut kanıtlar bipolar bozukluğu tipik bir nörodejeneratif hastalık olarak görmek için fazla destek sağlamamaktadır. Belirgin nöronal kayıp ve belirgin gliosis ile ilişkili olan geleneksel nörodejeneratif bozuklukların aksine, bipolar hastalıkta glial kayıp baskın hücrel patoloji gibi görünmektedir (112). Başka bir deyişle, eğer bir etiket kullanmamız gerekirse, bipolar bozukluğun nörodejeneratif bir durumdan ziyade "gliopatik" bir durum olduğu ileri sürülebilir. Bipolar bozukluktaki hücrel patolojinin klinik korelasyonları daha iyi tanımlanmayı beklese de kilit kortiko-limbik alanlarda ve beyaz madde yollarında belgelenmiş histopatolojik değişikliklerin bipolar hastalığın klinik belirtilerinde önemli bir rol oynadığına dair birçok kanıt bulunmaktadır (113).

2.2. Aksonal Dejenerasyonla İlgili Belirteçler

2.2.1. Nörofilament Hafif Zinciri (NfL)

Nörofilamentler (Nf) yetişkin nöronlarda bulunan başlıca ara filamentlerdir ve ekspresyonları nöronal hücre tipleriyle sınırlıdır. Üç Nf alt tipi NfL (hafif, 68 kDa), NfM (orta, 160 kDa) ve NfH (ağır, 205 kDa) vardır. Tek başına NfM ve NfH ya da NfM ve NfH kombinasyonları NfL yokluğunda filament oluşturamaz (114).

NfL; aksonların ııınsal büyümesi, çapının korunması ve elektrik iletimi için gereklidir (114). BOS' ta artan NfL konsantrasyonları, MSS'deki aksonal hasarın bir belirteci olarak kabul edilmektedir (115). Literatürde, artmış NfL seviyesi genellikle nörodejenerasyonun biyobelirteci olarak kabul edilir ve yayınlanan çalışmaların çoğu Alzheimer, Parkinson, Huntington, Multipl Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilgilidir (116, 117, 118). Davranışsal varyant frontotemporal demans (bvFTD) ve birincil psikiyatrik bozuklukların (depresif bozukluk, şizofreni spektrumu ve bipolar bozukluk gibi) örtüşen semptomları, orta ve ileri yaştaki kişilerde bvFTD'nin ayırıcı tanısı için

zorluk teşkil etmektedir. Yapılan bir çalışmada, serum NfL düzeylerinin bvFTD ve psikiyatrik bozukluk arasında ayırım yapmak için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Şizofreni, depresyon ve bipolar hastalarının serum NfL düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik göstermezken; bvFTD hastalarında kontrol grubu ile depresyon, şizofreni ve bipolar hasta grubuna kıyasla önemli ölçüde yükselmiştir. Serum NfL'yi, bvFTD'yi psikiyatrik bozukluklardan ayırmak ve psikiyatrik bozuklukların seyrinde nörodejenerasyonu ekarte etmek için bir biyobelirteç olarak önermişlerdir (119).

Başka bir çalışmada, 40 sağlıklı kontrol ve 42 şizofreni hastası ilk atak psikoz (FEP) ve kronik şizofreni (KSCh) alt gruplarına ayrılmış ve KSCh alt grubu antipsikotik tedaviye göre alt gruplara ayrılmıştır. Potansiyel nöronal hasarı ölçmek için bakılan NfL değerlerinin şizofreni grubunda kontrol grubuna kıyasla arttığını ortaya koymuştur. KSCh grubunda klopabin ile tedavi edilenlerde serum NfL değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak NfL'nin şizofrenide nörodejenerasyonun ve progresyonun potansiyel biyobelirteci olabileceği öne sürülmüştür (120). Şizofreni, majör depresyon (MDB) ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hem şizofrenide hem de MDB'de inflamatuvar belirteçlerden bağımsız olan ancak bilişsel performansla ilişkili olan yüksek serum NfL seviyeleri gösterilmiştir (121).

BPB'deki NfL konsantrasyonu ile ilgili çalışmalar, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, BPB'nin daha yüksek bir NfL seviyesi göstermesiyle önemli bir fark olduğunu bildirmektedir (122). Bipolar-depresif epizod hastalar ile sağlıklı kontrollerin serum NfL değerleri ile DTI sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada NfL seviyesinin fizyolojik yaşa bağlı artışının, muhtemelen hızlandırılmış yaşlanma durumuyla ilgili artan yeniden şekillenme ve plastisite süreçleri nedeniyle BPB'de arttığını göstermektedir. NfL düzeyleri ile aksiyel difüzyivite arasındaki pozitif ilişki, remiyelinizasyon ve aksonal rejenerasyon durumunu yansıtabileceği öne sürülmüştür (123).

2.2.2. Çözünür Ürokinaz-tip Plazminojen Reseptörü (suPAR)

Plazminojen aktivasyon sistemi, zimojen plazminojenin iki zincirli proteaz plazmine dönüşümünü katalize eden bir proteazlar ve inhibitörler kaskadı tarafından oluşturulur. Plazminojen, esas olarak karaciğerde üretilen 90 kDa tek zincirli bir glikoproteindir. Plazminojen, hücre yüzeyindeki çok sayıda heterojen reseptöre bağlanır ve bu etkileşim sadece plazmin oluşumunu tetiklemekle kalmaz; aynı zamanda yara

iyileşmesi, anjiyogenez, hücre göçü ve inflamasyon gibi çok çeşitli işlevleri düzenleyen hücre sinyal yollarını da aktive eder (124). Plazminojenin iki ana plazminojen aktivatöründen [doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA)] biri tarafından parçalanması sonucu bir N-terminal ağır zinciri ve proteolitik olarak aktif bölgeyi içeren disülfid bağlantılı bir C-terminal hafif zinciri ile birleştirilmiş iki zincirli bir plazmin molekülü oluşturulur. Plazminojenin plazmine dönüşümü, plazminojen fibrine veya hücre yüzeyine bağlandığında artar (125). Plazmin üretimi, plazminojen aktive edici sistemin farklı basamaklarında sıkı bir şekilde kontrol edilir. Buna göre, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) tPA ve uPA'nın proteolitik etkisini antagonize ederken, α 2-antiplazmin plazmini inhibe eder. İntravasküler alanda plazmin, fibrini parçalayarak sadece fibrinolitik sistemin bir efektörü olarak değil, aynı zamanda bir immün düzenleyici olarak da görev yapar. Benzer şekilde, hücre yüzeyinde plazmin, kolajen, vitronektin, laminin, fibronektin ve proteoglikanlar dahil olmak üzere hücre dışı matrisin (ECM) ve bazal membranın birçok bileşeninin parçalanmasını tetikler (126).

Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA), ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlandıktan sonra plazminojenin hücre yüzeyinde plazmine dönüşmesini katalize eden bir serin proteinazdır (127). uPAR ekspresyonu bir yaralanmadan sonra artar ve uPAR aracılığıyla sinyalizasyon doku yeniden şekillenmesini destekler (125). Ancak uPA'nın uPAR'a bağlanmasının MSS'de aksonal iyileşme üzerinde bir etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada uPA'nın uPAR'a bağlanmasının MSS'de aksonal rejenerasyonu desteklediği hipotezini test etmek için in vitro ve in vivo aksonal yaralanma modelleri kullanılmıştır. Aksonal bir yaralanmadan sonra yeniden ortaya çıkan aksonlardan yeni oluşan büyüme konilerinin uPAR eksprese ettiği ve uPA'nın bu uPAR'a bağlanmasının plazmin oluşumunu gerektirmeyen bir mekanizma ile aksonal iyileşmeyi desteklediği saptanmıştır. Buradan yola çıkarak rekombinant uPA veya endojen uPA'nın uPAR'a bağlanmasının, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüyle ilişkili protein-1 (LRP1) aracılığıyla membran alımını ve integrinin aktivasyonunu indükleyerek aksonal rejenerasyona yol açtığı bildirilmiştir (128).

Hem psikotik deneyimleri hem de çocukluk çağı travmaları olan gençlerin yüksek suPAR, C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 seviyelerine sahip bir gruba dahil olma olasılığı, çocukluk çağı travması ve psikotik deneyimleri olmayanlara göre daha yüksek olduğu

gösterilmiştir (129). Başka bir çalışmada ise artmış suPAR düzeylerinin şizofreni hastası kadınlarda depresif belirtilerle ilişkili olduğunu göstermekte ve bu alt grupta anormal immün aktivasyon olduğunu düşündürmektedir (130). BPB grubunda yapılan bir çalışmada ise depresif episod veya manik episod hastalarda serum suPAR düzeylerinin ötimik dönem hastalarına veya sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Serum suPAR konsantrasyonları açısından mani ve depresif episod hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte ötimik dönem ve sağlıklı kontrol arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmada bipolar hastalarında hem depresif hem de manik durumda ölçülen düşük suPAR konsantrasyonlarının, suPAR'ın aksonal rejenerasyon üzerindeki düzenleyici rolünün azalmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (29). Şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada ise hastalar ve kontroller arasında suPAR düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (131).

2.2.3. Kitinaz-3 Benzeri Protein 1 (YKL-40)

YKL-40 glikoproteini 1989 yılında insan osteosarkom hücreleri tarafından salgılandığı gösterilmiş kemik proteinidir. Protein, üç N-terminal aminoasidi Tirozin (Y), Lizin (K) ve Lösin (L) ve 40 kDa'lık moleküler kütlesine dayanarak YKL-40 olarak adlandırılmıştır. Proteinin çeşitli isimleri vardır: "YKL-40", "Human Cartilage glycoprotein-39 (HC gp39)", "Breast regressing protein 39 Kd (brp-39)", "38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k)", "Chitinase-3-like-1 (CHI3L1)", "Chondrex" ve "40 kDa mammary gland protein (MGP-40)" (132). Serum YKL-40; inflamasyon, hücre dışı doku yeniden şekillenmesi, fibrozis ve solid karsinomlarla ilgili patojenik süreçlerin bir biyobelirteci olarak önerilmiştir (133). YKL-40, inflamatuvar hücreler, kondrositler, fibroblast benzeri sinovyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler, hepatik stellat hücreler ve birçok farklı solid karsinomdan malign hücreler tarafından ifade edilir ve salgılanır (133). Menenjit, romatoid artrit, osteoartrit, dev hücreli arterit, sarkoidoz, skleroderma, karaciğer fibrozu ve solid karsinomlu hastaların etkilenen dokularında YKL-40 sentezinin arttığı gösterilmiştir (134). İnsan dokularında YKL-40 mRNA'sının ve proteininin artmış ekspresyonu; akut veya kronik inflamasyon, ekstrasellüler matriksin (ECM) artmış yeniden şekillenmesi, fibrozis ve kanser gelişimi gibi patolojik durumlarda gösterilir (135).

YKL-40 geni, çeşitli çevresel ve psikososyal stresörlere yanıt olarak hücrel bir hayatta kalma faktörü olarak işlev görür. YKL-40'ın ifade düzeyi şizofreni hastalarının

hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinde artmıştır. Çin ve İrlanda gibi iki farklı etnik grupta YKL-40 geninin genetik varyantları şizofreni ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Japon popülasyonunda yapılan meta-analizde, şizofreni ile tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişki için daha güçlü kanıtlar gösterilmiştir (136). İlk atak psikoz hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek YKL-40 serum seviyeleri saptanmıştır (137). Psikotik bozukluğu olan hastaların, eşlik eden tip 2 diyabet ve metabolik risk faktörlerinden bağımsız başlangıçta artmış YKL-40 seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Başlangıçtaki yüksek YKL-40 seviyesinin daha sonra tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (138).

Bipolar ötimik dönem hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun BOS ve serum YKL-40 seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalarda hem BOS hem de serumda YKL-40 seviyesinin artmış olduğu tespit edilmiştir. YKL-40'ın BOS seviyeleri serum seviyeleri ile korelasyon göstermiştir (139). Başka bir çalışmada da bipolar ötimik dönem hasta grubunun BOS YKL-40 seviyesi sağlıklı kontrole göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca YKL-40'ın bipolar bozuklukta yürütücü işlevler ile ilişkili iken sağlıklı kontrollerde ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (140). BPB'nin manik, depresif, ötimik dönem grupları ile sağlıklı kontrollerin serum YKL-40 seviyelerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada da hastalığın her döneminde sağlıklılara kıyasla yüksek YKL-40 seviyesi tespit edilmiştir. Hastalığa özgü bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (141). Yine başka bir çalışmada da YKL-40 serum seviyeleri BPB hasta grubunda sağlıklılara kıyasla yüksek tespit edilmiştir (142). Hem serum YKL-40 seviyelerinin hem manyetik rezonans görüntülerinin değerlendirildiği bir çalışmada; YKL-40 frontal, temporal ve parietal loblardaki çeşitli beyin alt bölgelerinin hacmi ile anlamlı derecede negatif ilişki gösteren en yaygın inflamatuvar belirteç olduğu tespit edilmiştir. YKL-40 seviyelerinin sol anterior singulum, sol frontal lob, sağ superior temporal girus ve supramarginal girusun hacimleriyle ters ilişkili olduğu bildirilmiştir. Makrofajın ve makrofaj benzeri hücrelerin, BPB-I hastalarında beyin hacminin azalmasında rol oynayabileceği öne sürülmüştür (143).

2.2.4. Büyüme İle İlişkili Protein 43 (Growth Associated Protein 43 - GAP-43)

Aksonlar, terminallerini doğru hedeflerine doğru büyütmek ve dallandırmak için dış ipuçları birleştirirler. Bu tür aksonal davranışlar; uygun bağlantıların kurulması, hasarlı sinirlerin yenilenmesi ve yetişkin beyinlerinde anatomik plastisitenin korunması

için kritik öneme sahiptir. Nöronal gelişim ve rejenerasyon sırasında ekspresyonu artan bir grup büyüme ile ilişkili protein bu işlevlere aracılık eder (144). Büyüme ile ilişkili protein-43 (GAP-43) bu grubun bir üyesidir. GAP-43 yalnızca sinir sisteminde ifade edilir. Nöronlar içinde GAP-43, aktin hücre iskeletini düzenledikleri akson terminallerinde zenginleşmiştir. GAP-43, aktin dinamiklerini modüle ederek nörogelişim, sinaptik fonksiyon ve sinir rejenerasyonunda fizyolojik işlevlerini yerine getirirler (30). GAP-43, aktif akson büyümesi ve sinaptogenez dönemlerinde yüksek oranda ifade edilir. Nörogelişimsel olduğu bilinen GAP-43 İlginç bir şekilde, neokorteks ve hipokampus da dahil olmak üzere öğrenme ve bellek ile ilgili yetişkin beyin bölgelerinde yüksek oranda ifade edilmeye devam etmektedirler. Dahası, GAP-43'ün uzun süreli güçlenmeyi artırdığı gösterilmiştir. Sinir hasarı, nöronları ve gliaları sitokinleri ve nörotrofik faktörleri serbest bırakmaları için uyarır; bu da nöroproteksiyonu ve rejenerasyonu teşvik etmek için GAP-43 gibi büyümeyle ilişkili proteinleri aktive edebilir (30).

AH ile yapılan post-mortem bir çalışmada immünohistokimyasal araştırma yöntemlerinden elde edilen veriler ile GAP-43 seviyelerinin neokortekste azaldığı ancak hipokampusda korunduğu ve hatta yükseldiği bulunmuştur (145). Kortikal GAP-43 immünoaktivitesindeki azalma muhtemelen derin bir nöron kaybını yansıtmaktadır. Hipokampal GAP-43 immünoaktivitesinin korunması veya artması, hayatta kalan nöronların GAP-43'ü yukarı doğru düzenleyerek kayıp bağlantıları telafi etmek için akson büyümesini başlatma olasılığını düşündürmektedir. Hipokampal GAP-43 immünoaktivitesi plaklarla ilişkili distrofik nöritlerde gözlenmiş ve AH'deki sinaptik patolojinin karakteristiği olan anormal filizlenme ile ilişkilendirilmiştir (145, 146).

Şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların beyinde GAP-43 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Şizofreninin, insan beyninin farklı kortikal ilişkisel alanlarında sinaptik bağlantıların bozulmuş bir organizasyonu ile ilişkili olduğu ve artan GAP-43 seviyelerinin bu işlevsiz organizasyonun bir tezahürü olduğu önerilmiştir (34). Yapılan başka bir çalışmada şizofreni grubunda, GAP-43 mRNA seviyesi; medial temporal lob, primer görsel korteks ve anterior singulat girusta azalmış ancak superior temporal ve dorsolateral prefrontal kortekslerde değişmemiştir. GAP-43 mRNA sinyalinin alanlar arasındaki korelasyonlarının şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla daha güçlü ve daha fazla sayıda olması, GAP-43 ifadesinin daha global bir düzenlemeye sahip olduğunu düşündürmektedir. GAP-43 ekspresyonu ile indekslenen

nöronal plastisitenin şizofrenide bozulduğunu ve belki de anormal şekilde düzenlendiğini düşündürmektedir. Veriler, hastalık patofizyolojisinin hipokampal ve kortikal devreleri etkileyen bir patofizyoloji içerdiğini ve anormalliklerin spesifik nöronal genlerin değişmiş ifadesine yansıdığı görüşünü desteklemektedir (147). Depresyonu olan ve intihar sonrası yapılan bir incelemede de GAP-43'ün prefrontal kortekste azalmış olduğu saptanmıştır. GAP-43'ün sinaptik bağlantıların kurulması ve yeniden düzenlenmesindeki rolü göz önüne alındığında, bu proteinin prefrontal kortekste seçici olarak azaldığının bulunması, bu bölgedeki işlevsiz bir sinaptik organizasyonun depresyon ve intihar davranışıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (148).

Majör depresif bozukluk, BPB ve şizofreni grupları dahil olmak üzere psikiyatrik hastalar ve eşleştirilmiş kontrollerle yapılan bir post-mortem çalışmada, hipokampal alt bölgelerde GAP-43 ekspresyonu tespit edilmiştir. Hipokampal hiler bölgedeki GAP-43 protein seviyelerinin bipolar bozukluk ve şizofreni grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, dentat girusun iç moleküler katmanındaki ve CA2 bölgesinin stratum radiatumundaki GAP-43 protein seviyelerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BPB ve şizofreni hastalarında azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, BPB ve şizofreni hastalarının hipokampusunda nöroplastisitede bozulma olabileceğini düşündürmektedir (149). Serum GAP-43 düzeyinin şizofreni hastalarında BPB hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu, BPB hastalarında ise serum GAP-43 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş ve GAP-43'ün şizofreni için potansiyel bir tanısal belirteç olabileceği öne sürülmüştür (150).

2.2.5. Gelişimsel Olarak Düzenlenmiş Beyin Proteini (Drebrin veya DBN1)

Drebrin, nöronal büyüme sürecinde rol oynayan sitoplazmik bir aktin bağlayıcı proteindir ve memelilerde tek bir DBN1 geninden alternatif ekleme yoluyla üretilen iki ana izoform olarak sınıflandırılır: drebrin A (yetişkin) ve drebrin E (embriyonik). Drebrin A nörona özgüdür, dendritik dikenlerde yüksek oranda yoğunlaşmıştır ve birikim seviyesi sinaptik aktivite ile düzenlenir. Buna karşılık, drebrin E çeşitli dokularda yaygın ancak her yerde bulunmayan hücre tiplerinde bulunur (36). Filamentöz aktini (F-aktin) düzenleyen DBN1, hücre-hücre iletişim sistemlerinin, örneğin gap junctionların, yapışık bağlantıların, immünolojik sinapsların ve nöronal sinapsların gibi alıcı tarafında bulunur (151).

Drebrin; hücre göçünün hücresel mekanizmalarında, hücre süreci oluşumunda, kanser metastazında ve spermatogenezde yer alır. Drebrin eksikliği, hücre-hücre iletişiminin işlev bozukluğuna yol açarak metastatik kanser hücrelerinin anormal göçüne, demansta anormal sinaptik fonksiyona ve endotel bütünlüğünün bozulmasına neden olur (36). Drebrin, daha uzun sarmal geçişe sahip benzersiz bir F-aktin oluşturduğundan, moleküler birleşme için bir F-aktin platformu oluşturabilir ve hücreler arası iletişimde çok önemli bir rol oynayabilir (151). Yapılan bir çalışmada DBN-1 eksikliği mikrogial morfolojiyi değiştirmemiş ancak hücre hattının inflamatuvar fenotipini (M1) önemli ölçüde değiştirmiştir (152).

AH fare modelinde DBN1'in hipokampal seviyelerinin kontrollerin hipokampusundan elde edilen seviyelerden önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir, bu da DBN1'in MSS dejenerasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (37). Diğer çalışmalar da DBN1 seviyelerinin AH grubunda hipokampal sinapslarda ve frontal ve temporal kortekste önemli ölçüde azaldığını bulmuştur (39). Antemortem klinik tanısı bilişsel bozukluk olmayan (NCI), hafif bilişsel bozukluk (MCI) veya hafif/orta AH olan kişilerin hipokampusunda dendritik omurga plastisitesinin bir belirteci olan postsinaptik drebrini incelenmiştir. DBN1, NCI gruplarına kıyasla MCI ve AH' nin hipokampusunda yaklaşık %40 oranında azalmıştır. MCI'daki sinaptik belirteçlerin bu farklı değişimi, prodromal AH' de hipokampal postsinaptik dendritik plastisitede, muhtemelen semptomatik hastalıkta bellek bozukluğunun başlangıcını haber veren seçici bir bozulma olduğunu düşündürmektedir (153). Dendritik dikenlerdeki drebrin kaybı, AH'nin prodromal aşamasında, dendritik dikenlerin yoğunluğu ve morfolojisi değişmeden önce meydana gelir. Drebrin miktarının ölçülmesi, AH'de demans gelişmeden önce AH'nin prodromal evresinin teşhisi için olası bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (154).

