

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA SERUM GLİAL
FİBRİLER ASİDİK PROTEİN, β -III TÜBÜLİN, SİNAPTOFİZİN
İLE OPTİK KOHERENS İLİŞKİSİ**

Esmâ ÇÖREKLİ KAYMAKÇI

32986

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

İstanbul

T.C. Maltepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ekim, 2023

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA SERUM GLİAL
FİBRİLER ASİDİK PROTEİN, β -III TÜBÜLİN, SİNAPTOFİZİN
İLE OPTİK KOHERENS İLİŞKİSİ**

Esma ÇÖREKLİ KAYMAKÇI

32986

ORCID: 0000-0002-7376-9545

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

İstanbul

T.C. Maltepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ekim, 2023



JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Bu belge, Yükseköğretim Kurulu tarafından 19.01.2021 tarihli “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” ile bildirilen 6698 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında gizlenmiştir.



ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI

Bu belge, Yükseköğretim Kurulu tarafından 19.01.2021 tarihli “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” ile bildirilen 6698 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında gizlenmiştir.



TEŞEKKÜR

Yaşadığım tüm iyi ve kötü günlerde yanımda olan, elimi hiç bırakmayan sevgili eşime ve asistanlığımın son aylarında bana eşlik eden canım oğluma,

Tezimin her aşamasında beni destekleyen ve yol gösteren, eğitimim boyunca örnek aldığım, bilgi ve tecrübesine saygı duyduğum, manevi olarak da yanımda olan sevgili tez danışmanım Dr Öğr Üyesi Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU'na,

Bilime destek olmak adına çalışmaya katılan tüm gönüllülere,

Asistanlarını akademik anlamda her zaman destekleyen, klinik bilgisi ve deneyiminden çokça yararlandığımız, özverili çalışmasını örnek aldığım klinik şefimiz Prof. Dr. Suat KÜÇÜKGÖNCÜ'ye,

Birlikte yürüttüğümüz çalışmanın her aşamasında büyük bir özveriyle çalışan, eğitimim boyunca bana çok şey öğreten sevgili Dr Öğr Üyesi Hidayet Ece ARAT ÇELİK'e, asistanlığımın son zamanlarında da olsa birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dr Öğr Üyesi Ayşe Ece BÜYÜKSANDALYACI TUNÇ'a,

Sevgili asistan arkadaşlarım Dr Tolga BAYRAK, Dr Melike ÖZMEN, Dr Sudesu ULUÇAY ve sevgili arkadaşım Beyza Nur KAYTAZ'a,

Çalışmaya katkı sunan Dr Özlem CAM, tüm psikiyatri hemşireleri ve personel ekibine,

Her işimize koşan kliniğimizin sekreteri canım Melek DEĞİRMENCİ'ye,

Teşekkür ederim.

Esmâ ÇÖREKLİ KAYMAKÇI

Ekim, 2023

ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA SERUM GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN, β -III TÜBÜLİN, SİNAPTOFİZİN İLE OPTİK KOHERENS İLİŞKİSİ

Esmâ Çörekli Kaymakçı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Psikiyatri Anabilimdalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Burcu Kök Kendirlioğlu

Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 2023

Amaç: Bipolar bozukluğun (BPB) etiyolojisi kesin şekilde gösterilememiş olup nörodejeneratif ve nörogelişimsel süreçlerin hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmanın amacı bipolar bozukluk tanısı olan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla nörodejeneratif ve nörogelişimsel belirteçler olan serum β -III tübülün, GFAP (glial fibriler asidik protein), sinaptofizin ile OKT (optik koherens tomografi) ölçümlerini karşılaştırmak ve bunlar arasındaki olası ilişkiyi belirlemektir.

Yöntem: Araştırma kesitsel ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır. Örneklemi BPB tip I tanı ölçütlerini karşılayan bipolar bozukluk tanılı ötimik dönemdeki 43 hasta ve benzer yaş diliminde yer alan 46 sağlıklı gönüllü oluşturdu. Katılımcıların serum β -III tübülün, GFAP, sinaptofizin seviyeleri ölçüldü ve OKT ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmada BPB grubunda sağlıklı kontrole kıyasla serum GFAP ve sinaptofizin seviyesi istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum β -III tübülün seviyesinin BPB grubunda azalmış olduğu tespit edilmiştir ($U=1240,500$; $p=0,039$). BPB grubunda sağlıklı kontrole kıyasla retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı sağ gözde inferior ve nazal kadranlarda, sol gözde ise superior, inferior ve nazal kadranlarda istatistiksel olarak anlamlı azalmış oldukları saptanmıştır. ILM-IPT (iç limitan membrandan iç pleksiform tabakaya kadar olan ölçüm) BPB grubunda sol gözde superotemporal ve inferotemporal kadranlarda istatistiksel açıdan anlamlı azaldığı bulunmuştur. Serum belirteçleri ile RSLT ve ILM-IPT arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Mevcut çalışmada saptanan serum β -III tübülin azalması BPB etiyolojisinde rol oynayan oksidatif stres ve nörodejenerasyon mekanizmaları ile ilişkili olabilir. BPB grubunda saptanan RSLT kalınlığındaki ve ILM-IPL kalınlığındaki azalmanın bipolar bozukluk etiyolojisinde nörodejenerasyon hipotezine destek olabilir. Gelecekteki çalışmaların daha geniş bir örneklem grubu ve nörogörüntüleme eşliğinde planlanması önerilir.

Anahtar Sözcükler: bipolar bozukluk, nörodejenerasyon, GFAP, sinaptofizin, β -III tübülin, RSLT, ILM-IPT



ABSTRACT

OPTICAL COHERENCE RELATIONSHIP WITH SERUM GLIAL FIBRILAR ACIDIC PROTEIN, β -III TUBULIN, SYNAPTOPHYSIN IN PATIENTS DIAGNOSED WITH BIPOLAR DISORDER

Esma Çörekli Kaymakçı

Medical Specialization Thesis

Department of Psychiatry

Thesis Advisor: Assistant Professor Burcu K  k Kendirlio  lu

Maltepe University Graduate School, 2023

Objective: The etiology of bipolar disorder (BPD) has not been definitively demonstrated, and neurodegenerative and neurodevelopmental processes are thought to play a role in the etiology of bipolar disorder. The aim of this study is to compare serum β -III tubulin, GFAP (glial fibrillary acidic protein), synaptophysin and OCT (optical coherence tomography) measurements, which are neurodegenerative and neurodevelopmental markers, in individuals diagnosed with BPD compared to the healthy control group and to determine the possible relationship between them.

Method: The research was designed as cross-sectional and observational. The sample of the study consisted of 43 patients with BPD type I in the euthymic period and 46 healthy volunteers in a similar age group. Participants' serum β -III tubulin, GFAP, synaptophysin levels were investigated and OCT measurements were performed.

Results: In the study, although serum GFAP and synaptophysin levels did not show a statistically significant change in the BPD group compared to the healthy controls, serum β -III tubulin levels were found to be decreased in the BPD group ($U=1240,500$; $p=0,039$). Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was found to be statistically significantly decreased in the inferior and nasal quadrants of the right eye and in the superior, inferior and nasal quadrants of the left eye in the BPD group compared to the healthy control group. ILM-IPT (measurement from the internal limiting membrane to the internal plexiform layer) was found to be statistically significantly decreased in the superotemporal and inferotemporal quadrants of the left eye in the BPD group. No significant relationship was found between serum markers and RNFL and ILM-IPT.

Conclusion: The decrease in serum β -III tubulin detected in the current study seems to be related to oxidative stress mechanisms that play a role in the etiology of BPD. The decrease in RNFL thickness and ILM-IPL thickness detected in the BPD group may support evidence for the neurodegeneration hypothesis in the etiology of bipolar disorder. It is recommended that future studies be planned with a larger sample group and neuroimaging.

Keywords: bipolar disorder, neurodegeneration, GFAP, synaptophysin, β -III tubulin, RNFL, ILM-IPL



İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
İÇİNDEKİLER	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1 Problem	1
1.2 Amaç	2
1.3 Önem	2
1.4 Varsayımlar	2
1.5 Sınırlıklar.....	3
1.6 Tanımlar	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Bipolar Bozukluk	5
2.1.1 Bipolar bozukluk tarihçesi	6
2.1.2 Bipolar bozukluk DSM-5 tanı kriterleri.....	7
2.1.3 Bipolar bozukluk etiyolojisi.....	11
2.1.3.1 Kalıtım	11
2.1.3.2 Nörotransmitter değişiklikleri.....	12

2.1.3.2.1	Serotonerjik sistem.....	12
2.1.3.2.2	Noradrenerjik sistem.....	12
2.1.3.2.3	Dopaminerjik sistem	13
2.1.3.3	Nöroendokrin düzenleme	13
2.1.3.4	İkincil haberciler hipotezi.....	14
2.1.3.5	İyon sistemleri	14
2.1.3.6	Yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme	14
2.1.3.7	İnflamasyon	15
2.1.3.8	Oksidatif Stres	16
2.1.3.9	Nörotrofik faktörler	17
2.1.3.10	Nörogelişimsel ve nörodejenerasyon hipotezi.....	17
2.1.3.10.1	Nörogelişimsel bozukluk hipotezi	17
2.1.3.10.2	Nörodejenerasyon hipotezi	22
2.2	Biyobelirteçler.....	24
2.2.1	Astrosit ve GFAP (Glial Fibriler Asidik Protein).....	24
2.2.2	Mikrotübül ve β -III tübülün.....	26
2.2.3	Sinaptofizin.....	29
2.2.4	Optik koherens tomografisi (OKT).....	30
2.2.5	Serum biyobelirteçleri ile OKT ilişkisi.....	37
3.	YÖNTEM	38
3.1	Araştırma Modeli	38
3.2	Araştırma Grubu.....	39
3.3	Verilerin Toplanması	41
3.3.1	SCID-I (DSM-5 Yapılandırılmış Tanısal Görüşme)	41
3.3.2	Sosyodemografik veri formu	41
3.3.3	Young mani derecelendirme ölçeği (YMDÖ)	41

3.3.4	Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği-17 (HAM-D-17).....	41
3.3.5	Örneklerinin toplanması ve saklanması.....	42
3.3.6	GFAP belirtecinin çalışılması.....	42
3.3.7	Sinaptofizin belirtecinin çalışılması.....	42
3.3.8	β -III tübülün belirtecinin çalışılması	43
3.3.9	Optik koherens tomografi (OKT)	43
3.4	Verilerin Çözümlemesi ve Yorumlanması.....	43
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	44
4.1	Bulgular.....	44
4.2	Tartışma.....	60
4.2.1	Sosyodemografik verilerin tartışılması.....	60
4.2.2	GFAP belirtecinin tartışılması	63
4.2.3	Sinaptofizin belirtecinin tartışılması.....	66
4.2.4	β -III Tübülün belirtecinin tartışılması	67
4.2.5	Optik koherens ölçümlerinin tartışılması.....	70
4.2.6	Serum biyobelirteçleri ile OKT korelasyonu.....	74
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER	76
	KAYNAKÇA.....	78
	EKLER.....	102
	Ek-1: Young Mani Derecelendirme Ölçeği	102
	Ek-2: Hamilton Depresyon Ölçeği	106
	Ek-3: Olgu Kayıt Formunu	108
	ÖZGEÇMİŞ	112

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 2. BPB Grubundaki Katılımcıların Hastalık Özelliklerinin Ve Soygeçmiş Öykülerinin Değerlendirilmesi	47
Tablo 3. Hasta Grubunda Ve Sağlıklı Kontrollerde Serum GFAP, Sinaptofizin ve β -III Tübülün Değerlerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 4. Tedavide Lityum Varlığına Göre GFAP, Sinaptofizin ve β -III Tübülün Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 5. Tedavide Valproat Varlığına Göre GFAP, Sinaptofizin ve β -III Tübülün Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 6. Hasta Grubunda Ve Sağlıklı Kontrollerde RSLT (μ m) Değerlerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 7. Hasta Grubunda Ve Sağlıklı Kontrollerde ILM-IPT (μ m) Değerlerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 8. Hasta Grubunda RSLT (μ m) Değerleri ile GFAP, Sinaptofizin, β -III Tübülün Değerleri Arasındaki İlişki Durumu	58
Tablo 9. Hasta Grubunda ILM-IPT (μ m) Değerleri İle GFAP, Sinaptofizin, B-III Tübülün Değerleri Arasındaki İlişki Durumu (N=43)	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Retina Histolojisinin Şematik Görünümü	32
Şekil 2. Disk 3D Görüntüsü.....	32
Şekil 3. Makular 3D Görüntüsü.....	33
Şekil 4. β -III Tübülin, GFAP ve Sinaptofizin Grafiği.....	49
Şekil 5. OD (sağ göz) RSLT Grafiği	52
Şekil 6. OS (sol göz) RSLT Grafiği	53
Şekil 7. OD (sağ göz) ILM-IPT Grafiği	55
Şekil 8. OS (sol göz) ILM-IPT Grafiği.....	56

KISALTMALAR

BPB	: Bipolar bozukluk
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
OKT	: Optik koherens tomografi
DSM- 5	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Basım
5-HT	: Serotonin
NE	: Noradrenalin
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifenilglolikol
HPA	: Hipotalamo pituiter adrenal aks
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
SSS	: Santral sinir sistemi
IL-6	: İnterlökin 6
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa
IL-1	: İnterlökin 1
NF-Kb	: Nükleer faktör kappa B
IL-1 RA	: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
CRP	: C-reaktif protein
COX-2	: Siklooksijenaz-2
PGE2	: Prostaglandin E2
ROS	: Reaktif oksijen türleri
TBARS	: Tiyobarbitürik asit reaktif maddesi

NO	: Nitrik oksit
BDNF	: Beyin türevli nörotrofik faktörün
DEHB	: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
GFAP	: Glial gibriler asidik protein
GABA	: Gama aminobütirik asit
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
GSK-3	: Glikojen sentetaz-3
OKT	: Optik koherens tomografisi
MV	: Makula hacmi
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
IPT	: İç pleksiform tabaka
ILM	: İç limitan membran
ILM-IPT	: İç limitan membrandan iç pleksiform tabakaya kadar olan ölçüm
GHK	: Gangliyon hücre kompleksi
GHT	: Gangliyon hücre tabakası
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MS	: Multiple Skleroz
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
Aβ40	: Amiloid beta 40
Aβ42	: Amiloid beta 42
NfL	: Nörofilament hafif zinciri
MAP1B	: Mikrotübül ilişkili protein 1B
CNTF	: Siliyer nörotrofik faktör

1. GİRİŞ

1.1 Problem

Bipolar bozukluk (BPB), duygudurum ve enerjide dalgalanmalarla seyreden, tekrarlayan özellikte kronik bir hastalıktır. Bireylerde bilişsel ve fonksiyonel yetersizliğe neden olabilen bu hastalık; ırk, etnik köken ve sosyoekonomik statüden bağımsız olarak dünya genelinin %1'inden fazla sayıda kişiyi etkilemektedir (Grande, Berk, Birmaher ve Vieta, 2016). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk tip 1 ve 2'nin yaygınlığında %5'e varan oranlar bildirilmektedir (Rihmer Z, 2005).

Bugüne kadar, bipolar bozukluğun etiyojisi kesin şekilde gösterilememiştir. Nörodejeneratif ve nörogelişimsel hipotezler, bipolar bozukluk etiyojisini açıklayan iki alternatif hipotezdir. Mevcut literatür bilgilerimiz, her iki hipotezin de hastalığın etiyojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Buoli, Serati, Caldiroli, Cremaschi ve Carlo Altamura, 2017), (Eng ve Ghirnikar, 1994).

