



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ

BİPOLAR BOZUKLUKTA SİNAPTOTAGMİN-7 DÜZEYİNİN
EPİZOD DANCİTESİ VE BİLİşSEL BOZULMAYLA İLİşKİSİ

Dr. Ömer Alper UYSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUKTA SİNAPTOTAGMİN-7 DÜZEYİNİN
EPİZOD DANCİTESİ VE BİLİŞSEL BOZULMAYLA İLİŞKİSİ

Dr. Ömer Alper UYSAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahri İNCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlarına karşı her zaman ilmin zekâtı öğretmektir düsturuyula yaklaşan, 5.Psikiyatri servisinde eğitimime başlamamla kendimi şanslı hissetmeme neden olan, bilgisinden ve tecrübesinden daima yeni şeyler öğrendiğim, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlık hayatımdaki ilk klinik şefim kıymetli hocam Prof. Dr. Erhan Kurt'a,

Desteğini ve güvenini her zaman hissettiren, asistanlık hayatım boyunca akademik vizyonuyla bana çok şey katmış olan, birlikte çalışma imkânı bulduğum için kendimi oldukça ayrıcalıklı hissettiğim, her zaman teşvik edici ve hayatın her alanında yol göstericiliği ile ufkumu aydınlatan, her daim mentörüm, değerli klinik şefim Doç. Dr. Bahri İnce'ye,

Rotasyonlarım sırasında tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Fatih Öncü, Prof. Dr. Ejder Akgün Yıldırım, Prof. Dr. Nesrin Karamustafalıoğlu, Uzm. Dr. Nesrin Tomruk, Prof. Dr. Aysu Şen, Doç. Dr. İzgi Almak, Doç. Dr. Yasin Hasan Balcıoğlu, Doç. Dr. Tonguç Demir Berkol, Uzm. Dr. Ahmet Türkcan, Prof. Dr. Gül Karaçetin'e, Bakırköy yolculuğunda yolumun kesiştiği tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm ruh sağlığı çalışanlarına,

Ekip ruhunu taşıyan ve bir parçası olmaktan mutluluk duyduğum 5. Psikiyatri Kliniği'nin tüm çalışanlarına ve birlikte çalıştığım için ayrıca şanslı hissettiğim Prof. Dr. Esat Timuçin Oral Duygudurum Merkezi'nin başta Cavide Çakmak olmak üzere sevgili çalışanları Aysel Özer ve Asuman Balcı'ya,

Bitmeyen öğretme aşkı ve fedakarlığıyla desteğini her zaman hissettiren uzmanım Doç. Dr. Sevinç Ulusoy'a

Asistanlık sürecimde her daim destekleriyle yanımda olan değerli kıdemlilerim Dr. Gamze Onar, Dr. Yasemin Karaman Eren ve Dr. Zuhâl Doğan Bektaş'a

Bilgi ve dostluğuyla bana güç veren sevgili eş kıdemim Hale Memiş'e, birlikte çalışmak ve bu yolu paylaşmak büyük bir şanstı,

Tanımakla müşerref olduğum, ilminden ve ahlakından çokça istifade ettiğim
üstadım Uzm. Dr. Latif Ruhşat Alpkan'a

Her daim kardeşliğiyle onur duyduğum Dr. Yavuzhan Baş'a,

Sebebi hayatım anneme ve babama,

Canım kardeşlerim Havva, Ali Fatih, Oğuzhan'a

Varlığıyla sadrımın şifa, kelimeler yetmediğinde gözlerime sığınan ışık canım
refikam Eda'ya

Sonsuz teşekkürlerimle...

*Pusmuş bir şahanız şimdilik, ne kadar şahan olsak
ama budandıkça fişkiran da bizleriz (İsmet Özel)*

Dr. Ömer Alper UYSAL

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK.....	3
2.2. BİPOLAR BOZUKLUK PATOGENEZİ.....	4
2.2.1. Genetik Faktörler.....	4
2.2.2. Nöroendokrin Faktörler.....	5
2.2.3. Nöroanatomik Değişimler	6
2.2.4. İmmünolojik Faktörler	7
2.2.5. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres	8
2.2.6. Nörotransmitter Disregülasyonu	9
2.3. BİPOLAR BOZUKLUKTA GLUTAMATERJİK SİSTEM	10
2.3.1. NMDA Reseptörünün Rolü.....	11
2.3.2. Sinaptotagmin 7.....	13

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ	15
3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	15
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	16
3.3.1. Hastalar İçin Araştırmaya Alınma Kriterleri	16
3.3.2. Sağlıklı Kontroller İçin Araştırmaya Alınma Kriterleri	16
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	17
3.4.1. Hastalar İçin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	17
3.4.2. Sağlıklı Kontroller İçin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	17
3.5. VERİ TOPLAMA VE HASTALIK DEĞERLENDİRME GEREÇLERİ.....	18
3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	18
3.5.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ).....	18
3.5.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	18
3.5.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA).....	18
3.5.5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS).....	19
3.6. İŞLEM.....	19
3.7. ARAŞTIRMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. SOSYODEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİLERİN İNCELENMESİ.....	21
4.2. BİPOLAR BOZUKLUK VE KONTROL GRUPLARININ SYT-7 DÜZEYLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	24
4.3. SYT-7 DÜZEYİNİN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE İNCELENMESİ	25

5. TARTIŞMA	29
6. KISITLILIKLAR	34
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
8. KAYNAKLAR.....	36
9. ÖZGEÇMİŞ	47
10. EKLER	49
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	49
EK-2: EĞİTİM PLANLAMA ETİK KURUL KARARI.....	50
EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU	51
EK-4: SOSYODEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİ FORMU	53
EK-5: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ) ...	54
EK-6: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)	58
EK-7: MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MoCA)	61
EK-8: TEZ SINAVI TUTANAĞI	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	: Beyin-omurilik sıvısı
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DAOA	: D-amino asit oksidaz
DEX/CRH	: Deksametazon ile baskılanmış CRH
DMS-5-TR	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5-TR
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GAS	: Global Değerlendirme Ölçeği
GWAS	: Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışmaları
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
ICD-11	: Uluslararası Hastalık Sınıflaması-11
MoCA	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4	: Nörotrofin-4
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
SLC6A4	: Serotonin taşıyıcı

SNARE : N-etil maleimid–duyarlıfaktör bağlama protein reseptör proteinleri

SYT7 : Sinaptotagmin 7

YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Bipolar bozukluk ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	21
Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri-1	23
Tablo 3: Hastaların klinik özellikleri-2	24
Tablo 4: Bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında Syt-7 düzeyinin karşılaştırılması	24
Tablo 5: Syt-7 düzeyinin cinsiyete göre karşılaştırılması	25
Tablo 6: İlk atak epizoda göre SYT7 düzeyinin incelenmesi.....	25
Tablo 7: Psikotik atak öyküsünün varlığına göre SYT7 düzeyinin karşılaştırılması	25
Tablo 8: Hastaların kullanılan ilaçlara göre SYT7 düzeyinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 9: Bipolar bozukluk grubunda SYT7 düzeylerinin klinik ve semptom özellikleriyle ilişkisi	27
Tablo 10: Gruplar arasındaki yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi ve SYT 7 düzeyinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	28

ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUKTA SİNAPTOTAGMİN-7 DÜZEYİNİN EPİZOD DANSİTESİ VE BİLİŞSEL BOZULMAYLA İLİŞKİSİ

Dr. Ömer Alper UYSAL

Amaç: Remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastaların plazma sinaptotagmin 7 (SYT7) düzeyini sağlıklı bireylerle karşılaştırmak; epizod dansitesi ve bilişsel bozulma ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın popülasyonu, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yetişkin Psikiyatri polikliniklerinde takipli DSM-5'e göre bipolar bozukluk tanısı almış remisyon dönemindeki 37 hasta ve 37 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Tüm gönüllüler için sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda semptomların ve işlevsellik düzeylerinin değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) ve Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) uygulandı. Tüm katılımcılardan sabah saatlerinde, 6-8 saat açlık sonrası SYT7 düzey ölçümlerinin yapılabilmesi için venöz kan alındı. Örnekler ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: SYT7 düzeyi, bipolar bozukluk grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($Z=-2.27$, $p=0.023$). Hastalarda SYT7 düzeyi cinsiyet, ilk epizod polaritesi ve psikotik epizod varlığına göre farklılık göstermedi. SYT7 düzeyi ile eğitim seviyesi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk tedavi yaşı, toplam hastaneye yatış sayısı, epizod dansiteleri ve YMDÖ, HDDÖ, GAS klinik ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta grubunda yaş ile SYT7 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ($r=0.33$, $p=0.045$) bir ilişki izlendi.

Tartışma: Bulgular, SYT7 molekülünün bipolar bozuklukta rolü olabileceğine yönelik düşünceleri desteklemekle birlikte; SYT7 ve ilişkili sinaptik süreçlerin hastalığındaki rolünün netleşebilmesi için daha geniş örneklemler, ilaç etkilerinin dışlanabildiği ve diğer sinaptik proteinlerin de katıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Glutamat, NMDA, Sinaptik Disfonksiyon, Sinaptotagmin

İletişim Adresi: omer.alper.uysal@gmail.com

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SYNAPTOTAGMIN-7 LEVELS, EPISODE DENSITY, AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN BIPOLAR DISORDER

Dr. Ömer Alper UYSAL

Objective: This study aimed to compare plasma synaptotagmin-7 (SYT7) levels in patients with bipolar disorder in remission with healthy individuals and to investigate its relationship with clinical variables such as episode density and cognitive impairment.

Methods: The study population consisted of 37 patients diagnosed with bipolar disorder in remission according to DSM-5 criteria and 37 healthy individuals, recruited from the outpatient adult psychiatry clinics at Bakirkoy Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology, and Neurosurgery. Sociodemographic data forms were completed for all participants. In the patient group, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Young Mania Rating Scale (YMRS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Global Assessment Scale (GAS) were applied to determine symptoms and functionality. Venous blood samples were collected from all participants in the morning following 6-8 hours of fasting to measure synaptotagmin-7 levels. Measurements were conducted using the ELISA method.

Results: SYT7 levels were significantly lower in the patient group compared to the control group ($Z=-2.27$, $p=0.023$). SYT7 levels did not differ based on gender, polarity of the first episode, or the presence of psychotic episodes in the patient group. No significant relationship was observed between SYT7 levels and education level, age at disease onset, duration of illness, age at initial treatment, total number of hospitalizations, episode densities, or HDRS, YMRS, and GAS clinical scale scores. A positive correlation was found between age and SYT7 levels in the patient group ($r=0.33$, $p=0.045$).

Conclusion: The findings support the potential role of the SYT7 molecule in bipolar disorder. However, further studies with larger sample sizes, excluding the effects of medications, and employing advanced methodologies to analyze synaptic proteins are needed to clarify the role of SYT7 and related synaptic processes in the disorder.

Keywords: Bipolar Disorder, Glutamate, NMDA, Synaptic Dysfunction, Synaptotagmin

Contact Address: omer.alper.uyosal@gmail.com

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk, duygu durum ve enerjideki dalgalanmalarla karakterize, genel popülasyonda prevalansı %1-3 olan, tekrarlayıcı, kronik bir psikiyatrik bozukluktur (1,2). Klinik görünümü ve nörobiyolojisi açısından heterojen bir yapıya sahiptir (3). Etiyolojisi hem biyolojik-genetik hem de psikososyal faktörlerle birlikte çok yönlü olarak ele alınmaktadır (4).

Merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteri olan glutamatın özellikle N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri aracılı iletiminin şizofrenide bozulduğu görülmüştür. Bununla birlikte son çalışmalar benzer bozulmanın bipolar bozukluğun patofizyolojisinde de rolü olabileceğini düşündürmektedir (5,6). Lityum ve valproik asit gibi duygudurum dengeleyici ajanlar NMDA reseptör aktivasyonunu modüle edebilirler (7,8). Öte yandan, NMDA reseptörleri üzerinden etki eden D-sikloserin, ketamin gibi ajanlar antidepresan etkinlik göstermektedir (9,10). Psikotik özellikli atak geçiren bipolar bozukluk tanılı hastalarda beyin omurilik sıvısında (BOS) NMDA reseptörünün endojen bir antagonisti olan kinürenik asitin artmış olduğu görülmüştür (11).

Genetik çalışmalar bipolar bozuklukta glutamaterjik disfonksiyona işaret edecek şekilde NMDA reseptörünün 1, 2A ve 2B alt birimlerini kodlayan genlerin hastalıkla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir, ancak bu çalışmalar yeterli sayıda değildir (5). Yapılan bir çalışmada, majör depresyon tanılı kadın hastalarda dorsolateral prefrontal kortekste NMDA reseptör genlerinin ekspresyonunun arttığı, ancak erkeklerde artmadığı ve NMDA reseptörünün alt birimlerinden biri olan GluN2B'yi kodlayan GRIN2B gen ifadesinin her iki cinsiyette de intihar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (12). GluN2B, bipolar bozukluk da dahil psikiyatrik bozukluklarda önemli bir alt birim olduğu öne sürülmektedir ve son zamanlarda depresif bozuklukların tedavisi için onay almış bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin, NMDA reseptörlerinin GluN2B alt birimini antagonize ederek antidepresan etkinlik sağlar (13–17).