BPB hastaları ile sağlıklı kontrollerin post-mortem prefrontal korteks incelemesinde, drebrin seviyesi hastalarda düşük saptanmıştır. Bu durumun beynin atrofisine neden olabileceği öne sürülmüştür (155). BPB hasta grubunun frontal korteksinin değerlendirildiği başka bir post-mortem çalışmada da drebrin benzeri protein geni için promotor bölgenin global histon H3 asetilasyonunda ve hipermetilasyonunda artış gösterilmiştir (156). Deneysel başka bir çalışmada farelere uygulanan antipsikotik klozapini takiben hem anti-inflamatuvar dokosaheksaenoik asit (DHA) metabolitlerinin üretiminin hem de beyin kökenli nötrofik faktör (BDNF) ile DBN1'in arttığı gösterilmiş olup bu moleküllerin nöroprotektif etkisinin olduğu bildirilmiştir (152). Şizofreni

hastaları ile sağlıklı kontrollerin plazma DBN1 seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (157). Şizofreni hastalarının post-mortem frontal korteksinde azalmış sinaptofizin ve drebrin bulunmuştur. Araşidonik asid (AA) kaskad enzimlerinin drebrinin de katkısıyla düzenlenmesiyle artan nöroinflamasyonun şizofreni hastalarında hastalığın ilerlemesine ve bilişsel kusurlara yol açabileceği bildirilmiştir (158).

2.3. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tüm tıbbi hastalıklar içerisinde BPB yeti yitimine neden olan altıncı sıradaki hastalık olarak tanımlanmıştır. BPB hastaların premorbid sosyal ve mesleki işlevselliklerine tam olarak erişememeleri sendromal ve işlevsel iyileşme arasında bir boşluk olduğunu desteklemektedir (159). Bu nedenle hastalığın hangi özelliklerinin yeti yitimine neden olduğunu netleştirmek ve işlevselliği artırmaya yönelik tedavilere yönelmek kritik önem taşımaktadır. Ötimik bipolar hastalarda saptanan bazı nörobilişsel defisitlerin de uzun vadede hastalığın işlevsel gidişinin bağımsız öngörücüleri olduğu bildirilmiştir. BPB bilişsel bozukluğun ötimi dönemi dahil olmak üzere görüldüğü psikiyatrik hastalıklardan biridir. Yürütücü kontrol (sözel ve kategori akıcılığı, zihinsel manipülasyon, set kaydırma, yanıt inhibisyonu), sözel öğrenme ve bellek, görsel bellek ve dikkat bu bilişsel alanlardır (9). Bilişsel bozulmanın ilaç tedavisinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada fronto-kortikal döngüde meydana gelen hasarın BPB-ötimik dönemdeki hastaların yürütücü işlevlerindeki kaybı açıkladığı öne sürülmüştür (10). Hastalık süresi ve atak sayısı ile bilişsel kayıp arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (9). BPB ötimik döneminde hastalığa özgül olmayan genel bir bilişsel bozukluktan bahsedilmektedir. Yaş, hastalık süresi, eğitim ve klinik seyir bu geniş bilişsel süreçleri etkileyebilir. Sözel yeteneğin göreceli olarak korunması söz konusu olabilir (160). Yineleyen ataklar ilerleyici bilişsel yıkımla ilişkiliyken; ağır bilişsel yıkım BPB hasta için kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Ötimik BPB’de psikotik belirti öyküsü, eşik altı depresif belirtiler ve/veya hızlı döngülü seyir nörobilişsel bozukluğun daha ağır ilerleyeceğini gösteren öngörücüler olarak bildirilmiştir (161). Bazı çalışmalarda ötimik BPB’de sadece sözel bellek ve öğrenme alanlarında kayıplar olduğu, bu kayıpların geçirilen manik atakların sayısı ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. İlaçların BPB’de etkisi ise tartışmalıdır. Kimi çalışmalarda lityumun olumsuz etkilediği öne sürülmüşken bunun

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı öne sürülmüştür. Karbamazepin (KBZ), lamotrijin, valproik asit (VA), topiramet ve okskarbazepinin bilişsel etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise ötimik bipolar hastalarda en fazla bilişsel hasara yol açan ilaçların KBZ ve VA olduğu, buna karşılık lamotrijinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin çok az olduğu saptanmıştır (162). Antipsikotik ilaçlara maruziyetin de bilişsel işlevleri bozduğu çalışmalarla gösterilmiştir. İlaç kullanmanın BPB’de bilişsel işlevi etkilediği bulunmuşsa da atipik ya da tipik antipsikotik ilaçların kullanımı arasında bilişsel bozukluğun gelişimi yönünden belirgin bir farklılık bulunmamıştır (163).

2.4. Bipolar Bozukluk Tanılı Bireylerin Birinci Derece Akrabalarında Nörobilişsel İşlevler

İkiz çalışmalarında bilişsel bozukluğun genlerle ilişkili olduğunun saptanması, araştırmacıları bilişsel işlevlerdeki bozukluğun BPB’de bir genetik risk belirleyicisi olabileceği sonucuna ulaştırmıştır (164). Her ne kadar nörobilişsel hasarlar tekrarlayan ataklarla ilişkili bulunmuş ve bu defisitlerin gelişimi hastalığın progresyonuna atfedilmişse de nörobilişsel bozukluğun BPB’nin gelişiminden önce de var olduğuna dair kanıtların bulunması ve ötimik dönemde bilişsel işlev bozukluğunun devam etmesi, bilişsel defisitlerden bazılarının genetik risk belirleyicisi adayı olabileceği görüşünü desteklemektedir (165). Yapılan bir çalışmada sağlıklılara göre BPB ve yakınlarında yürütücü işlev bozukluğu tespit edilirken dikkat, psikomotor hız, sözel bellek ve öğrenmede ise gruplar arası fark bildirilmemiştir (166). Yapılan metaanaliz çalışmaları risk altındaki bireylerde genel bilişsel işlevlerde, görsel bellek, sözel bellek, işlem hızı, sürekli dikkat, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık gibi alanlarda bozulmalar olduğunu göstermektedir (167). BPB hastalarının birinci derece akrabalarının bütün bilişsel alanlarda kontrol grubuyla kıyaslandığında daha kötü performans gösterdikleri, bu farklılıkların yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarında daha belirgin olduğu saptanmıştır (167). Bu konudaki farklı sonuçlar sınırlı sayıda kontrollü çalışma yapılmasına ve genetik yükü farklı olan, eşik altı duygudurum bulguları gösteren birinci derece akrabaların heterojen doğasına atfedilmiştir (168). Ancak BPB hastalarına oranla hastaların sağlıklı yakınlarındaki bilişsel bozukluk bulguları daha az tutarlı olduğu kabul edilmektedir. Kimi çalışmalar BPB hasta yakınlarında sözel bellek ve yürütücü işlevde yeti yitimlerini desteklerken, kimilerinde ise herhangi bir bilişsel kayıptan bahsedilmemektedir. Bununla birlikte, genetik çalışmalarla da desteklenen akrabalara

atfedilen yürütücü işlev kayıplarının ventrolateral korteksle ilgili olabileceği belirtilmiştir (11).

2.5. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevlerin ve Nörodejenerasyon Belirteçlerinin Birlikte Değerlendirilmesi

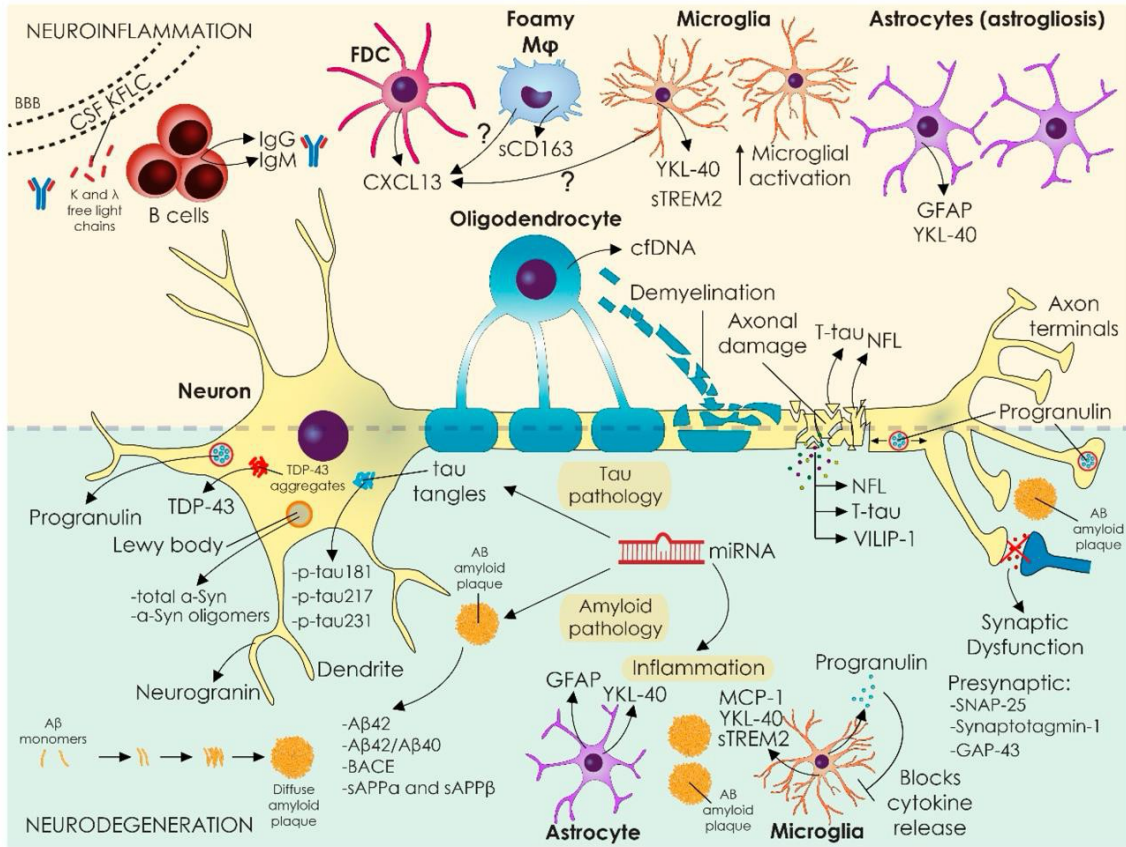
BPB ötimik dönemde dikkat/hız, bellek ve yürütücü işlevlerin bozulduğu bilinmektedir. Hastalığın seyri sırasında bilişsel bozulmaya dair bazı kanıtlar olmasına rağmen çoğu bilişsel işlevin zaman içinde kalıcı olarak bozulmaya devam ettiği görülmektedir. Literatürde BPB’de hem kan ya da BOS belirteci hem de nörobilişsel işlevlerin beraber değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Bu çalışmalardan birinde; total tau ve fosforile tau, amiloid beta ($A\beta$)1-42, $A\beta$ 42/40 ve $A\beta$ 42/38 oranları, çözünür amiloid öncü protein α ve β ve NfL proteininin BOS konsantrasyonları 82 ötimik bipolar bozukluk hastası ve 71 sağlıklı kontrolde nörobilişsel performansla ilişkili olarak analiz edilmiştir. Nörodejeneratif süreçlerin seçilmiş BOS biyobelirteçleri, BPB olan bireylerde bilişsel performansı açıklarken, sağlıklı kontrollerde açıklamamıştır. Özellikle $A\beta$ 42/40 ve $A\beta$ 42/38 oranları değişmiş bilişsel performans ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. NfL’nin yüksek konsantrasyonları sözel performans ve bellek ile negatif ilişkili tespit edilmiştir (169).

Başka bir çalışmada 60 yaş üstü depresyon, demans ve sağlıklı gönüllülerin serum NfL seviyeleri ile bilişsel kapasiteleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış ve izlem yapılmıştır. Serum NfL’nin, nöropsikolojik testlerin ve psikiyatrik muayenenin depresyona bağlı geri dönüşümlü bilişsel eksiklikler ile demansa bağlı kalıcı bilişsel bozukluklar arasında ayırım yapamayabileceği klinik bir aşamada, depresyon olan yaşlı hastalarda bilişsel bozukluğun seyrini tahmin etmek için umut verici bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (170).

MDB olan hastaların NfL düzeyleri ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, MDB’de NfL düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. NfL düzeyleri TNF- α düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Daha yüksek NfL ve TNF- α düzeyleri yürütme işlevinde daha büyük yıkımlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. NfL, MDB ve buna bağlı yürütücü işlev bozukluğu için yeni bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (171).

BPB tip I ve II hastalarında öngörücü olarak BOS nöroinflamatuvar biyobelirteçleri kullanılarak beş bilişsel alandaki performansı açıklamak için hiyerarşik doğrusal regresyon modelleri uygulanmıştır. Bu biyobelirteçler ve biliş arasındaki

ilişkiler ayrıca yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerde de test edildiği bir çalışmada, BPB olan hastalarda BOS biyobelirteçleri yaş, ilaç, hastalık durumu ve bipolar alt tipinden bağımsız olarak yürütücü işlevlerdeki varyansın önemli bir kısmını açıklamaktadır. Mikroglial belirteç YKL-40 yüksek bir etkiye sahiptir ve bireysel olarak katkıda bulunan tek biyobelirteç olarak görünmektedir. BOS biyobelirteçleri sağlıklı kontrollerde bilişsel performans ile ilişkili bulunmamıştır. BOS nöroinflamasyon biyobelirteci YKL-40 BPB ötimik dönemde yürütme performansı ile ilişkilidir, ancak sağlıklı kontrollerde ilişkili değildir (140). AH için yapılan bir metanaliz çalışmasında YKL-40'ın BOS seviyelerinin hafif bilişsel bozukluğun prognozu ve AH'ye ilerleme olasılığının yanı sıra AH ve MCI arasındaki ayırıcı tanı için potansiyel olarak bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (172). BPB hastalarının yapılan kraniyal MR değerlendirmeleri ve serum belirteçleri birlikte değerlendirildiğinde, YKL-40'ın frontal, temporal ve parietal loblarda çeşitli beyin alt bölgelerinin hacmi ile anlamlı negatif ilişki gösteren en yaygın inflamatuvar belirteç olduğu saptanmıştır. Daha yüksek YKL-40 ve sTNF-R1 seviyelerinin her ikisi de sol ön singulum, sol frontal lob, sağ superior temporal girus ve supramarginal girusun daha düşük hacimleriyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir. BPB-I ile ilişkili olduğu bilinen beyin bölgelerinin hacmi, daha yüksek plazma YKL-40, sTNF-R1 düzeyi ve daha fazla yaşam boyu duygudurum atağı ile ilişkili olarak azalmış olabileceği öne sürülmüştür. Makrofaj ve makrofaj benzeri hücreler, BPB-I hastalarında beyin hacminin azalmasında rol oynayabileceği bildirilmiştir (143). Şekil 1'de nörodejenerasyon ile ilgili anlatılan olaylarda rol oynayan moleküllerin bazıları gösterilmektedir.



Şekil 2-1: Nöroinflammatuar ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Nöropatolojinin Şematik Gösterimi

Nörodejenerasyon ve inflamasyon, MSS hastalıklarında her zaman tamamen ayrı değildir ve her iki sürecin özellikleri, çeşitli hastalık ortamlarında hem niteliksel hem de niceliksel farklılıklarla ortaya çıkar. MS gibi nöroinflammatuar hastalıklarda, yeni biyobelirteçler oligodendrosit ölümünün (dolaşımdaki oligodendrosit kaynaklı hücresiz DNA), MSS'de devam eden B hücresi aktivasyonunun ve plazma hücresi olgunlaşmasının (KFLC üretimi, CXCL13 üretimi) ve açık mikrogliyal aktivasyonun (YKL-40; sTREM2 salınımı) belirteçlerini yansıtır. Nörodejeneratif hastalıklarda, çeşitli toplanmış proteinler (TDP43, tau, amiloid) farklı klinik sendromları karakterize eder ve protein yanlış katlama amplifikasyon analizleri ve SiMoA gibi yeni, oldukça hassas teknik analizlerle yakalanabilir. Ayrıca, muhtemelen yanlış katlanmış ve toplanmış proteinler (veya tam tersi) tarafından başlatılan düşük dereceli inflamasyon şu anda tanınmaktadır ve bilinen nöroinflammatuar belirteçler de klinik kullanıma uygundur (YKL-40; s-TREM2, MCP-1). Aksonal hasar ve sinaptik iletimin bozulması gibi nörodejenerasyondaki diğer kritik yollar da sırasıyla nörofilamentler ve presinaptik proteinler (SNAP25, GAP-43) gibi yeni biyobelirteçler tarafından yakalanmaktadır. Ayrıca, nöritik büyüme, aksonal taşıma ve sinaptik işlevde rol oynayan bir nöronal protein olmasının yanı sıra mikrogliyal aktivasyonun kontrolünde de rol oynayan progranulin gibi karmaşık biyobelirteçler, ilgili hastalıkların temel biyolojik süreçlerinde anormallikler gösterdikleri için klinik uygulamaya daha yakın hale gelmektedir (173).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya, Ekim 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi psikiyatri kliniğine başvuran, DSM-5'in standardize edilmiş tanı görüşmesi olan DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyonuna (SCID-5) göre bipolar bozukluk tip 1 tanısı konan bireyler; yine bu kliniklerde takip edilmekte olan hasta bireylerin kardeşleri ve hastane çevresinde dağıtılan el ilanları ile çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı kontroller içleme ve dışlama kriterlerine uygunluklarına göre dahil edilmiştir. Bu tez çalışması T.C. Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/03/2021 tarih, karar no:04 ve 2021/900/40 sayılı yazısı ile uygun bulunmuştur.

Çalışmaya katılan bireyler 18-50 yaş aralığındadır. Tüm katılımcılara DSM-5 tanı kriterlerinin sorgulandığı SCID-5 görüşmesi uygulanmıştır. Katılımcıların klinik özellikleri olgu kontrol formuna kaydedilmiştir. BPB grubuna en az 2 aydır ötimik duygudurumda olan BPB tanılı bireyler dahil edilmiştir. Tüm gruplarda katılımcıların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanları 7'nin altındadır. Birinci derece yakını grubunda SCID-5 görüşmesi sonrası şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, psikotik bozukluk başka türlü adlandırılmayan (BTA) tanıları konan bireyler, sağlıklı gönüllü grubunda geçmişte ya da şu anda herhangi bir psikiyatrik tanı eklenmiş olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya başlangıçta 53 BPB tanılı birey, 43 BPB tanılı bireyin birinci derece yakını, 53 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. BPB grubundan bir kişi çalışmaya alınma sırasında YMDÖ'nin 7'nin üstünde olması, bir kişinin çalışmadan çıkma hakkını kullanması, bir kişide ek otoimmün hastalığının olduğunun daha sonradan öğrenilmesi ve birinci derece yakını grubundan bir kişinin de ek nörolojik hastalığının öğrenilmesi nedenleri ile belirtilen kişiler çalışmadan dışlanmıştır. Toplamda 50 BPB tanılı birey, 42 BPB tanılı bireyin birinci derece yakını (35 kardeş, 7 ebeveyn/çocuk) ve 53 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır.

BPB tanılı bireyler için çalışmaya alınma ölçütleri:

- ≥ 18 yaş,
- SCID-5'e göre 'bipolar bozukluk tip 1' tanısı almış olmak,

- En az 2 aydır ötimik durumda olmak (Young Mani Derecelendirme Ölçeği<7, Hamilton Depresyon Ölçeği-17<7),
- En az ilkokul mezunu olmak,
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak.

Yüksek risk grubundaki bireyler için çalışmaya alınma ölçütleri (BPB tanıli bireylerin birinci derece yakınları):

- ≥ 18 yaş,
- Birinci derece akrabalarından (ebeveyn, kardeş, çocuk) en az birinin bipolar bozukluk tip 1 tanısının olması,
- Psikiyatrik herhangi bir hastalığı olmamak,
- En az ilkokul mezunu olmak,
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak.

Sağlıklı gönüllüler için çalışmaya alınma ölçütleri:

- ≥ 18 yaş,
- En az ilkokul mezunu olmak,
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- Tüm gruplar için bilinen dekompanse sistemik bir tıbbi hastalık, diabetes mellitus, romatolojik hastalık, aktif enfeksiyon ya da ciddi bir nörolojik hastalığı olmak, oksidatif parametreleri etkileyebilecek antioksidan içerikli tedaviler, destekleyici ürünler kullanmak, rutin laboratuvar bulgularında ciddi bozukluk olması yaşam boyu mental retardasyon, bilişsel işlevleri etkileyen durumların olması (delirium, demans, epilepsi vb.), yaşamın herhangi bir döneminde alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı tanısı almış olmak, gebelik ya da laktasyon sürecinde olmak,
- Yüksek risk grubundaki bireyler için SCID-5 görüşmesi sonrası şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoaftiktif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, psikotik bozukluk BTA tanılarının eklenmiş olması,
- Sağlıklı gönüllüler için SCID-5 görüşmesi sonrası geçmişte ya da şu anda herhangi bir eksen I psikiyatrik tanısının eklenmiş olması,

- Nörobilişsel testler öncesi son 24 saatte benzodiazepin, psikostimülan vb. nörobilişsel testleri etkileyecek ilaç almış olmak

Yüksek riskli bireylere ve sağlıklı gönüllülere ulaşmak için, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genelinde duyurular yapılmıştır. Bu duyurulara başvurarak araştırmaya katılmak için yazılı onam veren bireyler alınma ve dışlanma ölçütleri göz önünde bulundurularak sırayla çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerin psikiyatrik muayeneleri yapılmış, herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, işleme ve dışlama kriterlerini sağlayan kişilerin verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Değerlendirme yapıldığı gün kan örnekleri alınmış ve bilişsel testleri yapılmıştır.

3.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara, klinik görüşme ve uygulamadan önce Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na uygun bulunan bilgilendirilmiş onam formu verilmiş ve çalışmayla ilgili detaylı bilgilendirilme yapılmıştır. Ardından tüm katılımcıların imzalı onayları alınmıştır.

Çalışmaya katılmak için yazılı onam veren tüm katılımcılara SCID-5 görüşmesi yapılarak DSM-5 tanı ölçütlerine göre bireyler değerlendirilmiştir. Ardından HAM-D-17 ve YMDÖ uygulanmıştır. Klinik görüşmenin ardından nörobilişsel değerlendirme deneyimli bir psikiyatrist tarafından tek oturumda tamamlanmıştır. Araştırmaya katılan bireyler aşağıda detaylı olarak tanıtılmış olan Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Görsel Kopyalama Testi, İz Sürme Testi, Sayı Sembol Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, Stroop Testi, Sayı Dizisi Testi, Sözel Akıcılık Testi (Kontrollü Kelime Çağrışım Testi), Kategori Akıcılık Testi ile değerlendirilmiştir. Nörobilişsel değerlendirmeyi takiben katılımcılardan iki tüp kan (20 ml) alınmıştır. Örnek alımının standart koşullarda olmasının sağlanması için örnekler sabah 08:00-10:00 arasında aç karnına alınmıştır.