Bipolar bozukluk, farklı klinik belirtiler ile seyredebilen heterojen bir hastalıktır (D. Akdemir, 2002). Bipolar bozukluğun klinik heterojenliği nedeniyle doğru tanı koymada zorluklarla karşılaşmaktadır. Bipolar bozukluğu olan hastaların %70'ine yanlış tanı konulduğu, belirtilerin ilk ortaya çıkışı ile doğru tanı arasında yaklaşık on yıllık bir gecikme olduğu söylenmektedir (Lish, Dime-Meenan, Whybrow, Price ve Hirschfeld, 1994). Bipolar bozuklukta tanı koymada gecikme, tanı doğruluğunun yetersizliği ve hastalığın neden olduğu ciddi yeti yitimi göz önüne alındığında, bipolar bozuklukta doğru ve erken tanı koymanın önemi açıktır (Sonkurt, Altınöz, Çimen, Köşger ve Öztürk, 2021).

Bipolar bozuklukta nörodejeneratif, nörogelişimsel ya da inflamatuvar biyobelirteçlerin önemli bir yeri olabileceği öne sürülmektedir. Hastalığın teşhisinde ve takibinde biyobelirteçlerin nesnelliği arttıracığı ve heterojenitenin yarattığı sorunları azaltacağı öngörülmektedir.

Bu çalışmada aşağıda ayrıntılı şekilde anlatılmış olan nörodejeneratif ve nörogelişimsel hipotezlerle ilişkili olduğu bilinen serum biyobelirteçleri ile retinal dejenerasyon araştırılacak, bunlar arasında olası korelasyon değerlendirilecektir.

1.2 Amaç

Çalışmanın birincil amacı; bipolar bozukluk tanısı olan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla nörodejeneratif ve nörogelişimsel belirteçler olan serum β -III tübülün, GFAP (glial fibriler asidik protein), sinaptofizin ile OKT (optik koherens tomografi) ölçümlerini karşılaştırmak ve bunlar arasındaki olası ilişkiyi belirlemektir.

1.3 Önem

Araştırmada, bipolar bozukluk tanısı olan hastaların ve benzer yaş diliminde bulunan sağlıklı kontrollerin; serum β -III tübülün, GFAP, sinaptofizin seviyesi ile optik koherens tomografisi ile saptanabilen retinal dejenerasyonla ilişkili ölçümleri elde edilecektir.

Çalışmada araştırılan serum biyobelirteçlerinin ve OKT ölçümlerinin araştırılmasının, hastalığın etiolojisinde etkili olduğu düşünülen nörogelişimsel ve nörodejeneratif hipotezlere katkı sunacağı düşünülmektedir. İleriki zamanlarda hastalığın erken tanısında ve takibinde serum biyobelirteçlerinin kullanılabileceğini ve çalışmanın bu hedefe katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz. OKT'nin ise hem girişimsel olmayan ve ucuz bir tetkik olması hem de gözün 'beyne açılan bir pencere' olması nedeniyle hastalığın takibinde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Yukarıda bahsedilen serum biyobelirteçleri ve OKT ölçümleri bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan kısıtlı sayıda çalışmada araştırıldıysa da literatürde daha önce serum biyobelirteçleri ile OKT'nin olası ilişkisinin değerlendirilmediği görülmüştür. Çalışmanın, bu açıdan da literatüre anlamlı bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

1.4 Varsayımlar

Çalışmamız ile öngördüğümüz varsayımlar şunlardır;

- Bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda kontrol grubuna kıyasla serum GFAP, β -III tübülün, sinaptofizin düzeylerinde değişiklik mevcuttur.
- Bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda kontrol grubuna kıyasla OKT ile saptanabilen retinal dejenerasyon mevcuttur.
- Nörogelişimsel ve nörodejeneratif belirteçler olan serum GFAP, β -III tübülün, sinaptofizin ile retinal dejenerasyon arasında korelasyon vardır.

1.5 Sınırlıklar

Çalışma; 43 bipolar bozukluk tanısı almış hasta ve benzer yaş diliminde olan 46 sağlıklı gönüllü ile yürütülmüştür. Örneklemimiz küçük olup sonuçların genellemesi için daha büyük bir örneklem grubu gerekmektedir. Cinsiyet olarak gruplar arasında tutarlılığı sağlayamamış olmamız en önemli kısıtlılığımızdır. Nörodejenerasyonun oksidatif stres ve nöroinflamasyon ile ilişkisi göz önüne alındığında bu durumlarla ilgili belirteçlere eşzamanlı bakmamış olmamız da kısıtlılık yaratmış olabilir. Nörodejenerasyon değerlendirilirken mevcut belirteçlerin yanında nörogörüntüleme yapılmamış olması diğer önemli kısıtlılıklarımızdandır. Nörodejenerasyonun klinik yansımaları gözlemlemek için detaylı nörobilişsel testler yapılamamış olması da hastaların olası nörodejeneratif süreçlerinin klinik süreçlerine etkisini değerlendirmemizi kısıtlamaktadır. Hastanemizde bulunan ve çalışmamızda kullanmış olduğumuz optik koherens tomografi cihazında makula hacmi ölçümü yapılamaması nedeniyle, çalışmada bu parametreye bakılamamış olup kısıtlılıklarımız arasındadır.

1.6 Tanımlar

Nörogelişimsel bozukluk hipotezi, muhtemelen intrauterin dönemde bazı etiyolojik ve patojenik faktörlerin normal nöral gelişimin seyrini bozması ve belirli nöronal ağların patolojik değişikliğine neden olması ile hastalığın oluşumunu açıklamaktadır (Murray ve Lewis, 1987).

Nörodejeneratif hipotez ise hastalığın oluşumunu, santral ve periferik sinir sistemindeki nöronların yapısının ve/veya fonksiyonunun kaybı ile açıklamaktadır (Rekatsina ve arkadaşları, 2020). Nörodejenerasyonun nöronlarda tipik olarak ilerleyici, geri dönüşsüz fonksiyon kaybına neden olduğu bilinmektedir (Katsnelson, De Strooper ve Zoghbi, 2016).

Optik koherens tomografi (OKT), retina ve optik sinirin gelişimsel olmayan bir şekilde yüksek çözünürlüklü tomografik kesit görüntülerinin alındığı bir görüntüleme tekniğidir. OKT ile retina tabakaları ayırt edilerek retina sinir lifi kalınlığının ölçülebilmesi ve optik sinir başı parametrelerinin elde edilmesi sağlanmaktadır (Aydın ve Bılge, 2007).

OKT, günümüzde hem oftalmolojide hem de oftalmotoloji dışı alanlarda gittikçe artan şekilde kullanılmaktadır. OKT, son yıllarda pek çok nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda yapılan çalışmalarda kullanılmıştır (Schoenfeldt-Lecuona ve arkadaşları, 2014).



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk (BPB), duygudurum ve enerjide dalgalanmalarla seyreden, tekrarlayan özellikte kronik bir hastalıktır (Grande ve arkadaşları, 2016). Bu hastalıkta yükselme (mani) ve çökkünlük (depresyon) dönemlerinin yanı sıra; her iki dönemin belirtilerinin beraber de olabildiği karma dönemler ve psikotik bulguların eşlik etmediği kısa süreli hipomanik dönemler de görülebilmektedir (Post, 2005).

Bireylerde bilişsel ve fonksiyonel yetersizliğe neden olabilen bu hastalık; ırk, etnik köken ve sosyoekonomik statüden bağımsız olarak dünya genelinin %1'inden fazla sayıda kişiyi etkilemektedir (Grande ve arkadaşları, 2016). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk tip 1 ve 2'nin yaygınlığında %5'e varan oranlar bildirilmektedir (Rihmer Z, 2005).

Bipolar bozukluğun belirtileri genellikle genç erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır (Costello ve arkadaşları, 2002). 18 yaşından önce başlayan erken başlangıçlı ve 50'li yaşlardan sonra başlayan geç başlangıçlı olgular da görülebilmektedir (Rihmer Z, 2011). Bipolar bozukluk tip I her iki cinsiyette benzer oranlarda görülse de, bipolar bozukluk tip II'nin kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (Bauer ve Pfennig, 2005).

Bipolar bozukluk, genç erişkinlerde bilişsel ve fonksiyonel bozulmalara neden olabilen önemli bir morbidite nedenidir ve bireylerin yaşam kalitelerinde ciddi bozulmalar ile ilişkilendirilmektedir (Grande ve arkadaşları, 2016). Bipolar bozukluk hastalarının yaşam boyu özkıyım girişiminde bulunma yaygınlığı %30'un üzerinde bulunmuştur ve bipolar bozukluk hastalarının yaklaşık %20'sinin özkıyım nedeniyle öldüğü bilinmektedir (Bauer ve Pfennig, 2005). Bipolar bozukluk hastalarda mortalitenin diğer önemli sebeplerinden birisi olan kardiyovasküler hastalıkların da etkisi ile hastaların genel popülasyona göre ortalama 10-20 yıl önce öldüğü ifade edilmektedir (Miller ve Bauer, 2014).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5' e göre (DSM- 5) Bipolar ve İlişkili Bozuklukların Sınıflandırılması (APA, 2013):

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

2.1.1 Bipolar bozukluk tarihçesi

Babil, Eski Mısır, İbrani ve Çin kültürlerinde depresif ve manik durumlara ait betimlemelerden söz edilse de bu tanımlamaları ilk kez sistematik şekilde yapan kişi, MÖ 400'de Hipokrat olmuştur. Hipokrat melankoliyi 'kara safra'ya bağlayarak akıl hastalığı ile beyin biyokimyası arasında ilişki kurmuştur (Rihmer Z, 2011). Kapadokyalı Aretaeus ise maninin temel özelliklerini tanımlamış ve psikotik belirtilerin da eşlik edebileceğinden bahsetmiştir. Üstelik mani ve depresyonun aynı hastalığın farklı iki görünümü olabileceğini de belirtmiştir. İbni Sina, kişilik özelliklerinin mani ve melankolinin görünüm biçimlerine katkısı olduğunu vurgulamıştır. İbni İmam ise

babanın spermindeki bozuklukların melankolide etkili olabileceğini belirterek genetik kökene vurgu yapmıştır (Kulaksızoğlu, Tükel, Üçok, Yargıç ve Yazıcı, 2009).

Ortaçağ'da Avrupa'da ruhsal hastalıkları olan kişilerin içine şeytan girdiği görüşü yerleşmeye başlamış, İslam ve Çin tıbbında bu hastalara karşı insancıl yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılmasına rağmen ruhsal hastalığı olan kişilere işkence eden bu görüş 16-17. yüzyıla kadar etkisini sürdürmeye devam etmiştir. 18. Yüzyılda psikiyatri hastanelerinin açılması ile psikiyatrik hastalıklar sistematik incelenmeye başlamıştır. 1840 yılında Esquirol melankoli ve ilişkili paranoid belirtilerin 'afektif bozukluk' ile ilişkili olabileceğini söyleyen ilk psikiyatr olmuştur. Afektif bozukluklar teriminin literatürde kullanılmaya başlamasının ardından, 19. Yüzyılda psikiyatrik hastalık ile anatomik bozukluk arasında ilişki kurulmaya çalışılmış ancak bu bağlantının kurulamamasının ardından psikiyatrik hastalıklar 'fizyolojik işlev bozukluğu' olarak değerlendirilmiştir. Falret 1851'de manik, depresif ve süresi belirli olmayan ara dönemler şeklinde gidiş gösteren bir hastalık tanımlamış ve bu hastalığa 'folie circulaire' adını vermiştir (Rihmer Z, 2005). Bugünkü bipolar bozukluk kavramının atası sayılan Kraepelin; hastalığın tam düzelme dönemlerinin olduğunu, klinik seyrinin çok değişken olabildiğini ve hastalığın ailesel yük taşıdığını öne sürerek bu hastalığı 'manik depresif hastalık' başlığında birleştirmiştir. Daha sonra hastalığın tanı ve klinik seyrine dair gözlem ve çalışmalar devam etmiş, böylelikle günümüz bipolar bozukluk bakış açısı ortaya çıkmıştır (Kulaksızoğlu ve arkadaşları, 2009).

2.1.2 Bipolar bozukluk DSM-5 tanı kriterleri

Yeğin (Majör) Depresyon Dönemi

Yeğin (majör) depresyon dönemi tanı kriterleri Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5'e göre şöyledir (APA, 2013):

A. Aynı iki haftalık bir dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1.) çökkün duygudurum ya da (2.) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır.

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

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.
3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma ya da yavaşlama.
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması.
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.
9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

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

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

Mani Dönemi

Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5'e göre mani dönemi tanı kriterleri ise şu şekilde sıralanmıştır (APA, 2013):

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

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikodevinimsel kışkırtma.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz. **Not:** Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojisiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla iki uçlu (bipolar) I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Hipomani Dönemi

Hipomani dönemi tanı kriterleri ise şu şekildedir (APA, 2013):

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurum ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunması

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha çoğu (çabuk kızan duygudurum var ise dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli değişiklik ve belirgin derecede olmuştur:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Düşünce uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaştan.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artmaya da psikodevinimsel kışkırtma.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma.

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğün dokunmaması için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikler varsa, söz konusu dönem, tanım olarak mani dönemidir.

F. Bu dönem, bir maddenin fizyolojisiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı ne de iki uçlu (bipolar) bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir. Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler

de DSM 5'te ayrıca belirteç olarak yer almıştır. Bu belirteçler anksiyöz/sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler, duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, katatoni ile giden, peripartum başlangıçlı, mevsimsel patern gösteren olarak betimlenmiştir

2.1.3 Bipolar bozukluk etiyolojisi

Bugüne kadar, bipolar bozukluğun etiyolojisi kesin şekilde gösterilememiştir. Hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu ileri sürülen olası nedenler şöyledir:

2.1.3.1 Kalıtım

Bipolar bozukluğun etiyolojisinde genetik özelliklerin önemi, yapılan çok sayıda aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bipolar bozukluğun pek çok geni etkileyen ve birçok faktörün rol oynadığı bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiği bilinmektedir (Işık, 2003). Bipolar bozukluk tanısı almış kişilerin ailelerinde bipolar bozukluk görülme riskinin arttığı, hatta genel topluma göre 8 ila 18 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Işık, 2003). Eş hastalanma oranının araştırıldığı ikiz çalışmalarında tek yumurta ikiz eşlerinin eş hastalanma oranının, çift yumurta ikizlerine oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve bu oranın tek yumurta eşlerinde %45-75 olduğu saptanmıştır (Öztürk ve Uluşahin, 2015). Hasta olan ve olmayan ikiz eşleri ile çocuklarının izlendiği boylamsal bir çalışmada, hastalığın bipolar bozukluk tanısı olan ikiz eşlerinin çocuklarıyla eşit oranda görüldüğü belirtilmiştir (Öztürk ve Uluşahin, 2015).

Psikiyatrik hastalıklarda yapılan genetik çalışmalarda, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının etkinliği ile ilişkili genlerdeki (özellikle CACNA1C) değişimlerin bipolar bozuklukta ve şizofreni, majör depresyon, otizm, DEHB gibi başka ruhsal hastalıklarda da etkili olabileceği gösterilmiştir (Ferreira ve arkadaşları, 2008). Ölüm sonrası yapılan gen ekspresyonu analiz çalışmalarında ise özellikle dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat girus bölgelerinde nöroplastisite, nörotransmitter ve hormon reseptörü kodlama ile ilişkili genlerde aşağı doğru regülasyon saptanmıştır (Akula ve arkadaşları, 2014).