GluN2B-NMDA reseptör aktivitesi, kalsiyum sensörü olarak görev yaparak nörotransmitter salınımını tetikleyen sinaptotagmin proteinin aktivitesinden

etkileniyor olabilir (15,18). Sinaptotagmin 7 (SYT7), aşırı kalsiyum duyarlılığı ve çok çeşitli hücre tiplerindeki rol çeşitliliği nedeniyle son zamanlarda geniş bir ilgi konusu haline gelmiş sinaptotagmin izoformudur (18). Yüksek kalsiyum afinitesi, onu hücrelerdeki küçük kalsiyum artışlarıyla tetiklenen süreçlerde görev almaya çok uygun hale getirmiştir. Sinaptik iletimde, plastisitede, asenkron nörotransmitter salınımında, kolaylaştırılmasında ve vezikül yenilenmesinde rol alır (19). Hipokampal nöronlarda, SYT7'nin GluN2B-NMDA reseptörlerini özellikle periferik sinaptik bölgede çoklu glutamat salınım biçimlerini tetikleyerek aktive ettiği bulunmuş olup; SYT7 eksikliğinin neden olduğu GluN2B hipoaktivitesinin, işlevsel SYT7'den yoksun farelerde görülen mani benzeri davranışların arkasındaki mekanizma olabileceği düşünülmüştür (20). Ek olarak, bipolar bozukluk tanılı hastalarının plazma örneklerinde, SYT7'nin mRNA seviyesi sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin bir şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (21). Ancak literatürde, bu bulguyu değerlendirecek veya destekleyecek bipolar bozukluk tanılı hastalarda gerçekleştirilmiş başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu doğrultuda, çalışmamızın amacı, remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hastaların serum SYT7 düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve epizod dansitesi, bilişsel bozulma ile olası ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk, tekrarlayan depresyon ve mani veya hipomani dönemleriyle karakterize kronik bir psikiyatrik bozukluktur (22). Bipolar I, yatarak tedavi gerektirebilecek kadar şiddetli manik semptomlarla tanımlanırken, bipolar II hastaneye yatmayı gerektirecek kadar şiddetli olmayan ancak ilişkileri, mali durumu ve fiziksel sağlığı etkileyebilen daha hafif hipomanik epizodları içerir (23). Tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı Uluslararası Hastalık Sınıflaması-11 (International Statistical Classification of Diseases (ICD)-11) ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text revision (DSM-5-TR)) kılavuzlarına uygun, öyküye ve ruhsal durum muayenesine dayalı klinik olarak koyulmaktadır.

29 ülkeyi kapsayan en son Dünya Ruh Sağlığı anketlerinden elde edilen verilere göre erkeklerde %2,5 ve kadınlarda %2,3 bir yaşam boyu yaygınlık bildirilmiştir (24). Bipolar bozukluğun başlangıcı tipik olarak ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar (24). Bununla birlikte, ilk depresif atak ile bipolar bozukluğun klinik teşhisi arasındaki süre ortalama 9 yıldır (25). Bipolar II ve siklotimik bozukluk da dahil olmak üzere bipolar spektrum bozuklukları, en az 2 yıl süren ve tam hipomani veya majör depresif epizod kriterlerini karşılamayan değişken duygudurum dönemlerini de kapsar. Bipolar II'de tekrarlayan hipomanik ve majör depresif epizodlar görülürken, siklotimik bozuklukta daha hafif ancak kronik dalgalanmalar mevcuttur. Eşik altı bipolar semptomlar kadınlarda daha yaygınken, bipolar I bozukluk erkekler ve kadınlar arasında eşit oranda görülür (26). Bipolar bozukluğun prognozu değişkenlik göstermektedir. Daha uzun hastalık süresi ve atak dönemlerinin fazlalığı, daha yüksek nüks oranları, fiziksel sağlıkta ve bilişsel işlevlerde daha büyük bozulma ile ilişkilidir (27,28). Yaşamları boyunca hastaların yarısından fazlasında psikotik özellikli epizod görülmektedir (29,30). Psikotik semptomların varlığı daha şiddetli bir hastalık seyri ve daha yaygın bilişsel bozulmayla ilişkilidir (29,31).

2.2. BİPOLAR BOZUKLUK PATOGENEZİ

Bipolar bozukluğun etiyopatogenezi henüz netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte çoklu genetik, epigenetik, nörokimyasal ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimleri içerdiği düşünülmektedir (32). Kalıtılabilirlik %60-80'e varan oranlarda bildirilmiştir (33,34). İnsan çalışmaları, nöroplastisite ile ilişkili moleküler bir mekanizmanın rolü olabileceğini destekler nitelikte, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4'te (NT-4) hastalarda değişiklikler olduğunu göstermiştir (35). Önerilen diğer mekanizmalar arasında mitokondriyal disfonksiyon, yapısal beyin anomalileri, fonksiyonel beyin aktivitesindeki bozulmalar, oksidatif stres, immün-inflamatuar dengesizlik, kinürenin yolağı ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin bozulması yer almaktadır (35). Bipolar bozukluğun etiolojisinde monoaminerjik nörotransmitterler (özellikle dopamin ve serotonin) ile hücre içi sinyal sistemlerindeki bozulmanın rolüne değiniliyor olsa da, henüz bu sistemlerde tanımlanmış tutarlı belirgin bir işlev bozukluğu bulunmamaktadır (36).

2.2.1. Genetik Faktörler

Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların ailelerinde duygudurum bozuklukları ve psikotik hastalık öyküsü yaygın görülmekte olup, genetik epidemiyolojik çalışmalar hastalığın kalıtsal yönünü güçlü şekilde desteklemektedir (34). Bipolar bozukluk riski toplumda %1-4 iken, birinci derece yakınlarında %5-10'a, tek yumurta ikizlerinde %40-70'e yükselmektedir (34). Riskin tek yumurta ikizlerinde %100 olmaması ise çevresel ve diğer faktörlerin de etiyopatogeneizde rol oynadığını göstermektedir.

Serotonin taşıyıcı gibi nörobiyolojik açıdan önemli genlere odaklanan aday gen bulma çalışmaları stratejik olarak başarısız olmuş ve çoğu çalışma, küçük örneklem büyüklüğü ile genetik uyumsuzluk önyargılarından etkilenmiştir. Meta-analizler, serotonin taşıyıcı (SLC6A4), D-amino asit oksidaz (DAOA) ve BDNF gibi birkaç iyi incelenmiş aday genin bipolar bozukluğa küçük katkıları olduğunu göstermiştir. Ancak, en güçlü ve güvenilir kanıtlar Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışmaları'ndan (GWAS) elde edilmiş; bu çalışmalarla şizofreni ve majör depresyon

gibi bozukluklarla benzerlik gösteren poligenik bir yapıya sahip olduğu gözlenmiştir (37).

Elde edilen veriler, en az üç genin öne çıktığını göstermektedir. ANK3, kromozom 10q21.2 üzerinde bulunan, GWAS tarafından bipolar bozukluk ile ilişkilendirilen ilk genlerden biridir. ANK3, miyelinli aksonların oluşumunda rol oynayan ankyrin B adlı bir proteini kodlar ve özellikle beyinde çok sayıda doku ile ifade edilir. CACNA1C, kromozom 12p13 üzerinde bulunur ve bipolar bozukluk, şizofreni ve majör depresyon üzerine yapılan bazı çalışmalarda ilişkili bulunmuştur. Bu gen, nöronal gelişim ve sinaptik sinyal ile ilişkili olan bir L-tipi voltaj kapılı iyon kanalını kodlar. TRANK1 ise, çoğu doku ile özellikle beyinde yüksek ifadesi olan büyük, çoğu zaman karakterize edilmemiş bir proteini kodlar ve kan-beyin bariyerinin korunmasında rol oynayabilecek bir başka aday genidir. TRANK1'in ifadesi, duygudurum dengeleyici valproik asit ile tedavi ile artar ve risk alele sahip hücreler, genin ifadesinde ve proteininde azalma gösterir (37).

Birçok genetik bağlantı çalışması, bipolar bozukluk ile sirkadiyen genler arasında da bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. CLOCK, ARTNL1, CSNK1e, PER3, NPAS2, NR1D1, TIMELESS, RORA, RORB ve GSK3 β gibi genler ile sınırlı düzeyde ilişkilendirilmiş ve bu genlerin poligenik bir kalıtım yoluyla bipolar bozukluk riskine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (38,39).

Genomik çalışmalar, ilaç tedavisine yanıtın bireyler arasında büyük farklılıklar olabileceği dikkate alındığında; tedavi yanıtını öngörmek, hastalığın klinik heterojenliğini incelemek ve hastalıkları taramak gibi alanlarda hastalığın yönetimine katkı sağlayabilir (40).

2.2.2. Nöroendokrin Faktörler

Bipolar bozuklukta Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksında birçok anormallik gözlenmektedir. Yüksek kortizol düzeyleri depresif belirtiler ve bilişsel bozulmaların patogeneğinde rol oynayabilir; manik ataklar, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyelerinde artışla başlayabilir ve bu durum bilişsel problemlere ve fonksiyonel bozulmalara yol açabilir. Yapılan bir meta-analizde

bipolar bozukluğun HPA aksının aşırı aktivitesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir; yüksek bazal kortizol, deksametazon uygulaması sonrası kortizol seviyesi, ACTH düzeyi ve DEX/CRH (deksametazon ile baskılanmış CRH (Kortikotropin salgılatıcı hormon)) testine karşı artmış yanıtlar görülür. HPA aksı aşırı aktivitesi, manik evrede daha belirginken, ötimik dönemde de görülmektedir (41). DEX/CRH testi kullanılarak yapılan incelemelerde, bipolar bozuklukta CRH stimülasyonuna karşı hipofiz yanıtlarında disinhibisyon gösterdiği bulunmuştur (42). Ancak, hipotalamik düzeydeki anormallikler konusunda veriler hâlâ belirsizdir (43).

Suprafizyolojik dozlarda levotiroksin ek tedavisinin etkinliği, tedaviye dirençli duygudurum bozukluklarında dikkat çekmiştir. İleri moleküler ve işlevsel beyin görüntüleme teknikleri, tiroid fonksiyonu ile duygu durum düzenlemesi arasındaki ilişki olabileceğini göstermektedir. Tiroid hormonları beyin genelinde yaygın olarak bulunmakta ve limbik sistemin bazı bölgelerinde duygu durum bozukluklarının patogenezinde rol oynamaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda, levotiroksin tedavisinin hipotiroidizm ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda beyin metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (44).

2.2.3. Nöroanatomik Değişimler

Bipolar bozuklukta çeşitli şekillerde yapısal anormallikler izlenmektedir. Beyaz madde hiperintensiteleri gibi bazı anomaliler genellikle şizofreni ile karşılaştırıldığında daha yaygın olarak görülür. Ancak bu anomaliler genç ve ilk atak hastalarından ziyade ileri yaş ve hastaneye yatış öyküsü bulunan hastalarda daha sık gözlenmektedir (45).

Yapılan bir meta-analizde Bipolar I bozukluğu olan bireylerin, sağlıklı bireylere kıyasla sadece sol temporal lob, sağ putamen ve sağ lateral ventrikül hacminde bir artış bulunmuş olup, diğer beyin bölgelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (46). Gri madde hacminin hesaplandığı çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir ve psikotik özellikler içeren bipolar bozukluk tanılı hastalar ile psikotik olmayan bipolar bozukluk tanılı hastaların gri madde hacimlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda psikotik özellikler gösteren grubun özellikle frontal alanda daha küçük

kortikal hacme sahip olduğu ve seçilmiş bazal ganglia alanlarında daha geniş hacim olduğu gözlenmiştir (47).

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında da bildirilen farklılıklar vardır: Bipolar hastalarda, orbitofrontal korteks gibi prefrontal korteksin önemli alt bölgelerinin iki taraflı olarak küçüldüğü ve hacmi ile dorsolateral prefrontal kortekste kan akışında azalma olduğu bulunmuştur (48). Ayrıca depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalarda, hipokampus ve ön singulat korteks hacminin kontrollerden daha küçük olduğu izlenmiştir (49,50). Mani dönemindeki hastaları inceleyen başka bir çalışmada, sağ hemisfer ventral prefrontal kortekste hipoaktivite ve sol hemisferde amigdala, bazal ganglionlar, anterior singulat kortekste hiperaktivite gözlenmiştir (51).

2.2.4. İmmünolojik Faktörler

Bipolar bozuklukta inflamatuvar sistemdeki bozukluk, hastalarda pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-4, IL-1 β , IL-6, TNF- α , sIL-2R, STNFR1) seviyelerinde artış saptanması ile desteklenmiştir (52). Sistematik incelemeler, akut inflamatuvar tepkinin mani ve depresyon sırasında rol oynadığını, semptomların gerilemesiyle bu sitokinlerin düzeylerinin gerilediğini göstermektedir. Ancak, bu bulguların tutarlı olmaması nedeniyle nöroinflamasyonun varlığına dair kesin bir sonuç elde edilememiştir (35).

İnflamatuar sistem bozukluğuna yol açan mekanizmalar arasında, kan-beyin bariyerindeki değişikliklerin, hasar ilişkili moleküler desenlerin, hücre ölümü ve kinürenin yolağının yer aldığı düşünölmektedir. Kinürenin, interferon-gamma (IFN- γ) ve TNF- α gibi sitokinler tarafından aktive edilen bir yol olup, bipolar bozukluğun patogenezinde katkıda bulunabilir. Kinürenin metabolitleri, bağışıklık-İlgili inflamasyonu ve nörodejenerasyonu tetikleyerek, nörotoksisite ve bozulmuş nöronal ilettime neden olabilir. Kinürenik asit gibi bazı metabolitler ise NMDA reseptör antagonistleri olup, nöroprotektif etkiler göstermekle birlikte, yüksek seviyeleri bilişsel bozukluk ve psikoza yol açabilir. İnflamatuar yanıt nedeniyle kinürenin metabolizmasındaki anormallikler, duygu durum bozukluklarında gözlenen

hipokampus ve amigdalanın yapısal (hacim kaybı) ve fonksiyonel değişikliklerine katkıda bulunuyor olabilir (35,53).

2.2.5. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres

Nörogörüntüleme, biyokimyasal ve postmortem çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bipolar bozuklukta mitokondriyal disfonksiyonun rolünü desteklemektedir (54). Enerji üretimine ek olarak, nöronal mitokondriler apoptozu, hücre içi kalsiyum seviyelerini ve sinaptik plastisiteyi düzenlemede önemli rol oynarlar (55). Bazı veriler, bipolar bozuklukta beyinde meydana gelen hüresel ve moleküler anormalliklerin normal mitokondriyal fonksiyondaki değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (56).