3.2. Çalışmada Uygulanan Ölçekler ve Nörobilişsel Testler

3.2.1. SCID-5 (DSM 5 Yapılandırılmış Tanısal Görüşme)

First ve arkadaşları tarafından geliştirilen DSM-5 Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmedir. SCID-I tanısal değerlendirmenin standart biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılmasını, belirtilerin sistematik olarak araştırılmasını sağlamaktadır. SCID-5'in Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (174).

3.2.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve Karadağ ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan bir ölçektir (175, 176). Ölçek 11 maddeden meydana gelmektedir ve manik epizodun şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.

3.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAM-D-17)

Hamilton ve B.W. Williams tarafından geliştirilen, Akdemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan bir ölçektir (177, 178). Ölçek 17 maddeden oluşturulmuştur ve depresif epizodun şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.

3.2.4. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)

Sözel öğrenme ve belleği ölçen Rey tarafından oluşturulmuş ve Açıkgoz ve arkadaşları tarafından Türkçeye kazandırılmış bir testtir (179, 180). Kişiye 15 kelime okunur ve tekrar etmesi istenir. Bu süreç 5 defa tekrarlanır. Her tekrardan sonra kişinin hatırladığı tüm kelimeler not edilir. Daha sonra başka bir 15 kelimelik liste okunur ve bu listeden zihninde kalan kelimeler sorulur. Yirmi dakika sonra 5 defa tekrar edilen listedeki kelimelerin bu sefer hiç okunmadan kişiden hatırlanması istenir. Ardından tanımanın değerlendirilebilmesi için okunan iki farklı listedeki kelimelerin yazılı olduğu kâğıttan ilk listedeki kelimeleri işaretlemesi istenir. Bu çalışmada birinci denemede hatırladığı kelime sayısı (anlık bellek), toplam beş denemede hatırladığı kelime sayısı (öğrenme puanı), geç dönem hatırladığı kelime sayısı (uzun süreli bellek) ve listeden tanıdığı kelime sayısı (tanıma) değerlendirilmiştir.

3.2.5. Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test- WMS-R)

Görsel belleği değerlendirmek için kullanılan Wechsler tarafından oluşturulmuş bir testtir (181). Test için farklı geometrik şekillerin olduğu 4 adet resim bulunur. İlk 3 resim için 10 saniye, son resim için 15 saniye süre verilerek kişiden süre bitiminde baktığı resmi zihninde kaldığı şekilde çizmesi istenir. Yirmi dakika sonra bu sefer resimler hiç gösterilmeden 4 resmi yeniden çizmesi beklenir. İlgili değerlendirme kılavuzuna göre çizimler puanlandırılır ve en yüksek puan 41'dir.

3.2.6. İz Sürme Testi (Trail Making Test)

Reitan tarafından tasarlanan, Türkçe geçerlik güvenirliği Türkeş ve arkadaşları tarafından yapılan bu testte kişinin dikkat hızı, esnekliği, görsel taraması ve motor hızı değerlendirilir (182, 183). Testin A bölümünde kişiye kendisine verilen kağıtta rastgele dizilmiş rakamları 1'den başlayarak elini kaldırmadan sıra ile çizerek birleştirmesi istenir ve süre tutulur. Testin B bölümünde ise bu sefer kağıtta hem rakamlar hem de harfler rastgele dizili halde bulunur. Kişiden bu sefer 1'den A'ya olacak şekilde bir sayı bir harf olarak sıra ile birleştirmesi istenir ve süre tutulur. Sürenin yanında yapılan hatalar da not edilir. B bölümü ayrıca yürütücü işlevleri de ölçmektedir. Böylece karmaşık dikkat, yanıt inhibisyonu, planlama ve set değiştirme becerileri değerlendirilir.

3.2.7. Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol Test)

Wechsler tarafından geliştirilmiş algısal motor hız ve gizil öğrenmeyi değerlendiren bir testtir (181). Kişiye 1'den 9'a kadar olan rakamlara değişik semboller atanmış bir kağıt verilir. Örnek bölüm yapıldıktan sonra kişiye 90 saniye süre verilir. Kişinin bu süre içerisinde verilen karışık rakamlara uygun sembolü çizmesi beklenir. Doğru yapılan sembol sayısına bakılır.

3.2.8. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)

Anıl ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan bu testte kısa süreli bellek, bölünmüş dikkat ve çalışma belleği performansı ölçülür (184). İlk aşamada kişiye üç sessiz harf okunur ve masaya vurduktan sonra tekrar etmesi istenir. İkinci aşamada ise üç sessiz harf okunduktan sonra bir sayı söylenir. Kişinin zihninde bu üç harfi tutarken söylenen sayıdan geriye doğru sayması istenir. Uygulayıcı masaya vurduğunda ise saymayı durdurup söylenen harfleri hatırlaması beklenir. Harflerin söylenme sırası önemli değildir. Toplam hatırlanan doğru harf sayısı değerlendirilmeye alınır.

3.2.9. Stroop Testi (Stroop Test)

J.R Stroop'un tarafından geliştirilmiş ve kişide dikkat, enterferans ve tepki ketleme performansını ölçen bir testtir (185). Testte üç aşama bulunur. Birinci aşamada mavi-kırmızı-yeşil renklerden oluşturulan karelerin renklerinin söylenmesi istenir ve süre tutulur. İkinci aşamada belirtilen üç renkle yazılmış kelimelerin okunması istenir ve süre tutulur. Son aşamada ise renkli yazılan bu renk isimlerinin yazılı olduğu mürekkebin

renginin söylenmesi istenir. Bu son aşama yanıt inhibisyonunun gerçekleştiği aşamadır. Her üç aşamada da hatalar ve spontan düzeltmeler not alınır. Enterferans süresi, renkli yazılmış renk isimlerinin rengini söyleme süresinden (3. aşamayı tamamlama süresi) bu kelimelerin okunma süresinin (2. aşamayı tamamlama süresi) çıkarılması ile elde edilir. Bu çalışmada hata ve spontan düzeltme puanları kullanılmamış olup enterferans süresi analiz edilmiştir.

3.2.10. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test)

Wechsler tarafından oluşturulan dikkat ve çalışma belleğinin ölçüldüğü bir testtir (181). Test iki bölümden oluşur. İlk bölümde ileriye doğru üç basamak ile başlayan sayılar okunur ve kişiden aynı şekilde tekrar etmesi istenir. Ardışık 2 yanlış olması testin son bulmasına neden olur. İkinci aşamada ise iki basamak ile başlayan sayılar okunur. Bu sefer kişiden duyduğu sayıları tersten sıra ile söylemesi istenir. Benzer şekilde sonlandırılır. Doğru tekrar edilen sayılar toplam puanı oluşturur. Düz sırada doğru tekrarlayabildiği en yüksek dizi “ileri menzili”, ters sırada doğru tekrarlayabildiği en yüksek dizi “geri menzili” gösterir.

3.2.11. Sözel Akıcılık Testi (Kontrollü Kelime Çağrışım Testi-Controlled Oral Word Association Test-COWAT)

Bu testte kişinin sözel işlevleri, dil becerileri, dikkati sürdürme, inhibisyon becerileri ve düşüncelerinin organizasyonu değerlendirilir. İngilizcede F-A-S harfleri kullanılırken Türkçe’de en sık kullanılan en aza doğru K-A-S harfleri ile başlayan kelimeler sorgulanır. Kişiye harfler sıra ile verilir ve 1 dakika tutulur. Kişiden olabildiğince çok kelime üretmesi istenir. Özel isim, şehir, ülke isimleri kabul edilmez. Toplam söylenen kelime sayısı ve perseverasyon sayısı değerlendirilir.

3.2.12. Kategori Akıcılık Testi (Word List Generation)

Sözel akıcılığın, dil becerilerinin ve düşünce organizasyonunun değerlendirildiği en yaygın testlerdendir. Kişiden hayvan kategorisinden olabildiğince çok 1 dakika içerisinde hayvan ismi söylenmesi istenir. Toplam söylenen kelime sayısı ve perseverasyon sayısı değerlendirilir.

Tablo 1’de çalışmada kullanılacak nörobilişsel testlerin ölçtüğü parametreler özet olarak verilmiştir.

Tablo 3-1: Kullanılan Nörobilişsel Testler

Testler	Ölçtüğü Bilişsel Alanlar
Rey İşitsel-Sözel Öğrenme ve Bellek Testi	Sözel öğrenme ve bellek
Görsel Kopyalama Testi	Görsel bellek, dikkat
İz Sürme Testi	Dikkat, işlem hızı, yürütücü işlevler
Sayı Sembolleri Testi	Dikkat, işlem hızı, gizil öğrenme
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi	Çalışma belleği, kısa süreli bellek
Stroop Testi	Dikkat, enterferans, tepki ketleme
Sayı Dizisi Testi	Çalışma belleği, dikkat
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT)	Sözel akıcılık, yürütücü işlevler
Kategori Akıcılık Testi	Sözel akıcılık, işlem hızı

3.3. Biyokimyasal Analizler

3.3.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hastaların venöz kanları, bu amaçla kullanılan tüplere alınarak (13x100'lük 5 mL Vacutainer plastik SST jelli tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson), +4°C koşullarında laboratuara transportu sağlanmış; 4000 g'de 5 dk. çevrilmiş; ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. ELISA ölçümleri, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.3.2. Serumda GAP43, YKL-40, NfL, suPAR ve Drebrin Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan GAP43, YKL-40, NfL, suPAR ve Drebrin düzeylerinin belirlenmesi için serum örnekleri kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle çalışıldı. Çalışma kapsamında Human GAP43 sandviç ELISA (E-EL-H1922, Elabscience, Çin), Human YKL-40 sandviç ELISA (E-EL-H0037, Elabscience, Çin), Human NfL sandviç ELISA (E-EL-H0741, Elabscience, Çin), Human suPAR sandviç ELISA (E-EL-H2584, Elabscience, Çin) ve Human Drebrin sandviç ELISA (E6781Hu, BT Lab, Çin) kitleri kullanıldı ve deneyler kitlerin yönergelerine uyularak yapıldı. Kullanılan GAP43, YKL-40, NfL, suPAR ve Drebrin kitlerin deteksiyon aralığı sırasıyla 0.16 ng/mL - 10 ng/mL, 62.5 ng/mL – 4000 ng/mL, 15.63 ng/mL - 1000 ng/mL, 0.16 ng/mL - 10 ng/mL ve 15 ng/L – 3000 ng/L'dir.

3.3.2.1. Reaktif Hazırlama (Elabscience Marka Kitler İçin)

- Yıkama Tamponu: 750 ml yıkama tamponu hazırlamak için 30 ml konsantre yıkama tamponunu 720 ml deiyonize seyreltildi.
- Standart Çalışma Solüsyonu: Standardı 10.000xg'de 1 dakika santrifüjlendikten sonra 1 ml Referans Standardı ve Örnek Seyrelticiyi eklenerek 10 dakika bekletildi.
- Biyotinlenmiş Belirleme Ab Çalışma Solüsyonu: Konsantre Biyotinlenmiş Belirleme Ab'yi 800xg'de 1 dakika santrifüjlendi. Ardından her kuyucuk için 100 µl kullanılacak şekilde hesaplanarak 100x çalışma solüsyonu Biotinylated Dedection Ab Diluent, Konsantre Biyotinlenmiş Belirleme Ab ile 1:99 oranında seyreltildi.
- Horseradish Peroksidaz (HRP) Konjuge Belirleyici Antikor: Konsantre HRP'yi 800xg'de 1 dakika santrifüjlendi. Ardından her kuyucuk için 100 µl kullanılacak şekilde hesaplanarak 100x çalışma solüsyonunu HRP Diluent, konsantre HRP ile 1:99 oranında seyreltildi.

3.3.2.2. Deneyin Yapılışı (Elabscience Marka Kitler İçin)

Deneyde 92 BPB tanılı hasta ve hasta akrabalarının serumu ve 53 sağlıklı kontrol serumu ile çalışıldı. Üreticinin talimatları doğrultusunda, deney öncesinde standartlar YKL-40 için 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125 ve 62.5 pg/mL; suPAR ve GAP43 için 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32 ve 0.16 pg/mL ve NfL için ise 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ve 15.63 pg/mL olarak seri dilüsyonlar hazırlandı. 96 kuyucuklu spesifik antijenlerle kaplı mikropolağa uygun şekilde hazırlanan standartlar (100 µl) ve örnekler (100 µl) eklendi. Negatif kontrol amaçlı kalan kuyular (blank) boş bırakıldı. 90 dakika 37°C'de plak inkübe edildi.

Her kuyuya 100 µl biyotinlenmiş belirleme antikor eklenildi. 60 dakika 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Kuyular 3 defa kuyu başı 350 µl önceden hazırlanan 1:25 yıkama tamponu ile yıkandı. Yıkamalar arasında plak 1-2 dakika çalkalayıcıda bekletilmiştir. Sonrasında, her kuyuya 100 µl horseradish peroksidaz (HRP) konjuge belirleyici antikor eklendi. 30 dakika 37°C'de inkübasyondan sonra plak tekrar 5 defa 350 µl yıkama tamponu ile yıkandı.

Her kuyuya 90 µl substrat reaktifi eklendi. Bu aşama karanlıkta gerçekleştirilmiştir. 15 dakika 37°C’de inkübasyondan sonra her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu konuldu. Renk değişimi spektrofotometre cihazında (Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer, Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda okundu ve değerlendirmeler ng/mL ve optik densite (OD) cinsinden hesaplandı.

3.3.2.3. Reaktif Hazırlama (BT Marka Kitler İçin)

- Yıkama Tamponu: 500 ml yıkama tamponu hazırlamak için 20 ml konsantre yıkama tamponunu 480 ml deiyonize seyreltili.
- Standart Çalışma Solüsyonu: Standardı 10.000xg’de 1 dakika santrifüjlendikten sonra 120 µl Referans Standardı ve Örnek Seyrelticiyi eklenerek 15 dakika bekletildi.

3.3.2.4. Deneyin Yapılışı (BT Marka Kitler İçin)

Deneyde 92 BPB tanılı hasta ve hasta akrabalarının serumu ve 53 sağlıklı sağlıklı kontrol serumu ile çalışıldı. Üreticinin talimatları doğrultusunda, deney öncesinde standartlar Drebrin için 3200, 1600, 800, 400, 200 ve 100 pg/L olarak seri dilüsyonlar hazırlandı. 96 kuyucuklu spesifik antijenle kaplı mikropolağa uygun şekilde hazırlanan standartlar (50 µl) ve örnekler (40 µl) eklendi. Örneklerle 10 µl biyotinlenmiş belirleme antikoru eklendi. Sonrasında blank hariç standart ve örneklerle 50 µl streptavidin-HRP konjuge belirleyici antikor eklendi. 60 dakika 37°C’de plak inkübe edildi.

Kuyular 5 defa kuyu başı 300 µl önceden hazırlanan 1:25 yıkama tamponu ile yıkandı. Yıkamalar arasında plak 1 dakika çalkalayıcıda bekletilmiştir. Her kuyucuğa ilk olarak 50 µl substrat solisyon A ve sonrasında 50 µl substrat solisyon B eklendi.

10 dakika 37°C’de inkübasyondan sonra her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu konuldu. Renk değişimi spektrofotometre cihazında (Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer, Thermo Scientific, ABD) 450 nm dalga boyunda okundu ve değerlendirmeler ng/mL ve optik densite (OD) cinsinden hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 29.0 paket programı (Chicago IL, USA) kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile histogramın eğikliği ve

basıklığı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli veriler tablolarda ortalama ve standart sapma değerleriyle verilmiştir.

Çalışma grupları arasında demografik değişkenlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc LSD ve ki-kare testleri kullanılmıştır.

YKL-40, GAP 43 ve suPAR düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması normal dağılıma uyduğu için ortalama değerleri verilmiştir ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc LSD uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan NfL ve Drebrin için ortalama değerlerin yanında ortanca değerleri de verilmiştir ve Kruskal Wallis ve posthoc Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Tüm testler için anlamlılık değeri 0.05 olarak alınmıştır.

Tüm katılımcıların serum belirteçleri ile sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, yaş, VKİ, sigara kullanımı) arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda sürekli klinik değişkenler (manik epizod sayısı, depresif epizod sayısı, toplam epizod sayısı, remisyon süresi, hastalık süresi, Li mg/gün, VA mg/gün, AP mg/gün) ile bağımlı değişkenler YKL 40, GAP 43, ve suPAR düzeyleri arasındaki ilişki Pearson ve NfL, drebrin ile ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir.

Korelasyon analizleri sonucunda anlamlı ilişki saptanan değişkenlerin ana bulgular üzerindeki etkisinin düzeyini anlamak amacıyla tüm katılımcılarda çoklu regresyon analizi ile enter methodu uygulanmıştır (suPAR ve NfL). Gruplar arasında suPAR seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edildiği ve hasta grubunda yaş, toplam hastalık süresi, VA kullanımı, antipsikotik kullanımının suPAR ile ilişkisi tespit edildiği için tüm gruplar dahil edilerek doğrusal regresyon analizi ile suPAR düzeyine ilgili parametrelerin etkisi saptanmaya çalışılmıştır. Daha sonra suPAR düzeyi açısından gruplar arasındaki fark, ANCOVA analizi ile kovaryanslar sabit tutularak (grup, yaş, hastalık süresi, VA mg/gün, AP mg/gün) tekrar değerlendirilmiştir. NfL düzeyi üzerinde de cinsiyet ve VKİ'nin etkisi dorusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Nörobilişsel işlevlerin üç grup arasında karşılaştırılması normal dağılan veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc LSD olarak uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan veriler için ise Kruskal Wallis ve posthoc Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Nörobilişsel testler literatür bilgileri gözetilerek 5 alt alana ayrılmıştır ve her alan için p değeri hesaplanıp tablo altına yazılmıştır. Nörobilişsel testler için tüm katılımcılarda sosyodemografik değişkenlerle (cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi) ilişkisi

Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda ise ayrıca testlerin klinik özelliklerle ilişkisi (toplam manik epizod sayısı, toplam depresif epizod sayısı, toplam epizod sayısı, hastalık süresi, remisyon süresi, Li mg/gün, VA mg/gün, AP mg/gün) ile ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tablo altına Bonferroni düzeltilmiş p değerleri de yazılmıştır. Nörobilişsel alanlarla YKL 40, GAP 43, ve suPAR düzeyleri arasındaki ilişki Pearson; NfL ve drebrin ile arasındaki ilişki Spearman korelasyon analiziyle hem tüm katılımcılarda hem de hasta grubunda ayrı ayrı değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmada; 50 BPB tanıılı birey, 42 BPB tanıılı bireyin akrabası (35 kardeş, 7 ebeveyn/çocuk) ve 53 sağlıklı kontrol (SK) olmak üzere toplam 145 katılımcının verisi analiz edilmiştir. Çalışma grupları arasında sıralı değişkenlerden yaş, eğitim yılı ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından farklılık saptanmamıştır. Kategorik değişkenlerden cinsiyet, medeni durum ve sigara kullanım durumu yönünde gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Sadece çalışabilirlik durumları arasında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 4-1' de sunulmuştur.

Tablo 4-1: Tüm Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

	BPB (n=50)	Hasta Yakını (n=42)	SK (n=53)	F/x²	p
Yaş (yıl-ort.±SS)	37±9	35±8	35±8	0,913	0,404 ^a
Cinsiyet (n, %)					
Kadın	36 (%72)	25 (%59.5)	27 (%50.9)	4,815	0,090 ^x
Erkek	14 (%28)	17 (%40.5)	26 (%49.1)		
Eğitim Durumu (yıl ort±SS)	14,16±2,76	14,19±3.21	14,32±3,02	0,042	0,959 ^a
Medeni Hali (n, %)					
Evli	22 (%44)	26 (%61.9)	34 (%64.2)	8,037	0,090 ^x
Bekar/Boşanmış	28 (%56)	16 (%38.1)	19 (%35.8)		
Çalışabilirlik Durumu (n, %)					
Evet	32 (%64)	35 (%83,3)	51 (%96,2)	17,782	<0,001 ^x
Hayır	18 (%36)	7 (%16,7)	2 (%3,8)		
VKİ (kg/m² ort± SS)	28,21±5,61	27,53±18,42	24,89±3,10	1,403	0,249 ^a
Sigara Kullanımı (n, %)					
Evet	26 (%52)	13 (%30.9)	28 (%52.8)	5,542	0,063 ^x
Hayır	24 (%48)	29 (%69.1)	25 (%47.2)		

BPB: Bipolar bozukluk hasta grubu, SK: sağlıklı kontrol, x: Ki-kare testi, a: One way ANOVA, SS: Standart Sapma, ort.: ortalama

Hastaların detaylı BPB hastalık öyküleri alınmıştır ve tablo 4-2’de klinik özellikleri sunulmuştur. Hastaların Li, VA, KBZ, lamotriginin günlük kullanım dozları ve klorpromazine eş değer dozda antipsikotik kullanımları öğrenilmiştir. Li, VA ve antipsikotik kullanan kişilerin yüzdeleri ve günlük kullandıkları ortalama dozları tabloda sunulmuştur. Bu kişilerden 4 kişi hem VA hem de Li kullanmaktadır. Ayrıca 2 kişinin karbamazepin (%4), 9 kişinin (%18) lamotirigin kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların %86’sının bir ya da birkaç duygudurum düzenleyici, %68’nin antipsikotik, %20’sinin antidepresan kullandığı saptanmıştır. Hastalardan 5 kişi aripiprazol depo 400 mg/ay, 2 kişi paliperidon palmitat/ay, 1 kişinin paliperidon palmitat/3 ay, 1 kişinin ise hem aripiprazol depo/ay hem de paliperidon palmitat depo/ay kullandığı tespit edilmiştir. Hastalardan 3 kişinin ise herhangi bir medikal tedavi almadığı öğrenilmiştir.