Kromozomlardaki baz dizilimini değiştirmeyen ancak gen ifadesini değiştiren değişikler olan epigenetik fenomenlerin bipolar bozukluk etiyolojisinde etkili olduğu dūřunūlmektedir. Erken çocukluk yaşantıları, kronik stres, bazı toksinler DNA'nın metilasyonu ve histon asetilasyonunu etkileyerek epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir (Öztürk ve Uluřahin, 2015). Bipolar bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin hipokampuslerinin ölüm sonrası incelendiği bir çalışmada glutamik asit dekarboksilazda spesifik metilasyon değişimleri olduğu saptanmış ve bipolar bozukluğun etiyolojisinde epigenetik fenomenlerin etkili olduğunu destekler nitelikte kanıtlar sunmuştur (Ruzicka, Subburaju ve Benes, 2015).

2.1.3.2 Nörotransmitter değişikleri

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde biyolojik aminler olan serotonin (5HT), nöradrenalin ve dopamin deęiřikliklerinin etkili olduęu dūřunūlmektedir ve bu nörotransmitterlere odaklanan çok sayıda çalıřma bulunmaktadır.

2.1.3.2.1 Serotonerjik sistem

Serotonerjik sistem, metabolizma, vücut ısısı, iştah, sirkadiyen ritm ve libido dūzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve beyinde dorsal rafe çekirdeğinde yaygın olarak bulunur. Akut stres serotonin salınımını artırırken, kronik stres serotonin depolarının boşalmasına ve aktivitesinin azalmasına neden olur (Işık, 2003). Serotonin öncül maddesi olan L-triptofan miktarının artışı, mani benzeri belirtilere neden olabilir. Bu bilgiler, serotonerjik sistemin bipolar bozukluğun etiyolojisindeki rolünün önemini göstermektedir. Lityum ve valproik asit gibi bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların tedavi edici etkilerinden birinin ise serotonerjik sistem üzerine olan etkisi olduğu dūřunūlmektedir (Işık, 2003).

2.1.3.2.2 Noradrenerjik sistem

Noradrenerjik hücreler, beyinde genellikle lokus seruleus bölgesinde bulunur. Noradrenerjik etkileri bulunan yeni nesil antidepresanlar ile duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde noradrenalinin etkisi daha önemli hale gelmiştir. Mani döneminde, noradrenalin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol'ün (MHPG) plazmada yüksek düzeylerde tespit edilmesi, etiyolojide noradrenalinin etkisini desteklemektedir (Işık ve Uzbay, 2008). Ayrıca, sinapslarda asetilkolin salınımındaki azalmanın, mani

etiolojisinde önemli bir etken olabileceği de ifade edilmekte olup; bu azalmanın noradrenalin ile asetilkolin dengesindeki bozulma nedeniyle oluşabileceği öne sürülmektedir (Taylor, 2007).

2.1.3.2.3 Dopaminerjik sistem

Beş farklı dopaminerjik yolak beyinde tanımlanmaktadır. Bunlar; tuberoinfundibüler, talamik, nigrostriyatal, mezolimbik ve mezokortikal yolaklardır. Mezolimbik yolak duyguları ifade etme, öğrenme ve keyif alma ile ilişkilendirilirken; mezokortikal yolak istek, konsantrasyonda ve karmaşık bilişsel işlemlerin başlatılmasında rol oynamaktadır (Kaplan, 2007). Dopaminerjik aktivite artışı, manik ve psikotik belirtilerle ilişkili görülürken, depresyonda mezolimbik dopamin yolaklarında işlev bozukluğu ve dopamin D1 reseptör aktivasyonunda azalma olabileceği düşünülmektedir. Rezerpin gibi dopamin salınımını azaltan ilaçlar ile Parkinson hastalığı gibi dopamin eksikliğine neden olan durumların depresyonla ilişkili olduğu gözlemlenirken, amfetamin ve bupropiyon gibi dopamin miktarını artıran ilaçların depresyon belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (Kaplan, 2007).

2.1.3.3 Nöroendokrin düzenleme

Adrenal hormonlar, tiroid ve büyüme hormonu başlıca nöroendokrin yolaklar olup duygudurum bozukluklarıyla ilişkilidir ve stresle ilgili cevaplarda görev almaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında geçici olarak anneden ayrılmış olan çocukların daha sonraki stres tepkilerinin değiştiği gösterilmiştir (BJ Saddock ve VA Saddock, 2016). Uzun süreli strese maruziyet ise özellikle beyin kaynaklı nörotrofik büyüme faktörü (BDNF) aracılığıyla nöronların işlevselliğinde değişikliklere neden olarak hücre ölümüne neden olabilir. Depresif kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda, travmanın erken dönemlerde hipotalamo pituitar adrenal (HPA) aksındaki aktivitede artışa ve kortekste hacim azalması gibi yapısal olan değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (BJ Saddock ve VA Saddock, 2016). Bipolar bozukluğu olan hastaların ötimik dönemlerinde bazal kortizol seviyesinin yüksekliğin, diurnal ritimdeki bozulmanın ve deksametazon supresyon testine yetersiz yanıtın HPA aksı bozukluğunun bir sonucu olduğu belirtilmektedir (Rubin, 1989), (Cervantes, Gelber, Kin, Nair ve Schwartz, 2001). Tiroid hormon seviyelerindeki değişikliklerin bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol

oynadığına dair araştırmalar da mevcuttur. Özellikle hızlı döngülü bipolar bozukluğu olan hastalarda yüksek doz tiroid hormonunun (T4) standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı gözlemlenmiştir (Kay ve Tasman, 2006). BPB hastalarında ayrıca, hipertiroidi durumunda daha fazla duygudurumda yükselme ve hipotiroidi durumunda duygudurumda çökme görülmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2008).

2.1.3.4 İkincil haberciler hipotezi

Bir nörotransmitter, postsinaptik reseptöre bağlandığında membran bağımlı ve hücre içi süreçleri içeren bir dizi uyarı tetiklenir. Hücre zarındaki reseptörler, G proteinleri aracılığıyla hücre içi ile etkileşime girer ve ikincil habercilerin devreye girmesini sağlar. İkincil haberciler arasında en çok çalışılanlar siklik AMP ve fosfatidil inositol'dür. Fosfatidil inositol sistemi; adrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik ve kolinerjik nörotransmitterlerin alt tipleriyle de ilişki içerdiğinden, bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan lityumun klinik etkilerinin bu sistemler üzerinden olduğu düşünülmektedir (Kay ve Tasman, 2006).

2.1.3.5 İyon sistemleri

Bipolar bozukluğun manik döneminde, hücre içi sodyum seviyesinin azaldığı ve potasyum ile su tutulumunun arttığı bulunmuştur. Depresif dönemde ise bu durumun tam tersi söz konusudur. Bipolar bozukluğun tedavisinde sodyum kanallarını inhibe ederek etki gösterdiği bilinen antiepileptikler ile kalsiyum kanal blokerlerinin kullanıldığı ve bu ilaçların duygudurum düzenleyici etkileri olduğu bilinmektedir. Bu durum iyon sistemlerinin bipolar bozukluğun etiyolojisindeki rolünü göstermektedir (Yazıcı, Kora, Üçok, Tunalı, ve Turan, 1999).

2.1.3.6 Yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme

Beyin görüntüleme çalışmaları, duygudurum bozukluklarındaki beyin aktivitesinde anormallikler olduğunu ortaya koymaktadır. Depresif bozukluklarda subkortikal bölgelerdeki anormal hiperintensitelerin sıklığı artmaktadır. Hipomanide ise frontal bölgedeki azalmış fonksiyonların normale döndüğü görülmektedir. Sol hemisferdeki azalma depresyonda daha yaygınken, sağ hemisferdeki azalma manide daha yaygındır. Ayrıca, yineleyici depresyon geçmişi olan ve aile öyküsünde duygudurum bozukluğu

olduğu bilinen hastalarda, bazı limbik bölgelerde glukoz metabolizmasında artış görülmektedir (Saddock ve Saddock, 2016).

Bipolar bozukluk patogenezi, ilk olarak monoaminlere odaklanmış ancak daha sonra hücre içi ikincil haberci sistemlerindeki değişiklikler ve daha yakın zamanda ise inflamatuvar sitokinler, nörotrofinler ve oksidatif stres ile ilgili değişikliklere odaklanan çalışmalar artmıştır (Berk ve arkadaşları, 2011).

2.1.3.7 İnflamasyon

Eskiden santral sinir sistemi (SSS), immun sistemle ilişkisi olmayan bir yapı olarak kabul edilirdi. Ancak şimdi periferik dokulardaki inflamasyonun sitokinler aracılığıyla SSS'ye taşındığı ve buradaki mikroglia ve astrositlerin aktive olduğu bilinmektedir. Aktive olan bu hücreler inflamasyonla ilişkili molekülleri salgırlar. Normal şartlarda, bu moleküller beyinde veya kan beyin bariyerinde temizlenebilir. Ancak fazla miktarda ya da kronik şekilde sentezlenmeleri, nöronlarda toksik etkiye neden olabilir ve hatta nöronların fonksiyonlarını kaybetmesine ve ölümüne yol açabilir.

Son yıllarda, kronik ve hafif inflamatuvar süreçlerin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde etkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Araştırmalar, bipolar bozukluğu olan kişilerde proinflamatuvar sitokinler olan interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin plazma seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir (Berk ve arkadaşları, 2011). Ayrıca, bipolar hastalarda yapılan ölüm sonrası beyin incelemesi, frontal lobda interlökin 1 (IL-1), nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1RA) proteinleri ile mRNA seviyelerinin arttığını ortaya koymuştur (Berk ve arkadaşları, 2011).

Haptoglobulin ve CRP gibi akut faz proteinleri ile serum kompleman C3 ve C4 faktörlerinin plazmada artmış seviyelerinin bipolar bozuklukla ilişkili olduğu, literatürde birçok makale tarafından desteklenmektedir (Maes ve arkadaşları, 1997), (Wadee ve arkadaşları, 2002). Bu ilişki hem duygudurum atakları sırasında hem de ötimik dönemde sitokin seviyelerinde değişikliklerin gözlemlenmesiyle doğrulanmıştır (Goldstein, Kemp, Soczynska ve McIntyre, 2009).

Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan lityum, valproik asit, karbamazepin ve lamotrijin gibi ilaçların beyinde siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin E2 (PGE2) üretimini bastırdığı bilinmektedir. Ayrıca, lityum ve valproik asit gibi ilaçların, NF-kB aktivasyonunu ve üretimini azaltarak antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu ajanların bipolar bozuklukta inflamatuvar süreçlere karşı koruma sağlayabileceği öne sürülmektedir (Berk ve arkadaşları, 2011).

2.1.3.8 Oksidatif Stres

Oksidatif stres, prooksidan ile antioksidan arasındaki dengenin prooksidan lehine bozulması ve bunun potansiyel hasara yol açması olarak tanımlanmaktadır (Sies, 1991). Serbest radikaller sürekli olarak tüm vücut dokuları tarafından, özellikle mitokondriyal matristeki oksidatif fosforilasyon sırasında üretilir (Adam-Vizi ve Chinopoulos, 2006). Normal koşullar altında, reaktif oksijen türleri (ROS), hücrel enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar tarafından elimine edilir. Serbest radikal oluşumunun antioksidan savunma kapasitesini aştığı durumlarda, oksidatif stres hücrel proteinlere, DNA'ya ve lipitlere doğrudan zarar vererek hücrel işlevi etkileyebilir (Cochrane, 1991), (de Vasconcelos, Bouillere, Riban, Wasterlain ve Nehlig, 2005).

Pek çok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinen oksidatif stres mekanizmalarının, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların patogenezinde de rol oynadığı gösterilmektedir (Barnham, Masters ve Bush, 2004), (Halliwell, 2006). Yapılan bazı çalışmalarda bipolar bozukluğun duygudurum dönemlerinde antioksidan enzimlerin aktivitesinin değiştiği gösterilmiştir (Andreazza ve arkadaşları, 2007). Yapılan başka bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarının kanında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını gösterilmiştir (Kuloglu ve arkadaşları, 2002). Oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla bipolar bozukluk hastalarının ölüm sonrası beyin incelemesi yapılmış ve bu hastaların anterior singulat beyin kesitlerinde lipid peroksidasyon ürünü olan 4-hidroksinonenal sağlıklı kontrole kıyasla önemli ölçüde fazla bulunmuştur (J. F. Wang, Shao, Sun ve Young, 2009). Bu çalışmaların sonuçlarını destekleyen bir meta analizde ise lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan tiyobarbitürik asit reaktif maddesi (TBARS) düzeylerinin ve nitrik oksit (NO) aktivitesinin bipolar bozukluk hastalarında arttığı ortaya koyulmuştur (Walz ve arkadaşları, 2008).

2.1.3.9 Nörotrofik faktörler

Nörotrofik faktörler, nöronal sağkalımı destekleyen ve sinir sisteminde nöronal işlevi artıran moleküllerdir (Blesch, 2006). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk patogenezinde nörotropik faktörlerin rol oynadığı gösterilmektedir (Benício N Frey ve arkadaşları, 2006), (Gluck ve arkadaşları, 2001), (Hashimoto, Shimizu ve Iyo, 2004). Bipolar bozukluk hastalarında manik ve depresif ataklar sırasında serum beyin türevli nörotrofik faktörün (BDNF) azaldığı gösterilmiştir (Cunha ve arkadaşları, 2006). Bir klinik çalışmada Kapczinski ve arkadaşları, BPB hastalarında lipit peroksidasyon ürünü olan serum TBARS seviyesi ile BDNF arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Oksidatif değişikliklerin, bipolar bozukluk tanılı bireylerde gözlenen anormal düşük BDNF seviyeleri ile mekanik olarak ilişkili olabileceği, hastalığın nöroprogresyonun bir kısmından da atak dönemlerinde azalan BDNF'nin kümülatif etkisinin sorumlu olabileceği ifade edilmektedir (Walz ve arkadaşları, 2007), (Flavio Kapczinski ve arkadaşları, 2008).

2.1.3.10 Nörogelişimsel ve nörodejenerasyon hipotezi

Nörodejenerasyon ve nörogelişimsel hipotezler, bipolar bozukluk ve şizofreni etiyolojisini açıklayan iki alternatif hipotezdir (Buoli ve arkadaşları, 2017). Nörogelişimsel hipotez, hayatın erken döneminde olan beyin gelişimindeki bozulmanın ileriki yıllarda ortaya çıkan belirtilerden sorumlu olduğunu öne sürmekte iken; nörodejenerasyon hipotezi nöronlarda ilerleyen yapı ve/veya işlev bozukluğu olması nedeni ile hastalığın negatif etkilerini vurgulamaktadır (Altamura, Buoli ve Pozzoli, 2014). Mevcut literatür bilgilerimiz, her iki hipotezin de hastalığın etiyolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Buoli ve arkadaşları, 2017) (Eng ve Ghirnikar, 1994)

2.1.3.10.1 Nörogelişimsel bozukluk hipotezi

Nörogelişimsel bozukluk hipotezi, genel anlamda hastalığın başlangıcından çok önce muhtemelen intrauterin dönemde, bazı etiyolojik ve patojenik faktörlerin normal nöral gelişimin seyrini bozması ve belirli nöronal ağların patolojik değişikliğine neden olması ile hastalığın oluşumunu açıklamaktadır (Murray ve Lewis, 1987). Nörogelişimsel modele göre, beyin olgunlaşmasındaki erken bozulmalar ergenlik veya erken erişkinlik

dönemindeki psikopatolojik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Maynard, Sikich, Lieberman ve LaMantia, 2001).