Literatürdeki çalışmalar, bipolar bozukluğu olan hastaların beyinlerinde laktat seviyelerinde artış ve hücre içi pH'de (ipH) düşüş bulunduğunu göstermektedir (57). Sadece glikoliz yoluyla üretilen adenozin trifosfat (ATP), normal Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini sürdürmekte yetersiz kalmaktadır. Bu durum, nöronlarda büyük miktarda kalsiyum girişine neden olabilir ve glutamat eksitotoksitesisi ile nöronal apoptoz gibi süreçler, nörodejenerasyonda rol oynamaktadır (58).

Mallakh ve ark., bipolar bozuklukta hem manik hem de depresif durumların, Na⁺/K⁺-ATPaz disfonksiyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmektedirler. Beyindeki Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesindeki küçük bir azalmanın, nöronların dinlenme potansiyelini harekete geçirme eşiğine daha yakın hale getirdiği, bunun da nörotransmitter salınımının süresini uzatarak manik bir duruma yol açtığı; daha fazla Na⁺/K⁺-ATPaz disfonksiyonunun ise, nöronların dinlenme potansiyelini daha da azaltarak, nörotransmitter salınımını inhibe ettiği ve depresif durumu ortaya çıkardığı öne sürülmüştür (59).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve oksidatif stres olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres düzenlemesinde ROS üretiminde ve antioksidan kapasitede azalmalar tespit edilmiştir. Meta-analizler, hastalarda lipid peroksidasyon markerları, DNA/RNA hasarı ve azot oksit seviyelerinde belirgin artışlar bulmuştur. Ancak, glutatyon peroksidaz ve süperoksit

dismutaz gibi iki ana antioksidan enzimin etkinlik seviyeleri konusunda karışık sonuçlar elde edilmiştir (35,60,61).

2.2.6. Nörotransmitter Disregülasyonu

Duygudurum bozuklukları üzerine yapılan çalışmalarda en çok dikkat çeken üç nörotransmitter norepinefrin, dopamin ve serotonin olmuştur. İlk modeller, depresyonun düşük norepinefrin ve dopamin düzeyleriyle ilişkili olduğunu, maninin ise yüksek norepinefrin ve dopamin düzeyleriyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Hem mani hem de depresyonun, norepinefrin ve dopamini düzenlemeye yardımcı olan bir nörotransmitter olan serotoninin düşük seviyeleriyle bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Başlangıçta, duygu durum bozukluklarının, sinaptik aralıktaki nörotransmitter düzeylerinin çok yüksek ya da çok düşük olmasıyla açıklanabileceğine inanılıyordu. Ancak, ilaç yanıtının zamanlaması üzerine yapılan çalışmalar, mutlak nörotransmitter düzeylerindeki değişikliklerden ziyade reseptör duyarlılığındaki değişikliklerin semptom stabilizasyonundan daha çok sorumlu olabileceğini göstermiştir (36,62). Bazı teoriler, duygudurum bozukluklarının nucleus accumbens, ventral tegmental alan ve striatum gibi ödül motivasyonu ile ilişkili beyin bölgelerindeki dopamin reseptörleriyle bağlantılı olduğunu öne sürmektedir (63).

Hayvan modellerinde, nigrostriatal yollarda dopamin sinyalinin düzenleyen gen aktivitesi ile ilişkili bipolar bozukluk için bir dizi aday gen tanımlanmıştır (64). İnsan çalışmalarında, farklı dopamin (D) reseptörlerinin duyarlılığını düzenleyen genlerdeki polimorfizmler incelenmiş, ancak şu ana kadar D1, D2, D3, D4 reseptör genleri veya dopamin taşıyıcı genleri için tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (36,65–68).

Serotonin reseptörlerinin duyarlılığındaki azalma, duygudurum bozukluklarıyla sıklıkla ilişkilendirilmiş ve bu durum nörogörüntüleme araştırmalarıyla gösterilmiştir (69). Serotonin reseptör duyarlılığının azalmasının bipolar bozuklukta rol oynadığı düşüncesiyle uyumlu olarak, bipolar bozukluk aile öyküsü olan kişilerde serotoninin düşürülmesi ile, aile öyküsü olmayan kişilere göre daha fazla bilişsel bozulma görülmüştür (70). Ancak bir başka çalışmada, serotonin seviyelerini artırmak için kullanılan triptofan yükleme prosedürü, aile öyküsü pozitif

ve negatif olan katılımcılarda benzer bilişsel bozukluklara neden olmuştur (71). Bu tür etkiler, serotonerjik sistemlerdeki düzensizlikle uyumlu olsa da, bu düzensizliğin doğası ve nedeni henüz netleşmemiştir (36). Genetik çalışmaların yapılan meta-analizlerinde, bipolar bozukluğun serotonin taşıyıcısıyla ilişkili bazı gen polimorfizmleriyle bağlantılı olabileceğini öne sürse de, bu bulgular tutarsızlık göstermektedir (72,73).

Majör depresyon ve bipolar bozukluğun patofizyolojisinde monoaminerjik disfonksiyonun yanı sıra glutamat ve gama-aminobütirik asit (GABA) sistemlerinde meydana gelen bozulmalar da önemli bir rol oynamaktadır. Bipolar bozukluk hastalarının beyin dokusunda yapılan postmortem analizlerde, glutamat düzeylerinin artış gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, valproat tedavisinin glutamat/glutamin oranını azalttığı, lityum tedavisinin ise GABA seviyelerini artırdığı ortaya konulmuştur. Bu bulgular, uyarıcı ve inhibitör nörotransmisyon dengesinin bipolar bozukluğun temel mekanizmalarından biri olabileceğine yönelik dikkat çekmiştir (74). Glutamat hipotezinin mevcut monoaminerjik hipotezini tamamlayabileceği ve geliştirebileceği düşünülmektedir (75).

2.3. BİPOLAR BOZUKLUKTA GLUTAMATERJİK SİSTEM

Glutamat, beyinde enerji metabolizması, astrosit fonksiyonu, nörotoksisite, nöroplastisite gibi çeşitli işlevlere sahip uyarıcı bir nörotransmitterdir ve inhibe edici nörotransmitter olan GABA öncüsü olarak rol oynamaktadır (76). Glutamaterjik sistem ile nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar arasındaki olası ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır (77). Uyarıcı aminoasitleri içeren nöral devrelerin, şizofrenide işlevsel olarak bozulmuş olduğu tespit edilmiştir, ancak son çalışmalarda benzer bozuklukların bipolar bozukluğun patofizyolojisinde de rol oynayabileceği öne sürülmektedir (5).

Glx (Temel olarak glutamat ve glutaminin toplamından oluşur.) seviyesinin bipolar bozuklukta yükseldiği görülmüştür (78,79). Manik epizotta sol dorsolateral prefrontal kortekste artmış bir Glx seviyesi izlenmiştir (80). Ayrıca, bipolar bozukluk hastalarında singulat girusta Glx seviyelerinin sadece manik durumda değil, aynı zamanda karma veya depresif durumlarda da yükseldiği gözlemlenmiştir (81). Glx

seviyesindeki bu değişikliklerin, özellikle oksidatif fosforilasyonun glikoliz ile değiştii beyin enerji metabolizmasındaki bozulmadan kaynaklanabileceği düşünölmüştür (81). Bir çalışmaya göre, bipolar depresyonunun melankolik ve non-melankolik alt tiplerini ayıran Glx seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla bipolar grubunda daha yüksek bulunmuş ve melankolik bipolar alt grubunda bu artış daha belirgin olmuştur (82). Ayrıca, lamotrijin gibi anti-glutamaterjik bir duygu durum dengeleyici ile tedavi edilen grupta remisyon sağlanan hastalarda, Glx seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiş, bu azalma remisyon sağlamayan gruptan daha belirgin olmuştur (82). Hastaların serumunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek glutamin seviyeleri gözlemlenmiş olmakla birlikte, benzer şekilde BOS'ta glutamin veya glutamat artışı görölmemiştir (83). Ayrıca bu bulguların bipolar bozukluğa özgü olup olmadığı da net değildir (83).

2.3.1. NMDA Reseptörünün Rolü

Duygudurum bozukluklarında alternatif bir fizyolojik/terapötik yol arayışının tarihi, antidepresan aktivite gösteren ilk "nonmonoaminerjik" ajan olan d-sikloserin ile başlamıştır (84). D-sikloserin, NMDA reseptörünün glisin bağlanma bölgesine kısmi bir agonist olarak etki eder (85). Glutamaterjik sistem, özellikle yavaş NMDA reseptörü kanal blokerleri olan ketamin ve iki enantiyomeri R-ketamin ve S-ketamin ile tedaviye dirençli depresyonda yapılan klinik çalışmaların başarılı sonuçlarını takiben, yeni araştırma hedefi olarak ortaya çıkmıştır (86).

Glutamat sinyal iletimi, iki farklı reseptör tipi aracılığıyla gerçekleşir: depolarize edici akımları yöneten ligand-kapılı katyon kanalları olan iyonotropik glutamat (iGlu) reseptörleri ve sinaptik iletimi modüle eden G proteinlerine bağlı metabotropik glutamat (mGlu) reseptörleri. İyonotropik glutamat (iGlu) reseptörlerinin üç türü vardır: α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) reseptörleri, kainat reseptörleri ve NMDA reseptörleri. NMDA reseptörlerinin sinaps gelişimi ve plastisitesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda uzun süreli potansiyasyon ve uzun süreli depresyonda da önemli bir rol oynamaktadır. Reseptörün aşırı aktivasyonu, sonunda nöron hücre ölümüne yol açan

bir dizi hücreyel olayı tetiklerken, hipofonksiyonunda ise psikotik belirtiler ortaya çıkmaktadır (5).

NMDA reseptörleri, iki GluN1 alt biriminden (GRIN1 geni tarafından kodlanır) ve iki GluN2A-D alt biriminin (GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C ve GRIN2D genleri tarafından kodlanır) veya bir GluN2A-D ve bir GluN3A-B alt biriminin (GRIN3A ve GRIN3B genleri tarafından kodlanır) çeşitli kombinasyonlarından oluşan heterotetramer yapıda reseptörlerdir (87). Bipolar bozuklukta hipokampüste GluN1 mRNA'da azalma olduğu bildirilmiştir (88). Diğer bir alt birim olan GluN3A ekspresyonunun ise dorsolateral prefrontal kortekste önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (89). Fakat ilaçların çeşitli proteinlerin ve transkriptlerin ifadesini değiştirebileceği göz önüne alındığında hastaların ilaca maruziyeti karıştırıcı bir faktör olmaktadır (89). Bununla birlikte genetik çalışmalar bipolar bozuklukta glutamaterjik disfonksiyona işaret edecek şekilde NMDA reseptörünün 1, 2A ve 2B alt birimlerini kodlayan genlerin hastalıkla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir, ancak bu çalışmalar yeterli sayıda değildir (5). GluN2A içeren reseptörlerin diğer alt birim kombinasyonlarını içeren NMDA reseptörlerinden daha fazla azaldığı ve bu nedenle NMDA reseptörlerinin kinetiğinin yavaşlamasıyla bipolar bozukluğun ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (5). Psikotik bozukluk, psikotik özellik gösteren bipolar bozukluk ve psikotik özellikli major depresyon tanılı hastalar arasında plazma GluN1 ve GluN2 konsantrasyonları arasında fark bulunmamış, GluN2 plazma konsantrasyonlarının, psikoz tanısına yardımcı olmak için güvenilir bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (90). Yapılan bir çalışmada, majör depresyon tanılı kadın hastalarda dorsolateral prefrontal kortekste NMDA reseptör genlerinin ekspresyonunun arttığı, ancak erkeklerde artmadığı ve GRIN2B ifadesinin ise her iki cinsiyette de intihar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (12). GluN2B, bipolar bozukluk da dahil psikiyatrik bozukluklarda önemli bir alt birim olduğu öne sürülmektedir (15). Yukarıda da bahsedildiği gibi depresif bozukluklarda tedavi için onay almış bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin, NMDA-GluN2B alt birimini antagonize ederek antidepresan etkinlik sağlar (13,14,16,17).

NMDA reseptörleri nörotransmitter salınımında kilit rol oynayan kalsiyuma (Ca^{2+}) karşı yüksek geçirgenlik gösteren iyon kanallarıdır (91). Bu yolla kalsiyum,

ikinci haberci olarak işlev görür ve NMDA reseptörünün aşırı aktive olması, hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine aşırı miktarda girmesine yol açarak nöronların zarar görmesine ve ölmesine neden olan eksitotoksik bir süreci başlatır (92). Birincil etki mekanizması olarak kabul edilmese de lityum ve valproik asit gibi duygudurum dengeleyici ajanlar NMDA reseptör aktivasyonunu modüle edebilirler (7,8). Glutamaterjik iletim üzerine bifazik etkileri vardır; örneğin lityum akut olarak glutamat geri alımını inhibe edip salınımını arttırırken, kronik olarak sinaptik glutamat seviyelerini azaltır, glutamat geri alımını stabilize ederek NMDAR aracılı Ca^{2+} akışını azaltır, böylece eksitotoksisiteyi sınırlar ve nöroprotektif bir etki gösterir (93). Valproik asit de benzer şekilde kronik olarak uygulanmasına yanıt olarak NMDA reseptörlerine bağlı sinaptik iletimde antagonist bir etkiye neden olur (94).