Tablo 4-2: BPB Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri

	BPB (n=50)
Ailede Psikiyatrik Öykü Varlığı (n, %)	32 (%64)
Toplam Manik Epizod Sayısı	3,5 (2)
Psikotik Özellikli	1,92 (2)
Karma Özellikli	0,36 (0)
Toplam Hipomanik Epizod Sayısı	0.78 (0)
Toplam Depresif Epizod Sayısı	2,96 (2)
Psikotik Özellikli	0,14 (0)
Karma Özellikli	0,02 (0)
Total Epizod Sayısı	7,6 (5)
Remisyon Süresi (ay)	23,86 (11,5)
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	23,3 (22)
Toplam Hastalık Süresi (ay)	165,84 (126)
İntihar Sayısı	0,26 (0)
Toplam Hastanede Yatış Sayısı	1,54 (1)
Lityum (ort. mg/gün)	475±539,30
(n, %)	24 (%48)
Valproik asit (ort. mg/gün)	411,45±556,60
(n, %)	19 (%38)
Antipsikotik (ort. mg/Gün)*	256,62±372,16

(n, %)	34 (%64)
Young Mani Ölçeği	0,52±1,01
Hamilton Depresyon Ölçeği	1,14±1,78

*: Antipsikotik dozu 100 mg klorpromazine eş değer doz dikkate alınarak hesaplanmıştır. Verilerin ortalama değerleri ile parantez içerisinde ortanca değerleri de yazılmıştır.

4.2. Serum NfL, GAP 43, YKL-40, Drebrin ve suPAR Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serum YKL-40 düzeyi hastalarda (n=50) 2937,018±1145,226 pg/ml, hasta yakınlarında (n=42) 2487,577±1024,913 pg/ml ve sağlıklı kontrolde (n=53) 2469,362±855,879 pg/ml saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,037, F=3,382, df=2). Post-hoc analiz sonrası bu farkın hasta ile hasta yakını (p=0,036) ve hasta ile SK (p=0,020) arasında olduğu tespit edilmiştir.

Serum GAP-43 düzeyi hastalarda (n=50) 0,078±0,011 pg/ml, hasta yakınlarında (n=42) 0,080±0,011 pg/ml ve SK'larda (n=53) 0,076±0,010 pg/ml tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,342, F=1,084, df=2).

Serum suPAR seviyeleri hastalarda (n=50) 1,867±0,950 pg/ml, hasta yakınlarında 1,120±0,455 pg/ml ve SK'larda (n=53) 1,105±0,462 pg/ml ölçülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,001, F=20,807, df=2). Post-hoc analiz sonrası bu farkın hasta ile hasta yakını (p<0,001) ve hasta ile sağlıklı kontrol (p<0,001) arasında olduğu tespit edilmiştir.

Serum NfL seviyesi hastalarda (n=50) 0,057±0,001 pg/ml (ortanca=0,054, min-maks=0,048-0,122), hasta yakınlarında (n=42) 0,054 pg/ml (ortanca=0,052, min-maks=0,048-0,073) ve SK'larda (n=53) 0,059±0,001 pg/ml (ortanca=0,058, min-maks=0,050-0,131) saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,001, t=14,025, df=2). Hasta ile hasta yakını (p=0,463) ve hasta ile SK arasında (p=0,058) arasında anlamlı fark yoktur. Hasta yakını ile SK arasında ise anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,001, t=-19,356, SE=8,275, StdT=-2,339).

Serum Drebrin seviyesi hastalarda (n=50) 765,160±114,848 pg/ml (ortanca=397,100, min-maks=186-3387,4), hasta yakınlarında (n=42) 948,628±144,443 pg/ml (ortanca=512,800, min-maks=18,7-3546,5) ve SK'larda (n=45) 963,705±132,957 pg/ml (ortanca=467,900, min-maks=111,4-3318,1) saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,134, t=4,018, df=2).

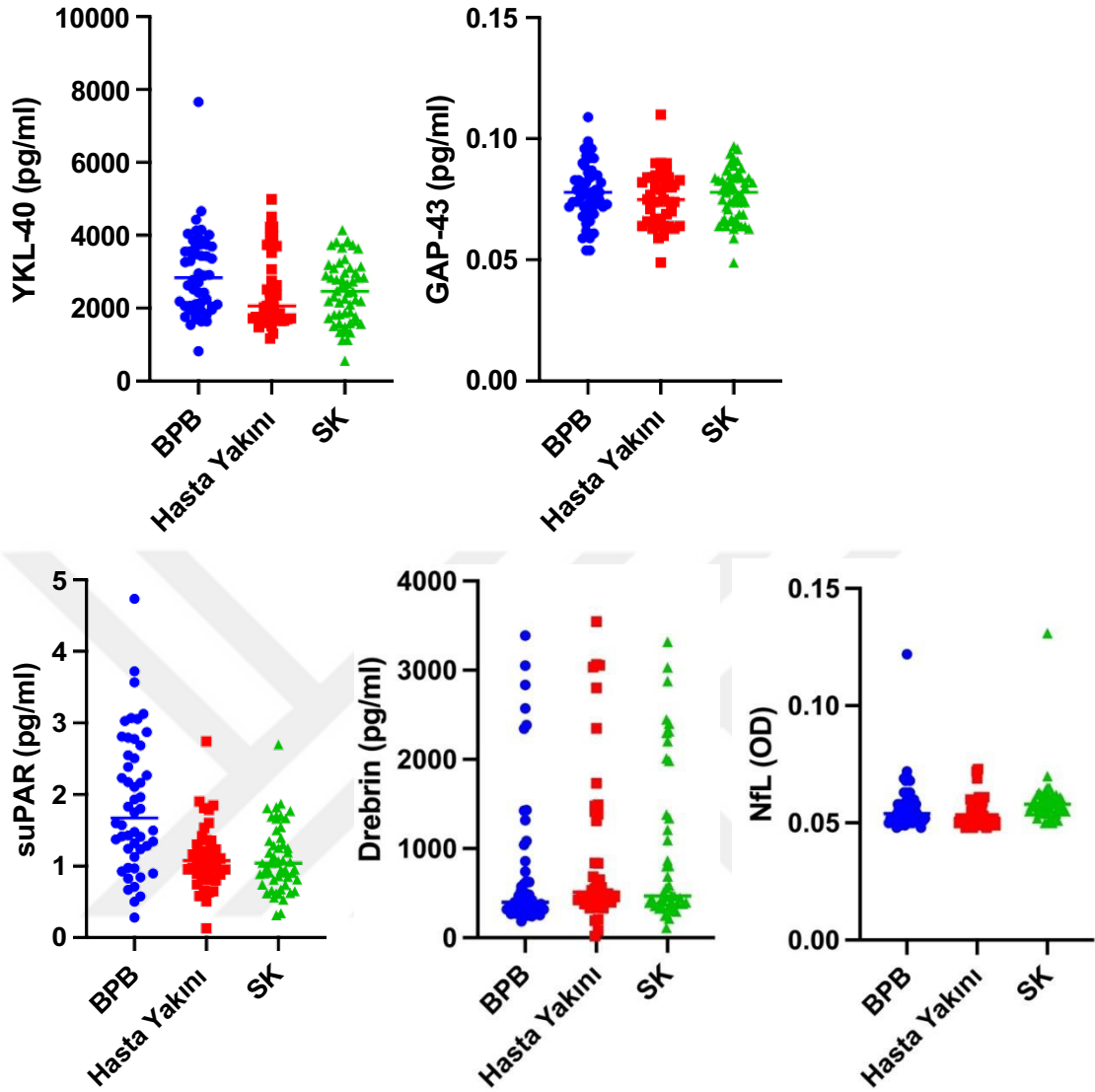
BPB grubunda tedavi grupları arasında serum belirteçlerin düzeyleri de değerlendirilmiştir. Ayrı ayrı değerlendirilen Li, VA ve AP tedavisi alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tüm katılımcıların serum belirteç düzeyleri tablo 4-3 ve şekil 4-1’de gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Katılımcıların Serum Belirteçlerinin Karşılaştırılması

	BPB (ort±SS, ortanca) (n=50)	Hasta Yakını (ort±SS, ortanca) (n=42)	SK (ort±SS, ortanca) (n=53)	p F/t	Post-hoc
YKL-40 (pg/ml)	2937,018±1145,226 (2836)	2487,577±1024,913 (2061,50)	2469,362±855,879 (2463)	0,037^a 3,382	BPB>Hasta yakını p=0,036 BPB>SK p=0,020
GAP43 (pg/ml)	0,078±0,011 (0,077)	0,080±0,011 (0,080)	0,076±0,010 (0,077)	0,341 ^a 1,084	
suPAR (pg/ml)	1,867±0,950 (1,674)	1,120±0,455 (1,072)	1,105±0,462 (1,043)	<0,001^a 20,807	BPB>Hasta yakını p<0,001 BPB>SK p<0,001
NfL (OD)	0,057±0,001 (0,054)	0,054±0 (0,052)	0,059±0,001 (0,058)	<0,001^β 14,025	Hasta yakını<SK p=0,001
Drebrin (pg/ml)	765,160±114,848 (397,100)	948,628±144,443 (512,800)	963,705±132,957 (467,900)	0,134 ^β 4,018	

BPB: Bipolar bozukluk hasta grubu, SK: sağlıklı kontrol, YKL-40: Kitinaz-3 benzeri protein 1, GAP-43: Büyüme ile ilişkili protein 43, suPAR: Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü, NfL: Nörofilament Hafif Zinciri, t: test istatistik, α: One way ANOVA post-hoc LSD, β: Kruskal Wallis post-hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltilmiş p değerleri yazılmıştır. NfL optik dansite kullanılarak saptanmıştır.



Şekil 4-1: Tüm Katılımcıların Serum Belirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

BPB: Bipolar bozukluk hasta grubu, SK: Sağlıklı kontrol, YKL-40: Kitinaz-3 benzeri protein 1, GAP-43: Büyüme ile ilişkili protein 43, suPAR: Çözünür ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü, NfL: Nörofilament hafif zinciri OD: Optik Dansite, NfL optik dansite kullanılarak ölçülmüştür.

4.3. Serum Belirteçlerinin Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi

Serum belirteçlerinin yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, toplam epizod sayısı, toplam manik epizod sayısı, toplam depresif epizod sayısı, remisyon süresi, hastalık süresi; Li, VA, antipsikotik kullanımı ile ilişkilerine bakılmıştır. Tüm katılımcıların ilişkisi dışında üç grup için ayrı ayrı da ilişkiler değerlendirilmiştir.

Serum YKL-40 düzeyinin serum GAP-43 ($p=0,003$, $r=-0,242$) ve serum suPAR ($p<0,001$, $r=0,343$) düzeyleri ile ilişkisi dışında diğer parametrelerle ilişkisi saptanmamıştır. Üç grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde diğer parametrelerle herhangi bir

ilişki saptanmamıştır. Hasta grubunda suPAR ile ilişkinin anlamlılığı devam etmiştir ($p=0,023$, $r=0,320$). Hasta yakını grubunda ise GAP-43 ile ilişkinin anlamlılığı devam etmiştir ($p=0,035$, $r=-0,325$). SK'larda suPAR ile ilişki ($p=0,032$, $r=0,294$) anlamlıdır.

Serum GAP-43 düzeyinin; yaş ($p<0,001$, $r=0,273$), sigara kullanımı ($p=0,017$, $r=-0,198$), toplam hastalık süresi ($p=0,047$, $r=0,282$) ile ilişkileri tespit edilmiştir. Üç grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hasta grubunda yaş ($p=0,008$, $r=0,369$), toplam hastalık süresi ($p=0,047$, $r=0,282$) ile ilişki sürmüştür. SK'larda ise yaş ($p=0,034$, $r=0,291$) ilişki tespit edilmiştir.

Serum suPAR düzeyinin; yaş ($p<0,001$, $r=0,374$), total manik epizod sayısı ($p=0,023$, $r=0,188$), toplam hastalık süresi ($p<0,001$, $r=0,493$), VA kullanımı ($p=0,023$, $r=0,321$), antipsikotik kullanımı ($p=0,008$, $r=0,370$) ile ilişkileri tespit edilmiştir. Hasta grubunda yaş ($p=0,003$, $r=0,410$), toplam hastalık süresi ($p<0,001$, $r=0,493$), VA kullanımı ($p=0,023$, $r=0,328$), antipsikotik kullanımı ($p=0,008$, $r=0,379$), VKİ ($p=0,041$, $r=0,290$) tespit edilmiştir. SK'larda ise yaş ($p<0,001$, $r=0,453$) ile ilişki saptanmıştır.

Serum NfL düzeyinin, cinsiyet ($p=0,009$, $r=0,216$) dışında diğer parametrelerle ilişkisi saptanmamıştır. Üç grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hasta grubunda serum NfL düzeyleri ile belirtilen değişkenlerin herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Hasta yakını grubunda ise VKİ ile ilişkisi ($p<0,001$, $r=0,550$) saptanmıştır. Sağlıklı grubunda ise cinsiyet ile ilişkisi ($p=0,023$, $r=0,312$) dışında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Serum drebrin düzeyinin; cinsiyet ($p=0,042$, $r=0,174$), yaş ($p=0,004$, $r=-0,246$), toplam manik epizod sayısı ($p=0,021$, $r=-0,197$), VKİ ($p=0,018$, $r=-0,202$) ile ilişkileri saptanmıştır. Üç grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hasta grubunda serum drebrin düzeyi ile cinsiyet arasında ($p=0,009$, $r=0,364$) ilişki bulunmuştur. Diğer gruplarda parametrelerle herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

NfL düzeyi üzerinde cinsiyet ve VKİ'nin etkisi doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde herhangi bir etki saptanmamıştır ($R^2=0,086$, $F=0,349$, $p=0,790$, $df=3$).

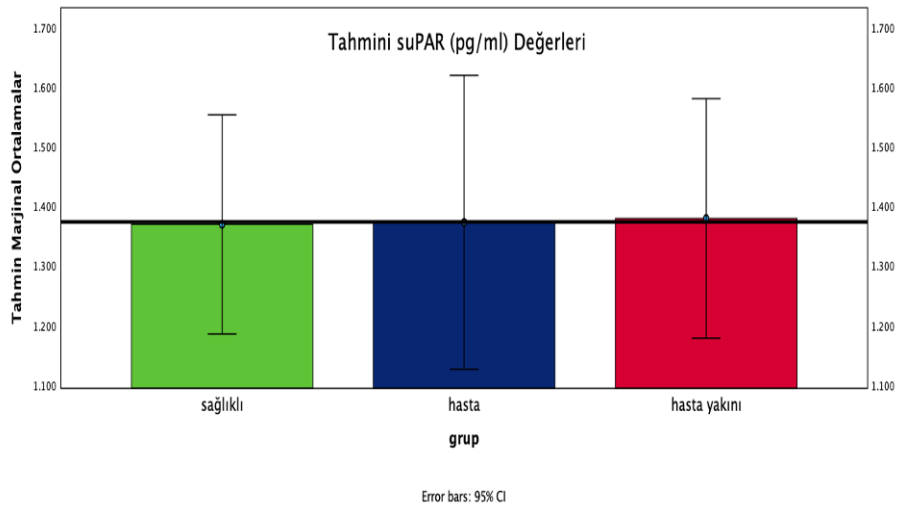
Gruplar arasında suPAR seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edildiği ve yaş, toplam hastalık süresi, toplam manik epizod sayısı, VKİ, VA (mg/gün) kullanımı, antipsikotik kullanımının (mg/gün) suPAR ile ilişkisi tespit edildiği için doğrusal regresyon analizi ile suPAR düzeyine ilgili parametrelerin etkisi saptanmaya çalışılmıştır. Model anlamlı tespit edilmiştir ($R^2=0,473$, $F=17,560$, $p<0,001$, $df=7$, sum of squares=39,062, mean square=5,580). Tablo 4-4'te öngörücülerin etkisi gösterilmiştir.

Tablo 4-4: suPAR Düzeyine Öngörücülerin Etkisi

Model	Standardize Etmenler	olmayan	Standardize Etmenler		
	B	Std. Hata	Beta	t	p
Sabit	0,210	0,304		0,691	0,490
Grup	-0,008	0,080	-0,009	-0,105	0,917
Yaş (yıl)	0,021	0,006	0,230	3,314	0,001
Total Manik Epizod Sayısı	-0,021	0,012	-0,123	-1,741	0,084
Hastalık Süresi (ay)	0,002	0,0007	0,379	3,578	<0,001
VA (mg/gün)	0,0003	0,0001	0,178	2,453	0,015
AP (mg/gün)	0,0005	0,0002	0,186	2,458	0,015
VKİ (kg/m ²)	0,006	0,0004	0,095	1,487	0,139

Doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Bağımlı değişken: suPAR (pg/ml)

suPAR düzeyi üzerinde kovaryansların etkisi sabit tutulduğunda 3 grup arasındaki serum suPAR düzeyleri ANCOVA ile tekrar değerlendirilmiştir. Kovaryanslar sabit tutulduğunda 3 grup arasında suPAR düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p < 0,05$). Analiz sonucunda saptanan tahmini ortalamalar şekil 4-2’de sunulmuştur.



Şekil 4-2: Kovaryanslar Sabit Tutulduğunda Oluşan Tahmin Supar Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Modelde görünen kovaryanslar takip eden değerlere göre hesaplanmıştır; yaş = 35,7241, hastalık süresi = 57,1862, Valproik Asit = 136,2069, antipsikotik = 84,9517

4.4. Nörobilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Katılımcıların nörobilişsel işlevleri değerlendirilmiştir. Bilişsel testler 5 alt gruba göre değerlendirildiğinde her grup için p değerleri tablo altına yazılmıştır. Rey sözel öğrenme anlık öğrenilen kelime sayısında gruplar arası anlamlı fark saptanmasına rağmen ikili karşılaştırmalarda düzeltme sonrası bu fark kaybolmuştur. Sözel bellek alanında gecikmiş tanıma testinde BPB grubunun performansı hem hasta yakını hem de SK'lara göre düşüktür.

Görsel bellek alanında BPB grubu hem anlık hem gecikmiş kopyalamada SK'lara göre düşük performans göstermiştir. Yürütücü işlevler kategorisinde ise BPB grubunun işlevlerinin tüm alt testlerde SK'lara göre daha başarısız olduğu saptanmıştır. Sözel akıcılık kategorisinde ise BPB grubu SK'lara göre daha düşük performans göstermiştir. Kategori akıcılık testinde hasta yakınlarının performansı SK'lara göre düşüktür. Çalışma belleğinin işitsel sessiz üç harf sıralama testinde SK'lar iki gruba göre daha iyi performans göstermişken bu fark, hasta yakınları ile anlamlı tespit edilmiştir. İz sürme testlerindeki hata sayıları ile sözel akıcılık testlerindeki perseverasyon sayıları arasında üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 4-5'te gruplar arası karşılaştırma gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Katılımcıların Nörobilişsel Testlerinin Karşılaştırılması

	BPB (n=47) Ort.-ortanca	Hasta Yakını (n=41) Ort.-ortanca	SK (n=51) Ort.-ortanca	İstatistik	Post-hoc
Sözel Bellek					
Rey Sözel öğrenme testi anlık hatırlama	7,14 (7)	6,92 (7)	7,6 (8)	p=0,193 ^{β a} t=3,289	
Rey Sözel öğrenme testi anlık hatırlama (toplam)	54,87 (57)	56,60 (56)	58,92 (60)	p=0,041^{β a} t=6,377	BPB<SK p=0,025 adj p=0,074 HY<SK p=0,039 adj p=0,118
Rey Sözel öğrenme testi gecikmiş hatırlama	11,74 (13)	13,07 (13)	13,35 (14)	p=0,026^{β a} t=7,311	BPB<SK adj p=0,025
Rey Sözel öğrenme testi gecikmiş tanıma	13,53 (14)	14,53 (15)	14,49 (15)	p=0,001^{β a} t=13,428	BPB<SK adj p=0,012 BPB<HY adj p=0,002
Görsel bellek					

Görsel kopyalama testi anlık kopyalama	34,38 (37)	37,14 (38)	38 (40)	$p=0,004^{b\ b}$ $t=10,979$	BPB<SK adj p=0,003
Görsel kopyalama testi gecikmiş kopyalama	32,06 (36)	35,65 (38)	37,31 (39)	$p<0,001^{b\ b}$ $t=17,827$	BPB<SK adj p<0,001 BPB<HY $p=0,025$ adj p=0,076
İşlem Hızı ve yanıt inhibisyonu (yürütücü işlevler)					
İz sürme testi A	39,14 (33)	33,60 (30)	27,05 (27)	$p<0,001^{b\ a}$ $t=18,963$	BPB>SK adj p<0,001
İz sürme testi B	101,36 (86)	79,56 (65)	64,56 (59)	$p<0,001^{b\ a}$ $t=18,138$	BPB>SK adj p<0,001 BPB>HY adj p=0,037
Sayı sembol testi	51,06 (53)	58,19 (62)	63,41 (63)	$p<0,001^{b\ a}$ $t=15.692$	BPB<SK adj p<0,001
Stroop interferans	52,31 (47)	40,51 (41,5)	38,56 (34,5)	$p<0,001^{a\ a}$ $F=7,578$	BPB>SK adj p<0,001 BPB>HY adj p=0,004
Sözel akıcılık					
Sözel akıcılık testi	37,95 (38)	40,04 (43)	42,94 (45)	$p=0,195^{a\ b}$ $F=1,652$	
Kategori akıcılık testi	19,53 (19)	22,24 (22)	24,56 (25)	$p<0,001^{a\ b}$ $F=10,137$	BPB<HY adj p=0,023 BPB<SK adj p<0,001 HY<SK adj p=0,047
Çalışma belleği					
Sayı dizileri testi ileri	7,02 (7)	7,21 (7)	7,19 (7)	$p=0,995^{b\ c}$ $t=0,009$	
Sayı dizileri testi geri	6,48 (6)	6,90 (7)	7,25 (7)	$p=0,206^{b\ c}$ $t=3,160$	
İşitsel sessiz üç harf sıralama testi	50,53 (52)	50,02 (51)	53,23 (55)	$p=0,018^{b\ c}$ $t=8,062$	HY<SK p=0,008 adj p=0,024 BPB<SK $p=0,034$ adj p=0,103^c

BPB: Bipolar bozukluk hasta grubu, SK: Sağlıklı kontrol, t: test istatistik, α : One way ANOVA post-hoc LSD, β : Kruskal Wallis, Mann Whitney U, post-hoc Bonferroni düzeltilmiş p değerleri yazılmıştır. Adj p: düzeltilmiş p değeri

^a: Bonferroni corrected alpha level $p<0,0125$ (0,05/4, alan başına ölçüm sayısına göre).