Nörogelişimsel yollardaki sapmalar, çeşitli ruhsal bozuklukların patofizyolojisinde yer almaktadır. Şizofrenideki nörogelişimsel model, erken intrauterin dönemde çevresel ve/veya genetik faktörlerin, limbik sistem ve prefrontal korteks gibi önemli beyin yapılarında anormal nöronal seçilime, miyelinizasyona ve sinaptogeneze yol açabileceğini varsaymaktadır (Debnath, Venkatasubramanian ve Berk, 2015). Şizofreni ve bipolar bozuklukta genetik ve patofizyolojik örtüşmelerin saptanması ve bazı bipolar bozukluk tanılı hastalarda hastalık öncesi prodromal belirtilerin görülmesi gibi nedenlerle, benzer nörogelişimsel anormalliklerin bipolar bozukluk patofizyolojisinde de geçerli olabileceği düşünülmektedir (Kloiber ve arkadaşları, 2020).

Literatürde bipolar bozukluk etiyolojisinde nörogelişimsel bir bozulmanın etkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Yapılan çalışmalarda intrauterin dönemde influenza, rubella, toxoplasma gondii, herpes simpleks virüsüne maruz kalmanın, ileriki yaşlarda bipolar bozukluk gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (Buoli ve arkadaşları, 2017). Prematür doğum, prenatal alkol maruziyeti, obstetrik komplikasyonlar ile bireyin çocukluk döneminde duygusal ihmali, adolesan dönemde kannabis başta olmak üzere madde kötüye kullanımı gibi çevresel etkenler de ileriki yaşlarda bipolar bozukluk riskini arttıran diğer sebeplerdir (Buoli ve arkadaşları, 2017). Erken nöral gelişim dönemlerinde yukarıda bahsedilen çevresel faktörlere maruziyetin, bipolar bozukluk oluşma riskini arttırdığı bazı çalışmalarla desteklenmiş olup bipolar bozukluk etiyolojisinde nörogelişimsel hipoteze kanıt oluşturmaktadır.

Yaşamın erken döneminde görülen bozulmuş bilişsel işlev, nörogelişimsel anormalliklerle ilişkili olabilir. Yapılan bazı çalışmalar, bipolar bozuklukta hastalık öncesinde bireylerde bilişsel yetersizlik görüldüğünü göstermektedir (Murray ve arkadaşları, 2004). Bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmakta olup, bipolar bozukluk tanılı hastaların bir alt grubunda hastalık öncesinde, bilişsel alanlarda üstün performans gösterenler de olduğu bildirilmiştir (Bora, 2015). Bipolar bozuklukta hastalık öncesi bilişsel, dil ve motor gelişiminin incelendiği çalışmalarda kanıtlar tutarsızdır. Bipolar bozukluk hastalarının hastalık öncesi nörogelişimsel süreçlerini retrospektif olarak

inceleyen bir başka çalışmada, hastaların gelişimsel dönüm noktalarında belirgin gecikmeler olduğu ifade edilmiştir (Parellada, Gomez-Vallejo, Burdeus ve Arango, 2017). Gecikmiş gelişimsel süreçlerin, erken başlangıçlı mani ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Betts, Williams, Najman ve Alati, 2016). Literatürdeki çelişkili sonuçlara rağmen, özellikle psikotik özellik gösteren erken başlangıçlı bipolar bozukluk hastaları ile erken başlangıçlı şizofreni hastalarında bilişsel bozulma, hastalık öncesi uyum, beynin yapısal anormallikleri arasındaki benzerlikler rapor edilmiştir (Arango, Fraguas ve Parellada, 2014). Hastalığı erken başlangıçlı olan ve psikotik özellikler gösteren bipolar bozukluk tanılı bireylerin bu alt grubunda, hastalığın patofizyolojisinde nörogelişimsel bozukluk olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (Kloiber ve arkadaşları, 2020).

Bipolar bozukluk ile şizofreninin benzerliğinin yanı sıra, bipolar bozukluk tanılı bireylerde ve bu bireylerin birinci derece kardeşlerinde nörogelişimsel bir hastalık olan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) riski, kontrol grubuna göre daha yüksektir (Lau ve arkadaşları, 2018). Ayrıca, bipolar bozukluk tanılı ebeveynlerin çocuklarında nörogelişimsel bir bozukluk olan otizm spektrum bozukluğu görülme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Ayano, Maravilla ve Alati, 2019). Bipolar bozukluk ile DEHB birlikteliği ve bipolar bozukluk tanılı ebeveynlerin çocuklarında artmış otizm riski hastalığın patofizyolojisinde nörogelişimsel modeli destekleyen kanıtlardır.

Minör fiziksel anomaliler, ciddi tıbbi veya kozmetik sonuçları olmayan olağan dışı morfolojik özelliklerdir. Minör fiziksel anomaliler, genellikle nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilidir ve baş bölgesindeki minör fiziksel anomalilerin nörogelişimsel bozukluklar ile daha yakından ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Compton ve Walker, 2009). Minör fiziksel anomaliler ile bipolar bozukluk ve şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar küçük bir örneklem grubu ile yapılsa veya sonuçları tartışmalı olsa da; daha geniş kafatası, yüzün alt üçte birlik bölümünün daha kısa olması, brakisefalik kafatası sıklığının fazlalığı, çatallı dil ve yüksek kemerli damak gibi çok sayıda yüz minör fiziksel anomalisi bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (Tényi, Trixler ve Csábi, 2009).

Nörogelişimsel bozukluklar ile sık birliktelik gösteren bir diğer anomali ise dermatogliflik değişikliklerdir (Golembo-Smith ve arkadaşları, 2012). Derideki çeşitli şekil, girinti ve çıkıntılar anlamına gelen dermatogliflikler, nörogelişimsel olarak belirlenmekte olup ikinci trimestrda oluşur ve ömür boyu değişmeden kalır (Bilici, Ülgen, Bekaroğlu ve Uluutku, 1999). Yapılan çalışmalarda, özellikle hem parmakta hem de avuç içlerinde görülen dermatogliflik değişiklikler bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha sık saptanmıştır (Gutiérrez ve arkadaşları, 1998). Hem beyin hem de deri ektodermden köken almaktadır. Bu nedenle yapılan bu çalışmalardaki sonuçlar, bipolar bozukluğun nörogelişimsel komponentinin olabileceğine kanıt oluşturmaktadır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan bazı fenotipik çalışmalar, nörolojik yumuşak işaretlere odaklanmıştır. Nörolojik yumuşak işaretler duysal entegrasyon, motor koordinasyon ve karmaşık motor eylemlerin sıralanmasındaki ince bozuklukları ifade eder (Buchanan ve Heinrichs, 1989). Pek çok çalışmada, şizofreni tanılı hastalarda nörolojik yumuşak işaretlerin sağlıklı kontrol ve diğer psikiyatrik hastalıklara sahip kişilere kıyasla daha sık görüldüğü gösterilmiştir (Negash ve arkadaşları, 2004). Bipolar bozukluk tanılı bireylerde de sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla nörolojik yumuşak işaretler görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur. Negash ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada bipolar bozukluk tanısı olan kişilerde özellikle karmaşık motor eylemlerin sıralanmasında daha fazla nörolojik işlev bozukluğu olduğu saptanmış olup, nörolojik yumuşak işaretlerin hastalığın başlangıcından önce de var olduğu ve yerleşik nörolojik anormallikler olduğu ifade edilmiştir (Negash ve arkadaşları, 2004).

Sonuç olarak, yukarıda bahsedilen minör fiziksel anomaliler, dermatogliflik değişiklikler ve nörolojik yumuşak işaretlerin bipolar bozukluk tanılı bireylerde sağlıklı kontrollere göre sık görüldüğü belirtilmiş olup bunların nörogelişimsel bozuklukla ilişkili olabileceği anlatılmıştır.

Bipolar bozuklukta nörogelişimsel anormalliklerin tanımlanması için nörogörüntüleme ve ölüm sonrası inceleme çalışmaları yürütülmüştür. Beynin yapısal ve işlevsel anormalliklerinin nörogelişimsel süreçlerle ilişkilendirmek amacıyla nörogörüntüleme çalışmalarında, genetik olarak yüklü olan henüz hastalık başlamamış yüksek riskli bireyler ile erken evre bipolar bozukluk tanılı hastalar (ilk atak mani/hipomani sırasında

ya da hemen sonrası) yer almıştır. Böylece tekrarlayan duygudurum epizodlarının olası nörotoksik etkisi dışlanmaktadır (Kloiber ve arkadaşları, 2020). Yüksek riskli bireylerde (bipolar bozukluk tanılı hastaların etkilenmemiş akrabaları) yapılan bir difüzyon tensör görüntüleme çalışmasında, yaygın beyaz madde anormallikleri ve beyaz maddede incelleme olduğu saptanmıştır (Mahapatra, Khandelwal, Sharan, Garg ve Mishra, 2017). Yüksek riskli bireylerde beynin yapısında ya da işlevindeki anormalliklerin araştırıldığı çalışmaların sonuçlarının sentezlendiği bir meta analize göre; bireylerde fronto-striatal bölgede hiperaktivasyon, parietal bölgede hipoaktivasyon saptanmıştır. Ek olarak, bu kişilerde ön ve üst hipokampal bölgelerin hipertrofik olduğu gösterilmiştir (Cattarinussi, Di Giorgio, Wolf, Balestrieri ve Sambataro, 2019). Yüksek riskli olan bireylerde saptanan nörogörüntüleme anormalliklerinin nörogelişimsel sapmalarla ilişkili fenotipler olduğu düşünülmektedir (Cattarinussi ve arkadaşları, 2019). Nörogelişimsel anormallikleri inceleyen araştırmalarda, çalışmaya alınan bireyler erken evre bipolar hastalardır. İlk atak mani/hipomani epizodu sırasında ya da sonrasında yapılan nörogörüntülemelerde azalmış kafa içi basıncı ve beyaz madde total hacminde azalma saptanmıştır (Vita, De Peri ve Sacchetti, 2009). Bu beyaz cevher anormallikleri, muhtemelen yeterli beyaz madde yollarının gelişimi ve miyelinizasyonun erken başarısızlığını düşündüren nörogelişimsel kökenlere sahiptir (Kloiber ve arkadaşları, 2020).

Bipolar bozukluk etiyojisinde nörogelişimsel komponenti inceleyen çalışmalardaki tutarsızlıklar olduğu yukarıda da bahsedilmiştir. Bunun nedeninin bipolar bozukluğun heterojen bir hastalık olmasının yanı sıra risk faktörlerinin de heterojen olması ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (Kloiber ve arkadaşları, 2020). Marangoni ve arkadaşları tarafından bipolar bozuklukta risk faktörlerinin sistematik incelemesinin yapıldığı bir yayında; risk faktörleri nörogelişimsel süreçler, madde kullanımı ve fiziksel/psikolojik stres şeklinde üç ana başlığa ayrılmıştır. Risk faktörlerinin heterojenitesi nedeniyle bir meta analiz yürütülemediği de ifade edilmiştir (Marangoni, Hernandez ve Faedda, 2016).

Yapılan çalışmalardaki çelişkili ve tutarsız sonuçlar nedeniyle bipolar bozukluğun altta yatan patofizyolojisini açıklayan bir nörogelişimsel model oluşturmak henüz mümkün değilse de özellikle psikotik özellik gösteren ve erken başlangıçlı bipolar bozukluk tanısı olan hastaların, hastalık etiyojisinde nörogelişimsel anormalliklerin etkili olduğuna dair

kanıtlar giderek artmaktadır ve bu alt grupta nörogelişimsel süreçlerin hastalık etiyolojisinde ön planda olduğu düşünülmektedir.

2.1.3.10.2 Nörodejenerasyon hipotezi

“Nörodejenerasyon” kelimesi; nöronların yapısının ve/veya fonksiyonunun kaybı anlamına gelmektedir (Przedborski, Vila ve Jackson-Lewis, 2003) ve santral ve periferik sinir sisteminde hasar ile ilişkilidir (Rekatsina ve arkadaşları, 2020). Nörodejenerasyonun tipik olarak ilerleyici, geri dönüşsüz fonksiyon kaybına neden olduğu bilinmektedir (Katsnelson ve arkadaşları, 2016).

Nörodejeneratif hastalıkların patogenezinin bakıldığında; proteinlerin anormal işlenmesi, genetik bozukluklar, çeşitli proteinlerin yanlış katlanması ve birikimi, hücrel apoptoz aktivasyonu, mitokondrial disfonksiyon tetiklenmesi, oksidatif stres ve serbest radikallerin oluşumu şeklindeki mekanizmaları içerdiği düşünülmektedir (Rekatsina ve arkadaşları, 2020). Nörodejeneratif hastalıklarda görülen ortak patofizyolojik mekanizmaların inflamasyon ve oksidatif stres olduğu ifade edilmiştir (González ve Pacheco, 2014). Bipolar bozukluğun etiyolojisinde yer aldığı düşünülen inflamasyon ve oksidatif stres değişikliklerinin nörodejeneratif bir sürecin başlamasında ve ilerlemesinde etkili olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Bipolar bozukluğun seyri değişkenlik gösterse de en azından bir alt grupta hastalığın beyin yapısında ve işlevinde bozulmaya neden olarak ilerleyici bir seyir gösterdiği söylenmektedir (Berk ve arkadaşları, 2011). Bipolar bozukluğun bu ilerleyici seyri nörobilişsel, işlevsel ve tıbbi sonuçlara neden olmaktadır (Flávio Kapczinski, Vieta, Magalhães ve Berk, 2015). Nöronal yapılar bozuldukça, bilişsel becerilerde ve/veya motor becerilerde kademeli ve ilerleyici bir kayıp meydana gelir ve bu da zihinsel bozukluk, işlevsel kayıp ve güçsüzlükle sonuçlanabilir (Costa ve arkadaşları, 2017). Bu bilgiler göz önüne alındığında, bipolar bozukluk seyrinde görülen klinik ve nörobilişsel bozulmayla paralel şekilde saptanan beyindeki patolojik değişiklikler “nöroprogresyon” kavramı altında kapsanmıştır (Passos, Mwangi, Vieta, Berk ve Kapczinski, 2016).

Bipolar bozuklukta yapısal beyin değişiklikleri özellikle tekrarlayan duygudurum epizodları olan kronik hastalarda yaygın olarak bulunur. Yapılan bir çalışmada ventriküler genişlemenin tekrarlayan duygudurum epizodları olan hastalarda görüldüğü

ancak ilk manik epizodda saptanmadığı belirtilmiştir (Strakowski ve arkadaşları, 2002). Başka bir çalışmada ise, tekrarlayan duygudurum epizodları olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda, beyinde gri madde kalınlığında azalma görülmüştür (Lyo ve arkadaşları, 2006). Bipolar bozuklukta yapılan boylamsal nörogörüntüleme çalışmalarında genellikle prefrontal, anterior singulat ve subgenual kortekste belirgin ve nöroprogresif gri madde hacmi kayıpları ortaya koyulmuşken; temporal lob ve subkortikal bölgelerde bulgular daha çelişkilidir (Lim ve arkadaşları, 2013).

Bipolar bozukluk tanısı olan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin kıyaslandığı bir izlem çalışmasında; hastalarda hipokampal, fusiform ve serebellar gri madde yoğunluğunda belirgin düşüş gösterilmiştir (Moorhead ve arkadaşları, 2007). Beyaz madde yoğunluğunda anlamlı farklılık saptanmayan bu çalışmada; temporal lob gri maddedeki azalma, entelektüel işlevdeki azalma ile ilişkilendirilmiş olup, 4 yıllık izlem içerisinde görülen duygudurum epizodu sayısı ile ilişkili bulunmuştur (Moorhead ve arkadaşları, 2007).