2.3.2. Sinaptotagmin 7

Hücre içi Ca^{2+} seviyesinin düzenlenmesi özellikle merkezi sinir sisteminde önemlidir; çünkü Ca^{2+} seviyesinde meydana gelen hızlı değişiklikler, nörotransmitter salınımı ve bunlarla ilişkili yanıtlara aracılık etmekten sorumludur (56). Ayrıca aktivasyonu nöronal aktivitedeki artışlara bağlı olan genlerin transkripsiyon olaylarının başlatılması için de önemlidir (56). Örneğin, bu nöronal aktiviteye bağlı genlerden biri olan BDNF, çeşitli duygu durum bozukluklarının etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (95).

Sinaptotagmin, hücredeki lokalizasyonu hücre tipine göre değişen Ca^{2+} sensörü protein ailesidir ve N-etil maleimid-duyarlı faktör bağlama protein reseptör (SNARE) proteinleri ile etkileşime girerek hormon ve nörotransmitter ekzositozunu tetikler (18). Memelilerde değişken kinetiklere ve kalsiyum duyarlılıklarına sahip 17 farklı izoformu vardır (96). SYT7, aşırı kalsiyum duyarlılığı ve çok çeşitli hücre tiplerindeki rol çeşitliliği nedeniyle son zamanlarda geniş bir ilgi konusu haline gelmiş izoformudur (18). Yüksek kalsiyum afinitesi, onu hücrelerdeki küçük kalsiyum artışlarıyla tetiklenen süreçlerde görev almaya çok uygun hale getirmiştir. Sinaptik iletimde, plastisitede, asenkron nörotransmitter salınımında, kolaylaştırılmasında ve vezikül yenilenmesinde rol alır (19). SYT7, nöronal olmayan hücrelerde, kromafin hücreleri ve pankreatik α ve β hücreleri de dahil olmak üzere birçok süreçte yer

almaktadır; stres hormonu, insulin, glukagon benzeri peptit -1 (GLP-1) ve glukagonun salınımına aracılık eder (19). Bu rolleri de göz önünde bulundurulduğunda hastalarda görülen davranışsal anomalilerle komorbid metabolik anomaliler açısından ortak moleküler mekanizma olabileceği öne sürülmüştür (21). SYT7 mutasyonu farelerde manik benzeri ve depresif benzeri davranışsal anormalliklerin oluşumu ile sonuçlanmış, bu davranışsal bozulmaların lityum ve olanzapin gibi bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçlarla tedavi edildiği gözlenmiştir (21). Her bipolar bozukluk tanılı hasta, sağlıklı bireylerin ortalamasından daha düşük mRNA seviyesi göstermese de, plazma örneklerinde SYT7'nin mRNA seviyesi sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin bir düşüş eğilimi gösterdiği izlenmiştir (21). Ek olarak farelerde hipokampal nöronlarda, SYT7'nin GluN2B-NMDA reseptörlerini özellikle periferik sinaptik bölgede çoklu glutamat salınım biçimlerini tetikleyerek aktive ettiği bulunmuş olup; SYT7 eksikliğinin neden olduğu GluN2B hipoaktivitesinin, işlevsel SYT7'den yoksun farelerde görülen mani benzeri davranışların arkasındaki mekanizma olabileceği düşünülmüştür (20). SYT7 tarafından tetiklenen spontan salınım, beyindeki GluN2B-NMDA reseptörlerinin aktivitesi için önemli bir kaynak olabilir (15). SYT7'nin spontan glutamat salınımını yönlendirerek nöropsikiyatrik bozukluklara katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (15).

Transnosografik perspektiften bakıldığında, NMDA reseptörünün düzenlemesinin kategorik teşhislerden ziyade klinik tablonun şiddetiyle daha yakından ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (86). Bozukluğun şiddeti ve kronisitesi ile ilişkili olabilir (86). Hastalık ilerlemesi, artmış glutamaterjik iletim ile ilişkilendirilebilir, ardından gelen eksitotoksikite ve nöronal hasarla sonuçlanabilir. Bu durumda işlevsel NMDA reseptörü yoğunluğunda azalmaya neden olabilir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Bu araştırma için İstanbul/ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/07/2024 tarihinde 2024/217 protokol numarası ile etik uygunluk onayı alınmıştır. İstanbul/ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun 06/11/2024 tarihli, 1039 protokol nolu yazısı ile bu çalışmanın uzmanlık tezi olarak yürütülmesi uygun bulunmuş ve araştırmanın aynı kurumda yürütülmesi için onay alınmıştır.

Araştırmanın popülasyonu, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yetişkin Psikiyatri polikliniklerinde takipli, çalışmaya alınma ölçütlerine uygun olduğu belirlenen ve araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş olan DSM-5'e göre en az 2 farklı klinisyen tarafından remisyonda bipolar bozukluk tip 1 tanısı almış hastalar ile birlikte, hastalarla yaş, cinsiyet, eğitim ve sigara içme durumu açısından eşleştirilmiş, daha önceden herhangi bir psikiyatrik başvurusu olmayan, yapılan yarı-yapılandırılmış görüşmede psikiyatrik bir hastalığı olmadığı anlaşılan sağlıklı kişiler ardışık olarak çalışmaya dahil edilerek oluşturulmuştur.

3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmanın örnekleme; polikliniklerde takipli, çalışmaya alınma ölçütlerine uygun olduğu belirlenen ve araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onam vermiş olan remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı 37 hasta ve hastalarla yaş, cinsiyet, sigara içme ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş ve daha önce herhangi bir psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü olmayan 37 sağlıklı gönüllüden oluşmuştur. Çalışma için gerekli minimum örneklem sayısı G*Power 3.1.9.7 programı kullanılarak hesaplanmıştır. Cohen d etki değeri 0.8,

alfa değeri 0.05 ve testin gücü%80 alındığında yapılan güç analizine göre her bir grup için en az 26 bireyin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) puanı 7 ve altında olanlar ile Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı 7 ve altında olanlar, son 3 aydır herhangi bir atak ve hastaneye yatış öyküsü bulunmayan hastalar ötimik ve remisyonda kabul edilmiştir.

Hasta grubunun yaşam boyu alkol-madde kullanım bozukluğu olup olmadığı; hasta ve yakınlarının beyanlarından, elektronik tıbbi kayıtlarının incelenmesinden ve varsa önceki yatışı esnasında ve sonraki kontrollerde rutin olarak bakılan İMM tetkiki sonuçlarından elde edilmiştir. Yine komorbid hastalıkların varlığı hasta ve yakınlarının beyanlarından, elektronik tıbbi kayıt sisteminden ve yatış sırasında yapılan rutin kan, idrar ve görüntüleme tetkiklerinden tespit edilmiştir.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

3.3.1. Hastalar İçin Araştırmaya Alınma Kriterleri

- DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak
- Remisyon kriterlerini karşılıyor olmak
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra hasta ve/veya vasisinin çalışmaya katılmaya onay vermiş olması
- 18-65 yaş arasında olmak

3.3.2. Sağlıklı Kontroller İçin Araştırmaya Alınma Kriterleri

- Yapılan görüşme ve elektronik tıbbi kayıtlarının incelenmesi neticesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısının bulunmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmaya onay vermiş olması
- 18-65 yaş arasında olmak

- Hasta grup ile yaş, cinsiyet, sigara içme ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş olması

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

3.4.1. Hastalar İçin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Kronik, inflamatuvar, otoimmün, endokrin, kardiyovasküler, enfeksiyöz ve metabolik hastalıkları olanlar
- Bilinen nörolojik hastalık öyküsünün olması (epilepsi, Parkinson, demans gibi)
- Yakın zamanda (6 ay içinde) ciddi kafa travması öyküsünün bulunması
- Aktif olarak alkol ve/veya madde kullanımının olması
- Zeka geriliği olması (IQ<70)
- VKİ>30
- İletişimi engelleyecek şekilde görme ve işitme probleminin olması
- Bipolar bozukluk dışında ek psikiyatrik bozukluk bulunması
- Gebe ve laktasyon döneminde olması

3.4.2. Sağlıklı Kontroller İçin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Kronik, inflamatuvar, otoimmün, endokrin, kardiyovasküler, enfeksiyöz ve metabolik hastalıkları olanlar
- Bilinen nörolojik hastalığın bulunması (Epilepsi, Parkinson, Demans gibi)
- Gebe ve laktasyon döneminde olması
- VKİ>30

3.5. VERİ TOPLAMA VE HASTALIK DEĞERLENDİRME GEREÇLERİ

3.5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından hastalar ve sağlıklı kontrol grubu için mevcut literatür bilgisine uygun şekilde hazırlanan iki farklı veri formudur. Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim seviyesi, çalışma ve barınma durumu gibi sosyodemografik özellikler ile hastalığın başlangıç yaşı ve süresi, suisid öyküsü, soygeçmiş, sigara kullanımı, alkol ve PAM kullanımı, medikal ve/veya psikiyatrik komorbiditesi, yatış sayısı ve süresi, kullanılan ilaçları ve EKT öyküsü gibi klinik özellikleri içeren yarı-yapılandırılmış görüşme formudur.

3.5.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, depresyon şiddetini ölçmek için Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. 17 maddeden oluşan bu ölçek kişinin son 1 haftadaki depresyon belirtilerini sorgulamaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır (97).

3.5.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Mani döneminin şiddetini belirlemek ve takiplerinde belirtilerin seyrini izlemek amacı ile Young ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Tanı koydurucu olmayan bu ölçek klinisyen değerlendirmesine dayanmaktadır. 11 maddeden oluşan ölçekte her madde için 0 ile 4 arası beş şiddet derecesi bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında Karadağ ve ark. tarafından yapılmıştır (98).

3.5.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Nasreddine ve ark. tarafından 2005 yılında geliştirilmiştir. Normal yaşlanma ile Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) arasında ayırım yapma konusunda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Selekler ve ark. tarafından 2010 yılında çalışılmıştır. Testten alınabilecek en yüksek puan 30'dur. 21 puan altındaki durumlar bilişsel işlevlerde bozulma yönünde değerlendirilmiştir.(99)

3.5.5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)

Hastalığın ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevsellik üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla Endicott ve ark. tarafından 1976 yılında geliştirilmiştir. Ölçek on işlevsellik aralığına bölünmüştür ve 1'den (en düşük) 100'e (en yüksek) kadar puanlanmaktadır. Hasta kişinin son hafta içindeki işlevselliğinin en düşük düzeyi belirlenir. Ölçekten alınan yüksek puanlar yüksek işlevselliği göstermektedir. (100)

3.6. İŞLEM

Psikiyatri polikliniklerine başvuran bipolar bozuk tip 1 tanısı ile takipli remisyon dönemindeki hastalardan çalışmanın dışlama ve dahil edilme kriterlerine uygun 37 hasta ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü olmayan, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun, bipolar bozukluk grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve sigara içme durumu açısından eşleştirilmiş 37 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bireyler ile yüz yüze görüşme yapılarak çalışma hakkında bilgi verildi, yazılı ve sözlü onamları alındı. Sonrasında hem hasta grubu hem de kontrol grubu için sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hastalığın şiddetini, semptomlarını ve hasta bireylerin işlevsellik düzeylerini değerlendirmek için HDDÖ, YMDÖ, MoCA ve GAS uygulandı. Bipolar bozukluk grubu ve kontrol grubuyla yapılan görüşmelerin tümü, gönüllülerin çalışma kriterlerine uygun ve ardışık olarak çalışmaya dahil edilmesi ve ölçeklerin uygulanması aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Araştırmaya katılmayı kabul eden bireylerden sirkadiyen dalgalanmaları dışlamak amacıyla sabah saatlerinde (06:00-10:00 arasında), 6-8 saat açlık sonrası antekübital bölgeden sinaptotagmin-7 düzey ölçümlerinin çalışılabilmesi için jelli ayrıcı tüpe venöz kan alındı. Örnekler alındıktan sonra, takiben 1000 RPM'de 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma 1,5 ml'lik ependorf tüplere alınarak, aynı gün tüm numuneler çalışılmayacağı için -30 derecede muhafaza edildi. Testten önce numunenin çözünmesini takiben tekrar santrifügasyon işlemi uygulanmış, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak sinaptotagmin 7 düzeyi MYBIOSOURCE Human SY7 (Synaptotagmin VII) ELISA Kit (Katalog No: MBS8804368) kullanılarak

enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile BIOTEK ELK800 ELISA Okuyucu ve BIOTEK 50 TS ELISA Yıkayıcı cihazları kullanılarak çalışıldı.

3.7. ARAŞTIRMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Araştırmada değerlendirilen sosyodemografik ve klinik özellikler betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Sürekli değişkenlerin dağılımları histogram ve Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, syt-7 düzeyi ve eğitim süresi karşılaştırılmasında ikili gruplar arasında Bağımsız Gruplar t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Cinsiyet, sigara içme, psikotik atak öyküsü, suisid öyküsünün varlığı ve çalışma durumu özelliklerinin oranlarının istatistiksel karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Analizi kullanıldı. Kullanılan ilaçlara göre ayrılan hasta gruplarının karşılaştırılmasında Kruskal- Wallis testi kullanıldı. SYT7 düzeyinin demografik, klinik ve psikometrik özelliklerle arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak incelendi. Bipolar bozukluk grubu ve kontrol grupları bağımlı değişken; SYT7, yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bağımsız değişkenler olarak tanımlanıp lojistik regresyon analiz yapıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi. Analizlerin uygulamasında IBM SPSS Statistics Versiyon 26.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİLERİN İNCELENMESİ

Çalışmada değerlendirilen bipolar bozukluk tanılı bireylerin yaş ortalaması $44.1 \pm 7,7$ yıl, eğitim süresi $11.2 \pm 4,5$ yıl olarak hesaplandı. Hastaların 19'unun (%51,4) kadın ve 14'ünün (%37,8) sigara içtiği bulundu. Çalışmada değerlendirilen kontrol grubunun yaş ortalaması ise $45.1 \pm 6,2$ yıl, eğitim süresi $10.7 \pm 4,4$ yıl olarak hesaplandı. Kontrol grubu bireylerin 19'u (%51,4) kadın ve 13'ü (%35,1) sigara içtiği saptandı (Tablo 1).