^b: Bonferroni corrected alpha level $p<0,025$

^c: Bonferroni corrected alpha level $p<0,016$

4.5. Nörobilişsel Testlerin Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi

Nörobilişsel testlerin tüm katılımcılar için yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi; hasta grubu için ise bunların yanında toplam epizod sayısı, toplam manik epizod sayısı, toplam depresif epizod sayısı, remisyon süresi, hastalık süresi; Li, VA, antipsikotik kullanımı ile ilişkilerine bakılmıştır. Tüm katılımcıların ilişkisi dışında üç grup için ayrı ayrı da ilişkiler değerlendirilmiştir. Cinsiyetin bir etkisi bulunmazken yaşın kısmen ve eğitimin ise tüm testlerde anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Tablo 4-6’da testlerin sosyodemografik özelliklerle ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4-6: Tüm Katılımcılarda Nörobilişsel Testler ile Sosyodemografik Verilerin İlişkisi

	Yaş (yıl)	Eğitim Süresi (yıl)
	r (p)	
Rey Sözel öğrenme testi anlık hatırlama	-0,149 (0,080)	0,405 (<0,001**)
Rey Sözel öğrenme testi anlık hatırlama (toplam)	-0,187 (0,028*)	0,467 (<0,001**)
Rey Sözel öğrenme testi gecikmiş hatırlama	-0,177 (0,037*)	0,323 (<0,001**)
Rey Sözel öğrenme testi gecikmiş tanıma	-0,034 (0,694)	0,276 (0,001**)
Görsel kopyalama testi anlık kopyalama	-0,136 (0,110)	0,409 (<0,001**)
Görsel kopyalama testi gecikmiş kopyalama	-0,036 (0,671)	0,414 (<0,001**)
İz sürme testi A	0,284 (<0,001**)	-0,437 (<0,001**)
İz sürme testi B	0,119 (0,161)	-0,487 (<0,001**)
Sayı sembol testi	-0,292 (<0,001**)	0,581 (<0,001**)
Stroop interferans	0,401 (<0,001**)	-0,412 (<0,001**)
Sözel akıcılık testi	0,037 (0,666)	0,549 (<0,001**)
Kategori akıcılık testi	-0,082 (0,335)	0,518 (<0,001**)
Sayı dizileri testi ileri	-0,174 (0,040*)	0,366 (<0,001**)
Sayı dizileri testi geri	-0,175 (0,039*)	0,412 (<0,001**)
İşitsel sessiz üç harf sıralama testi	-0,253 (0,003*)	0,383 (<0,001**)

*: p<0,05, **: p<0,001, Bonferroni düzeltmesinde sonra p=0,003. Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

BPB grubunun hastalık öyküleri dikkate alınarak testlerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalık süresi ile Li, VA ve antipsikotik kullanımının anlamlı

ilişkileri saptanmıştır. Geçirilen hayat boyu toplam epizod sayısının ve remisyon süresinin anlamlı etkisi tespit edilmemiştir. Tablo 4-7’de BPB grubunda nörobilişsel testler ile hastalık özelliklerinin ve tedavinin ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4-7: BPB Grubunda Nörobilişsel Testler ile Hastalık Özelliklerinin ve Tedavinin İlişkisi

	Toplam Manik Epizod	Toplam Depresif Epizod	Hastalık Süresi (ay)	Lityum (mg/gün)	VA (mg/gün)	AP (mg/gün)
	r (p)					
Rey Sözel öğrenme testi anlık hatırlama	0,145 (0,330)	0,123 (0,410)	-0,212 (0,153)	0,182 (0,231)	-0,273 (0,070)	-0,536 ($<0,001$)
Rey Sözel öğrenme testi anlık hatırlama (toplam)	-0,031 (0,838)	0,140 (0,347)	-0,330 (0,024*)	0,240 (0,112)	-0,292 (0,051)	-0,453 (0,002)
Rey Sözel öğrenme testi gecikmiş hatırlama	0,086 (0,566)	0,067 (0,656)	-0,166 (0,266)	-0,014 (0,929)	-0,257 (0,088)	-0,312 (0,037*)
Rey Sözel öğrenme testi gecikmiş tanıma	0,041 (0,785)	-0,020 (0,893)	-0,167 (0,260)	-0,016 (0,919)	-0,004 (0,978)	-0,250 (0,098)
Görsel kopyalama testi anlık kopyalama	-0,221 (0,136)	0,064 (0,670)	-0,389 (0,007*)	-0,087 (0,572)	-0,058 (0,706)	-0,371 (0,012*)
Görsel kopyalama testi gecikmiş kopyalama	-0,260 (0,077)	0,073 (0,625)	-0,386 (0,007*)	-0,043 (0,781)	-0,094 (0,540)	-0,316 (0,035*)
İz sürme testi A	0,271 (0,065)	-0,095 (0,527)	0,313 (0,032*)	-0,163 (0,284)	0,196 (0,197)	0,289 (0,054)
İz sürme testi B	0,295 (0,044*)	-0,174 (0,243)	0,329 (0,024*)	-0,097 (0,526)	0,242 (0,109)	0,297 (0,048*)
Sayı sembol testi	-0,347 (0,017*)	0,099 (0,507)	-0,456 (0,001**)	0,154 (0,311)	-0,267 (0,076)	-0,351 (0,018*)
Stroop interferans	0,328 (0,024*)	-0,159 (0,286)	0,383 (0,008*)	-0,333 (0,025*)	0,398 (0,007*)	0,316 (0,034*)
Sözel akıcılık testi	-0,138 (0,354)	0,361 (0,013*)	-0,003 (0,982)	0,247 (0,102)	-0,477 ($<0,001$**)	-0,217 (0,152)
Kategori akıcılık testi	-0,150 (0,315)	-0,043 (0,773)	-0,345 (0,017*)	0,057 (0,710)	-0,166 (0,276)	-0,315 (0,035*)
Sayı dizileri testi ileri	-0,303 (0,038)	0,134 (0,369)	-0,144 (0,335)	0,132 (0,388)	-0,373 (0,012*)	-0,177 (0,244)
Sayı dizileri testi geri	-0,092 (0,538)	0,111 (0,458)	-0,236 (0,110)	0,053 (0,730)	-0,257 (0,089)	-0,208 (0,171)

İşitsel sessiz üç harf sıralama testi	-0,206 (0,165)	0,156 (0,295)	-0,200 (0,178)	0,180 (0,238)	-0,319 (0,033*)	-0,139 (0,362)
--	-------------------	------------------	-------------------	------------------	----------------------------	-------------------

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,001$, Bonferroni düzeltmesinde sonra $p = 0,003$. Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

4.6. Serum Belirteçlerinin Nörobilişsel Testlerle İlişkisi

Değerlendirilen 5 belirteç ile uygulanan nörobilişsel testlerin ilişkisi incelenmiştir. YKL-40'ın pearson korelasyon analizi sonucu herhangi bir test ile ilişkisi tespit edilmemiştir. GAP-43'ün Rey testi anlık hatırlama ($p = 0,031$, $r = -0,183$), İz Sürme Testi A ($p = 0,017$, $r = 0,202$) ve sayı sembol testi ($p = 0,049$, $r = -0,167$) ile anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir. NfL'nin Rey testi anlık hatırlama ($p = 0,030$, $r = -0,184$) ile anlamlı ilişkisi vardır. Drebrinin herhangi bir testle anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. suPAR'ın nörobilişsel testlerle ilişkisi tablo 4-8'de gösterilmiştir.

Üç grup için ayrı ayrı serum belirteçler ile nörobilişsel testlerin ilişkisi de incelenmiştir. BPB grubunda; drebrinin İz sürme testi A ($p = 0,014$, $r = -0,358$) ile ilişkisi anlamlı görülmüştür. NfL'nin; Rey testi anlık hatırlama ($p = 0,035$, $r = -0,308$), Rey testi öğrenme ($p = 0,032$, $r = -0,313$), Rey gecikmiş hatırlama ($p = 0,032$, $r = -0,164$), kategorik akıcılık ($p = 0,016$, $r = -0,350$) ve sayı dizileri testi geri ($p = 0,042$, $r = -0,297$) ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. GAP-43 'ün sayı sembol testi ($p = 0,047$, $r = -0,291$) dışında herhangi bir anlamlı ilişkisi tespit edilmemiştir. YKL-40'ın herhangi bir anlamlı ilişkisi yoktur. suPAR düzeyinin BPB grubunda nörobilişsel testlerle ilişkisi tablo 4-8'de gösterilmiştir.

Tablo 4-8: suPAR Düzeyinin Nörobilişsel Testlerle İlişkisi

	suPAR (pg/ml) (n=139)	suPAR (pg/ml) (BPB) (n=47)
	r (p)	
Rey Sözel öğrenme testi anlık hatırlama	-0,263 (0,002*)	-0,455 (0,001**)
Rey Sözel öğrenme testi anlık hatırlama (toplam)	-0,260 (0,002*)	-0,364 (0,012*)
Rey Sözel öğrenme testi gecikmiş hatırlama	-0,240 (0,004*)	-0,277 (0,059)
Rey Sözel öğrenme testi gecikmiş tanıma	-0,193 (0,023*)	-0,112 (0,454)
Görsel kopyalama testi anlık kopyalama	-0,316 (<0,001**)	-0,293 (0,045*)

Görsel kopyalama testi gecikmiş kopyalama	-0,315 (<0,001**)	-0,340 (0,019*)
İz sürme testi A	0,241 (0,004*)	0,225 (0,129)
İz sürme testi B	0,327 (<0,001**)	0,335 (0,021*)
Sayı sembol testi	-0,322 (<0,001**)	-0,334 (0,022*)
Stroop interferans	0,287 (<0,001**)	0,231 (0,117)
Sözel akıcılık testi	-0,106 (0,216)	-0,192 (0,195)
Kategori akıcılık testi	-0,279 (<0,001)	-0,226 (0,126)
Sayı dizileri testi ileri	-0,161 (0,058)	-0,270 (0,067)
Sayı dizileri testi geri	-0,186 (0,028*)	-0,247 (0,094)
İşitsel sessiz üç harf sıralama testi	-0,160 (0,061)	-0,280 (0,056)

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,001$, Bonferroni düzeltmesinde sonra $p = 0,003$. Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

Hasta yakını grubunda serum nörobelirteçler ile nörobilişsel testlerin ilişkisi incelenmiştir. YKL-40'ın, GAP-43'ün, drebrinin ve suPAR'ın nörobilişsel testlerle herhangi bir ilişkisi gösterilmemiştir. Sadece NfL'nin sayı sembol testi ile ilişkisi saptanmıştır ($p = 0,046$, $r = -0,313$).

Sağlıklı kontrol grubunda da nörobilişsel testlerle ilişki analiz edilmiştir. NfL'nin ve suPAR'ın herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Drebrinin Rey anlık hatırlama testi ile ilişkisi vardır ($p = 0,014$, $r = 0,371$). YKL-40'ın kelime akıcılık testi ($p = 0,010$, $r = 0,359$) ve sayı dizileri ileri testi ($p = 0,045$, $r = 0,282$) ile ilişkisi tespit edilmiştir. GAP-43'ün ise Rey anlık hatırlama testi ($p = 0,039$, $r = -0,291$), sözel akıcılık testi ($p = 0,014$, $r = 0,342$) ve İz sürme A testi ($p = 0,019$, $r = 0,329$) ile ilişkisi saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

BPB bilişsel işlev kaybının olduğu, yeti yitimine neden olan önemli bir hastalıktır. Bilişsel işlev kaybına aksonal dejenerasyonun neden olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı BPB’de olası aksonal dejenerasyonu gösteren serum belirteçleri ile bilişsel işlevlerin SK ve hasta yakınları ile karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmanın sonucunda BPB’de YKL-40 ve suPAR serum düzeylerindeki değişikliklerin hastalığın yarattığı aksonal dejenerasyonu yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, BPB grubunda serum YKL-40 düzeyi, hasta yakınlarının ve SK’ların düzeyine göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Hasta yakınları ve SK’lar arasında anlamlı fark tespit edilmemekle birlikte hasta yakınlarında SK’lara göre serum YKL-40 düzeyi yüksek saptanmıştır. Ayrıca YKL-40’ın, GAP-43 ve suPAR serum düzeyleri ile anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir.

BPB-ötümik dönem hastalarla SK’ların serum ve BOS YKL-40 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların hem BOS hem de serum düzeyleri yüksek saptanmış olup BOS düzeylerinin serum düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte BOS düzeyindeki iki grup arasındaki fark serum düzeyinden bağımsız tespit edilmiştir. Bu durum hem nöroinflamatuvar hem de sistemik inflamatuvar süreçlerin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığını göstermekle birlikte beyindeki immünolojik süreçlerin belirteçlerinin periferik immünolojik aktiviteden bağımsız olduğu şeklinde yorumlanmışlardır (139). Bu çalışmada da benzer şekilde sonuca ulaşılmış olup YKL-40’ın BPB’nin etijolojisinde inflamatuvar süreçlerin varlığına işaret ettiğini göstermektedir.

BPB’de manik, depresif, ötimik dönemler ile SK’ların değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda dönemden bağımsız olarak SK’lara göre yüksek YKL-40 düzeyi saptanmıştır. Bu durum YKL-40’ın BPB’de hastalığa özgü bir belirteç olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (141). Başka bir araştırmada da benzer sonuca ulaşılmış olup YKL-40 düzeyinin demografik, klinik ve tedavi özelliklerinden etkilenmediği saptanmıştır. Araştırmacılar YKL-40’ın BPB’nin tanı ve takibinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (142). Bu çalışmada ötimik dönem için benzer sonuca ulaşılmış olması ve belirtecin bağımsız faktörler ile ilişkisinin saptanmamış olması da izole olarak bu belirtecin hastalığa özgü bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tsai ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları bir çalışmada, bir kemokin olan YKL-40 plazma düzeyi, frontal, temporal ve parietal loblar boyunca çeşitli beyin bölgelerinin hacmi ile önemli ölçüde negatif ilişki sergileyen en yaygın inflamatuvar belirteç olarak tespit edilmiştir. Daha yüksek YKL-40 ve sTNF-R1 seviyelerinin her ikisi de sol anterior singulum, sol frontal lob, sağ superior temporal girus ve supramarjinal girusun daha düşük hacimleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Yaşam boyu toplam epizod sayısının daha fazla sayıda olması, sağ kaudat çekirdeğin ve iki taraflı ön lobların daha küçük hacimleriyle de ilişkilendirilmiştir. Makrofaj ve makrofaj benzeri hücrelerin, BPB hastalarında beyin hacminin azalmasında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (143). Bu çalışmada hastalarda saptanan serum YKL-40 düzeyi yüksekliği BPB’de belirtilen beyin bölgelerinin hacmindeki azalmayı yansıtır olabilir. YKL-40’ı BPB hastalık özelliğini ifade eden bir belirteç olarak görebiliriz.

Bu çalışma BPB hastaların birinci derece akrabalarında serum YKL-40’ın araştırıldığı ilk çalışmadır. Ailesel Alzheimer hastalığı (AH) taşıyıcı mutasyonu olan ve olmayan aynı aileden kişilerin izlendiği bir araştırmada YKL-40’ın presemptomatik AH’den semptomatik AH’ye ilerleme ile BOS YKL-40 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (186). Bilişsel olarak etkilenmesi olmayan AH için aile öyküsü olan kişilerin dahil edildiği bir araştırmada da artmış BOS YKL-40 konsantrasyonları ile ölçülen astrosit reaktivitesinin, AH sürekliliğinin en erken aşamalarında A β plaklarının birikmesi ve aşağı akış nörodejeneratif olaylarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca YKL-40’ın NFL ile ilişkisi de gösterilmiştir (187). Psikiyatrik hastalıklarda hasta yakınlarında yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. YKL-40 düzeyinin hasta yakınlarında SK’lara göre anlamlı olmasa da yüksek saptanması akrabalarındaki nörodejenerasyon riski ve hastalık gelişme ihtimali nedeni ile yakından izlemine gerektirebilir.

Bu çalışmada serum suPAR düzeyleri BPB’de hasta yakınları ve SK’lara göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. SK’larda en düşük ortalama değer saptanmıştır. BPB grubunda yaş, hastalık süresi, VA ve AP kullanımı suPAR düzeyleri ile ilişkili saptanmıştır. Bağımsız faktörlerin etkisi ortadan kaldırıldığında üç grup arasında suPAR düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

Serum suPAR düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada, BPB manik ve depresif epizod grubu hastaların serum seviyelerinin SK’lara ve ötimik dönem hasta grubuna göre daha düşük saptandığı bildirilmiştir. Ortalama serum suPAR düzeyleri

değerlendirildiğinde ise ötimik dönemdeki düzeyin SK'lara göre anlamlı olmasa da yüksek saptandığı tespit edilmiştir. Ayrıca serum suPAR düzeyinin klinik özelliklerle ilişkisi tespit edilmemiştir. Bu sonucu dayanarak atak döneminde saptanan düşük suPAR düzeyinin aksonal dejenerasyonla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (29). Bu çalışmada hasta grubunda ilgili belirtecin anlamlı yüksek saptanmış olması kronik inflamatuvar sürecin neden olduğu aksonal dejenerasyon lehine yorumlanabilir. Reaktif bir artış görülüyor olabilir. Hastalık süresi, yaş, VA ve AP kullanımının BPB grubunda suPAR düzeyi ile ilişkisinin saptanmış olması ve bu faktörler kontrol edildiğinde üç grup arasında farkın anlamlı saptanmamış olması bu çalışmanın en önemli sonuçlarından biridir. Bu sonuca göre suPAR'ın hastalığın seyri ve tedavi ile yakından ilişkili bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz. BPB'de nörodejeneratif süreçte VA ve AP kullanımının etkili olduğu yorumunu yapabiliriz. İleriki araştırmalarda tedavi alan ve almayan ötimik dönem hastaların karşılaştırıldığı çalışmalar tedavinin nörodejeneratif sürece etkisini anlamak için faydalı olacaktır.

Uzunlamasına takip edilen bir araştırmada yüksek serum suPAR düzeylerinin ileriki yaşantıda sağlıklı erkek ve kadınlar için depresyon tanısı alınması ve hem önceki hem de gelecekteki antidepresan kullanım riski artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (188). Depresyon hastaları, intihar girişimi olan hastalar ve SK'ların değerlendirildiği farklı bir araştırmada plazma suPAR düzeyleri SK'lara göre diğer iki grupta anlamlı yüksek saptanmıştır. suPAR düzeyinin SK'lar ile intihar girişiminde bulunan hastalar arasında iyi bir ayırım yapabildiği bildirilmiştir. Araştırmacılar suPAR'ın antidepresan tedaviler ile ilgili üstün prognostik bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (189). Başka bir çalışmada; artmış suPAR seviyeleri şizofreni hastası kadınlarda depresif semptomlarla ilişkili olduğu ve bu alt grupta anormal immün aktivasyon olduğu bildirilmiştir (130). Depresyonda tedavinin etkisinin değerlendirildiği bir araştırmada serum suPAR düzeyinin tedaviye cevapla ilişkili olduğu ve tedavi ile düzeyin azaldığı saptanmıştır (190). Bu çalışmada antidepresan kullanımı ve geçmişteki intihar girişimleri ile suPAR düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumu; vaka sayısının, antidepresan kullanımının, intihar girişiminin BPB grubunda az olması ve BPB depresyon ile unipolar depresyonun farklı nörobiyolojik faktörlerden etkilenmesi ile açıklayabiliriz. VA ve AP kullanımının suPAR düzeyini etkilemiş olması literatür bilgisi ile birlikte değerlendirildiğinde gelecekteki çalışmalar için suPAR'ın BPB tedavisinin etkisinin değerlendirilmesi amacı ile kullanılabileceği yorumunu yapabiliriz.

Hasta yakınlarında suPAR değeri SK'lara göre anlamlı olmasa da yüksek saptanmıştır. BPB de dahil olmak üzere psikiyatrik hastaların birinci derece akrabalarında daha önce serum suPAR düzeyinin incelendiği bir araştırma bulunmamaktadır. Yapılan bir kohort çalışmasında, depresyon riski yüksek olan ergenlerin altı yıl sonraki ortalama suPAR seviyeleri, düşük riskli olarak tanımlanan ergenlere göre önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. Bu bulguların; depresyon riski yüksek olan ergenler için kronik inflamasyonla ilişkili depresyon ve fiziksel sağlık sorunlarının gelişimini potansiyel olarak önlemek için suPAR ile ölçülen inflamasyonu azaltmaya yönelik hedefli müdahaleleri destekleyeceği öne sürülmüştür (191). Bu çalışmada hasta yakınlarında saptanan yüksek suPAR seviyesinin riskli bireylerde izlem sürecinde takip edilmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz. Riskli bireylerde bu izlem sırasında serum suPAR'ın yaşa bağlı hastalıklar tarafından yükseltildiği göz önüne alınmalıdır (192).

Serum NfL düzeyleri arasında bu çalışmada anlamlı fark hasta yakınları ile SK'lar arasında saptanmıştır. Ortalama serum değerleri en fazla SK'larda, sonra BPB grubunda en düşük de hasta yakınlarında tespit edilmiştir. NfL'nin cinsiyet ve VKİ ile ilişkisi saptanmakla birlikte anlamlı fark üzerinde bu iki değişkenin etkisi tespit edilmemiştir.

BOS NfL düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada BPB grubunda SK'lara göre NfL düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır ve NfL'nin atipik AP tedavi ile pozitif ilişkisi gösterilmiştir. Bu sonuç BPB'nin nöropatolojisinde aksonal hasarın göstergesi olarak yorumlanmıştır (193). BOS düzeyinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (194). Hem BOS hem de serum NfL'nin uzunlamasına değerlendirildiği bir çalışmada BPB grubunda SK'lara göre ilk ölçümde serumda anlamlı yüksek düzey tespit edilmiştir. Hastaların atak geçirdikten sonra karşılaştırmalarında ise anlamlı fark tespit edilmemiştir (195). NfL'nin serum düzeyinin değerlendirildiği bir başka çalışmada NfL düzeyi BPB'de SK'lara göre yüksek saptanmakla birlikte aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir (119). BPB depresif epizod hastalarla SK'ların serum NfL düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada BOS'da anlamlı yüksek NfL saptanmış olup tanı alma yaşı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada ak madde ile ilişkisi de analiz edilmiş olup aksiyal difüzyon ile NfL'nin pozitif ilişkisi görülmüştür. Araştırmacılar NfL'nin remiyelinizasyon ve aksonal rejenerasyonu gösterebileceğini öne sürmüşlerdir (123). Bu çelişkili sonuçlar neticesinde bu çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde BPB'nin nöropatolojisinde NfL'nin rolünün net olarak değerlendirememekteyiz. Bu durum hastaların ötimik dönemde olması ile

açıklanabilir. Ayrıca serumda NfL analiz edilirken optik dansite yöntemi kullanılmıştır. Okuyucuda yeterli düzeyde NfL saptanamamıştır. Bu da veriyi yetersiz yorumlamamıza neden olmaktadır.