Bora ve arkadaşları tarafından 2010 yılında voksel bazlı morfometri kullanılarak, bipolar bozukluk hastalarında gri madde anormalliklerini değerlendirilen bir meta analiz yürütülmüştür. Bu meta analizde, sol rostral anterior singulat kortekste ve sağ frontoinsular kortekste gri madde azalmasının bipolar bozuklukta en tekrarlanabilir anormallikler olduğu saptanmıştır ve ön limbik bölgelerdeki gri madde azalmasının bipolar bozukluğun karakteristiği olduğu ifade edilmiştir. Bu bölgelerdeki gri madde azalmasının yürütücü fonksiyonlarda ve duygudurumun düzenlenmesindeki bozulmayı açıklayabileceği düşünülmektedir (Bora, Fornito, Yücel ve Pantelis, 2010).

Bipolar bozuklukta yapılan nörogörüntüleme çalışmaları hastalık boyunca beyinde kalıcı ve ilerleyici yapısal değişiklikler olduğunu göstermektedir. Hastalık başladıktan sonra beyin yapısında ve işlevinde meydana gelen bu değişiklikler, tekrarlayan duygudurum dönemlerinin nörotoksik etkilerinden kaynaklanıyor olabilir (Passos ve arkadaşları, 2016) ve yapılan nörogörüntüleme çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da, bipolar bozuklukta nörodejenerasyon için kanıt görevi görmektedir.

Bipolar bozukluğun etiyolojisinde nörodejenerasyon hipotezini destekleyen kanıtlardan bir diğeri ise bipolar bozukluk tanılı hastalarda görülen kalıcı bilişsel yetersizliktir.

Bipolar bozukluğu olan bireylerde bilişsel yetersizlik olduğu konusunda geniş bir fikir birliği vardır ve dahası, bu bilişsel yetersizliğin hastalar ötimik dönemde ve belirti göstermezken de olduğu, hastanın duygudurumundan bağımsız olduğu ifade edilmektedir (Bearden ve arkadaşları, 2006; Martinez-Aran ve arkadaşları, 2008). Hastalığın başlangıcından önce veya birinci derece akrabalarda var olan anormallikler ne olursa olsun, bipolar bozukluğu olan hastalarda görülen bilişsel yetersizliklerin daha şiddetli olduğu ve daha fazla sayıda bilişsel alanı etkilediği düşünülmektedir (Goodwin, Martinez-Aran, Glahn ve Vieta, 2008). Yapılan kesitsel ve boylamsal çalışmalar, hastalığı erken başlangıçlı olanlarda ve yaşam boyu epizod sayısı daha fazla sayıda olanlarda bilişsel bozulmanın daha ağır ve kalıcı olduğunu göstermektedir (Benicio N Frey ve arkadaşları, 2008). Bunun nörodejenerasyonun bir ifadesi olabileceği, bipolar bozukluğun başlamasından sonra bir işlev kaybı veya buna neden olabilecek işlevsel bir nöropatoloji olabileceği düşünülmektedir.

2.2 Biyobelirteçler

2.2.1 Astrosit ve GFAP (Glial Fibriler Asidik Protein)

Astrositler, beyinde en çok bulunan glial hücre tipidir. Astrositlerin pek çok rolü vardır. Bunlardan bazıları; nörotransmitter salınımını düzenlemek, sinaptik aktivasyonu ve nöronal aktiviteyi senkronize etmek, sinaptik plastisiteyi sağlamak, nöronal metabolik aktiviteyi ve kan dolaşımını düzenlemek ile oksidatif stresi düzenlemektir. (Moraga-Amaro, Jerez-Baraona, Simon ve Stehberg, 2014), (Chen ve arkadaşları, 2020).

Astrositler nörotransmitter homeostazını sürdürmede çok önemli bir role sahiptir. Sinapstan glutamat, GABA (gama aminobütirik asit) ve adenosin gibi nörotransmitterlerin alımından ve bu nörotransmitterlerin metabolizmasından sorumludurlar (Verkhratsky ve Rose, 2020). Glutamat, D-serin ve glisin nörotransmitterlerinin salınımı yoluyla sinaptik plastisiteyi modüle eder ve binlerce sinapsı uyarabilir veya inhibe edebilirler (Moraga-Amaro ve arkadaşları, 2014). Astrositlerin, monoaminerjik reseptörler de dahil birçok reseptörü eksprese ettiği saptanmıştır (Moraga-Amaro ve arkadaşları, 2014). Bu nedenle astrositlerin nöronal veya sinaptik disfonksiyonun neden olduğu her psikiyatrik bozukluğa katkıda bulunmaları beklenmektedir (Moraga-Amaro ve arkadaşları, 2014).

GFAP (glial fibriler asidik protein) merkezi sinir sistemindeki olgun astrositlerde bulunan temel ara filamenttir. Astrositlerin hücre içi iskeletinin bir komponenti olan GFAP, astrositlere yapısal stabilite sağlayarak, astrosit motilitesini ve şeklini düzenler (Eng, Ghirnikar ve Lee, 2000). GFAP astrositler için bir belirteç olup GFAP'ın beyin dışında bir kaynağı saptanmamıştır ve beyne özgü olduğu düşünülmektedir (Middeldorp ve Hol, 2011) , (Mayer ve arkadaşları, 2013)

Merkezi sinir sisteminde travma, hastalık, kimyasal maruziyeti, genetik bozukluklar nedeni ile bir hasarlanmayı takiben astrositler astrogliozisi başlatır (Eng ve arkadaşları, 2000). Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar, inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar, prion ile ilişkili süngerimsi ensefalopatiler ve çeşitli viral enfeksiyonlar, akut travmatik beyin hasarı, AIDS demansı astrogliozise neden olan patolojilerden bazılarıdır (Eng ve Ghirnikar, 1994). Astrogliozis, GFAP'ın hızlı sentezi ile karakterize olup santral sinir sisteminin hasarı ya da dejenerasyonunda, astrogliozis için GFAP sentezi artar (Eng ve arkadaşları, 2000).

Literatürde otizm tanılı çocukların BOS'unda GFAP seviyesini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda otizmlili çocukların BOS'undaki GFAP seviyesi, benzer yaş aralığındaki sağlıklı çocuklara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Rosengren, Wikkelsø ve Hagberg, 1994), (Ahlsén ve arkadaşları, 1993). Bu sonuçlar, otizmlili çocuklarda spesifik olmayan beyin hasarı ve gliozis olduğunu düşündürmüştü, otizmlili çocuklarda yapılan ölüm sonrası beyin incelenmesinde saptanan artmış GFAP seviyesi, astrogliyal ve mikrogliyal aktivasyonu ve gliozisi onaylamıştır (Laurence ve Fatemi, 2005). 2017 yılında Esnafoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, otizmlili çocuklardan venöz kan örnekleri alınmış ve GFAP'ın de dahil olduğu bir dizi beyin spesifik proteinlere bakılmıştır. Bu çalışmada serum GFAP düzeyi, kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmış ve hastalığın ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (Esnafoğlu ve arkadaşları, 2017). Otizmlili çocuklarda artmış serum GFAP seviyesi sonucunu destekleyen başka çalışmalar olmasına rağmen (J. Wang, Zou, Han, Li ve Wang, 2017), bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. 2016'da otizmlili çocuklar ile sağlıklı kontrollerin serum GFAP seviyelerini karşılaştıran, Çetin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, otizmlili çocuklarda serum GFAP seviyesi daha düşük saptanmıştır (Cetin ve arkadaşları, 2016). Otizmlili çocuklarda azalmış plazma GFAP seviyesi; astrogliyal patoloji nedeniyle

GFAP'nin intrasellüler birikime neden olabileceği ve bunun da plazma GFAP seviyesinin azalmış olmasına neden olabileceği ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde, yapılan çalışmalar, şizofreni ve duygudurum bozukluğu olan kişilerin serebral kortekslerinde glial hücre kaybı olduğu ortaya çıkarmıştır (Webster, O'grady, Kleinman ve Weickert, 2005). Astrosit patolojisinin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (Rajkowska ve A Stockmeier, 2013). İnflamatuvar süreçlerin glial aktiviteyi de etkileyerek, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (Michel ve arkadaşları, 2021). Duygudurum bozukluklarında yapılan ölüm sonrası beyin doku çalışmalarında, glial hücre yoğunluğunda bir azalma olduğu belirlenmiştir (Rajkowska, 2003).

Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında yürütülen bir çalışmada singulat korteksin altında yatan beyaz cevherde GFAP mRNA seviyelerinde önemli bir azalma saptanmıştır. GFAP mRNA'sındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı görülmesi de major depresif bozukluk tanılı bireylerde de saptanmıştır. Gri maddede de bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında GFAP mRNA'da bir azalma bulunmuştur. Bu bulgular, ciddi ruhsal hastalığı olan kişilerde glial hücrelerin anormal olabileceğine dair artan kanıtlara katkıda bulunmaktadır (Webster ve arkadaşları, 2005). Major depresif bozukluk hastalarında yapılan ölüm sonrası çalışmalarda, aktif astrositler için bir belirteç olan GFAP'in anormal ekspresyonu olduğu saptanmıştır (Bowley, Drevets, Öngür ve Price, 2002). Başka çalışmalarda da major depresif bozukluk hastalarında frontal kortekste GFAP ekspresyonundaki değişiklikler saptanmıştır (Johnston-Wilson ve arkadaşları, 2000).

2.2.2 Mikrotübül ve β -III tübülün

Mikrotübüller hücre iskeletinin çerçevesini oluşturan ve hücrelere yapı ve destek sağlayan yapılardır. Tübülün polimerlerinden oluşan mikrotübüller, aktin mikrofilamentleri ve ara filamentler boyunca uzanır (Wells, 2005). Mikrotübüllerin pek çok görevi tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları; nöronal hücreye bütünlük sağlama ve hücre içi trafik ve organizasyonu (Mortal, 2021); hücre içi taşıma için bağlantıları oluşturarak veziküler salınım aracılığı etme (Kuijpers ve Hoogenraad, 2011); mitoz hücre morfolojisinin belirlenmesi ve farklılaşma gibi hücre fonksiyonlarda yer almaktadır (Guo, Walss-Bass ve Ludueña, 2010).

Mikrotübüller, 10 adet alfa (α) ve 9 adet beta (β) olmak üzere toplam 19 izotipten oluşmaktadır (Fojo, 2008). İnsan beyninin gelişimi sırasında çeşitli tübülün izotipleri eksprese edilir. α 1B, α 1C, β I ve β IVb tüm vücutta eksprese edilen tübülün izotipleri iken; özellikle α 1A, β II ve β -III beyinde en fazla bulunan tübülün izotipleridir (Ait-Belkacem ve arkadaşları, 2013). Aksonların ve dendritlerin hücre iskeletinin dinamik yapısı esas olarak β tübülünden oluşmaktadır (Guo ve arkadaşları, 2010). β -III tübülün ise, yalnızca sinir sisteminde bulunan bir tübülün izoformudur (Kapitein ve Hoogenraad, 2015). Ayrıca β -III tübülünün nöronları serbest oksijen radikallerine ve reaktif oksijen türlerine karşı koruduğu düşünülmektedir (Guo ve arkadaşları, 2010).

Mikrotübül hücre iskeleti, nöronal gelişimde çok önemli rol oynamaktadır. Nöronal gelişim aşamalarında mikrotübül hücre iskeletinin organizasyonu ve yeniden modellenmesi esastır. Bu nedenle, mikrotübüllerin sistemlerindeki işlev bozukluklarının, nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçlere güçlü bir şekilde katkıda bulunduğu görülmektedir (Mortal, 2021, (Matamoros ve Baas, 2016). Çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda, değişmiş aksonal taşıma nedeniyle oluşan nöronal hasar ve ölüm saptanmıştır. Farklı nedenler aksonal taşımanın değişmesine neden olabilese de, birçok durumda aksonal taşıma eksikliklerinin mikrotübüllerin stabilitesinin azalmasından kaynaklandığı kanıtlanmıştır (Roy, Zhang, Lee ve Trojanowski, 2005). Alzheimer, Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığı, travmatik beyin hasarı gibi yaygın görülen nörodejeneratif hastalıklarda mikrotübül homeostazının bozulduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir (Mortal, 2021)

Şizofreni, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi pek çok psikiyatrik bozuklukta hücre iskeleti işlev bozuklukları saptanmıştır. Değişen mikrotübüller dinamiklerin, sinaptik bağlantıların bozulmasına neden olduğu düşünülmekte ve bu hipotez klinik çalışmalar ve hayvan modelleri tarafından desteklenmektedir (Mortal, 2021). Kemirgenler üzerinde yapılan proteomik çalışmalarda, deneysel depresyon modellerinde tübülün izotiplerinin ekspresyonunun değişmiş olduğu gösterilmiştir. İzolasyona maruz bırakılan kemirgen modellerinde α tübülün ekspresyonunun azaldığı (Bianchi ve arkadaşları, 2009), genetik olarak depresyona yatkın olan kemirgenlerin hipokampuslarında β 2A ve β 5 ekspresyonunda ciddi azalma olduğu gösterilmiştir (Piubelli, Carboni, Becchi, Mathe ve Domenici, 2011). Ayrıca kemirgen modellerinde

selektif serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin değişen tübülün ekspresyonu düzelttiği saptanmıştır (Bianchi ve arkadaşları, 2009), (Yang, Wang, Wang, Liu ve Wang, 2009).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda da değişen tübülün ekspresyonu gösterilmiştir. Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının olfaktör nöron hücrelerinde mikrotübüler organizasyon incelenmiş ve bu çalışmada her iki hasta grubunda da değişmiş mikrotübüler organizasyon olduğu gösterilmiştir (Solis-Chagoyan ve arkadaşları, 2013). Şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda ölüm sonrası yapılan çalışmalarda prefrontal kortekste β tübülün izotip ekspresyonunda azalma olduğu saptanmıştır (Prabakaran ve arkadaşları, 2004), (English, Dicker, Föcking, Dunn ve Cotter, 2009).

Tübülünlerin çok çeşitli işlevleri olduğu yukarıda bahsedilmişti. Tübülünlerin bu çeşitli işlevleri yerine getirmesi amacıyla, farklılaşması gerekmektedir (Wloga, Joachimiak ve Fabczak, 2017). Tübülünin post-translasyonel modifikasyonları, özgün mikrotübül kimlikleri oluşturmak için güçlü bir mekanizmadır (Verhey ve Gaertig, 2007). Post-translasyonel modifikasyon çeşitleri, asetilasyon/deasetilasyon, fosforilasyon, tirozinasyon/detirozinasyon, poliglisinasyondur (Marangoni ve arkadaşları, 2016).

Psikiyatrik bozukluklarda yapılan çalışmalarda tübülün ekspresyonundaki değişimin yanı sıra, mikrotübül ilişkili düzenleyicilerde ve post-translasyonel modifikasyonlarda da bozulma olduğu gösterilmiştir. Mikrotübül ilişkili proteinler ise, mikrotübüllerin hassas düzenleyicileridir ve mikrotübüllere bağlanarak stabiliteyi düzenlerler. Bu proteinler, nöronlardaki mikrotübül ağının temel düzenleyicileri olup, bir dizi gelişimsel, nörodejeneratif ve psikiyatrik bozukluğun bunlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (Marchisella, Coffey ve Hollos, 2016).