Yapılan ki-kare analizlerine göre bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında cinsiyet ($p=1$, $x^2=0.00$) ve sigara içme durumu ($p=0.809$, $x^2=0.058$) oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu. Bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında yaş ($p=0.585$, $Z=-0.547$) ve eğitim süresi ($p=0.574$, $Z=-0.562$) açısından da anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1: Bipolar bozukluk ve kontrol grubunun demografik özellikleri

		Hasta (n=37)		Kontrol grubu (n=37)		İstatistik	p
		n/Ort.	%/SS	n/Ort.	%/SS		
Yaş(yıl)		44.1	7.7	45.1	6.2	$Z=-0.547$	0.585
Eğitim süresi (yıl)		11.2	4.5	10.7	4.4	$Z=-0.562$	0.574
Cinsiyet	Kadın	19	51.4	19	51.4	$x^2=0.000$	1
	Erkek	18	49.6	18	49.6		
Sigara	Var	14	37.8	13	35.1	$x^2=0.058$	0.809
	Yok	23	62.2	24	64.9		

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Z= Mann-Whitney U testi, x^2 =Ki-Kare Analizi

Bipolar bozukluk tanılı bireylerin 18'inin (%48,6) evli, 13'ünün (%35,1) bekar, 6'sının (%16,2) boşanmış veya dul olduğu; 17'sinin (%45,9) çalışmadığı, 15'inin (%40,5) düzenli çalıştığı, 5'inin (%13,5) emekli olduğu; 3'ünün (%8,1) suisid

öyküsünün olduğu, 9'unun (%24.3) soy geçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu, bunlardan 6'sında (%16.2) bipolar bozukluk, 2'sinde (%5.4) depresyon, 1'inde (%2.7) anksiyete bozukluğu olduğu bulundu (Tablo 2).

Hastaların 9'unda (%24,3) mevsimsellik, 8'inde (%21,6) karma epizod öyküsü ve 25'inde (%67,6) en az bir epizod sırasında psikotik belirti öyküsü bulunmaktaydı. Bipolar tanılı hastaların 19'unun (%51,4) ilk atağı mani veya hipomani, 18'inin (%48.6) ise depresyon olduğu görüldü (Tablo 2).

Araştırmada değerlendirilen hastaların 15'i (%40,5) lityum ve antipsikotik kombinasyonu tedavi almaktayken, 7'si (%18,9) lityum dışı bir duygu durum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kombinasyon tedavisi, 7'si (%18,9) lityum ve ikinci bir duygu durum dengeleyici ile birlikte antipsikotik kombinasyonu, 5'i (%13,5) yalnızca lityum, 3 tanesi (%8.1) lityum ve valproik asit kombinasyon tedavisi altındaydı (Tablo 2).

Bipolar bozukluk tanılı hastaların hastalıklarının başlangıç yaşı ortalama 21.5 ± 6.7 (min=15, maks=46), ilk tedavi aldığı yaş ortalaması 22.8 ± 6.9 (min=15, maks=46), toplam hastalık süresinin ortalaması 21.5 ± 7.3 (min=3, maks=36) yıl idi. Toplam hastaneye yatış sayılarının ortalaması 2.4 ± 2.2 (min=0, maks=11), hastalık süreleri boyunca toplam mani/hipomani epizod sayıları ortalama 4.1 ± 2.4 (min=1, maks=11), depresif epizod sayısının ortalaması 1 ± 0.9 (min=0, maks=4) olarak hesaplandı. Hastaların semptom şiddetlerini ölçmek için kullanılan klinik ölçek puanları incelendiğinde; hastaların YMDÖ puanlarının ortalaması 0.4 ± 0.9 , HDÖ puanlarının ortalaması 1.9 ± 2.1 , GAS puanlarının ortalaması 87.8 ± 5.9 , MoCA sonuçlarının ortalaması ise 23.3 ± 4.9 olduğu bulundu (Tablo 3).

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri-1

		n	%
Medeni durumu	Evli	18	48.6
	Bekar	13	35.1
	Boşanmış/Dul	6	16.2
Çalışma durumu	Çalışmıyor/Düzensiz işler	17	45.9
	Çalışıyor	15	40.5
	Emekli/Engelli maaşı	5	13.5
Soygeçmiş	Yok	28	75.7
	Var	9	24.3
Soygeçmiş hastalık adı	Yok	28	75.7
	Bipolar bozukluk	6	16.2
	Majör depresyon	2	5.4
	Anksiyete bozukluğu	1	2.7
Suisid girişimi	Yok	34	91.9
	Var	3	8.1
İlk epizod	Mani /hipomani	19	51.4
	Depresyon	18	48.6
Karma epizod	Yok	29	78.4
	Var	8	21.6
Mevsimsellik	Yok	28	75.7
	Var	9	24.3
Hızlı döngü	Yok	37	100
	Var	0	0
Epizod sırasında psikotik belirti öyküsü	Yok	12	32.4
	Var	25	67.6
Mevcut tedavisi	Sadece li	5	13.5
	Li+ antipsikotik	15	40.5
	Li+2. DD+antipsikotik	7	18.9
	Li+valproat	3	8.1
	Li dışı DD + antipsikotik	7	18.9

Li: lityum, DD: duygu durum dengeleyici

Tablo 3: Hastaların klinik özellikleri-2

	Ort. ±SS	Medyan	%25-%75
Hastalık başlangıç yaşı	21.5±6.7	21	17-27
Hastalık süresi(yıl)	21.5±7.3	22	16-28
İlk tedavi yaşı	22.8±6.9	21	18-27
Toplam yatış sayısı	2.4±2.2	2	1-3
Mani/hipomani epizod sayısı	4.1±2.4	3	2-6
Depresif epizod sayısı	1±0.9	1	0-2
Mani/hipomani epizod dansitesi	0.21±0.14	0.18	0.10-0.27
Depresif epizod dansitesi	0.047±0.045	0.036	0-0.09
Toplam epizod dansitesi	0.26±0.16	0.23	0.14-0.33
YMDÖ	0.4±0.9	0	0-0
HDÖ	1.9±2.1	1	0-4
GAS	87.8±5.9	90	86-91
MoCA	23.3±4.9	24	19-28

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, Epizod Dansitesi = atak sayısı/hastalık süresi

4.2. BİPOLAR BOZUKLUK VE KONTROL GRUPLARININ SYT-7 DÜZEYLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Mann Whitney U testine göre bipolar bozukluk grubunda SYT7 düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede düşük olduğu bulundu ($Z=-2.27$, $p=0.023$) (Tablo 4).

Tablo 4: Bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında SYT7 düzeyinin karşılaştırılması

	Hasta grubu		Sağlıklı kontrol		Z	P
	Ort./SS	Medyan	Ort./SS	Medyan		
Syt-7 (ng/mL)	7.1±6.3	4.9	7.9±3.5	7.6	-2.27	0.023

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Z= Mann-Whitney U testi, SYT7: Sinaptotagmin 7

4.3. SYT-7 DÜZEYİNİN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE İNCELENMESİ

Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada kadın ve erkek hastalar arasında SYT7 düzeyinin istatistiksel olarak farklılık göstermedi (Tablo 5). SYT7 düzeyi ilk epizod türüne göre incelendiğinde, ilk epizodu mani/hipomani olan hastalar ile ilk epizodu depresyon olan hastalar arasında SYT7 düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6). Psikotik atak öyküsü olan hastaların SYT7 düzeyinin ortalaması ve medyan değeri, psikotik atak öyküsü olmayanlara göre daha düşük olsa da bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 7).

Tablo 5: SYT7 düzeyinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın hasta (n=19)		Erkek hasta (n=18)		Z	p
	Ort./SS	Medyan	Ort./SS	Medyan		
Syt-7	6.2±4.4	5.7	8.1±7.8	4.7	-0.137	0.891

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Z= Mann-Whitney U testi, SYT7: Sinaptotagmin 7

Tablo 6: İlk atak epizoda göre SYT7 düzeyinin incelenmesi

	Mani/Hipomani (n=19)		Depresyon (n=18)		Z	p
	Ort./SS	Medyan	Ort./SS	Medyan		
Syt-7	7.7±7.4	4.8	6.5±5	5.2	-0.091	0.927

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Z= Mann-Whitney U testi, SYT7: Sinaptotagmin 7

Tablo 7: Psikotik atak öyküsünün varlığına göre SYT7 düzeyinin karşılaştırılması

	Var (n=25)		Yok (n=12)		Z	p
	Ort./SS	Medyan	Ort./SS	Medyan		
Syt-7	6.6±5.7	4.9	8.2±7.6	5.2	-0.032	0.974

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Z= Mann-Whitney U testi, SYT7: Sinaptotagmin 7

Bipolar bozukluk tanılı hastalar aldıkları tedaviye göre gruplara ayrılıp incelendiğinde; gruplar arasında SYT7 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($\chi^2=10.72$, $p=0.03$) (Tablo 8). Ancak yapılan ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi sonrası hiçbir grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. En düşük düzeltme sonrası anlamlılık değerleri, “lityum+antipsikotik” ile “lityum dışı duygu durum dengeleyici+antipsikotik” grupları arasında ($p = 0,118$) ve “lityum+antipsikotik” ile “lityum+ 2. duygudurum dengeleyici+antipsikotik” grupları arasında ($p = 0,133$) gözlemlendi, ancak bu değerler de istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildi.

Tablo 8: Hastaların kullanılan ilaçlara göre SYT7 düzeyinin karşılaştırılması

	n	Ort. \pm SS	Medyan	X ² *	P
Sadece Li	5	4.4. \pm 1.8	5.5	10.72	0.03
Li+ antipsikotik	15	5.2 \pm 6.1	4.1		
Li+2. DD+antipsikotik	7	9.6 \pm 6.2	6.7		
Li+valproat	3	7.2 \pm 3.4	8.3		
Li dışı DD + antipsikotik	7	10.5 \pm 8.4	6.5		

*Kruskal Wallis testi, Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Li: Lityum, DD: Duygudurum Dengeleyici

Yapılan korelasyon analizine göre çalışmada değerlendirilen hastalarda SYT7 düzeyi ile yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.33$, $p=0.045$). Yaş ile hastalık başlangıç yaşı ($r=0.53$, $p=0.001$), hastalık süresi ($r=0.62$, $p<0.001$) ve ilk tedavi yaşı ($r=0.56$, $p<0.001$) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Yaş ile total epizod dansitesi arasında ise negatif yönde bir korelasyon bulundu ($r=-0.34$, $p=0.038$) (Tablo 9).

Hastalık başlangıç yaşı ile ilk tedavi yaşı arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon izlendi ($r=0.99$, $p<0.001$). Bununla birlikte hastalığın başlangıç yaşı ile hastaların hastalık boyunca toplam hastaneye yatış sayısı arasında negatif yönde korelasyon bulundu ($r=-0.33$, $p=0.047$). Toplam hastalık süresi ile mani/hipomani epizod dansitesi ($r=-0.55$, $p<0.001$) ve total epizod dansitesi ($r=-0.54$, $p=0.001$) arasında negatif yönde korelasyon tespit edildi. Hastaların eğitim düzeyi ile GAS

($r=0.49$, $p=0.002$) ve MoCA ($r=0.63$, $p<0.001$) skorları arasında pozitif yönde korelasyon bulundu (Tablo 9).

Bipolar bozukluk tanılı hastaların SYT7 düzeyi ile eğitim seviyesi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk tedavi yaşı, toplam hastaneye yatış sayısı, epizod dansiteleri ve YMDÖ, HDÖ, GAS ve MoCA klinik ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Bipolar bozukluk grubunda SYT7 düzeylerinin klinik ve semptom özellikleriyle ilişkisi

	Syt-7 (rho)	Yaş (rho)	Eğitim (rho)	Hastalık başlangıç yaşı (rho)	Hastalık süresi (rho)	İlk tedavi yaşı (rho)	Toplam hastane yatış sayısı (rho)	Mani/hipomani ED (rho)	Depresif ED (rho)	Total ED (rho)	YMDÖ (rho)	HDÖ (rho)	GAS (rho)	MoCA (rho)
Syt-7	1													
Yaş	.33*	1												
Eğitim	-.14	-.05	1											
Hastalık başlangıç yaşı	.1	.53*	.01	1										
Hastalık süresi	.29	.62*	-.07	-.24	1									
İlk tedavi yaşı	.12	.56*	-.04	.99*	-.21	1								
Toplam hastane yatış sayısı	.08	.02	.07	-.33*	.32	-.32	1							
Mani/hipomani ED	-.02	-.29	.20	.07	-.55*	.03	-.01	1						
Depresif ED	-.01	-.27	.09	-.15	-.11	-.14	.11	.08	1					
Total ED	-.02	-.34*	.17	-.01	-.54*	-.04	.01	.92*	.39*	1				
YMDÖ	-.01	-.05	.06	.06	-.19	.03	.08	.25	.05	.32	1			
HDÖ	-.03	.16	-.09	-.02	.24	.00	-.01	-.04	.07	-.03	.21	1		
GAS	-.24	-.10	.49*	-.12	.00	-.12	.03	-.08	.06	-.10	-.27	-.27	1	
MoCA	.04	-.12	.63*	-.05	-.07	-.07	.21	.27	.27	.26	-.18	-.28	.09	1

rho: Spearman korelasyon katsayısı, SYT7: Sinaptotagmin 7, ED: Epizod Dansitesi (atak sayısı/hastalık süresi), YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, GAS: Global Değerlendirme Ölçeği, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, * $p<0.05$ olan değerler koyu renkte yazılmıştır.

Yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi ve SYT7 düzeyi bağımsız değişkenler olarak alınarak yapılan lojistik regresyon analizinde modelin bağımlı değişkeni (bipolar bozukluk tanımlı hasta grubu ve kontrol grubu) açıklama gücünün oldukça düşük olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: Gruplar arasındaki yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi ve SYT 7 düzeyinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%C.I. for EXP(B)*	
							Lower	Upper
Yaş	-,014	,036	,142	1	,706	,986	,918	1,059
Syt7	-,027	,050	,280	1	,597	,974	,883	1,074
Cinsiyet	,042	,475	,008	1	,929	1,043	,412	2,645
Eğitim durumu	,027	,054	,248	1	,618	1,027	,924	1,142
Constant	,517	1,740	,088	1	,766	1,677		

* Odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk ve %95 güven aralığı, Cox & Snell R²= : 0.013, Nagelkerke R²= : 0.017, Hosmer–Lemeshow uyum testi: X²= 4.414 (p=0.818)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada remisyon halinde olan bipolar bozukluk tanılı 37 hastanın plazma SYT7 düzeyi 37 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış; SYT7 düzeyinin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, bipolar bozukluğun semptom şiddeti, bilişsel fonksiyonlar, epizod dansitesi ve psikotik belirti varlığıyla ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bipolar bozukluk tanılı hasta grubu ve kontrol grubu potansiyel karıştırıcı faktörlerden olmaları nedeniyle yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi ve sigara içme durumu açısından eşleştirildiğinden; yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi ve sigara içme durumu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile bipolar bozukluğun genetik etkilere bağlı olarak %59-80 oranında yüksek kalıtsallık düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (101,102). Çalışmadaki hastaların 9'unun (%24,3) 1. veya 2. derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu izlenmiştir. Aile öyküsünde en sık görülen hastalık bipolar bozuklukken (%16,2), depresyon ve anksiyete bozukluğu diğer görülen psikiyatrik hastalıklar olmuştur.

Bipolar bozuklukta hastalığın başlangıcında depresif epizod görülmesi manik epizoda göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (103). Çalışmaya dahil edilen hastaların 19'unun (%51,4) ilk atağı mani veya hipomani, 18'inin (%48,6) ise depresyon olduğu görülmüştür. Depresif başlangıcın beklenen kadar yüksek olmaması, bipolar bozukluk tip 2 tanılı hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ile açıklanabilir (103,104).

Bazı bipolar tanılı hastalar yılın belirli zamanlarına göre nüks eğilimi göstermekte olup, bu durumun görülme oranı %15-25 olarak bildirilmiştir (105,106). Mevsimselliğin aile öyküsü ile ilişkili olabileceği ve kalıtsallık gösterebileceği düşünülmektedir (107,108). Mevsimsel dalgalanmaların etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte; enerji seviyeleri, uyku kalitesi/miktarı ve süresi gibi biyoregülatör değişiklikleri, akut duygu durum epizodlarının temel özelliklerindedir. Bu durumun, özellikle depresyonda daha belirgin olmakla birlikte, mani dönemlerinde de görülen klinik heterojenliğin bir kısmını açıklayabileceği öne sürülmüştür (109,110).

Mevsimsel özellik gösteren hastaların daha şiddetli bir klinikle ilişkili olabileceği; bipolar bozukluk tip 2, eşlik eden yeme bozuklukları, nöksler ve hızlı döngülü bir hastalık seyri gösterme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (111). Bununla birlikte, bipolar tip 2 hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olsa da mevsimsel özellikler hastaların %24,3 (9 kişi)'ünde izlenmiştir.

Sinaptotagmin protein ailesinin, sinaptik işlevlerdeki rollerinden dolayı çeşitli psikiyatrik hastalıklarda rolleri olabileceği düşünülmektedir (112–123). GluN2B-NMDA reseptörlerini aktive etmek için gerekli olan spontan glutamat salınımını tetikleyen bir Ca²⁺ sensörü olarak işlev gören SYT7 proteininin bipolar bozuklukta bulunan varyantlarının bu işlevi bozarak hastalığa katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (15). Ayrıca SYT7 mutasyonu olan farelerde mani ve depresyon benzeri davranışlar izlenmiş, bu davranışsal bozulmaların lityum ve olanzapin ile düzeldiği gözlenmiştir (21). SYT7 eksikliğinin GluN2B-NMDA reseptörlerinde hipofonksiyona yol açarak mani benzeri davranışlara neden olabilir (20). Bipolar bozukluk tanılı hastalarının plazma örneklerinde yapılan bir çalışmada, SYT7'nin mRNA seviyesi sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin bir düşüş eğilimi göstermiştir (21). Çalışmamızda remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tip 1 tanılı hasta grubunun plazma SYT7 protein düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük saptanmıştır. Bu sonuç SYT7'nin bipolar bozuklukta rolü olabileceğine yönelik literatürdeki verileri desteklemektedir.

Psikotik belirtiler bipolar bozuklukta yaygındır; yaşam boyu yaygınlık oranları bipolar I bozuklukta %63 ve bipolar II bozuklukta %22 olarak saptanmıştır (124,125). Mevcut verilerle uyumlu şekilde çalışmamızdaki bipolar bozukluk tanılı hastaların 25'inde (%67,6) en az bir epizod sırasında psikotik belirti öyküsü bulunmaktaydı. Bipolar bozuklukta psikozun varlığında, özellikle frontal ve temporal alanlarda gri madde hacminde azalma başta olmak üzere çeşitli nöroanatomik farklılıklar izlenmektedir (126,127). Özellikle duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, hem bipolar bozukluk hem de şizofreni ile ilişkili kromozomal bölgelere ailesel kümelenme ve potansiyel genetik bağlantı göstermektedir ve bu durum olası bir ortak genetik duyarlılığa işaret etmektedir (128). Psikotik epizodu olan ve olmayan hastaların patogenezinde görülen farklılıklardan yola çıkarak çalışmamızda psikotik

epizod öyküsünün varlığına göre SYT7 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmada en az bir kez psikotik epizod öyküsü olan hastalarda hiç psikotik epizodu olmayan hastalara göre plazma SYT7 düzeyi düşük saptanmıştır. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun bir nedeni örneklem büyüklüğünün istatistiksel anlamlılık bulmak için yeterli büyüklükte olmamasıdır. Ayrıca psikotik özelliklerin duygu durumla uyumlu ya da uyumsuz oluşuna göre ve cinsiyete bağlı olarak farklı nörobiyolojik temelleri olabilir (128,129). Çalışmaya dahil edilen hastaların remisyon döneminde olduğu, plazmada ölçülen protein düzeylerinin hastalığın evresine ve şiddetine göre değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

İlk epizodun polaritesi (depresif, manik veya karma) hastalığın prognozunu, klinik gidişini, tanı alana kadar geçen süreyi ve tedaviye yanıtını etkileyen önemli faktörlerden biridir (104,130,131). Bipolar bozukluğun biyolojik temellerinin, hastalığın ilk epizodunun polaritesine göre farklılık gösterebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (104,132). Hipertimik mizaç, hipomanik mizaç bileşenleriyle birlikte, yenilik arayışı gibi kişilik özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (133). Bu kişilik özelliğinin dopamin taşıyıcı gen polimorfizmi (DAT 1) ile bağlantılı olabileceği ve bu polimorfizmin, uyarıcı madde kullanımıyla ilişkili bir bipolar I hastalık alt tipi üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (134). Ayrıca depresif mizaç özellikleri, bipolar majör depresyon, suisid girişimleri, anksiyete semptomları, alkolün anksiyolitik olarak aşırı kullanımıyla birlikte ağır epizodik alkol kullanımı ve stresli olaylar sırasında ortaya çıkan depresyon ile ilişkili olduğu bulunan serotonin taşıyıcı geninin s allelinin depresif polariteli başlangıç için aday bir gen olabileceği öne sürülmektedir (104). Ek olarak, bipolar bozukluğun manik bir atakla başlamasının, 5-HT1D reseptörünün anormal işleyişi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (132). Tüm bunlar göz önüne alındığında ilk atak polaritesine göre, çalışmaya dahil olan bipolar bozukluk grubunda SYT7 düzeyinin farklılık gösterip göstermediği incelenmiş; yapılan karşılaştırmada ilk atağı mani veya depresyon olanlar arasında SYT7 düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanıları hastaların almakta oldukları tedavilere göre; sadece lityum, lityum ve antipsikotik kombinasyonu, lityum ve 2. duygu durum

dengeleyici ile antipsikotik kombinasyonu, lityum ve valproik asit kombinasyonu, lityum dışı duygu durum dengeleyici ve antipsikotik kombinasyonu olarak 5 gruba ayrılarak SYT7 düzeyleri karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmada gruplar arasında genel anlamda farklılık gözlemlendi. Bu durum tedavi türlerinin biyolojik süreçler üzerinde bir miktar çeşitlilik gösterebileceğini, protein düzeylerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak Bonferroni düzeltmesi sonrası yapılan ikili karşılaştırmaların anlamlı bir fark ortaya koymaması; ilk analizde gözlenen bu farklılığın, spesifik tedavi grupları arasında istatistiksel anlamda yeterince belirgin olmadığını göstermektedir. Gruplar arasında SYT7 düzeyindeki en yüksek farklılığın “lityum+antipsikotik” grubu ile diğer iki grup (“lityum dışı duygu durum dengeleyici+antipsikotik” ve “lityum+2. duygudurum dengeleyici+antipsikotik”) arasında olduğu görülmüştür. Bu bulgu, lityumun diğer tedavi kombinasyonlarına kıyasla SYT7 düzeyleri üzerinde farklı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu gözlem istatistiksel olarak anlamlı olmadığından, böyle bir biyolojik farklılığın varlığını kesin olarak doğrulamak mümkün değildir. Tedavi protokollerinin SYT7 düzeyleri üzerindeki etkisini kapsamlı bir şekilde araştırmak için daha fazla örneklem büyüklüklerine ve ilaçların etkisini doğrudan inceleyebilecek nitelikte tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lityumun beyinde araşidonik asit yoluyla NMDA reseptörünün başlattığı sinyali azaltarak duygu durum dengeleyici etkisi olabileceği öne sürülmüştür (135). Ek olarak, eksitotoksositeye karşı nöroprotektif rolünü destekler şekilde, lityum tedavisinin beyinde NMDA kaynaklı mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu önlediği gözlenmiştir (136). Lityumun nöroprotektif özellikleri, kısmen, NMDA reseptörleri aracılığıyla kalsiyum girişini inhibe ederek, bu inhibisyonun NMDA reseptörlerinin kritik bileşeni olan GluN2B alt biriminin fosforilasyonunda azalmaya neden olması ve böylece sinaptik aktivite ile eksitotoksitenin azalmasını sağlıyor olabileceği düşünülmektedir (137). Ayrıca SYT7 mutasyonu olan farelerde meydana gelen manik ve depresif benzeri davranışsal anomalilerin lityum ve olanzapin ile gerilediği gözlenmiştir (21). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da lityum ve antipsikotik kombinasyonu altında remisyonda olan bipolar bozukluk grubunda diğer iki gruba (“lityum dışı duygu durum dengeleyici+antipsikotik” ve “lityum+2. duygudurum dengeleyici+antipsikotik”) göre

SYT7 düzeyi daha düşük gözlenmiştir. SYT7 ve NMDA-GluN2B alt ünitesinin işlevlerinin birbirleri ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında; lityumun SYT7 ve aracılıklı mekanizmalarda etkisinin olabileceği veya bu mekanizmaların lityum yanıtında rolü olabileceği akla gelmektedir. Ayrıca antipsikotiklerin sinaptik proteinlerin üzerindeki etkisi de göz önünde bulundurulduğunda (138–140);daha geniş örneklemler, diğer karıştırıcı faktörlerin dışlanabildiği uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu güne kadar yapılan deney hayvanı çalışmalarında, çeşitli sinaptotagmin ekspresyonlarının, bilişsel gerileme ve nörodejeneratif süreçlere katkıda bulunacak şekilde yaşla birlikte değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir (141–146). Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalarda sinaptotagmin1 (SYT1) düzeyinin sağlıklı bireylere göre BOS'ta belirgin derece artmış olduğu ve sytl'in Alzheimer hastalığında erken bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (119). Ek olarak SYT7'nin aşırı ekspresyonunun bilişsel bozuklukları tedavi etmek için yeni bir terapötik strateji olabileceği düşünülmüştür (146). Çalışmamızda bipolar bozukluk grubunda yaş ile SYT7 düzeyi arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0.33$, $p<0.05$). Bu bulgu yaşla birlikte meydana gelen SYT7 düzeyindeki değişimlerin hastalığın patofizyolojisine rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ancak hastaların bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan MoCA puanları ile yaş veya SYT7 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. SYT7 düzeyinde tespit edilen bu değişiklik, bipolar bozukluğun altında yatan patolojik süreçlerin bir yansıması olabileceği gibi ilaçların biyokimyasal süreçler üzerindeki etkisinden de kaynaklanıyor olabilir.

Manik, depresif ve toplam epizod dansitesi (epizod sayısı/hastalık süresi (yıl)) bipolar bozuklukta klinik gidişin ve hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (147). Bununla birlikte çalışmamızda hastaların mani/hipomani, depresyon veya total epizod dansiteleri ile SYT7 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Ek olarak, hastalarda SYT7 düzeyi ile eğitim seviyesi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk tedavi yaşı, toplam hastaneye yatış sayısı ve YMDÖ, HDDÖ, GAS klinik ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmaya dahil olan hastaların remisyon döneminde alınan kan örnekleri çalışıldığından, SYT7 molekülünün epizod anında nasıl bir değişkenlik gösterdiği incelenememiştir. Ayrıca hastaların hepsi belli bir tedavi altındaydı ve bu durum moleküldeki değişikliğin doğrudan hastalık patofizyolojisine mi bağlı olduğu yoksa ilaç etkisine mi bağlı olduğunu ayırt etme konusunda yetersizliğe neden olmuştur.