NfL'nin BPB hasta yakınları ile yapılan herhangi bir çalışması bulunmamaktadır. Yalnızca dirençli Ksch hastaları, Sch hasta yakınları ve SK'ların serum NfL düzeylerinin incelendiği bir araştırmada üç grup arasında herhangi bir anlamlı fark tespit edilmemiştir (196). Bu çalışmada hasta yakınları ile SK'lar arasında saptanan anlamlı fark literatürde ilk defa saptanmıştır. Bu farkın ilişkili olduğu cinsiyet ve VKİ faktörlerinden etkilenmemesi gelecekteki araştırmalar için önemli olabilir. Hasta yakınlarında nörodejeneratif sürecin belki de erken dönemde başladığı, hastalarda ise başlayan bu sürecin reaktif bir atışla sağlıklı düzeye getirilmeye çalışıldığı yorumu yapılabilir. BPB hastalarında ve yakınlarında NfL'nin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda vakanın olduğu, BPB'nin farklı epizod dönemlerinin de değerlendirilmeye alındığı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

GAP-43 serum seviyesi açısından bu çalışmada üç grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Yaş, sigara kullanımı ve hastalık süresi ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde GAP-43 ile ilgili post-mortem çalışmaların yapıldığı görülmektedir. GAP-43 protein seviyesi hipokampal hiler bölgede Sch ve BPB hastalarda SK'lara göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu veriyi, BPB hastaların hipokampusunda nöroplastisitede bozulma olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (149). Başka bir çalışmada Sch ve BPB hastalarının beyin incelemesinde BPB grubunda özellikle anterior singulat kortekse GAP-43 protein düzeyinde azalma tespit edilmiştir. GAP-43'teki azalmanın sinaptik plastisitenin bozulduğunu gösterebileceğini düşünmüşlerdir (35). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise serebral arter oklüzyonundan sonra lityum uygulamasının GAP-43 ekspresyonunu arttırarak nöroplastisiteyi arttırdığını ortaya koymuştur (197). Serum GAP-43'ün Sch hasta grubunda haloperidol ve risperidon tedavisi öncesi ve sonrası değerleri incelenmiştir. Tedavi sonrasında GAP-43 serum düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır. Buradan yola çıkarak AP ile monoterapinin semptomatik iyileşme sağlayabileceğini bildirmişlerdir (198). Bu çalışmada BPB ve hasta yakınlarında serum GAP-43'ün incelendiği ilk araştırmadır. Anlamlı fark saptanamamış olması; BPB'de GAP-43 üzerinden ilerleyen bir sinaptik disfonksiyonun ötimik dönemde saptanmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Drebrinin serum seviyeleri arasında bu çalışmada anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte en yüksek serum seviyesi SK'larda sonra hasta yakınlarında en az da BPB grubunda tespit edilmiştir. Drebrinin cinsiyet, yaş ve toplam manik epizod sayısı ile ilişkisi tespit edilmiştir. BPB hastaları ile SK'lerin post-mortem prefrontal korteks incelemesinde, drebrin seviyesi hastalarda düşük saptanmıştır. Bu durumun beyin atrofisine neden olabileceği öne sürülmüştür (155, 156). Laboratuvarda farelerle yapılan bir çalışmada antipsikotik klozapini takiben hem anti-inflamatuar DHA metabolitlerinin üretiminin hem de BDNF ile drebrinin arttığı gösterilmiş olup bu moleküllerin nöroprotektif etkisinin olduğu bildirilmiştir (152). Sch ile SK'lerin plazma drebrin seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (157). Bu çalışmada BPB'de ve birinci derece yakınlarında serum DBN seviyesinin incelendiği ilk araştırmadır. Üç grup arasında anlamlı fark bulunmaması BPB fizyopatolojisinde olası sinaptik disfonksiyonun drebrin aracılığı ile olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Drebrinin işlevini ortaya çıkarmak için büyük örneklem gruplarında ve BOS ya da patoloji gibi direkt MSS etkisinin gözlenebileceği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmada üç grup arasında nörobilişsel işlevlerin karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. BPB'de her iki gruba göre sözel bellek, görsel bellek, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık alanlarında düşük performans saptanmıştır. Hasta yakınlarında ise SK'lara göre kategori akıcılık ve çalışma belleğinin işitsel sessiz üç harf sıralama testindeki anlamlı düşük performansı dışında diğer alanlarda herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Tüm gruplarda cinsiyet nörobilişsel işlevleri etkilemezken, bilişsel performans yaş ile negatif ve eğitim seviyesi ile de pozitif ilişki saptanmıştır.

BPB ve yakınlarının bilişsel işlevlerinin değerlendirildiği birçok metaanaliz çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarının SK'lara göre BPB grubu için yüksek, birinci derece akrabalar için ise orta dereceli bozukluk saptanan alanlar olduğu bildirilmiştir (168). Başka bir metaanaliz çalışmasında BPB grubu için işlem hızı, görsel bellek ve sözel akıcılık alanlarında hem hasta yakınları hem de SK'lara göre bozukluk olduğu; her iki grupta ise yürütücü işlevler, sözel bellek ve yanıt inhibisyonu alanlarında etkilenme olduğu bildirilmiştir (11). Sözel öğrenme, sayı dizisi ve iz sürme testi alanlarının BPB'de bozulduğu gösterilmiştir (9). Başka bir analizde de SK'larla karşılaştırıldığında, ötimik BPB grubunun, neredeyse tüm alanlarda nöropsikolojik işlevlerde bozulma tespit edilmiştir. Özellikle sözel bellek ve

kelime akıcılık alanlarının SK'lardan farklı olmadığı saptanmıştır. Cinsiyetin nöropsikolojik işleyişi etkilemediği ve eğitim arttıkça nöropsikolojik bozulmanın azaldığı tespit edilmiştir (160, 199). Başka bir karşılaştırma analizinde de BPB'de hasta yakınlarına göre daha fazla bilişsel işlev kusuru saptanmış olup bu durumu hastalığın kendisinin ve/veya tedavinin bir sonucu olabileceği yorumu yapılmıştır. Hasta yakınlarında ise SK'lara göre çeşitli karıştırıcı faktörlerin etkisi nedeniyle tutarsız sonuçlar tespit edildiği bildirilmiştir (167). Bu çalışmada BPB'de tüm alanlarda bilişsel bozukluk tespit etmiş olmamız, cinsiyet ile etkileşimi olmayıp eğitim yılı ile pozitif ilişki olması yukarıda belirtilen analizlerle uyumlu gözükmektedir. BPB'de hastalıkla ilişkili bilişsel bozukluk için önerilen başka bir mekanizma tekrarlanan atakların limbik yapılar üzerindeki potansiyel nörotoksik etkisidir. BPB grubunda toplam manik epizod sayısı, hastalık süresi ve bilişsel işlevler arasında ilişki olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (165). Bu çalışmada da özellikle yanıt inhibisyonu, sayı dizileri testi ileri aşaması ile manik epizod sayısı ve hastalık süresi ile ilişki saptanmıştır. Özellikle de yanıt inhibisyonunun VA ve AP kullanımından, hastalık süresinden ve manik epizod sayısından etkileniyor olması önemli bir veridir. Yürütücü işlevlerin hastalık şiddeti ve buna ikincil tedavi yoğunluğu ve çeşitliliği arttıkça BPB'de bozulduğunu göstermektedir. Uzun izlem çalışmalarının olmayışı bu kaybın tedaviden mi yoksa hastalıktan mı olduğunu ayırmada zorluk yaratmaktadır. İkisinin etkisinin de olabileceğini söyleyebiliriz. Özellikle kelime akıcılık ve işlem hızındaki bozulmanın AP etkisi ile olabileceği bildirilmiştir (11). BPB'de tedavinin bilişsel işlevler üzerine etkisinin incelendiği bir analizde; Li'nin bazı bilişsel alanları iyileştirirken kimi alanlarda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (200). AP'nin bilişsel işlevleri bozabildiği, ancak bu durum reçete edildikleri hasta popülasyonu ile ilgili olabileceği söylenmiştir. VA'nın ise daha kötü bilişsel sonuçlarla ilişkili olduğu; diğer antiepileptiklerin etkisinin ise belirsiz olduğu tespit edilmiştir (201). Bilişsel işlevlerin çalışma belleği dışındaki tüm alanlarının BPB grubunda AP kullanımından olumsuz etkilenmesi bu çalışmanın en dikkat çekici sonucudur. Li'nin ise stroop interferans üzerinde olumlu etkisi saptanmıştır. VA'nın ise sözel akıcılık, stroop interferans ve çalışma belleği üzerinde olumsuz etkisi tespit edilmiştir. BPB grubunun geçmiş epizodlarında psikotik semptomların daha yoğun olduğu, hastaneye yatış sayısı ve toplam manik epizod sayılarının daha fazla olduğu alt grubunda AP kullanımı daha fazla görülmektedir ve bunların hepsi bilişsel performansı olumsuz etkilemektedir (202). Bu sonuçlara göre BPB grubunda tedavi önceliğinin Li

lehine olması ve VA ile AP kullanımının dikkatli ve düşük dozlarda devam ettirilmesi hastaların bilişsel işlevlerinin korunması adına önemli olabilir.

Kimi çalışmalarda hasta yakınlarında SK'kara göre herhangi bir bilişsel işlev bozukluğu saptanmazken kimi çalışmalarda da yürütücü işlev ve sözel bellek performansında azalma olduğu bildirilmiştir (166, 167). Bu çalışmada hasta yakınlarında SK'lara göre çarpıcı bir fark saptamamakla birlikte çalışma belleğinin, dikkatin ve işlem hızının değerlendirildiği işitsel sessiz üç harf testinde ve düşük de olsa sözel belleğin kategorik akıcılık testinde fark olması önemli olabilir. Risk grubundaki bireylerde bilişsel işlevler anlamında özellikle bu iki testin takibi yapılabilir. Diğer testlerde fark saptanmaması, çalışmaya dahil ettiğimiz hasta yakınlarının, hastaların tedavi sürecini takip eden yüksek işlevselliğe ve eğitim seviyesine sahip kişiler olması ile açıklanabilir. Gelecekteki çalışmalarda bu risk altındaki grubun da BPB grubu gibi bilişsel işlevlerinin uzunlamasına incelenmesi faydalı olacaktır.

Beyin görüntüleme çalışmaları, BPB'deki bilişsel bozulmanın, en azından kısmen yapısal bağlantısızlığın aracılık ettiği frontostriatal ve limbik fonksiyonel anormalliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (203). BPB ile MDB hastalarının SK'larla karşılaştırıldığı bir çalışmada ise BPB grubunda korpus kallozumun gövdesinde sol tarafta düşük fraksiyonel anizotropi (FA) gösterilmiştir ve bu sürekli dikkat bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (204). BPB'de bilişsel işlevlerden dikkat ve bilgi işleme, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve psikomotor koordinasyon alanlarının, yapılan DTI analizleri sonucunda inferior ve superior longitudinal fasikül, inferior frontookspital fasikül, singulum demeti, korpus kallozum ve korona radiata ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (205). Başka bir çalışmada da BPB'de yürütücü işlevler ile frontolimbik yolağın ak madde mikroyapısı arasında direkt ilişki saptanmıştır (206). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, ventral prefrontal disfonksiyonun potansiyel bir belirteci olan yanıt inhibisyonu eksikliğinin BPB'nin en belirgin endofenotipi olduğu öne sürülmüştür (11). Tüm bu çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde bu çalışmanın sonucu olarak BPB grubunda saptanan yürütücü işlev ve dikkat bozukluğunu, frontolimbik ve korpus kallozum ak madde yapısındaki ve yanıt inhibisyonu eksikliğini de ventral prefrontal işlev kaybı ile açıklayabiliriz.

Nörobilişsel işlevler ile gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip serum belirteçlerin ilişkisi değerlendirildiğinde, YKL-40'ın herhangi bir bilişsel testle ilişkisi tespit edilmemiştir. Serum suPAR'ın BPB grubunda yürütücü işlevler, görsel ve sözel

bellek ile ilişkisi saptanmıştır. NfL'nin ise hasta yakınlarında sayı-sembol testi ile ilişkisi tespit edilmiştir.

Bir çalışmada BOS YKL-40 düzeyinin yürütücü işlevler ile ilişkisi BPB grubunda saptanmış olup SK'larda bu ilişki tespit edilmemiştir (140). Bu çalışmada ise YKL-40'ın BPB'de herhangi bir ilişki tespit edilmezken SK'larda kelime akıcılık ve sayı dizileri ileri testi ile ilişkisi saptanmıştır. Bu durumun farklı numunelerin seçilmesinin etkisi ile olabileceği düşünülebilir. Nörodejeneratif hastalıklarda, amiloid β birikimine yanıt olarak YKL-40 üreten astrosit seviyelerinin arttığı bulunmuştur (207). Yüksek amiloid yükü, sağlıklı yaşlılarda ve prodromal demanslı hastalarda bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (208). YKL-40'ın BOS seviyelerinin, MCI'nın prognozu ve AD'ye ilerleme olasılığının yanı sıra AH ile MCI arasındaki ayırıcı tanı için potansiyel olarak bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (172). Bu çalışmada YKL-40 ile bilişsel işlevlerin arasında bir ilişkinin saptanmamış olması BPB'de amiloid birikiminin henüz yetersiz olduğuna işaret ediyor olabilir. BPB grubunda hastalığı olmayan ikiz kardeşlerin bilişsel işlevleri ile BOS YKL-40 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (209). Bu çalışmada da çoğunluğunu kardeşlerin oluşturduğu hasta yakınlarının bilişsel işlevleri ile YKL-40 seviyesi arasında ilişki tespit edilmemiştir. Risk altındaki bireylerde bilişsel işlev kusuru olmadığı için YKL-40'ın aracılık ettiği bir nörodejenerasyonun hasta yakınlarında olmadığını söyleyebiliriz. Başka bir çalışmada, AH'de plazma glial fibriler asidik protein, çözünür ve çözünmeyen A β arasındaki erken ilişkiye aracılık ederken; BOS YKL-40'ın, A β 'nın indüklediği tau patolojisi ve tau'nun indüklediği nöronal hasar arasındaki ikincil ilişkiye aracılık ettiği saptanmıştır (187). Bu verilerle birlikte değerlendirdiğimizde BPB'de YKL-40'ın aracılık ettiği bir nöronal hasarın olduğunu öne sürebiliriz. Bir araştırmada periferik inflamatuvar-immün aktivite ile bilişsel bozukluk arasında bir ilişki olduğu öne sürülmekte ve YKL-40'ın, Sch ve BPB gruplarında bilişsel işleyişin potansiyel bir belirteci olduğu vurgulanmaktadır (210). Bu çalışmada bilişsel işlevlerle ilişki saptamamış olmamız YKL-40'ın izole BPB'ye özgü nörodejenerasyonu gösteren bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

NfL'nin BPB ve SK'larda bilişsel işlevler ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada BPB'de BOS NfL yüksekliğinin sözel ve çalışma belleğinin dahil olduğu bellek işlevi ve sözel performans ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (169). Bu çalışmada da NfL ile sözel bellek, kategori akıcılık ve sayı dizileri geri testi arasında

negatif ilişkinin tespit edilmiş olması ancak gruplar arasında serum değerleri açısından fark olmaması bu veriyi net olarak doğrulayamamaktadır. NfL'nin MDB hastalarında SK'lara göre yüksek olduğu ve NfL ile yürütücü işlevler arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (171). Serum NfL değişikliklerinin yaşlı MDB hastalarında depresif belirtilerin gerilemesinden sonra demans tanısını öngörebildiği bildirilmiştir. NfL'nin duygudurum ve bilişsel işlev bozukluğu olan hastalar için erken tanıyı ve hedefe yönelik tedaviyi kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (170). Bu çalışmada BPB'de NfL dikkat, işlem hızı ve gizil öğrenme işlevlerinin bozukluğunu gösteriyor olabilir. Hem BPB hem de risk altındaki bireylerde hem NfL'nin hem de bilişsel işlevlerin belirtilen bölümlerinin takibi erken tanı ve önlem için önemli olabilir. Başka bir çalışmada hem Sch hem de MDB grubunda, sayı sembol ve iz sürme B testlerinin değerlendirilmeye alındığı bilişsel performansla ilişkili olarak yüksek serum NfL seviyeleri gösterilmiştir (121). Bu çalışmada özellikle sayı sembol testinin hasta yakınlarında NfL ile ilişkisi düşünüldüğünde NfL'nin izole kimi bilişsel işlevleri değerlendirmede kullanılabileceği öne sürülebilir.

HIV-1 ile enfekte hastalarda demansı olan hastaların serum ve BOS suPAR seviyelerinin nörolojik semptomu olmayan hastalara ve kontrollere göre yüksek olduğu ve MSS hastalığının varlığına bakılmaksızın HIV-1 hastalığının evresi ile birlikte serum suPAR düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Antiretroviral tedavi sonrası ise BOS suPAR ve HIV-1 RNA'nın paralel azaldığı gösterilmiştir. Yazarlar demansı olan HIV hastalarının MSS'sinde uPAR'ın aşırı ekspresyonu ile uPA/uPAR sisteminin bu hastalıktaki doku hasarına ve nöronal hasara neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (211). Benzer başka bir çalışmada da HIV ile enfekte hastalarda yüksek serum suPAR seviyelerinin bilişsel performansla negatif ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir (212). HIV ile enfekte hastalarda çalışma belleği ile BOS ve serum suPAR düzeylerinin arasında negatif ilişki tespit edildiği bildirilmiştir (213). Bu çalışmada nörobilişsel işlev bozukluğu olan BPB'de suPAR'ın yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek ile benzer şekilde negatif ilişkisinin saptanmış olması suPAR'ın bilişsel işlev kusurunu değerlendirebilmek için önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Nöronal uPA'nın GAP-43'ün ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek iskemik hasar nedeniyle hasar gören aksonların yenilenmesini teşvik ettiği bulunmuştur (214). uPA ve uPAR'ın ekspresyonu, bir iskemik inmenin iyileşme aşamalarında artar ve uPA'nın uPAR'a bağlanması, bir akut iskemik hasarın ardından nörorejenerasyon sürecinde merkezi bir rol oynadığı öne sürülür (124). Serum

suPAR'ın VA ve AP ile pozitif ilişkisi BPB'de olası iyileşmenin ve nörorejenerasyonun tedavi aracılığı ile olduğunu gösteriyor olabilir. Ayrıca tedaviye yanıt ve bilişsel işlevlerdeki iyileşmeyi değerlendirmek için de suPAR'ın kullanılabileceğini öne sürebiliriz.

BOS GAP-43, A β ₄₂ ve total tau'nun AH, frontotemporal demans (FTD), vasküler demans hastalarında ve SK'larda incelendiği bir araştırmada AH'de BOS GAP-43'ün hem SK'lardan hem de FTD hastalarından yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun aksonal dejenerasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (215, 216). BOS GAP-43 düzeyinin AH için sinaptik kaybı gösteren ve hastalığın erken evrelerinde kullanılabilecek muhtemel bir belirteç olduğu bildirilmiştir (217, 218). AH patolojisi olmayan bireylere göre AH patolojisi olan bireylerde plazma NfL'nin epizodik bellek ve BOS GAP-43'ün yürütücü işlevin önemli belirleyicileri olduğu tespit edilmiştir (219). Bu çalışmada da yürütücü işlev göstergesi olan sayı sembol testi ile GAP-43'ün hasta grubunda ilişkinin saptanması ilgili veriyi desteklemektedir. Sinaptik değişikliklerin bir belirteci olarak A β ile ilişkili GAP-43 artışlarının, mevcut BOS GAP-43, amiloid-PET ve uzunlamasına tau-PET değerlendirmeleri ile yaşlanma ve AH'de tau yayılımına yol açıp açmadığının değerlendirildiği bir araştırmada GAP-43 ile ilişkili sinaptik değişikliklerin, bağlı bölgeler arasında A β ile ilişkili tau yayılımının daha hızlı olmasıyla bağlantılı olduğunu ve sinapsların, AH'de tau yayılımını önlemek için temel hedefler olabileceğini bildirilmiştir (220). Bulgularda gruplar arasında serum GAP-43 düzeyleri arasında anlamlı fark olmaması bilişsel işlev kusurunda saptanan amiloid patolojisinin BPB'de muhtemelen henüz olmaması nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir. İleriki çalışmalarda GAP-43 düzeyleri ile beraber amiloid proteinlerinin beraber değerlendirilmesi önemli olacaktır.