Post-translasyonel modifikasyonlardan birisi olan fosforilasyon, nöronal gelişim sırasında aktiftir ve mikrotübül polimerizasyonuna yardımcı olarak tübülünin yapısal ve kimyasal değişikliklerini indüklemektedir (Greenberger ve Loganzo, 2008). Lityumun inhibe ettiği glikojen sentetaz-3 (GSK-3) enzimi, substrat olarak mikrotübül ilişkili bir protein olan tau'yu kullanarak, tau proteinin fosforilasyonunu sağlar. Lityumun etki mekanizmalarından birisi de tau proteinlerinin fosforilasyonunu inhibe etmesi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (Lovestone ve arkadaşları, 1999). GSK-3'ün lityum

tarafından inhibisyonu, tau ve mikrotübül ilişkili protein 1B'nin (MAP1B) fosforilasyonunu azaltarak mikrotübülün yeniden şekillenmesine yol açar (Marchisella ve arkadaşları, 2016). Tübülün izoformlarının fosforilasyon durumu, duygudurum düzenleyici olan lityum ile valproata maruz kalındığında değişir ve bu değişikliğin hastalıkla ilgili olabileceğini gösterir (Corena-McLeod ve arkadaşları, 2013).

2.2.3 Sinaptofizin

Sinaptofizin, nöronların presinaptik veziküllerinde ve adrenal medullada bulunan ve ekzositozda görev alan bir glikoproteindir (Wiedenmann, Franke, Kuhn, Moll ve Gould, 1986), (S. L. Eastwood ve Harrison, 2001). Sinaptofizin, neredeyse tüm sinaptik terminallerde bulunur ve genellikle sinaptik yoğunluğun bir belirteci olarak tanınır (Masliah, Terry, Alford ve DeTeresa, 1990), (Masliah ve Terry, 1993), (S. Eastwood, Burnet, McDonald, Clinton ve Harrison, 1994). Sinaptofizin sadece nöronal sinapslarda bulunduğundan, nöronal sinaptik yoğunluğun doğru bir indeksidir (Masliah ve arkadaşları, 1990). Bu nedenle en çok çalışılan presinaptik proteindir (Calhoun ve arkadaşları, 1996).

Sinaptofizin, feokromasitoma ve paragangliomalar gibi nöral tipteki nöroendokrin tümörlerde eksprese edilir. Bunların yanı sıra bu protein, pankreas adacık hücresi adenomları ve karsinomları, gastrointestinal ve bronşiyal yolların çeşitli karsinoidleri ve nöroendokrin karsinomları dâhil olmak üzere çeşitli nöroendokrin epitelyal tümörlerde ve tiroidin medüller karsinomlarında gösterilmiştir (Wiedenmann ve arkadaşları, 1986).

Sinaptik disfonksiyonun pek çok nörogelişimsel ve nörodejeneratif bozukluğa yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (Zoghbi ve Bear, 2012). Alzheimer hastalığında, sinaps ve sinaptik proteinlerin kaybı hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır ve sinaps kaybı demans şiddeti ile korele bulunmuştur. Diğer demans tiplerinde sinaptik kaybı gösteren daha sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır (Clare, King, Wirenfeldt ve Vinters, 2010).

Alzheimer hastalarının beyin dokusunda yapılan çalışmalarda kontrol grubuna kıyasla sinaptofizin dâhil olmak üzere bazı sinaptik proteinlerin daha az olduğu saptanmıştır (Reddy ve arkadaşları, 2005). Alzheimer hastalığının yanı sıra, frontotemporal demansta

yapılan çalışmalarda da hastalığın erken evresinde temporal lobta sinaptofizin dâhil olmak üzere bazı sinaptik proteinlerin azaldığı gösterilmiştir (Clare ve arkadaşları, 2010).

Alzheimer ve frontotemporal demansta yürütülen bir başka çalışmada ise, sinaptofizin belirteci plazmadan bakılmış ve kontrol grubuna göre hastalarda sinaptofizin miktarının azalmış olduğu gösterilmiştir (Goetzl ve arkadaşları, 2016). Yakın zamanda yayınlanan bir meta analizde, demans alt tiplerinin ayrımı amacıyla, sinaptofizinin de dâhil olduğu bir grup biyobelirtecin plazma seviyeleri derlenmiştir. Bu meta analizin sonuçlarına göre, Alzheimer hastalarında plazma sinaptofizin seviyesi frontotemporal demans hastalarına göre düşük olduğu ve Alzheimer ile frontotemporal demansın ayrımında sinaptofizin yüksek ayırteci doğruluk gösterdiği belirtilmiştir (Santos, Cabreira, Rocha ve Massano, 2022).

Şizofrenide yapılan klinik, epidemiyolojik, görüntüleme ve ölüm sonrası çalışmalardan elde edilen kanıtlar şizofreninin nörogelişimsel bir hastalık olduğu ve bu hastalığın patofizyolojisinde sinaptik disfonksiyonun rol oynadığını göstermektedir (Faludi ve Mirnics, 2011). Şizofrenide yapılmış olan çalışmalarda nörogelişimsel modelle uyumlu şekilde sinaptik yoğunlukta azalma ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Howes ve Murray, 2014). Şizofrenide beyin dokusunda sinaptik proteinlerin araştırıldığı ölüm sonrası çalışmaları dahil eden bir meta analizde hipokampusta, frontal ve singulat kortekslerde sinaptofizinde anlamlı bir azalma bulunmuştur ve bu bulgular şizofrenide sinaptik kaybı gösteren modellerle tutarlı olarak değerlendirilmiştir (Osimo, Beck, Reis Marques ve Howes, 2019).

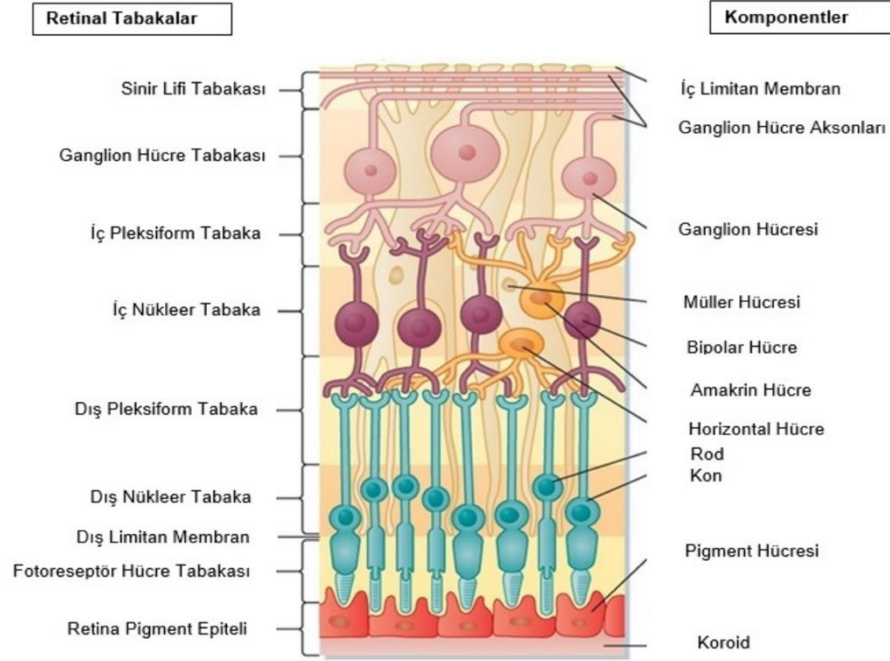
2001 yılında yayınlanan bir derlemede, bipolar bozuklukta ön singulat kortekste anlamlı derecede sinaptofizin kaybı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, bipolar bozuklukta ön singulat nöronal devrelerde bozulma olduğunu ve muhtemelen sinapsların genel yoğunluğunda azalma olduğunu göstermektedir (S. L. Eastwood ve Harrison, 2001).

2.2.4 Optik koherens tomografisi (OKT)

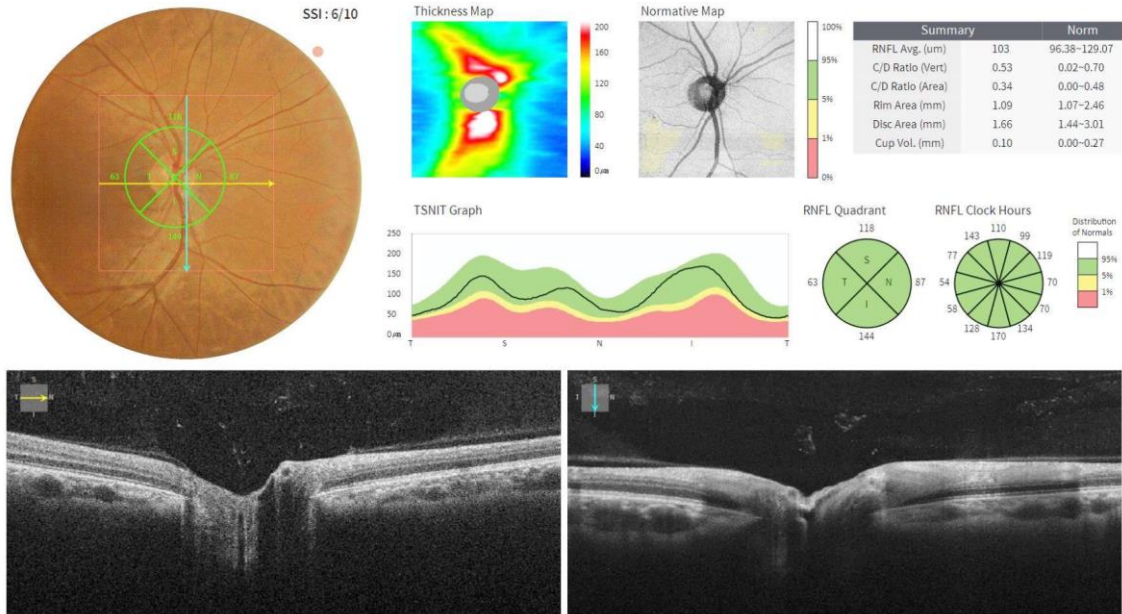
Optik koherens tomografi (OKT), 800 nm civarında dalga boyunda ışık kullanılarak, retina ve optik sinirin girişimsel olmayan bir şekilde yüksek çözünürlüklü tomografik kesit görüntülerinin alındığı bir görüntüleme tekniğidir. Optik disk ve retinanın

tomografik kesit görüntüleri, kızılötesi ışığın doku tabakalarından geri yansımaları özelliğinden faydalanılarak ultrason prensibine benzer bir şekilde elde edilir. Bu şekilde OKT ile retina tabakaları ayırt edilerek retina sinir lifi kalınlığının ölçülebilmesi ve optik sinir başı parametrelerinin elde edilmesi sağlanmaktadır (Aydın ve Bılge, 2007). OKT, retinal sinir lifi tabakası kalınlığının (RSLT) ve makula kalınlığının kantitatif ölçümüne izin verir. Ek olarak hacimleri (örn. makula hacmi/MV) ölçmek için uygundur (Schoenfeldt-Lecuona ve arkadaşları, 2014).

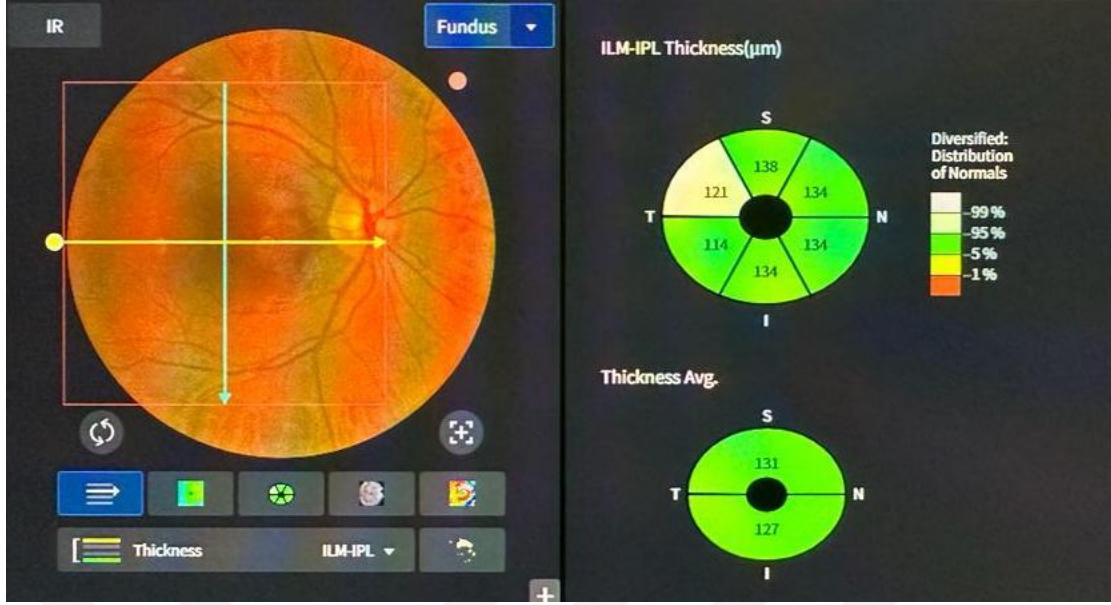
Retina, gangliyon hücrelerinden en dış tabaka olan pigment epiteline kadar birçok tabakadan oluşmaktadır. Işık sinyali başlangıçta, pigment epitelinin hemen bitişiğindeki bir sinir hücresi tabakası olan çubuk ve koni fotoreseptörlerindeki fotopigmentler tarafından emilir. Emilen ışık enerjisi elektrik sinyaline dönüştürülür ve bu sinyal önce bipolar hücrelere sonra da gangliyon hücrelerine iletilir. Retinada ayrıca internöron görevi gören yatay ve amakrin hücreleri ile müller glial hücreleri bulunmaktadır (Clémence-Fau, Schwan, Angioi-Duprez, Laprévote ve Schwitzer, 2021). Gangliyon hücrelerinin çekirdekleri gangliyon hücre tabakasını oluştururken gangliyon hücrelerinden gelen miyelinsiz aksonlar retina sinir lifi tabakasını (RSLT) oluştururlar. İç pleksiform tabaka (IPT), bipolar ve amakrin hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir. İç limitan membran (ILM) ise gerçek bir membran olmayıp müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya yapışıklıklarından oluşur (Sibel, 2014).



Şekil 1. Retina Histolojisinin Şematik Görünümü



Şekil 2. Disk 3D Görüntüsü



Şekil 3. Makular 3D Görüntüsü

Ganglion hücre kompleksi (GHK); retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform katmandan (IPT) oluşur (D. H. Khalil, Said, Abdelhakim ve Labeeb, 2017). ILM-IPT tabakası ise; iç limitan memrandan iç pleksiform tabakaya kadarki kısımdır. ILM-IPT'yi; iç limitan membran, retinal sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası oluşturur (Ning ve arkadaşları, 2023).

OKT, günümüzde hem oftalmolojide hem de oftalmotoloji dışı alanlarda gittikçe artan şekilde kullanılmaktadır. OKT, retinadaki gangliyon hücrelerinin ölümüne bağlı olarak gelişen optik sinir hasarı ve görme alanı kayıpları ile karakterize ilerleyici bir optik nöropati olan glokomun tanı ve takibinde kullanılmakta olan başlıca görüntüleme yöntemidir (Aydın ve Bilge, 2007). Ayrıca demiyelinizan, inflamatuvar, iskemik ve kompresif optik nöropatiler, optik disk drusenleri ve artmış intrakraniyal basınç dahil olmak üzere daha yaygın bir dizi nöro-oftalmik durumun tanı, izlem ve yönetiminde kullanılmaktadır. OKT ile optik sinir çukurları, tümörler, optik disk ve koroidal neovaskülarizasyon gibi yapısal anormallikler için de niteliksel değerlendirmeler yapılabilir (Minakaran, de Carvalho, Petzold ve Wong, 2021).