Bipolar bozukluğun kliniğindeki ve patogenezindeki heterojen görünüm göz önüne alındığında; bipolar bozukluk tip 2 tanılı hastaların çalışmaya dahil edilmemiştir ancak bu durum sonuçlarımızın tüm bipolar bozukluk spektrumunda genelleştirilmesi önünde bir kısıtlılığa neden olmuştur. Ayrıca çalışmanın metodolojisi, SYT7 molekülünde izlenen değişikliklerin hastalığın nedenlerinin bir parçası mı yoksa patogenezin ikincil süreçlerinin bir yansıması mı olduğunu netleştirmek açısından yeterli değildir. Ek olarak, çalışmanın örneklem sayısı, hastaların daha ileri gruplara ayrılarak incelenmesi ve ileri analizlerin yapılabilmesi için yeterli genişlikte değildi.

SYT7 düzeyi periferik kanda bakılmış olup, bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında bilinmeyen ve kontrol edilemeyen değişkenlerin gruplar arasındaki farkların yorumlanmasını güçleştirebileceği ve molekülün merkezi sinir sistemindeki düzeyini yansıtmayabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca diyabet gibi dahili hastalığı olan bireyler dahil edilmemiştir, SYT7 molekülünün pankreas hücreleri gibi farklı hücrelerdeki rolü göz önüne alındığında, bipolar bozukluk ve dahili hastalık komorbiditesi durumlarında molekülün nasıl değiştiğinin incelenememesi çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; remisyon dönemindeki bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda SYT7 düzeyi kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca bipolar bozukluk grubunda yaş ile SYT7 düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki tespit edilmiştir. Hastalar kullandıkları ilaçlara göre gruplara ayrılarak incelenmiş; gruplar arasında genel bir farklılık gözlenmişse de yapılan ikili karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ek olarak; hastaların mani/hipomani, depresyon veya total epizod dansitesi, eğitim seviyesi, hastalık başlangıç yaşı, psikotik belirti öyküsü, hastalık süresi, ilk tedavi yaşı, toplam hastaneye yatış sayısı ve YMDÖ, HDDÖ, GAS klinik ölçek puanları ile SYT7 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SYT7 ve ilişkili sinaptik süreçlerin bipolar bozukluktaki rolünün, semptomlarla ve tedaviye yanıtla ilişkisinin netleşmesi için daha geniş örneklem sayısına sahip, nörotransmitter salınımında görevli diğer sinaptik proteinleri de içeren daha detaylı incelenebildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* (London, England). 2016;387(10027):1561–72.
2. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241–51.
3. Dacquino C, De Rossi P, Spalletta G. Schizophrenia and bipolar disorder: The road from similarities and clinical heterogeneity to neurobiological types. *Clin Chim Acta*. 2015;449:49–59.
4. Freund N, Juckel G. Bipolar Disorder: Its Etiology and How to Model in Rodents. *Methods Mol Biol*. 2019;2011:61–77.
5. KN F. The possible involvement of NMDA glutamate receptor in the etiopathogenesis of bipolar disorder. *Curr Pharm Des*. 2012;18(12):1605–8.
6. Zhou Q, Sheng M. NMDA receptors in nervous system diseases. *Neuropharmacology*. 2013;74:69–75.
7. CHUANG DM. The Antiapoptotic Actions of Mood Stabilizers. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1053(1):195–204.
8. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002;16(10):669–94.
9. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351–4.
10. Nakazawa K, Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacol Ther*. 2020;205:1–33.
11. Olsson SK, Sellgren C, Engberg G, Landén M, Erhardt S. Cerebrospinal fluid kynurenic acid is associated with manic and psychotic features in patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(7):719–26.
12. Gray AL, Hyde TM, Deep-Soboslay A, Kleinman JE, Sodhi MS. Sex differences in glutamate receptor gene expression in major depression and suicide. *Mol Psychiatry*. 2015;20(9):1057–68.
13. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*. 2011;475(7354):91–6.
14. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329(5994):959–64.
15. Wang QW, Wang YH, Wang B, Chen Y, Lu SY, Yao J. Synaptotagmin-7-mediated activation of spontaneous NMDAR currents is disrupted in bipolar disorder susceptibility variants. *PLoS Biol*. 2021;19(7).
16. Miller OH, Yang L, Wang CC, Hargroder EA, Zhang Y, Delpire E, et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *Elife*. 2014;3(3).

17. Kiselycznyk C, Svenningsson P, Delpire E, Holmes A. Genetic, pharmacological and lesion analyses reveal a selective role for corticohippocampal GLUN2B in a novel repeated swim stress paradigm. *Neuroscience*. 2011;193:259–68.
18. MacDougall DD, Lin Z, Chon NL, Jackman SL, Lin H, Knight JD, et al. The high-affinity calcium sensor synaptotagmin-7 serves multiple roles in regulated exocytosis. *J Gen Physiol*. 2018;150(6):783.
19. Huson V, Regehr WG. Diverse roles of Synaptotagmin-7 in regulating vesicle fusion. *Curr Opin Neurobiol*. 2020;63:42.
20. Wang QW, Lu SY, Liu YN, Chen Y, Wei H, Shen W, et al. Synaptotagmin-7 deficiency induces mania-like behavioral abnormalities through attenuating GluN2B activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(49):31438–47.
21. Shen W, Wang QW, Liu YN, Marchetto MC, Linker S, Lu SY, et al. Synaptotagmin-7 is a key factor for bipolar-like behavioral abnormalities in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(8):4392–9.
22. Zhu W, Yuan N, Wan C, Huang M, Fang S, Chen M, et al. Mapping the scientific research on bipolar disorder: A scientometric study of hotspots, bursts, and trends. *J Affect Disord*. 2023;340:626–38.
23. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *JAMA [Internet]*. 2023 Oct 10 [cited 2024 Dec 9];330(14):1370–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37815563/>
24. McGrath JJ, Al-Hamzawi A, Alonso J, Altwaijri Y, Andrade LH, Bromet EJ, et al. Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries. *The lancet Psychiatry [Internet]*. 2023 Sep 1 [cited 2024 Dec 9];10(9):668–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37531964/>
25. Fritz K, Russell AMT, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disord [Internet]*. 2017 Aug 1 [cited 2024 Dec 9];19(5):396–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544121/>
26. Loftus J, Scott J, Vorspan F, Icick R, Henry C, Gard S, et al. Psychiatric comorbidities in bipolar disorders: An examination of the prevalence and chronology of onset according to sex and bipolar subtype. *J Affect Disord [Internet]*. 2020 Apr 15 [cited 2024 Dec 9];267:258–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217226/>
27. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord [Internet]*. 2009 [cited 2024 Dec 9];11(5):453–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19624385/>
28. Altamura AC, Buoli M, Caldiroli A, Caron L, Cumerlato Melter C, Dobra C, et al. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *J Affect Disord [Internet]*. 2015 Aug 15 [cited 2024 Dec 9];182:70–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25978716/>
29. Grover S, Avasthi A, Chakravarty R, Dan A, Chakraborty K, Neogi R, et al. Prevalence of psychotic symptoms and their impact on course and outcome of patients with bipolar disorder: Findings from the Bipolar Disorder Course and Outcome study from India (BiD-CoIN study). *J Affect Disord*. 2022;305:233–9.
30. Dunayevich E, Keck PE. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep*. 2000;2(4):286–90.

31. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):910–6.
32. Rybakowski J. Etiopathogenesis of bipolar affective disorder – the state of the art for 2021. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2021 Jun 30 [cited 2024 Dec 9];55(3):481–96. Available from: <https://www.psychiatriapolska.pl/Etiopathogenesis-of-bipolar-affective-disorder-the-state-of-the-art-for-2021,132961,0,2.html>
33. Fabbri C. The Role of Genetics in Bipolar Disorder. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 9];48:41–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32767004/>
34. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 9];381(9878):1654–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23663951/>
35. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian J Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Dec 9];42(5):536. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7524405/>
36. Miklowitz DJ, Johnson SL. The Psychopathology and Treatment of Bipolar Disorder. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2006 [cited 2024 Dec 9];2:199. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2813703/>
37. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Dec 15];25(3):544–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31907381/>
38. Kripke DF, Nievergelt CM, Joo EJ, Shekhtman T, Kelsoe JR. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *J Circadian Rhythms* [Internet]. 2009 Jan 23 [cited 2024 Dec 15];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166596/>
39. Lee KY, Song JY, Kim SH, Kim SC, Joo EJ, Ahn YM, et al. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 Dec 15];34(7):1196–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20600471/>
40. O’Connell KS, Coombes BJ. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol Med* [Internet]. 2021 Oct 21 [cited 2024 Dec 15];51(13):2156–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879273/>
41. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2005 [cited 2024 Dec 15];28(2):469–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15826743/>
42. Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN, Young AH. The dex/CRH test--is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 Dec 15];31(7):889–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16701957/>
43. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Dec 15];63:327–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547798/>
44. Bauer M, London ED, Silverman DHS, Rasgon N, Kirchheiner J, Whybrow PC. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2003 Nov [cited 2024 Dec 15];36 Suppl 3(SUPPL. 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14677082/>

45. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: A critical review. *Bipolar Disord*. 2001;3(3):106–50.
46. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, et al. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2024 Dec 15];69(4):326–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030008/>
47. Altamura AC, Maggioni E, Dhanoa T, Ciappolino V, Paoli RA, Cremaschi L, et al. The impact of psychosis on brain anatomy in bipolar disorder: A structural MRI study. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Dec 15];233:100–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223329/>
48. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1999 [cited 2024 Dec 15];175(SEPT.):246–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10645326/>
49. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 [cited 2024 Dec 15];157(1):115–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618023/>
50. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O’Leary DA, Paykel ES, Frith CD, et al. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med* [Internet]. 1997 Jul [cited 2024 Dec 15];27(4):931–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9234470/>
51. Cotovio G, Oliveira-Maia AJ. Functional neuroanatomy of mania. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Dec 15];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35075120/>
52. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 15];47(9):1119–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23768870/>
53. Birner A, Platzer M, Bengesser SA, Dalkner N, Fellendorf FT, Queissner R, et al. Increased breakdown of kynurenine towards its neurotoxic branch in bipolar disorder. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Dec 15];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241062/>
54. Quiroz JA, Gray NA, Kato T, Manji HK. Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2008 Oct [cited 2025 Jan 12];33(11):2551–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235426/>
55. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2008 Jan [cited 2025 Jan 12];33(1):110–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17912251/>
56. Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2025 Jan 12];119(4):726–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339764/>
57. Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, Streck EL, Berk M, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Dec 15];68:694–713. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377693/>

58. Silver IA, Deas J, Erecińska M. Ion homeostasis in brain cells: Differences in intracellular ion responses to energy limitation between cultured neurons and glial cells. *Neuroscience* [Internet]. 1997 Mar 10 [cited 2024 Dec 15];78(2):589–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145812/>
59. El-Mallakh RS, Wyatt RJ. The Na,K-ATPase hypothesis for bipolar illness. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1995 Feb 15 [cited 2024 Dec 15];37(4):235–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7711160/>
60. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2024 Dec 15];218(1–2):61–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794031/>
61. Andreazza AC, Kauer-Sant’Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Dec 15];111(2–3):135–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539338/>
62. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1981 [cited 2024 Dec 15];38(10):1160–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6271089/>
63. Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE. The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2001 [cited 2024 Dec 15];25(4):781–823. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11383978/>
64. Ogden CA, Rich ME, Schork NJ, Paulus MP, Geyer MA, Lohr JB, et al. Candidate genes, pathways and mechanisms for bipolar (manic-depressive) and related disorders: an expanded convergent functional genomics approach. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2004 Nov [cited 2024 Dec 15];9(11):1007–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15314610/>
65. Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, et al. Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *J Affect Disord* [Internet]. 1996 Sep 9 [cited 2024 Dec 15];40(1–2):7–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8882909/>
66. López León S, Croes EA, Sayed-Tabatabaei FA, Claes S, Van Broeckhoven C, Van Duijn CM. The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2024 Dec 15];57(9):999–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860340/>
67. Georgieva L, Dimitrova A, Nikolov I, Koleva S, Tsvetkova R, Owen MJ, et al. Dopamine transporter gene (DAT1) VNTR polymorphism in major psychiatric disorders: family-based association study in the Bulgarian population. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2002 [cited 2024 Dec 15];105(5):396–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11942948/>
68. Chiaroni P, Azorin JM, Dassa D, Henry JM, Giudicelli S, Malthiéry Y, et al. Possible involvement of the dopamine D3 receptor locus in subtypes of bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* [Internet]. 2000 [cited 2024 Dec 15];10(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10909128/>
69. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: Evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2003 [cited 2024 Dec 15];37(5):357–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849929/>

70. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, Aan Het Rot M, Deutz NEP, Honig A. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med* [Internet]. 2002 [cited 2024 Dec 15];32(3):503–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11989995/>
71. Honig A, Sobczak S, Schmitt JAJ, Riedel WJ. Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2003 [cited 2024 Dec 15];28(4):711–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12655316/>
72. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2003 [cited 2024 Dec 15];8(6):574–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12851635/>
73. Lotrich FE, Pollock BG. Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet* [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Dec 15];14(3):121–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15318024/>
74. Lan MJ, McLoughlin GA, Griffin JL, Tsang TM, Huang JTJ, Yuan P, et al. Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2009 Mar [cited 2024 Dec 15];14(3):269–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18256615/>
75. Jun C, Choi Y, Lim SM, Bae S, Hong YS, Kim JE, et al. Disturbance of the glutamatergic system in mood disorders. *Exp Neurol* [Internet]. 2014 Mar 30 [cited 2024 Dec 15];23(1):28–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737937/>
76. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem* [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 Dec 15];98(3):641–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16787421/>
77. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr* [Internet]. 2000 [cited 2024 Dec 15];130(4S Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10736372/>
78. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Dec 15];14(5):478–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22834460/>
79. Yksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2024 Dec 15];68(9):785–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728076/>
80. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Gössling M, Arolt V, Heindel W, et al. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2003 Jul [cited 2024 Dec 15];168(3):344–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684737/>
81. Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopulos C, Stoll AL, Lyoo IK, et al. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2004 May [cited 2024 Dec 15];61(5):450–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15123489/>