Drebrin ile yapılan çalışmalara bakıldığında AH ve MCI'da hipokampusdaki drebrin seviyelerinin SK'lara göre %40 azaldığı tespit edilmiştir. MCI'daki sinaptik belirteçlerdeki bu farklı değişiklik, prodromal AH'de hipokampal postsinaptik dendritik plastisitede seçici bir bozulma olduğunu ve muhtemelen semptomatik hastalıkta bellek bozukluğunun başlangıcını gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır (153). Deneysel AH fare modelinde drebrinin AH'li farelerde bilişsel performansı geliştirdiği ve lezyonları hafiflettiği bildirilmiştir (37). Drebrin nörodejenerasyonu olan glokom hastalarında yüksek tespit edilmiştir. Dolaşımdaki drebrin seviyeleri retina sinir lifi tabakası defekti ile korele saptanmıştır ve retinal gangliyon hücre hasarının ciddiyetini yansıtabileceği

bildirilmiştir. Araştırmacılar drebrin ve tau seviyelerinin ölçümünün birleştirilmesinin, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesinin izlenmesinde yararlı bir gösterge olabileceğini öne sürmüşlerdir (40, 221). Levodopanın farelerde global serebral iskemi sonrası nörolojik işlevi ve öğrenme ile bellek işlevlerini geliştirdiği gözlenmiş olup hipokampustaki beyaz maddenin bütünlüğünü ve gri maddenin yoğunluğunu iyileştirdiği, sinaps sayısını arttırdığı, gecikmiş nöron ölümünü azalttığı ve hipokampusta sinaptik plastisite ile ilişkili proteinlerden biri olan drebrinin ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (222). Bu çalışmada gruplar arasında drebrin serum seviyelerinde fark saptanmamış olmasına rağmen en düşük ortalama seviyenin BPB’de tespit edilmesi olası nörodejenerasyonu gösteriyor olabilir. Sinaptik plastisiteyi arttırabilecek kimi tedavilerin hastaların nörobilişsel işlevlerinin iyileşmesine katkı sağlayabileceği yorumunda bulunabiliriz.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin kullanılamamış olması olası aksonal dejenerasyonun değerlendirilmesini yetersiz kılmaktadır. DTI ile yapılacak korele çalışmalar ileriki çalışmalarda bu kısıtlılığın ortadan kaldırılmasına aracı olabilir. Birinci derece akraba grubunun kardeş, ebeveyn ve çocuklar gibi karışık bir gruptan oluşturulması hasta yakınları grubundaki sürecin net değerlendirilememesine neden olmuş olabilir. Bu sorun içleme ve dışlama kriterlerimizin olası inflamatuvar ve nörodejeneratif süreçleri etkilemesini en aza indirmek için gönüllü seçimini zorlaştırmış olması ile açıklayabiliriz. Bu durum karıştırıcı faktörlerin az olduğu, daha pür bir grup elde etmemizi sağlamıştır. Belirteçlerle birlikte proteinlerin mRNA ekspresyon düzeylerinin analiz edilmemiş olması risk grubundaki bireylerin yetersiz değerlendirilmesine neden olmuş olabilir. Kesitsel bir çalışma yapmış olmamız ve uzunlamasına verilerin değerlendirilmemiş olması önemli bir kısıtlılığımızdır.

Çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde BPB’de YKL-40 ve suPAR serum düzeylerini, hastalığın yarattığı aksonal dejenerasyonu yansıtan önemli belirteçler olarak önermekteyiz. Özellikle suPAR’ın tedavi ve bilişsel işlevler ile ilişkisinin saptanmış olması hastaların takip sürecinde bu belirtecin kullanılmasında yarar sağlayabilir. Risk altındaki grupta ise NfL’nin aksonal dejenerasyon açısından izlemi faydalı olabilir. BPB’de bilişsel işlevlerin bozulmuş saptanması ve ilgili belirteçler beraber düşünüldüğünde bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirmek için analiz edilen belirteçlerden özellikle suPAR ve NfL hedef molekül olabilir. Gelecekteki çalışmalarda prospektif tasarlanmış, tedavi almayan hasta gruplarının da incelendiği ve görüntüleme

incelemelerinin de yapılacağı çalışmalar BPB’de aksonal dejenerasyonun incelenmesinde önemli olacaktır.



KAYNAKLAR

1. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2019; 394: 240-248.
2. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA ve ark.. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68: 241-251.
3. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB ve ark. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Molecular Psychiatry* 2011; 16: 1234-1246.
4. Song J, Kuja-Halkola R, Sjölander A, Bergen SE, Larsson H, Landén M ve ark. Specificity in etiology of subtypes of bipolar disorder: evidence from a Swedish population-based family study. *Biological Psychiatry* 2018; 84: 810-816.
5. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *Journal of Affective Disorders* 2006; 90: 263-267.
6. Munkholm K, Weikop P, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients. *Brain, Behavior, and Immunity* 2015; 43: 205-213.
7. Öngür D, Bechtholt AJ, Carlezon Jr WA, Cohen BM. Glial abnormalities in mood disorders. *Harvard Review Of Psychiatry* 2014; 22: 334-337.
8. Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Journal Of Affective Disorders* 2013; 150: 192-200.
9. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh J ve ark. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2013; 128: 149-162.
10. Ferrier I, Stanton BR, Kelly T, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* 1999; 175: 246-251.

11. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal Of Affective Disorders* 2009; 113: 1-20.
12. Kzhyshkowska J, Gratchev A, Goerdts S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomarker Insights* 2007; 2: 117727190700200023.
13. Canto E, Tintore M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Alvarez-Cermenó JC ve ark. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain* 2015; 138: 918-931.
14. Rolstad S, Jakobsson J, Sellgren C, Isgren A, Ekman CJ, Bjerke M ve ark. CSF neuroinflammatory biomarkers in bipolar disorder are associated with cognitive impairment. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25: 1091-1098.
15. Malmeström C, Axelsson M, Lycke J, Zetterberg H, Blennow K, Olsson B. CSF levels of YKL-40 are increased in MS and decrease with immunosuppressive treatment. *Journal of Neuroimmunology* 2014; 269: 87-89.
16. Sjögren M, Rosengren L, Minthon L, Davidsson P, Blennow K, Wallin A. Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. *Neurology* 2000; 54: 1960-1964.
17. Hermansson L, Yilmaz A, Axelsson M, Blennow K, Fuchs D, Hagberg L ve ark. Cerebrospinal fluid levels of glial marker YKL-40 strongly associated with axonal injury in HIV infection. *Journal of Neuroinflammation* 2019; 16: 1-9.
18. Gaiottino J, Norgren N, Dobson R, Topping J, Nissim A, Malaspina A ve ark. Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative neurological diseases. *Plos One* 2013; 8: e75091.
19. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *Journal of The Neurological Sciences* 2005; 233: 183-198.
20. Brettschneider J, Petzold A, Schöttle D, Claus A, Riepe M, Tumani H. The neurofilament heavy chain (NfHSMI35) in the cerebrospinal fluid diagnosis of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2006; 21: 291-295.
21. Bjerke M, Andreasson U, Rolstad S, Nordlund A, Lind K, Zetterberg H ve ark. Subcortical vascular dementia biomarker pattern in mild cognitive impairment. *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders* 2009; 28: 348-356.

22. Zetterberg H, Jacobsson J, Rosengren L, Blennow K, Andersen P. Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in amyotrophic lateral sclerosis: impact of SOD1 genotype. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 1329-1333.
23. Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2010; 16: 287-292.
24. Melah KE, Lu SY-F, Hoscheidt SM, Alexander AL, Adluru N, Destiche DJ ve ark. Cerebrospinal fluid markers of Alzheimer's disease pathology and microglial activation are associated with altered white matter microstructure in asymptomatic adults at risk for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016; 50: 873-886.
25. Alfano D, Franco P, Vocca I, Gambi N, Pisa V, Mancini A ve ark. The urokinase plasminogen activator and its receptor. *Role In Cell Growth and Apoptosis* 2005; 93: 205-211.
26. Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2002; 3: 932-943.
27. Ji X, Jia L, Jia J, Qi L. Genetic association of urokinase-type plasminogen activator gene rs2227564 site polymorphism with sporadic Alzheimer's disease in the Han Chinese population. *Neural Regeneration Research* 2012; 7: 2377.
28. Nielsen J, Røge R, Pristed SG, Viuff AG, Ullum H, Thørner LW ve ark. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2015; 41: 764-771.
29. Ozpercin PU, Kendirlioglu BK, Sozen S, Yuksel O, Cihnioğlu R, Kalelioglu T ve ark. Decreased circulating urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) concentration in acute episodes of bipolar disorder; could it be a reflection of axonal injury? *Psychoneuroendocrinology* 2018; 90: 122-126.
30. Chung D, Shum A, Caraveo G. GAP-43 and BASP1 in axon regeneration: implications for the treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020; 8: 567537.
31. Metz G, Schwab M. Behavioral characterization in a comprehensive mouse test battery reveals motor and sensory impairments in growth-associated protein-43 null mutant mice. *Neuroscience* 2004; 129: 563-574.
32. Rekart JL, Meiri K, Routtenberg A. Hippocampal-dependent memory is impaired in heterozygous GAP-43 knockout mice. *Hippocampus* 2005; 15: 1-7.

33. Hulo S, Alberi S, Laux T, Muller D, Caroni P. A point mutant of GAP-43 induces enhanced short-term and long-term hippocampal plasticity. *European Journal of Neuroscience* 2002; 15: 1976-1982.
34. Perrone-Bizzozero NI, Sower AC, Bird ED, Benowitz LI, Ivins KJ, Neve RL. Levels of the growth-associated protein GAP-43 are selectively increased in association cortices in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1996; 93: 14182-14187.
35. Eastwood SL, Harrison PJ. Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a Western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. *Brain Research Bulletin* 2001; 55: 569-578.
36. Shirao T, Hanamura K, Koganezawa N, Ishizuka Y, Yamazaki H, Sekino Y. The role of drebrin in neurons. *Journal of Neurochemistry* 2017; 141: 819-834.
37. Liu Y, Xu YF, Zhang L, Huang L, Yu P, Zhu H ve ark. Effective expression of Drebrin in hippocampus improves cognitive function and alleviates lesions of Alzheimer's disease in APP (swe)/PS 1 (Δ E9) mice. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2017; 23: 590-604.
38. Harigaya Y, Shoji M, Shirao T, Hirai S. Disappearance of actin-binding protein, drebrin, from hippocampal synapses in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research* 1996; 43: 87-92.
39. Shim KS, Lubec G. Drebrin, a dendritic spine protein, is manifold decreased in brains of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neuroscience Letters* 2002; 324: 209-212.
40. Gan Y-J, Fang A-W, Liu C, Liu B-J, Yang F-M, Guan J-T ve ark. Elevated Plasma Levels of Drebrin in Glaucoma Patients With Neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13: 326-333.
41. Kellom M, Basselin M, Chen M, Rapoport SI, Rao JS. Increased Neuroinflammatory and Arachidonic Acid Cascade Markers with Synaptic Marker Loss in Lipopolysaccharide Infused Rats. *The FASEB Journal* 2011;25: 650- 665.
42. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV ve ark. Bipolar disorders. *The Lancet* 2020; 396: 1841-1856.

43. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan*, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013.
44. Rihmer Z AJ. Mood Disorders Epidemiology. In: Sadock BJ SV, editor. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2005.
45. Isometsä ET, Henriksson MM, Aro HM, Lönnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. *The American Journal of Psychiatry* 1994; 151: 1020-1024.
46. Kusumakar V, Lazier L, MacMaster FP, Santor D. Bipolar mood disorder: diagnosis, etiology, and treatment. *Practical child and adolescent psychopharmacology*. Cambridge; 2002. pp. 106-133.
47. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2020; 25: 544-559.
48. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti.; 2015.
49. Walss-Bass C. Genetic factors in the etiology of bipolar disorder. *Neurobiology of Bipolar Disorder*: Academiz Press; 2021. pp. 129-134.
50. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L ve ark. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics* 2008; 40: 1056-1058.
51. Akula N, Barb J, Jiang X, Wendland J, Choi K, Sen S ve ark. RNA-sequencing of the brain transcriptome implicates dysregulation of neuroplasticity, circadian rhythms and GTPase binding in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2014; 19: 1179-1185.
52. Ruzicka WB, Subburaju S, Benes FM. Circuit-and diagnosis-specific DNA methylation changes at γ -aminobutyric acid-related genes in postmortem human hippocampus in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 541-551.
53. Lee JG, Woo YS, Park SW, Seog D-H, Seo MK, Bahk W-M. Neuromolecular etiology of bipolar disorder: possible therapeutic targets of mood stabilizers. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2022; 20: 228.

54. Pourhamzeh M, Moravej FG, Arabi M, Shahriari E, Mehrabi S, Ward R ve ark. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2022; 42: 1671-1692.
55. Saddock BJ SV. *Klinik Psikiyatri*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti.; 2016. pp:347-380.
56. Sobczak S, Honig A, Van Duinen M, Riedel W. Serotonergic dysregulation in bipolar disorders: a literature review of serotonergic challenge studies. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 347-356.
57. Young AH, Juruena MF. The neurobiology of bipolar disorder. *Bipolar Disorder: From Neuroscience to Treatment* 2021: 1-20.
58. Kurita M. Noradrenaline plays a critical role in the switch to a manic episode and treatment of a depressive episode. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016: 2373-2380.
59. Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *Southern Medical Journal* 2007; 100: 494-499.
60. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2009; 11: 787-806.
61. Randrup A, Munkvad I, Fog R, Gerlach J, Molander L, Kjeilberg B ve ark. *Current developments in psychopharmacology*. New York; 1975.
62. Zarate Jr CA, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD ve ark. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biological Psychiatry* 2004; 56: 54-60.
63. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi G, Bourin M, Kapczinski F ve ark. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 116: 41-49.
64. Juruena MF, Cleare AJ, Young AH. Neuroendocrine stress system in bipolar disorder. *Bipolar Disorder: From Neuroscience to Treatment* 2021: 149-171.
65. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2021; 122: 28-37.
66. Nikkheslat N, McLaughlin AP, Hastings C, Zajkowska Z, Nettis MA, Mariani N ve ark. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. *Brain, Behavior, And Immunity* 2020; 87: 229-237.

67. Rubin RT. Pharmacoendocrinology of major depression. *European Archives of Psychiatry And Neurological Sciences* 1989; 238: 259-267.
68. Cervantes P, Gelber S, Kin F, Nair VN, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2001; 26: 411.
69. Bauer MS. Mood Disorders: Bipolar (Manic–Depressive) Disorders. *Psychiatry* 2008: 1333-1378.
70. Sani G, Kotzalidis GD, Fiaschè F, Manfredi G, Ghaemi SN. Second messengers and their importance for novel drug treatments of patients with bipolar disorder. *International Review of Psychiatry* 2022; 34: 736-752.
71. Lichtstein D, Ilani A, Rosen H, Horesh N, Singh SV, Buzaglo N ve ark. Na⁺, K⁺-ATPase signaling and bipolar disorder. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19: 2314.
72. Yazıcı O, Kora K, Üçok A, Tunalı D, Turan N. Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 1999; 55: 133-142.
73. Kotzalidis GD, Ambrosi E, Simonetti A, Cuomo I, Casale AD, Caloro M ve ark. Neuroinflammation in bipolar disorders. *Neuroimmunology and Neuroinflammation* 2015; 2: 252-262.
74. Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *International Journal of Neuroscience* 2017; 127: 624-633.
75. Layé S, Madore C, St-Amour I, Delpech J-C, Joffre C, Nadjjar A ve ark. N-3 polyunsaturated fatty acid and neuroinflammation in aging and Alzheimer's disease. *Nutrition and Aging* 2015; 3: 33-47.
76. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *Journal of Cell Biology* 2018; 217: 459-472.
77. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* 1991; 35: 298-306.
78. Teixeira AL, Barbosa IG, Bauer ME. *Immune dysregulation in bipolar disorder.* İçinde Soares JC, Young AH, editors. *Bipolar Disorders: Basic Mechanisms And Therapeutic Implications*. Cambridge University Press; 2016. p. 269-285.
79. Angelino AF, Treisman GJ. Evidence-informed assessment and treatment of depression in HCV and interferon-treated patients. *International Review of Psychiatry* 2005; 17: 471-476.

80. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 2006; 27: 24-31.
81. Clerici M, Arosio B, Mundo E, Cattaneo E, Pozzoli S, Dell'Ossio B ve ark. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectrums* 2009; 14: 419-425.
82. Barbosa IG, Rocha NP, Assis F, Vieira ÉLM, Soares JC, Bauer ME ve ark. Monocyte and lymphocyte activation in bipolar disorder: a new piece in the puzzle of immune dysfunction in mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2015; 18: 1-7.
83. Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ ve ark. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65: 395-407.
84. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, Denicoff KD, Leverich GS ve ark. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2003; 53: 157-165.
85. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry* 2013; 74: 15-25.
86. Bai Y-M, Su T-P, Tsai S-J, Wen-Fei C, Li C-T, Pei-Chi T ve ark. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2014; 166: 187-192.
87. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S ve ark. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2011; 36: 114-118.
88. Isgren A, Jakobsson J, Pålsson E, Ekman CJ, Johansson AG, Sellgren C ve ark. Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 in bipolar disorder patients associated with lithium and antipsychotic treatment. *Brain, Behavior, and Immunity* 2015; 43: 198-204.
89. Mota R, Gazal M, Acosta BA, de Leon PB, Jansen K, Pinheiro RT ve ark. Interleukin-1 β is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2013; 47: 2011-2014.

90. Turan Ç, Kesebir S, Süner Ö. Are ICAM, VCAM and E-selectin levels different in first manic episode and subsequent remission? *Journal of Affective Disorders* 2014; 163: 76-80.
91. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, da Silva Magalhães PV, Huguet RB, de Souza LP ve ark. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2012; 46: 389-393.
92. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT ve ark. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2008; 111: 135-144.
93. Chung KH, Huang SH, Wu JY, Chen PH, Hsu JL, Tsai SY. The Link between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Orbitofrontal Cortex in Euthymic Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology* 2013; 68: 168-173.
94. Jeon SW, Yoon H-k, Kim Y-K. Role of inflammation in psychiatric disorders. *Frontiers in psychiatry: Artificial intelligence, precision medicine, and other paradigm shifts* 2019: 491-501.
95. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM ve ark. Interleukin-1 β : A New Regulator of the Kynurenine Pathway Affecting Human Hippocampal Neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 939-949.
96. Savitz J, Dantzer R, Wurfel BE, Victor TA, Ford BN, Bodurka J ve ark. Neuroprotective kynurenine metabolite indices are abnormally reduced and positively associated with hippocampal and amygdalar volume in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 52: 200-211.
97. Nakagawa Y, Chiba K. Role of Microglial M1/M2 Polarization in Relapse and Remission of Psychiatric Disorders and Diseases. *Pharmaceuticals* 2014; 7: 1028-1048.
98. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduyn J, Klein HC ve ark. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *Journal of Leukocyte Biology* 2012; 92: 959-975.
99. Stertz L, Magalhães PV, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Current Opinion in Psychiatry* 2013; 26: 19-26.
100. Chitnis T, Weiner HL. CNS inflammation and neurodegeneration. *The Journal of Clinical Investigation* 2017; 127: 3577-3587.

101. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Molecular Medicine Reports* 2016; 13: 3391-3396.
102. Madhu S, Hariprasad M, Nagalakshmi NC. A systematic review on mechanism of neurodegeneration. *IP Indian Journal of Neurosciences* 2020;6:6-13
103. Ofengeim D, Ito Y, Najafov A, Zhang Y, Shan B, DeWitt JP ve ark. Activation of necroptosis in multiple sclerosis. *Cell Reports* 2015; 10: 1836-1849.
104. Ito Y, Ofengeim D, Najafov A, Das S, Saberi S, Li Y ve ark. RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science* 2016; 353: 603-608.
105. Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2007; 8: 741-752.
106. Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95: 13290-13295.
107. Bowley MP, Drevets WC, Öngür D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 2002; 52: 404-412.
108. Gray NA, Zhou R, Du J, Moore GJ, Manji HK. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 3-17.
109. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia research* 2004; 67: 269-275.
110. Gos T, Schroeter ML, Lessel W, Bernstein H-G, Dobrowolny H, Schiltz K ve ark. S100B-immunopositive astrocytes and oligodendrocytes in the hippocampus are differentially afflicted in unipolar and bipolar depression: a postmortem study. *Journal of Psychiatric Research* 2013; 47: 1694-1699.
111. Regenold WT, Phatak P, Marano CM, Gearhart L, Viens CH, Hisley KC. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry Research* 2007; 151: 179-188.

112. Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 2002; 125: 1428-1449.
113. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry* 2014; 5: 98-121.
114. Perrot R, Berges R, Bocquet A, Eyer J. Review of the multiple aspects of neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration. *Molecular Neurobiology* 2008; 38: 27-65.
115. Bergman J, Dring A, Zetterberg H, Blennow K, Norgren N, Gilthorpe J ve ark. Neurofilament light in CSF and serum is a sensitive marker for axonal white matter injury in MS. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation* 2016; 3; 1-7.
116. Lee Y, Lee BH, Yip W, Chou P, Yip B-S. Neurofilament proteins as prognostic biomarkers in neurological disorders. *Current Pharmaceutical Design* 2019; 25: 4560-4569.
117. Lewczuk P, Ermann N, Andreasson U, Schultheis C, Podhorna J, Spitzer P ve ark. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* 2018; 10: 1-10.
118. Varhaug KN, Torkildsen Ø, Myhr K-M, Vedeler CA. Neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2019; 10: 1-6.
119. Al Shweiki M, Steinacker P, Oeckl P, Hengerer B, Danek A, Fassbender K ve ark. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *Journal of Psychiatric Research* 2019; 113: 137-140.
120. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanas T, Vallejo-Curto MD, Rodriguez-Jamardo C, de las Heras E, Barreiro-Villar C ve ark. Plasma beta-III tubulin, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein are associated with neurodegeneration and progression in schizophrenia. *Scientific Reports* 2020; 10: 1-10.
121. Bavato F, Cathomas F, Klaus F, Gutter K, Barro C, Maceski A ve ark. Altered neuroaxonal integrity in schizophrenia and major depressive disorder assessed with neurofilament light chain in serum. *Journal of Psychiatric Research* 2021; 140: 141-148.

122. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ, Sellgren C, Johansson AG, Zetterberg H ve ark. Elevated concentrations of neurofilament light chain in the cerebrospinal fluid of bipolar disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 2349-2356.
123. Aggio V, Fabbella L, Finardi A, Mazza EB, Colombo C, Falini A ve ark. Neurofilaments light: Possible biomarker of brain modifications in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2022; 300: 243-248.
124. Yepes M, Woo Y, Martin-Jimenez C. Plasminogen activators in neurovascular and neurodegenerative disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22: 1-21.
125. Alfano D, Franco P, Vocca I, Gambi N, Pisa V, Mancini A ve ark. The urokinase plasminogen activator and its receptor. *Thrombosis and Haemostasis* 2005; 93: 205-211.
126. Draxler DF, Sashindranath M, Medcalf RL. *Plasmin: a modulator of immune function. Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2017. pp. 143-153.
127. Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 932-943.
128. Merino P, Diaz A, Jeanneret V, Wu F, Torre E, Cheng L ve ark. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) binding to the uPA receptor (uPAR) promotes axonal regeneration in the central nervous system. *Journal of Biological Chemistry* 2017; 292: 2741-2753.
129. Trotta A, Arseneault L, Danese A, Mondelli V, Rasmussen LJH, Fisher HL. Associations between childhood victimization, inflammatory biomarkers and psychotic phenomena in adolescence: A longitudinal cohort study. *Brain Behav Immun* 2021; 98: 74-85.
130. Bigseth TT, Engh JA, Egeland J, Andersen E, Andreassen OA, Bang-Kittilsen G ve ark. Exploring low grade inflammation by soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in schizophrenia: a sex-dependent association with depressive symptoms. *BMC Psychiatry* 2021; 21: 1-10.
131. Genc A, Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Tasdemir A, Genc ES, Akkus M ve ark. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels in male patients with acute exacerbation of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25: 232-233.

132. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *Journal of Bone and Mineral Research* 1992; 7: 501-512.
133. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull* 2006; 53: 172-209.
134. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006; 15: 194-202.
135. Tizaoui K, Yang JW, Lee KH, Kim JH, Kim M, Yoon S ve ark. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. *International Journal of Biological Sciences* 2022; 18: 3731-3746.
136. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yoshida T, Takahashi H, Iike N ve ark. The chitinase 3-like 1 gene and schizophrenia: Evidence from a multi-center case–control study and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2010; 116: 126-132.
137. Orhan F, Schwieler L, Fatouros-Bergman H, Malmqvist A, Cervenka S, Collste K ve ark. Increased number of monocytes and plasma levels of MCP-1 and YKL-40 in first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2018; 138: 432-440.
138. Dieset I, Mørch RH, Hope S, Hoseth EZ, Reponen EJ, Gran JM ve ark. An association between YKL-40 and type 2 diabetes in psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 139: 37-45.
139. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C ve ark. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2015; 40: 250-258.
140. Rolstad S, Jakobsson J, Sellgren C, Isgren A, Ekman CJ, Bjerke M ve ark. CSF neuroinflammatory biomarkers in bipolar disorder are associated with cognitive impairment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1091-1098.
141. Sözen Ş. *Bipolar bozukluk manik, depresif, ötimik dönemlerdeki hastalar ile sağlıklı kontrollerde serum YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması*. Tıpta Uzmanlık Tezi 2017. Erişim 20.12.2023, <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=i0gdAOWufd1BkMef6BArSA&no=M3R5VE8sEoFcVyymqErJ6w>

142. Sahin B, Inanli I, Caliskan AM, Uysal S. Chitinase-3-like protein 1 levels in bipolar disorder. *Saudi Medical Journal* 2019; 40: 26-32.
143. Tsai SY, Sajatovic M, Hsu JL, Chung KH, Chen PH, Huang YJ. Peripheral inflammatory markers associated with brain volume reduction in patients with bipolar I disorder. *Acta Neuropsychiatr* 2022; 34: 191-200.
144. Bergles DE, Richardson WD. Oligodendrocyte development and plasticity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2016; 8: 1-29.
145. Bogdanovic N, Davidsson P, Volkman I, Winblad B, Blennow K. Growth-associated protein GAP-43 in the frontal cortex and in the hippocampus in Alzheimer's disease: an immunohistochemical and quantitative study. *Journal of Neural Transmission* 2000; 107: 463-478.
146. Masliah E. Mechanisms of synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Histology and Histopathology* 1995; 10: 509-519.
147. Eastwood SL, Harrison PJ. Hippocampal and cortical growth-associated protein-43 messenger RNA in schizophrenia. *Neuroscience* 1998; 86: 437-448.
148. Hrdina P, Faludi G, Li Q, Bendotti C, Tekes K, Sotonyi P ve ark. Growth-associated protein (GAP-43), its mRNA, and protein kinase C (PKC) isoenzymes in brain regions of depressed suicides. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 411-418.
149. Tian SY, Wang J-F, Bezchlibnyk YB, Young LT. Immunoreactivity of 43 kDa growth-associated protein is decreased in post mortem hippocampus of bipolar disorder and schizophrenia. *Neuroscience Letters* 2007; 411: 123-127.
150. Xiao L, Tang X, Hu X, Feng X, Gong R, Wang F ve ark. Serum Level of Growth-Associated Protein 43 Is Associated with First-Episode Schizophrenia Patients without Antipsychotic Drugs Treatment. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2022; 2022: 1-6.
151. Mizui T, Sekino Y, Yamazaki H, Ishizuka Y, Takahashi H, Kojima N ve ark. Myosin II ATPase activity mediates the long-term potentiation-induced exodus of stable F-actin bound by drebrin A from dendritic spines. *PloS one* 2014; 9: 1-10.
152. Kim H-W, Cheon Y, Modi HR, Rapoport SI, Rao JS. Effects of chronic clozapine administration on markers of arachidonic acid cascade and synaptic integrity in rat brain. *Psychopharmacology* 2012; 222: 663-674.

153. Counts SE, He B, Nadeem M, Wu J, Scheff SW, Mufson EJ. Hippocampal drebrin loss in mild cognitive impairment. *Neurodegenerative Diseases* 2012; 10: 216-219.
154. Ishizuka Y, Hanamura K. *Drebrin in Alzheimer's disease*. Drebrin: From Structure and Function to Physiological and Pathological Roles. İçinde Shirao T, Sekino Y, editörler. *Drebrin. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1006. Springer, Tokyo; 2017. pp. 203-223.
155. Kim H-W, Rapoport SI, Rao JS. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiology of Disease* 2010; 37: 596-603.
156. Rao J, Keleshian V, Klein S, Rapoport S. Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer's disease and bipolar disorder patients. *Translational Psychiatry* 2012; 2: 1-7.
157. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Vallejo-Curto MdC, Rodriguez-Jamardo C, De las Heras E, Barreiro-Villar C ve ark. Proteomics in schizophrenia: A gateway to discover potential biomarkers of psychoneuroimmune pathways. *Frontiers in Psychiatry* 2019; 10: 1-10.
158. Rao JS, KIM HW, Rapoport SI. Upregulation of neuroinflammation and arachidonic acid cascade markers and loss of synaptic markers in frontal cortex from schizophrenic patients. *The FASEB Journal* 2011; 25: 1-7.
159. Collaborators GMD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry* 2022; 9: 137-150.
160. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders* 2011; 13: 334-342.
161. Demirel A, Demirel ÖF, Kadak MT, Duran A. Ötimik bipolar hastalarda nörobilişsel defisitler. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar* 2012; 4: 381-395.
162. Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier I, Young A ve ark. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009; 120: 456-463.
163. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S ve ark. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder:

- comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *Journal of Affective Disorders* 2007; 101: 201-209.
164. Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychological Medicine* 2006; 36: 1119-1129.
 165. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN ve ark. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2006; 93: 105-115.
 166. Civil Arslan F, Tiryaki A, Ozkorumak E. A comparison of euthymic bipolar patients with unaffected first-degree relatives and healthy controls in terms of neuropsychological functions. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2014; 18: 208-214.
 167. Cardenas SA, Kassem L, Brotman MA, Leibenluft E, McMahon FJ. Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: a review of the literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2016; 69: 193-215.
 168. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine* 2008; 38: 771-785.
 169. Rolstad S, Jakobsson J, Sellgren C, Ekman C-J, Blennow K, Zetterberg H ve ark. Cognitive Performance and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Neurodegeneration: A Study of Patients with Bipolar Disorder and Healthy Controls. *PLoS ONE* 2015; 10: 1-14.
 170. Linnemann C, Caviezel MP, Cramer L, Melcher T, Monsch AU, Kuhle J ve ark. Predictive value of serum neurofilament light chain for persistent cognitive deficits in elderly depressive patients. *Journal of Affective Disorders Reports* 2021; 4: 1-3.
 171. Chen MH, Liu YL, Kuo HW, Tsai SJ, Hsu JW, Huang KL ve ark. Neurofilament Light Chain Is a Novel Biomarker for Major Depression and Related Executive Dysfunction. *Int J Neuropsychopharmacol* 2022; 25: 99-105.
 172. Mavroudis I, Chowdhury R, Petridis F, Karantali E, Chatzikonstantinou S, Balmus IM ve ark. YKL-40 as a Potential Biomarker for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Medicina* 2021; 58: 1-11.

173. Kapaki E, Vakrakou AG, Boufidou F. Novel CSF Biomarkers Tracking Autoimmune Inflammatory and Neurodegenerative Aspects of CNS Diseases. *Diagnostics* 2023; 13 (73): 1-26.
174. Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Topak Oz, Çetin Ş ve ark. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2019; 30: 51-56.
175. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
176. Karadağ F, Oral T, Yalcin FA, Erten E. Reliability and validity of Turkish translation of young mania rating scale. *Turkish journal of psychiatry* 2002; 13: 107-114.
177. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry* 1988; 45: 742-747.
178. Akdemir A, Örsel DS, Dağ I, Türkçapar MH, Işcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
179. Rey A. L'examen Clinique en Psychologie. The clinical examination in psychology. Presses Universitaires De France. Oxford, England; 1958.
180. Açıkgöz D. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Ankara; 1995.
181. Wechsler D. Wechsler memory scale-revised. The psychological corporation. New York, 1987.
182. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology* 1955; 19: 393-394.
183. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2015; 26: 189-196.
184. Anıl AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakçı E, Kitis A, Güven E ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *The Clinical Neuropsychologist* 2003; 17: 159-169.
185. Golden CJ, Freshwater SM, Golden Z. *Stroop Color and Word Test*. 1978.

186. Thordardottir S, Almkvist O, Johansson C, Zetterberg H, Blennow K, Graff C. Cerebrospinal fluid YKL-40 and Neurogranin in familial Alzheimer's disease: A pilot study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2020; 76: 941-953.
187. Pelkmans W, Shekari M, Brugulat-Serrat A, Sánchez-Benavides G, Minguillón C, Fauria K ve ark. Astrocyte biomarkers GFAP and YKL-40 mediate early Alzheimer's disease progression. *Alzheimer's & Dementia* 2024;20:483-493.
188. Haastруп E, Grau K, Eugen-Olsen J, Thorball C, Kessing LV, Ullum H. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor as a Marker for Use of Antidepressants. *PLoS ONE* 2014; 9: 1-7.
189. Ventorp F, Gustafsson A, Träskman-Bendz L, Westrin Å, Ljunggren L. Increased Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels in Plasma of Suicide Attempters. *PLoS ONE* 2015; 10: 1-10.
190. Haupt T, Elfving B, Eugen-Olsen J, Mors O, Köhler-Forsberg O. SuPAR in major depression: Association with 26 weeks antidepressant response and 10-year depression outcomes. *Brain, Behavior, & Immunity-Health* 2023; 33: 1-7.
191. Latham RM, Kieling C, Arseneault L, Kohrt BA, Moffitt TE, Rasmussen LJ ve ark. Longitudinal associations between adolescents' individualised risk for depression and inflammation in a UK cohort study. *Brain, Behavior, And Immunity* 2022; 101: 78-83.
192. Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation. *Frontiers in Immunology* 2021; 12: 1-22.
193. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ, Sellgren C, Johansson AGM, Zetterberg H ve ark. Elevated Concentrations of Neurofilament Light Chain in the Cerebrospinal Fluid of Bipolar Disorder Patients. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 2349-2356.
194. Eratne D, Loi SM, Walia N, Farrand S, Li Q-X, Varghese S ve ark. A pilot study of the utility of cerebrospinal fluid neurofilament light chain in differentiating neurodegenerative from psychiatric disorders: A 'C-reactive protein' for psychiatrists and neurologists? *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2020; 54: 57-67.

195. Knorr U, Simonsen AH, Jensen CS, Zetterberg H, Blennow K, Akhoj M ve ark. Alzheimer's disease related biomarkers in bipolar disorder - A longitudinal one-year case-control study. *Journal of Affective Disorders* 2022; 297: 623-633.
196. Eratne D, Janelidze S, Malpas CB, Loi S, Walterfang M, Merritt A ve ark. Plasma neurofilament light chain protein is not increased in treatment-resistant schizophrenia and first-degree relatives. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2022; 56: 1295-1305.
197. Tai S-H, Huang S-Y, Chao L-C, Lin Y-W, Huang C-C, Wu T-S ve ark. Lithium upregulates growth-associated protein-43 (GAP-43) and postsynaptic density-95 (PSD-95) in cultured neurons exposed to oxygen-glucose deprivation and improves electrophysiological outcomes in rats subjected to transient focal cerebral ischemia following a long-term recovery period. *Neurological Research* 2022; 44: 870-878.
198. Maiti R, Mishra BR, Jena M, Mishra A, Nath S. Effect of haloperidol and risperidone on serum melatonin and GAP-43 in patients with schizophrenia: A prospective cohort study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2021; 19: 125-134.
199. Keramatian K, Torres IJ, Yatham LN. Neurocognitive functioning in bipolar disorder: what we know and what we don't. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2021; 23: 29-38.
200. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2009; 70: 1588-1597.
201. Xu N, Huggon B, Saunders KE. Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: impact of pharmacological treatment. *CNS Drugs* 2020; 34: 29-46.
202. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL ve ark. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2007; 62: 910-916.
203. Bora E. Mechanisms underpinning neurocognitive dysfunction in bipolar disorder. *Neurobiology of Bipolar Disorder*: Elsevier; 2021. pp. 85-95.
204. Masuda Y, Okada G, Takamura M, Shibasaki C, Yoshino A, Yokoyama S ve ark. White matter abnormalities and cognitive function in euthymic patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Brain and Behavior* 2020; 10: 1-11.

205. Poletti S, Bollettini I, Mazza E, Locatelli C, Radaelli D, Vai B ve ark. Cognitive performances associate with measures of white matter integrity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2015; 174: 342-352.
206. Oertel-Knöchel V, Reinke B, Alves G, Jurcoane A, Wenzler S, Prvulovic D ve ark. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *Journal Of Affective Disorders* 2014; 155: 223-233.
207. Craig-Schapiro R, Perrin RJ, Roe CM, Xiong C, Carter D, Cairns NJ ve ark. YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 2010; 68: 903-912.
208. Rolstad S, Berg AI, Bjerke M, Blennow K, Johansson B, Zetterberg H ve ark. Amyloid- β 42 is associated with cognitive impairment in healthy elderly and subjective cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011; 26: 135-142.
209. Johansson V, Jakobsson J, Fortgang RG, Zetterberg H, Blennow K, Cannon TD ve ark. Cerebrospinal fluid microglia and neurodegenerative markers in twins concordant and discordant for psychotic disorders. *European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience* 2017; 267: 391-402.
210. Saether LS, Szabo A, Akkouch IA, Haatveit B, Mohn C, Vaskinn A ve ark. Cognitive and inflammatory heterogeneity in severe mental illness: Translating findings from blood to brain. *medRxiv* 2023: 1-52. Erişim 29.01.2024 baskıda <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.11.02.23297924v2.full.pdf+html>
211. Cinque P, Nebuloni M, Santovito ML, Price RW, Gisslen M, Hagberg L ve ark. The urokinase receptor is overexpressed in the AIDs dementia complex and other neurological manifestations. *Annals of Neurology* 2004; 55: 687-694.
212. Gianella S, Letendre SL, Iudicello J, Franklin D, Gaufin T, Zhang Y ve ark. Plasma (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan and suPAR levels correlate with neurocognitive performance in people living with HIV on antiretroviral therapy: a CHARTER analysis. *Journal of Neurovirology* 2019; 25: 837-843.
213. De Almeida SM, Rotta I, Tang B, Umlauf A, Vaida F, Cherner M ve ark. Higher cerebrospinal fluid soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, but not interferon γ -inducible protein 10, correlate with higher working memory deficits. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2022; 90: 106-114.

214. Yu X, Ji C, Shao A. Neurovascular Unit Dysfunction and Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Neuroscience* 2020; 14: 1-11.
215. Sjögren M, Davidsson P, Gottfries J, Vanderstichele H, Edman Å, Vanmechelen E ve ark. The cerebrospinal fluid levels of tau, growth-associated protein-43 and soluble amyloid precursor protein correlate in Alzheimer's disease, reflecting a common pathophysiological process. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2001; 12: 257-264.
216. Goetzl EJ, Kapogiannis D, Schwartz JB, Lobach IV, Goetzl L, Abner EL ve ark. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *The FASEB Journal* 2016; 30: 4141-4148.
217. Ström C. GAP-43 as a biomarker for early diagnostics of Alzheimer's disease. Master tezi. Gothenburg Üniversitesi. 2016. Erişim 29.01.2024 <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/41826>
218. Roveta F, Cermelli A, Boschi S, Ferrandes F, Grassini A, Marcinnò A ve ark. Synaptic Proteins as Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2022; 90: 1381-1393.
219. Lee AJ-G. Examination of White Matter Hyperintensities, Biomarkers of Neuronal and Glial Dysfunction, and Cognition in Aging and Alzheimer's Disease. Master Tezi. The Ohio State University; 2023. Erişim 29.01.2024 https://etd.ohiolink.edu/acprod/odb_etd/etd/r/1501/10?clear=10&p10_accession_num=osu1689450405856392
220. Franzmeier N, Dehsarvi A, Steward A, Biel D, Dewenter A, Roemer SN ve ark. Elevated CSF GAP-43 is associated with accelerated tau accumulation and spread in Alzheimer's disease. *Nature Communications* 2024; 15: 1-10.
221. Gan YJ, Fang AW, Liu C, Liu BJ, Yang FM, Guan JT ve ark. Elevated Plasma Levels of Drebrin in Glaucoma Patients With Neurodegeneration. *Front Neuroscience* 2019; 13: 326-335.
222. Wang W, Liu X, Yang Z, Shen H, Liu L, Yu Y, Zhang T. Levodopa improves cognitive function and the deficits of structural synaptic plasticity in hippocampus induced by global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Frontiers in Neuroscience* 2020; 14: 1-16.

FORMLAR

OLGU KAYIT FORMU

Tarih:.... / /201

Araştırmacı adı-soyadı:.....

Katılımcının adı-soyadı:.....

Dosya no:.....

Cinsiyeti: K ☐ E ☐

Adresi: (Şehir).....

Doğum Tarihi:.....

Medeni Durum: Bekar ☐ Evli ☐ Çocuk sayısı:....

Eğitim düzeyi (yıl):

Meslek :..... Çalışabilirlik durumu:.....

Gelir Düzeyi:

Yaşadığı Bölge: Şehir:.... İlçe:..... Kasaba:..... Köy:.....

Kilosu:..... Kg Boyu.....cm.

Sigara Kullanımı: yok ☐ var ☐ paket/gün..... Alkol/ Madde:.....

Komorbid tıbbi hastalık:.....
(DM, HT, SVO, KAH, KKY, Tiroid patolojisi, ...)

Ailede Psikiyatrik hastalık öyküsü: var ☐ y ☐ ☐
(varsa kimde olduğu ve tanısı)

Katılımcının tanısı (DSM-5) (SCID-I GÖRÜŞMESİ İLE)

Varsa psikiyatrik hastalığın başlangıç yaşı: Toplam hastalık süresi:..... (yıl, ay)

Özkıym girişimi: var ☐ k ☐

Özkıym girişimi sayısı/tipi:

Toplam hastaneye yatış sayısı:

Ölçekler

HAMD-17 :..... YMDÖ :.....

Tarih: / ... /... Tarih: / ... /...

Herhangi bir ilaç kullanımı: Tedavi almıyor Tedavi alıyor

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı, durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

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

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

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

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırtıyor.

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- İlmli
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 punla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

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

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

- B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
 - 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahatete ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.



BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir. Formda anlamadığınız ifadeler varsa çalışmada yer alan doktorlara sorarak bilgi edininiz.

Çalışmanın adı “Bipolar Bozukluğu Olanlar ve Birinci Derece Yakınlarında Aksonal Dejenerasyonla İlgili Belirteçler, Bilişsel İşlevler ve Ak Madde İlişkisi” dir. Bu çalışmanın birincil amacı; nörodejenerasyonla ilişkili belirteçler olan Kitinaz-3 benzeri protein 1 (YKL-40), nörofilament hafif zinciri (NFL), çözünebilir ürokinaz plasminojen aktivator reseptör (suPAR), GAP 43 (Growth Associated Protein 43) ve drebrin serum seviyeleri ile bilişsel işlevlerin olası ilişkisini ortaya çıkarmaktır. Yapacağımız araştırma ile bipolar bozukluğun nedenleri, etkileri ve gelecekte tedavi olasılığı ile ilgili bilgiler elde etmeyi umuyoruz.

Bu çalışmada çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde yaklaşık 45 dakika sürecek olan görüşmeye alınacaksınız ve bu görüşmede bilişsel testleriniz yapılacak. Görüşme sonrası kan örnekleriniz alınacak. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki muayene ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Kan alma işleminin herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Bilişsel testler sözel soru-cevap şeklinde yapılacaktır, fiziksel bir müdahalede bulunulmayacaktır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Bu çalışmaya katılacak gönüllü sayısı en az 150 kişidir.

Bu araştırmanın tedaviniz için öngörülen ek şimdilik bir yararı yoktur ve tedavinizin seyrinin değişeceği beklenmemelidir. Ancak bu araştırmanın sonuçları, bu konudaki araştırmalar arttıkça bu hastalığındaki sorunların ve rahatsızlıkların saptanmasına ve tedavilerine yardımcı olabilir.

Bu araştırma sizin için herhangi bir risk içermemektedir. Kan alma işlemi ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı herhangi bir ilaç/besinler yoktur. Uygulanan tedavi şemasını yerine getirmemeniz, bizim müdahalelerimiz haricinde herhangi bir yan etkiye maruz kalmanız durumunda doktorunuz sizi çalışma dışı bırakabilir. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz. Araştırmayla ilgili herhangi bir sorunuzu veya sorununuzu 4440620/1118 numaralı telefondan doktorunuz Dr. Öğr. Üyesi Burcu Kök Kendirlioğlu'na danışabilirsiniz.

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

‘Bipolar Bozukluğu Olanlar ve Birinci Derece Yakınlarında Aksonal Dejenerasyonla İlgili Belirteçler, Bilişsel İşlevler ve Ak Madde İlişkisi’ araştırması kapsamında alınan kan örneğimin ve uygulanan bilişsel testlerimin;

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

- İleride yapılması planlanan tüm diğer araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Katılımcının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırıcının

Adı-Soyadı:

Tarih ve İmza:

Onam alma işleminin başından sonuna kadar yer alan kuruluş görevlisinin

Adı-Soyadı:

Görevi:

Tarih ve İmza:



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLANLAR VE BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA AKSONAL DEJENERASYONLA İLGİLİ BELİRTEÇLER, BİLİŞSEL İŞLEVLER VE AK MADDE İLİŞKİSİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 14	% 13	% 5	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 7
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
5	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

acikerisim.deu.edu.tr