Retina, sinapslarla birbirine bağlı birkaç nöron katmanını içerdiği ve nöronların aksonları birçok beyin bölgesiyle sinaps yaptığı için beyin bir parçası ve merkezi sinir sisteminin (MSS) bir uzantısı olarak düşünülmektedir (M. A. Khalil, Saleh, Gohar, Khalil ve Said,

2017), (Ayık, Kaya, Tasdelen ve Sevimli, 2022). Bu nedenle retinanın incelenmesinin merkezi sinir sisteminde gözlenen dejeneratif süreçlerin erken teşhisinde faydalı bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Ayık ve arkadaşları, 2022). Son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların araştırılmasında OKT giderek artan bir şekilde kullanılmakta ve olası bir teşhis aracı olarak düşünülmektedir (Schoenfeldt-Lecuona ve arkadaşları, 2014). Retina sinir lifi tabakasının miyelinsiz aksonlardan oluşması, retina sinir lifi tabakası kalınlığının nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda nörodejenerasyonu değerlendirmek için daha duyarlı olduğunu düşündürmekte ve girişimsel olmayan bir yöntemle elde edilen bir parametre olarak değer görmektedir (Bock, Paul ve Dörr, 2013).

OKT ile RSLT kalınlığına ek olarak makula hacmi ölçülebilir. Makula çoğunlukla ganglion hücre gövdelerinden oluştuğu için, makula hacminin değerlendirilmesi, aksonal kaybın (RSLT kalınlığı ile ölçülen) nöronal dejenerasyonun kendisiyle ilişkili olup olmadığını belirleme fırsatı sağlar (Lamirel, Newman ve Biouse, 2010).

OKT; retina sinir lifi tabakası kalınlığı, gangliyon hücre tabakası ve ya kombine ganglion hücre tabakası-iç pleksiform tabaka kalınlığı ölçümleri yoluyla nöronal hasarı tespit edip ölçülebilir (Minakaran ve arkadaşları, 2021)

Önceleri sadece oftalmotolojide kullanılmakta olan bu teknik, şimdilerde nörolojide de yer almaya başlamıştır. Örneğin, multiple skleroz (MS) hastalığında, aksonal kayıp ilk aşamalarda meydana gelmektedir ve RSLT kalınlığının OKT ile ölçülmesi, anterior görme yollarındaki aksonal ve nöronal kaybın dolaylı bir ölçüsünü sağlamaktadır (Kemenyova, Turcani, Sutovsky ve Waczulikova, 2014). Retina sinir lifi tabakası kalınlığının (RSLT) azalması, nöron kaybı ve akson kaybı ile ilişkilendirilmektedir (Bock ve arkadaşları, 2013). Ayrıca, OKT'nin multiple sklerozda terapötik rejimlerin etkinliğinin araştırılmasında önemli bir biyobelirteç olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Lamirel ve arkadaşları, 2010).

Multiple skleroz dışında, çeşitli araştırmalar Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda da bu görüntüleme yönteminin faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Lamirel ve arkadaşları, 2010). Alzheimer hastalarında OKT ölçümlerinin derlendiği bir meta analiz çalışmasında, Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka kalınlığı, gangliyon hücre kompleksi kalınlığında önemli

farklılıklar gösterilmiş olup RSLT kalınlığının da Alzheimer hastalarında daha incelmış olduğu gösterilmiştir. Bu meta analiz, Alzheimer hastalığı ile OKT ölçümleri arasındaki ilişkiyi doğrulayarak OKT'nin bu hasta grubunda potansiyel biyobelirteç olduğunu vurgulamıştır (Chan ve arkadaşları, 2019).

Benzer şekilde Parkinson hastalarında yapılan OKT ölçümlerinin derlendiği bir meta analizde, Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde RSLT kalınlığında ve gangliyon hücre-iç pleksiform tabaka kalınlığının incelendiği gösterilmiştir. Bu meta analizde retina dejenerasyonunun nörodejenerasyonla bağlantılı olduğunu ve nörodejeneratif bozukluklarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ifade etmiştir. (Chrysou, Jansonius ve van Laar, 2019). Yine de OKT'nin dejeneratif nörolojik bozuklukları olan hastalarda bir klinik çıktı olarak kullanılmasını önermeden önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakta olduğu ifade edilmektedir (Lamirel ve arkadaşları, 2010).

OKT son yıllarda pek çok psikiyatrik hastalıkta yapılan çalışmada kullanılmıştır. Şizofreni hastalarında yapılan OKT ölçümlerinin sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin RSLT kalınlığının karşılaştırıldığı çalışmaları derleyen bir meta analizde, şizofreni hastalarında özellikle nazal, temporal ve alt kadrantlardaki RSLT kalınlığının anlamlı ölçüde incelmış olduğu gösterilmiştir (Pan, Zhou, Xiang ve Yu, 2018).

Şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin OKT ölçümlerinin derlendiği bir meta analizde ise şizofreni ve bipolar tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla RSLT kalınlığının, kombine gangliyon hücre tabakası-iç pleksiform tabakasının incelendiği gösterilmiştir. RSLT'nin özellikle nazal, temporal ve üst bölgelerinde azalma olduğu ifade edilmiştir (Lizano ve arkadaşları, 2020).

Major depresyon hastalarında yapılan OKT çalışmaları tutarsız sonuçlar vermektedir (Clémence-Fau, Schwan, Angioi-Duprez, Laprévote ve Schwitzer, 2021). Bazı çalışmacılar majör depresyon hastaları ile sağlıklı kontrollerin OKT ölçümleri arasında bir fark bulamazken (Yıldız ve arkadaşları, 2016), (Schönfeldt-Lecuona ve arkadaşları, 2018), (Sönmez, Köşger ve Aykan, 2017); bazı çalışmalarda majör depresyon hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla OKT ölçümlerinde anlamlı farklılık gösterilmiştir

(Kalenderoglu, Çelik, Sevgi-Karadag ve Egilmez, 2016). Kalenderoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, tekrarlayan depresyon atakları olan hastalar, ilk atak hastaları ve sağlıklı kontrol olmak üzere 3 grup değerlendirilmiştir. Tüm majör depresyon hastalarında gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabakası hacmi ve RSLT kalınlığı sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış bulunmuştur.

Kalenderoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin OKT ölçümlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının RSLT kalınlığı ve GHT hacmi sağlıklı kontrole kıyasla azalmış bulunmuştur (Kalenderoglu, Sevgi-Karadag, ve arkadaşları, 2016). Khalil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da RSLT kalınlığında ve gangliyon hücre kompleksinde incelleme olduğu gösterilmiştir (M. A. Khalil ve arkadaşları, 2017). Yapılan çalışmalarda major depresyon çalışmalarının aksine, bipolar bozukluk hastaları ve kontroller arasında tutarlı bir şekilde retinal parametrelerde önemli farklılıklar görülmektedir. Bu çalışmaların genel sonucu ise OKT'nin bipolar bozuklukta nörodejeneratif ve nöroinflamatuvar süreçleri gözlemlemek için kullanılabileceği yönündedir (Clémence-Fau ve arkadaşları, 2021).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı olan çocuklar ile sağlıklıların OKT ölçümlerinin kıyaslandığı çeşitli çalışmalar da yapılmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları tutarsız olarak değerlendirilmiştir. DEHB tanısı olan çocuklar ile sağlıklı kontrollerin OKT ölçümlerinin derlendiği bir meta analize göre, DEHB tanısı olan çocuklarda genel RSLT kalınlığında azalma gösterilmiş ancak gangliyon hücre tabakası kalınlığında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadığı ifade edilmiştir (Li ve arkadaşları, 2021).

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanılı hastalar ile sağlıklıların OKT ölçümlerinin kıyaslandığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, RSLT kalınlığı ve gangliyon hücre tabakası kalınlığı OKB tanılı hastalarda sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Onur, Acar ve Onur, 2020). Yapılan başka bir çalışmada ise OKB hasta grubunda RSLT kalınlığının azalmadığı ancak OKB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla koroidal kalınlığın azaldığı gösterilmiştir (Polat, Gediz, Ercan, Kaim ve Hocaoglu, 2019).

Literatürde panik bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun OKT ölçümlerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada panik bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında gangliyon hücre tabakası kalınlığında, RSLT kalınlığında anlamlı fark saptanmamıştır (Baykara ve arkadaşları, 2022).

Literatürde alkol kullanım bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun OKT ölçümlerinin kıyaslandığı bir çalışmada OKT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (Özsoy ve Alim, 2020).

2.2.5 Serum biyobelirteçleri ile OKT ilişkisi

Literatürde serum biyobelirteçleri ile OKT ölçümleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Alzheimer tanılı bireylerde perikapiller RSLT kalınlığı ile plazma tau proteini, amiloid beta 42 ($A\beta_{42}$), amiloid beta 40 ($A\beta_{40}$) seviyesi arasında korelasyonun araştırıldığı bir çalışmada; perikapiller RSLT kalınlığı ile plazma tau proteini arasında pozitif korelasyon, $A\beta_{42}/40$ arasında negatif korelasyon saptanmıştır (X. Wang, Jiao, Liao, Liu ve Shen, 2020). Multiple Skleroz (MS) hastalarında nörodejenerasyonla ilişkili biyolojik belirteçlerden birisi olan nörofilament hafif zincirinin (NfL) serum seviyesi ile OKT ölçümleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışmanın sonucunda ise; serum NfL düzeylerinin perikapiller RSLT kalınlığı ve makular ganglion hücre ve iç pleksiform tabaka kalınlığı ile ilişkili olduğuna dair sınıf III kanıt sağladığı ifade edilmiştir (Tavazzi ve arkadaşları, 2020). Psikiyatrik hastalıklarda yapılan araştırmalarda ise korelasyon çalışmasının olmadığı görülmüştür.

3. YÖNTEM

Bu bölümde, araştırma modeli, araştırma grubu, veriler ve toplanması, verilerin çözümlenmesi ve yorumlanması ile bilgilere yer verilmiştir.

3.1 Araştırma Modeli

Bu araştırma deneysel modele uygun yapılmıştır. Bu çalışmanın birincil amacı; bipolar bozukluk tanılı bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla nörodejeneratif ve nörogelişimsel belirteçler olan serum β -III tübülün, GFAP (glial fibriler asidik protein), sinaptofizin ile OKT (optik koherens tomografi) ölçümlerini değerlendirmek ve bunlar arasındaki olası ilişkiyi belirlemektir.

Araştırmanın hipotezleri şunlardır;

- Bipolar bozukluk tanılı hastalarda serum GFAP seviyesinde, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla değişim mevcuttur.
- Bipolar bozukluk tanılı hastalarda serum β -III tübülün seviyesinde, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla değişim mevcuttur.
- Bipolar bozukluk tanılı hastalarda serum sinaptofizin seviyesinde, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla değişim mevcuttur.
- Bipolar bozukluk tanılı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla OKT ile saptanabilen retinal dejenerasyon mevcuttur.
- OKT ile saptanabilen retinal dejenerasyon ile GFAP, β -III tübülün, sinaptofizin seviyesi arasında korelasyon mevcuttur.
- Retinal dejenerasyon ve nörodejeneratif serum biyobelirteçleri ile hastalık süresi ilişkilidir.
- Retinal dejenerasyon ve nörodejeneratif serum biyobelirteçleri ile duygudurum atak sayısı ilişkilidir.
- Retinal dejenerasyon ve serum biyobelirteçleri ile hastalık başlangıç yaşı arasında korelasyon mevcuttur.

3.2 Araştırma Grubu

Araştırmanın örneklemini, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında genel ayaktan hizmet birimine başvuran ya da kliniğin servisinde yatarak tedavi görmüş BPB tip I tanı ölçütlerini karşılayan bipolar bozukluk tanılı 43 hasta ve benzer yaş diliminde yer alan 46 sağlıklı gönüllü oluşturdu. Bipolar Bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı bireylere ulaşmak için, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genelinde duyurular yapıldı. Bu duyurulara başvurarak araştırmaya katılmak için yazılı onam veren bireyler işleme ve dışlanma ölçütleri göz önünde bulundurularak sırayla çalışmaya alındı. Bilinen psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya davet edildi ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerin psikiyatrik muayeneleri yapıldı. Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, işleme ve dışlama kriterlerini sağlayan kişiler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara, klinik görüşme ve uygulamadan önce Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na uygun bulunan bilgilendirilmiş onam formu verildi, çalışmayla ilgili detaylı bilgilendirilme yapıldı ve ardından tüm katılımcıların imzalı onayları alındı.

Çalışma için Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.12.2021 tarih ve 2021-900 127 numarası ile onay alındı.

Çalışmaya katılmak için yazılı onam veren tüm katılımcılara SCID-I görüşmesi yapılarak DSM-5 tanı ölçütlerine göre bireyler değerlendirildi. Ardından Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAM-D-17) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulandı. Psikiyatrik değerlendirmeyi takiben katılımcılardan bir tüp kan (10 ml) alındı. Örnek alımının standart koşullarda olmasının sağlanması için örnekler sabah 08:00-10:00 arasında aç karnına alındı. Katılımcıların kanlarının alınması ile OKT ölçümleri aynı gün yapıldı.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

Bipolar Bozukluk tanılı hastaların çalışmaya alınma ölçütleri;

- 18-65 yaş aralığında olmak

- SCID-I'e göre 'bipolar bozukluk tip 1' tanısı almış olmak
- En az 2 aydır ötimik duygudurum olmak (Young Mani Derecelendirme Ölçeği<7, Hamilton Depresyon Ölçeği-17<7)
- En az ilkokul mezunu olmak
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

Sağlıklı gönüllüler için çalışmaya alınma ölçütleri:

- 18-65 yaş aralığında olmak
- Bilinen psikiyatrik hastalığının olmaması
- Ailesinde bilinen bipolar bozukluk ya da şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk olmaması
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak
- En az ilkokul mezunu olması

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- Tüm gruplar için bilinen dekompanse sistemik bir tıbbi hastalık, diabetes mellitus, romatolojik hastalık, aktif enfeksiyon ya da ciddi bir nörolojik hastalığı olması, rutin laboratuvar bulgularında ciddi bozukluk olması, alkol veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olması, gebelik ya da laktasyon sürecinde olması
- Sağlıklı gönüllüler için SCID-I görüşmesi sonrası geçmişte ya da şu anda herhangi bir eksen I psikiyatrik tanısının eklenmiş olması
- Primer oftalmolojik (glokom ve retinal hastalıklar) hastalığının olması
- Kırılma kusuru ≥ 1 olan hastalar
- Oftalmolojik patolojileri de olan sistemik hastalıklar (diyabetik nöropati, Behçet Hastalığı gibi)

- Oküler travma, ameliyat öyküsü olması

3.3 Verilerin Toplanması

3.3.1 SCID-I (DSM-5 Yapılandırılmış Tanısal Görüşme)

First ve arkadaşları tarafından geliştirilen DSM-5 Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmedir. SCID-I tanısal değerlendirmenin standart biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılmasını, belirtilerin sistematik olarak araştırılmasını sağlamaktadır. SCID-I'in Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmaları yapılmış olup, bipolar bozuklukta kappa katsayısı 0,96'dır (Elbir ve arkadaşları, 2019).