82. Frye MA, Watzl J, Banakar S, O'Neill J, Mintz J, Davanzo P, et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2007 Dec [cited 2024 Dec 15];32(12):2490–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17429412/>
83. Pålsson E, Jakobsson J, Södersten K, Fujita Y, Sellgren C, Ekman CJ, et al. Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Dec 15];25(1):133–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482684/>
84. CRANE GE. Cycloserine as an antidepressant agent. *Am J Psychiatry*. 1959;115(11):1025–6.
85. Watson GB, Bolanowski MA, Baganoff MP, Deppeler CL, Lanthorn TH. D-cycloserine acts as a partial agonist at the glycine modulatory site of the NMDA receptor expressed in *Xenopus* oocytes. *Brain Res* [Internet]. 1990 Feb 26 [cited 2024 Dec 10];510(1):158–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2157524/>
86. Weiss F, Caruso V, De Rosa U, Beatino MF, Barbuti M, Nicoletti F, et al. The role of NMDA receptors in bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disord* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37208966/>
87. Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(1):39–47.
88. Scarr E, Pavey G, Sundram S, MacKinnon A, Dean B. Decreased hippocampal NMDA, but not kainate or AMPA receptors in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2003;5(4):257–64.
89. Mueller HT, Meador-Woodruff JH. NR3A NMDA receptor subunit mRNA expression in schizophrenia, depression and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2004;71(2–3):361–70.
90. Loureiro CM, Shuhama R, Fachim HA, Menezes PR, Del-Ben CM, Louzada-Junior P. Low plasma concentrations of N-methyl-d-aspartate receptor subunits as a possible biomarker for psychosis. *Schizophr Res*. 2018;202:55–63.
91. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):405–96.
92. Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *J Mol Med (Berl)*. 2000;78(1):3–13.
93. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*. 2015;20(6):661–70.
94. Basselin M, Chang L, Chen M, Bell JM, Rapoport SI. Chronic administration of valproic acid reduces brain NMDA signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats. *Neurochem Res*. 2008;33(11):2229.
95. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2006 Jun 15 [cited 2025 Jan 12];59(12):1116–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631126/>
96. Moghadam PK, Jackson MB. The Functional Significance of Synaptotagmin Diversity in Neuroendocrine Secretion. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(SEP).
97. AKDEMİR AÖDSDİTMHİNÖH. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği- güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 1996 [cited 2025 Feb 5];4(4):251–9. Available from: [/tr/yayin/detay/41533/hamilton-depresyon-derecelendirme-olcegi-hddonin-gecerlilik-guvenirli-ligi-ve-klinikte-kullanimi](https://tr.yayin/detay/41533/hamilton-depresyon-derecelendirme-olcegi-hddonin-gecerlilik-guvenirli-ligi-ve-klinikte-kullanimi)

98. Karadağ F, Timuçin ORAL E, Aran YALÇIN F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği.
99. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Power Of Discrimination Of Montreal Cognitive Assessment (Moca) Scale In Turkish Patients With Mild Cognitive Impairment And Alzheimer’s Disease. *Turkish J Geriatr.* 2010;13(3):166–71.
100. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(6):766–71.
101. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2003 Nov 15 [cited 2025 Jan 14];123C(1):48–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14601036/>
102. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jan 14];373(9659):234–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19150704/>
103. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, García-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov [cited 2025 Jan 15];47(6):433–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17067865/>
104. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar i disorder patients: Role of temperaments and triggering events. *J Affect Disord.* 2011 Mar;129(1–3):39–46.
105. Bakstein E, Mladá K, Fárková E, Kolenič M, Španiel F, Manková D, et al. Cross-sectional and within-subject seasonality and regularity of hospitalizations: A population study in mood disorders and schizophrenia. *Bipolar Disord* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jan 18];22(5):508–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31883178/>
106. Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med* [Internet]. 2007 Nov [cited 2025 Jan 18];37(11):1595–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537285/>
107. Brambilla C, Gavinelli C, Delmonte D, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, et al. Seasonality and sleep: a clinical study on euthymic mood disorder patients. *Depress Res Treat* [Internet]. 2012 [cited 2025 Jan 18];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203895/>
108. Hakkarainen R, Johansson C, Kiesepä T, Partonen T, Koskenvuo M, Kaprio J, et al. Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2003 Jun 9 [cited 2025 Jan 18];3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12795811/>
109. Fico G, de Toffol M, Anmella G, Sagué-Vilavella M, Dellink A, Verdolini N, et al. Clinical correlates of seasonality in bipolar disorder: A specifier that needs specification? *Acta Psychiatr Scand.* 2021 Feb 1;143(2):162–71.
110. Anmella G, Gil-Badenes J, Pacchiarotti I, Verdolini N, Aedo A, Angst J, et al. “Do depressive and manic symptoms differentially impact on functioning in acute depression? Results from a large, cross-sectional study.” *J Affect Disord* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2025 Jan 18];261:30–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31600585/>
111. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord.* 2014 Oct 15;168:210–23.

112. Reig-Viader R, Sindreu C, Bayés À. Synaptic proteomics as a means to identify the molecular basis of mental illness: Are we getting there? *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018 Jun 8;84:353–61.
113. Shobana S, Akhilender Naidu K. Synaptotagmin IV: Biochemistry genetics, behavior, and possible links to human psychiatric disease. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jan 19];23(2–3):173–85. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1385/MN:23:2-3:173>
114. Thome J, Pesold B, Baader M, Hu M, Gewirtz JC, Duman RS, et al. Stress differentially regulates synaptophysin and synaptotagmin expression in hippocampus. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2025 Jan 19];50(10):809–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11720700/>
115. Inoue S, Imamura A, Okazaki Y, Yokota H, Arai M, Hayashi N, et al. Synaptotagmin XI as a candidate gene for susceptibility to schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2007 Apr 5 [cited 2024 Jul 24];144B(3):332–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192956/>
116. Baker K, Gordon SL, Grozeva D, Van Kogelenberg M, Roberts NY, Pike M, et al. Identification of a human synaptotagmin-1 mutation that perturbs synaptic vesicle cycling. *J Clin Invest* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Jan 19];125(4):1670–8. Available from: www.uk10k.org
117. da Silva BS, Cupertino RB, Schuch JB, Kappel DB, Sanvicente-Vieira B, Bandeira CE, et al. The association between SYT1-rs2251214 and cocaine use disorder further supports its role in psychiatry. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2019 Aug 30;94:109642.
118. Goetzl EJ, Kapogiannis D, Schwartz JB, Lobach I V., Goetzl L, Abner EL, et al. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *FASEB J* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jan 19];30(12):4141–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601437/>
119. Öhrfelt A, Brinkmalm A, Dumurgier J, Brinkmalm G, Hansson O, Zetterberg H, et al. The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2016 Oct 3 [cited 2025 Jan 19];8(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716408/>
120. Cupertino RB, Kappel DB, Bandeira CE, Schuch JB, da Silva BS, Müller D, et al. SNARE complex in developmental psychiatry: neurotransmitter exocytosis and beyond. *J Neural Transm* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Jan 19];123(8):867–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856328/>
121. Ma Y, Gao K, Sun X, Wang J, Yang Y, Wu J, et al. STON2 variations are involved in synaptic dysfunction and schizophrenia-like behaviors by regulating Syt1 trafficking. *Sci Bull*. 2024 May 30;69(10):1458–71.
122. Kim J, Seol S, Kim TE, Lee J, Koo JW, Kang HJ. Synaptotagmin-4 induces anhedonic responses to chronic stress via BDNF signaling in the medial prefrontal cortex. *Exp Mol Med* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jan 19];56(2):329–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38297157/>
123. Shobana S, Akhilender Naidu K. Synaptotagmin IV: biochemistry, genetics, behavior, and possible links to human psychiatric disease. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jan 19];23(2–3):173–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11817218/>

124. Aminoff SR, Onyeka IN, Ødegaard M, Simonsen C, Lagerberg T V., Andreassen OA, et al. Lifetime and point prevalence of psychotic symptoms in adults with bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2022 Oct 26 [cited 2025 Jan 19];52(13):2413–25. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/lifetime-and-point-prevalence-of-psychotic-symptoms-in-adults-with-bipolar-disorders-a-systematic-review-and-meta-analysis/31492842FCD4D49E1FDE86B332F062AA>
125. Van Bergen AH, Verkooijen S, Vreeker A, Abramovic L, Hillegers MH, Spijker AT, et al. The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jan 19];49(12):2036–48. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/characteristics-of-psychotic-features-in-bipolar-disorder/0B66A67B9F8629FCDD65420A389A3C37>
126. Maggioni E, Altamura AC, Brambilla P. Exploring the neuroanatomical bases of psychotic features in bipolar disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Jan 19];26(4):358–63. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-psychiatric-sciences/article/exploring-the-neuroanatomical-bases-of-psychotic-features-in-bipolar-disorder/3BEC5654E957C5F93A410371AF40C10F>
127. Wang X, Tian F, Wang S, Cheng B, Qiu L, He M, et al. Gray matter bases of psychotic features in adult bipolar disorder: A systematic review and voxel-based meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Jan 19];39(12):4707–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096212/>
128. Goes FS, Zandi PP, Miao K, McMahon FJ, Steele J, Willour VL, et al. Mood-incongruent psychotic features in bipolar disorder: Familial aggregation and suggestive linkage to 2p11-q14 and 13q21-33. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007 [cited 2025 Jan 19];164(2):236–47. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.2007.164.2.236>
129. Zhang L, Verwer RWH, Lucassen PJ, Huitinga I, Swaab DF. Sex difference in glia gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder: Relation to psychotic features. *J Psychiatr Res*. 2020 Jun 1;125:66–74.
130. Chaudhury SR, Grunebaum MF, Galfalvy HC, Burke AK, Sher L, Parsey R V., et al. Does first episode polarity predict risk for suicide attempt in bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2007 Dec 1;104(1–3):245–50.
131. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry*. 2000 Jan 1;41(1):13–8.
132. Mahmood T, Silverstone T. Neuroendocrine challenge with a 5-HT(1D) receptor agonist differentiates between two subtypes of bipolar disorder according to polarity of onset. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2025 Jan 19];19(1):109–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671138/>
133. Akiskal HS, Mendlowicz M V., Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, et al. TEMPS-A: Validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord* [Internet]. 2005 [cited 2025 Jan 19];85(1–2):45–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780675/>
134. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S, et al. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* [Internet]. 1999 [cited 2025 Jan 19];18(1):7–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9925040/>

135. Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic Lithium Chloride Administration Attenuates Brain NMDA Receptor-Initiated Signaling via Arachidonic Acid in Unanesthetized Rats. *Neuropsychopharmacol* 2006 318 [Internet]. 2005 Nov 9 [cited 2025 Jan 19];31(8):1659–74. Available from: <https://www.nature.com/articles/1300920>
136. Kim HK, Isaacs-Trepanier C, Elmi N, Rapoport SI, Andreazza AC. Mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat frontal cortex by chronic NMDA administration can be partially prevented by lithium treatment. *J Psychiatr Res*. 2016 May 1;76:59–65.
137. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: Involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem*. 2002;80(4):589–97.
138. Gil-Pisa I, Munariz-Cuezva E, Ramos-Miguel A, Urigüen L, Meana JJ, García-Sevilla JA. Regulation of munc18-1 and syntaxin-1A interactive partners in schizophrenia prefrontal cortex: down-regulation of munc18-1a isoform and 75 kDa SNARE complex after antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2025 Jan 22];15(5):573–88. Available from: <https://dx.doi.org/10.1017/S1461145711000861>
139. Kontkanen O, Törönen P, Lakso M, Wong G, Castrén E. Antipsychotic drug treatment induces differential gene expression in the rat cortex. *J Neurochem* [Internet]. 2002 Dec [cited 2025 Jan 22];83(5):1043–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12437575/>
140. Nakahara T, Nakamura K, Tsutsumi T, Hashimoto K, Hondo H, Hisatomi S, et al. Effect of chronic haloperidol treatment on synaptic protein mRNAs in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* [Internet]. 1998 Oct 30 [cited 2025 Jan 22];61(1–2):238–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9795234/>
141. Chen GH, Wang YJ, Qin S, Yang QG, Zhou JN, Liu RY. Age-related spatial cognitive impairment is correlated with increase of synaptotagmin 1 in dorsal hippocampus in SAMP8 mice. *Neurobiol Aging*. 2007 Apr 1;28(4):611–8.
142. Yang QG, Chen GH, Wang F, Wang LH. Hippocampal synaptotagmin-4 is correlated with impaired spatial learning and memory in SAMP8 mice. *Neurosci Lett*. 2015 Oct 21;607:7–12.
143. Shimohama S, Fujimoto S, Sumida Y, Akagawa K, Shirao T, Matsuoka Y, et al. Differential Expression of Rat Brain Synaptic Proteins in Development and Aging. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Oct 9;251(1):394–8.
144. Geppert M, Archer BT, Sudhof TC. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 1 Synaptotagmin II A NOVEL DIFFERENTIALLY DISTRIBUTED FORM OF SYNAPTOTAGMIN*. 1991;266(21):13548–52.
145. Keller LJ, Sekula NM, Svirsky S, Maesako M, Zoltowska KM, Berezovska O. Presenilin 1 increases association with synaptotagmin 1 during normal aging. *Neurobiol Aging*. 2020 Feb 1;86:156–61.
146. Xie Y, Zhi K, Meng X. Effects and Mechanisms of Synaptotagmin-7 in the Hippocampus on Cognitive Impairment in Aging Mice. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Jan 19];58(11):5756–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-021-02528-1>
147. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord*. 2013 Jan 10;144(1–2):65–71.