3.3.2 Sosyodemografik veri formu

Klinisyen tarafından doldurulan formda hastaya ait sosyodemografik veriler, öz ve soygeçmiş bilgileri, hastalığın başlangıcı, seyri, aldığı tedaviler sorgulanmıştır. Bir dolar 18 TL olduğu dönemde katılımcılar çalışmaya alınmaya başlanmış olup katılımcıların gelir düzeylerini kötü/orta/iyi şeklinde beyan etmeleri ile gelir düzeyine göre ayrılmıştır.

3.3.3 Young mani derecelendirme ölçeği (YMDÖ)

Manik epizodun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. YMDÖ 11 maddeden oluşan Likert tipi bir ölçektir. Belirtiler son 1 hafta dikkate alınarak değerlendirilir. Her bir maddeden elde edilen puanların toplamı ölçek toplam puanını oluşturur. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Karadağ, Oral, Aran Yalçın ve Erten, 2001). Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı (Cronbach alfa) 0,79 bulunmuştur (Karadağ ve arkadaşları, 2001).

3.3.4 Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği-17 (HAM-D-17)

Hamilton tarafından geliştirilmiş ve B.W. Williams tarafından yapılandırılmıştır (Williams, 1988). Depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Bu çalışmada 17 maddelik formunun kullanıldığı ölçeğin Türkçe geçerlilik

ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (A. Akdemir ve arkadaşları, 2001). Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı (Cronbach alfa) 0,75 bulunmuştur (A. Akdemir ve arkadaşları, 2001).

3.3.5 Örneklerinin toplanması ve saklanması

Hastaların venöz kanları, bu amaçla kullanılan tüplere alınarak (13x100'lük 5 mL Vacutainer plastik SST jelli tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson), +4°C koşullarında laboratuara sağlanmış; 2000 g'de 20 dk. çevrilmiş; ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.3.6 GFAP belirtecinin çalışması

GFAP kiti, bir Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plaka, insan GFAP antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede mevcut olan GFAP eklenerek önceden kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş insan GFAP antikoru eklenir ve örnekteki GFAP'e bağlanır. Daha sonra streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş GFAP antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP, yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve insan GFAP miktarıyla orantılı olarak renk oluşur. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür. Bu işlem sırasında Biotek marka Elx800 model cihaz kullanılmıştır.

3.3.7 Sinaptofizin belirtecinin çalışması

Sinaptofizin (SYP) kiti, bir Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plaka, insan SYP antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan SYP eklenir ve önceden kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş insan SYP antikoru eklenir ve örnekteki SYP'ye bağlanır. Daha sonra streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş SYP antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP, yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve insan SYP miktarıyla orantılı olarak renk oluşur. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür. Bu işlem sırasında Biotek marka Elx800 model cihaz kullanılmıştır.

3.3.8 β -III tübülin belirtecinin çalışılması

β -III tübülin kiti, bir Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plaka, insan TUBB3 antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan TUBB3 eklenir ve önceden kaplanmış antikora bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş insan TUBB3 antikoru eklenir ve örnekteki TUBB3'e bağlanır. Daha sonra streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş TUBB3 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış streptavidin-HRP yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve insan TUBB3 miktarıyla orantılı olarak renk oluşur. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de      r. Bu işlem sırasında Biotek marka Elx800 model cihaz kullanılmıştır.

3.3.9 Optik koherens tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi (OKT), Fujimoto ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanan, yüksek çözünürlüklü kesitler olarak biyolojik doku katmanlarını yakalayabilen yeni bir görüntüleme yöntemidir (Huang ve arkadaşları, 1991). Bu teknik farklı doku katmanlarına iletilen ve bunlardan yansıyan kızılötesi ışığın gecikme süresini ve yoğunluğunu    er. Dokuların kesit görüntülerini ultrasonografiye benzer, ancak çok daha yüksek çözünürlüklü (1-15 μ m) verir (Huang ve arkadaşları, 1991). OKT ile retina tabakaları ayırt edilerek retina sinir lifi kalınlığının     lebilmesi ve optik sinir başı parametrelerinin elde edilmesi sağlanmaktadır. OKT, retinal sinir lifi tabakası kalınlığının (RSLT) ve makula kalınlığının kantitatif     m ne izin verir (Aydin ve Bölge, 2007). Mevcut  alışmada Huvitz marka HOCT-1F model OKT cihazı kullanılmıştır.

3.4 Verilerin çözümlenmesi ve Yorumlanması

Verilerin değerlendirilmesi ve görselleştirilmesinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows v.29 ve GraphPad Prism 9 for Windows yazılımları kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım durumları Shapiro-Wilks testi ile belirlenmiş olup normallik durumlarına uygun     mler yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma ile gösterilirken, ilişki ve farklılık incelemelerinde Spearman, Ki-Kare ve Mann-Whitney testleri kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde ise Spearman testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Bulgular

Araştırmaya, BPB tip I tanı ölçütlerini karşılayan bipolar bozukluk tanılı 43 hasta ve benzer yaş diliminde yer alan 46 sağlıklı gönüllü dâhil edilmiştir.

Çalışmaya katılan BPB grubundaki bireylerin ortalama yaşı $37,67 \pm 8,34$ 'tür (19-55). Çalışmaya katılan kontrol grubunun ise ortalama yaşı $35,17 \pm 7,63$ 'tür (23-53). Her iki grup arasında yaş parametresi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmaya katılan BPB grubunun %69,77'si, sağlıklı kontrol grubunun %45,65'i kadınlardan oluşmaktadır. Her iki grup arasında cinsiyet parametresi istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,022$). BPB grubunda evli birey oranı %46,51 iken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %63,04 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında medeni durum istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,045$). BPB grubunun %60,47'si, kontrol grubunun %95,65'i çalışabilir durumda olanlardan oluşmaktadır. Her iki grup arasında çalışılabilirlik istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). BPB grubunun %76,74'ü, kontrol grubunun %78,26'sı orta düzey gelire sahiptir. Her iki grup arasında gelir düzeyinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$).

BPB grubundaki hastalarda sigara kullanım oranı %48,84 iken, kontrol grubunda bu oran %50 olarak saptanmıştır. BPB grubundaki katılımcıların sigara tüketimi $8,91 \pm 11,49$ adet/gün, kontrol grubundaki katılımcıların sigara tüketimi $6,96 \pm 8,50$ adet/gün'dür. Her iki grup arasında sigara kullanımında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). BPB grubundaki katılımcıların ortalama eğitim yılı $13,95 \pm 2,98$, kontrol grubunun ise $14,65 \pm 2,75$ 'tir. Her iki grup arasında eğitim yılı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). BPB grubundaki katılımcıların beden kitle indeksi (BKİ) ortalama $28,74 \pm 5,63$, kontrol grubundaki katılımcıların BKİ'si ise $25,07 \pm 3,12$ 'dir. Her iki grup arasında BKİ istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p=0,002$).

Katılımcıların sosyodemografik verileri Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		BPB		Kontrol		X ²	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	30	69,77	21	45,65	5,283	0,022*
	Erkek	13	30,23	25	54,35		
Medeni durum	Bekar	19	44,19	17	39,96	5,365	0,045*
	Evli	20	46,51	29	63,04		
	Boşanmış/Dul	4	9,30	0	0		
Çalışabilirlik	Çalışabilir	26	60,47	44	95,65	16,388	<0,001*
	Çalışamaz	17	39,53	2	4,35		
Gelir düzeyi	Kötü	7	16,28	0	0	11,032	<0,001*
	Orta	33	76,74	36	78,26		
	İyi	3	6,98	10	21,74		
Sigara kullanımı	Var	21	48,84	23	50	0,012	0,913
	Yok	22	51,16	23	50		
		BPB Ort. ± SS		Konrol Ort. ± SS		U	p
Yaş		37,67 ± 8,35		35,17 ± 7,63		815,000	0,153
Eğitim yılı		13,95 ± 2,98		14,65 ± 2,75		1123,500	0,248
Beden İndeksi (BKİ)	Kitle	28,74 ± 5,63		25,07 ± 3,12		614,000	0,002*

n: katılımcı sayısı; %: katılımcı yüzdesi; X²: Ki-kare testi; p: istatistiksel açıdan anlamlılık <0,05; *p<0,05; U: Mann-Whitney U testi

BPB grubunun %67,44'ünün ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü var iken kontrol grubunun ailesinde bu oran %13,04 idi. Katılımcıların medikal komorbid hastalık öyküsünün incelendiği çalışmada, bu oranlar BPB grubunda %65,12, kontrol grubunda %17,39 olarak bulundu. BPB grubunda bu tanılarının %42,86'sını hipotiroidi oluştururken, kontrol grubunun %37,5'ini hipertansiyon oluşturmaktadır. BPB grubunun %23,26'sı özkıyım girişiminde bulunmuşken, kontrol grubunda özkıyım girişimi bulunmamaktadır. BPB grubundaki özkıyım girişimlerinin %70'inin özkıyım yönteminin ilaç içme olduğu saptanmıştır. BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı $23,07 \pm 6,83$, toplam hastalık süresi $177,49 \pm 107,67$ ay olarak saptanmıştır. BPB grubunun %27,9'unda psikiyatrik ek tanı bulunmakta olup, en sık eşlik eden psikiyatrik hastalığın anksiyete bozukluğu olduğu görülmüştür. BPB grubundaki katılımcıların ortalama geçirilmiş manik epizod sayısı $3,65 \pm 7,39$, hipomanik epizod sayısı $0,81 \pm 1,59$, depresif epizod sayısı $3,26 \pm 7,58$ 'tir. BPB grubundaki katılımcıların ortalama hastaneye yatış sayısı $1,42 \pm 1,26$ 'dır. BPB grubundaki katılımcıların aldıkları tedaviler lityum kullananlar, valproat kullananlar, antipsikotik kullananlar ve antidepresan kullananlar olarak dörde ayrılmıştır. BPB grubundaki katılımcıların %48,84'ünün lityum kullandığı ve ortalama 1029 ± 308 mg/gün kullandığı saptanmıştır. BPB grubundaki katılımcıların %39,53'ünün valproat kullandığı ve ortalama 1015 ± 348 mg/gün dozunda kullandığı saptanmıştır. BPB grubundaki katılımcıların %72,09'unun antipsikotik kullandığı ve 296 ± 399 mg/gün (klorpromazin eşdeğeri) şeklinde kullandıkları saptanmıştır. BPB grubundaki katılımcıların %11,62'sinin antidepresan kullandığı saptanmıştır.

BPB grubundaki katılımcıların özellikleri (ailelerindeki psikiyatrik hastalık öyküsü, eşlik eden medikal komorbid tanı, özkıyım girişim ve yöntemleri, hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, psikiyatrik ek tanıları, manik epizod sayısı, hipomanik epizod sayısı, depresif epizod sayısı, hastaneye yatış sayısı, lityum kullananlar, valproat kullananlar, antipsikotik kullananlar, antidepresan kullananlar) Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.BPB Grubundaki Katılımcıların Hastalık Özelliklerinin Ve Soygeçmiş Öykülerinin Değerlendirilmesi

		BPB	
		n	%
Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan toplam katılımcı sayısı		29	67,44
Ailedeki Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	1. dereceden yakınlar	18	62,07
	2. derece yakınlar	12	41,38
	Diğer	6	20,69
Eşlik eden medikal komorbid hastalığı olan toplam katılımcı sayısı		28	65,12
Medikal komorbidite	Hipotiroidi	12	42,86
	Diyabet	4	14,29
	Hipertansiyon	-	-
Toplam özkiyım girişimi sayısı		10	23,26
Özkiyım yöntemi	İlaç içme	7	70
	Diğer	3	30
Psikiyatrik ek tanılar	Anksiyete bozukluğu	6	13,95
	Obsesif kompulsif bozukluk	2	4,65
	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	3	6,98
	Yeme bozukluğu	1	2,33

Hastalık başlangıç yaşı	Ort. ± SS 23,07 ± 6,83		
Toplam hastalık süresi (ay)	177,49 ± 107,67		
Manik epizod sayısı	3,65 ± 7,39		
Hipomanik epizod sayısı	0,81 ± 1,59		
Depresif epizod sayısı	3,26 ± 7,58		
Hastaneye yatış sayısı	1,42 ± 1,26		
	n	%	Ort. mg/gün
Lityum kullananlar	21	48,84	1029 ± 308
Valproat kullananlar	17	39,53	1015 ± 348
Antipsikotik kullananlar	31	72,09	296 ± 399
Antidepresan kullananlar	5	11,62	

n: katılımcı sayısı; %: katılımcı yüzdesi; Ort: ortalama

GFAP; BPB grubunda ortalama $8,21 \pm 8,89$ (ng/mL), kontrol grubunda ise $12,72 \pm 12,85$ (ng/mL) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlılık gösterilmemiştir ($p=0,054$).

Sinaptofizin; BPB grubunda $4570,55 \pm 2500,72$ (ng/L), kontrol grubunda ise $5018,62 \pm 3121,67$ (ng/L) saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,85$).

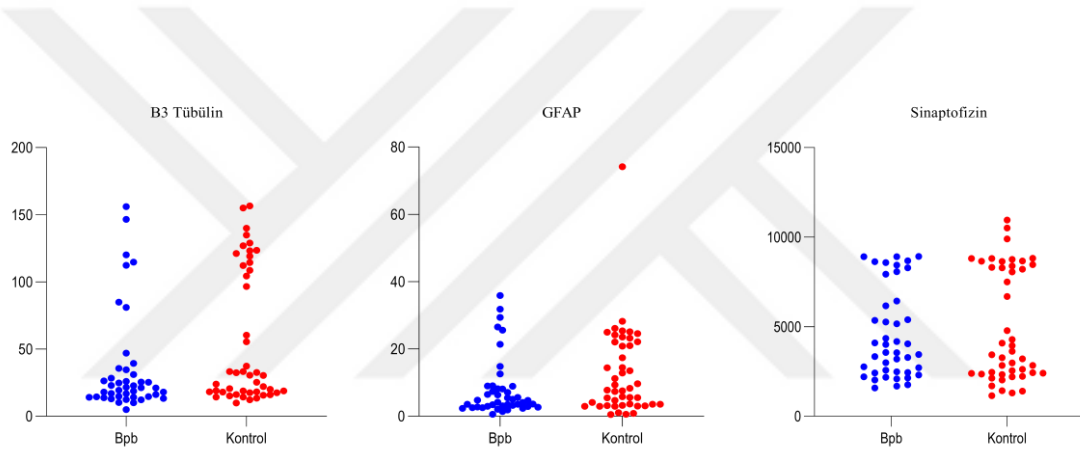
β -III tübülün; BPB grubunda $36,19 \pm 38,28$ (ng/mL), kontrol grubu ise $56,45 \pm 49,63$ (ng/mL) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında β -III tübülün değeri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($U=1240,500$; $p<0,05$).

Katılımcı gruplarına göre GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasındaki fark durumu Tablo 3 ve Şekil 4 'te gösterilmiştir.

Tablo 3.Hasta Grubunda Ve Sağlıklı Kontrollerde Serum GFAP, Sinaptofizin ve β -III Tübülün Değerlerinin Karşılaştırılması

	BPB	Kontrol	U	p
	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS		
GFAP	8,21 $\pm$ 8,89	12,72 $\pm$ 12,85	1224,000	0,054
Sinaptofizin	4570,55 $\pm$ 2500,72	5018,62 $\pm$ 3121,67	1012,000	0,850
β-III tübülün	36,19 $\pm$ 38,28	56,45 $\pm$ 49,63	1240,500*	0,039*

U: Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı. * $p < 0,05$, GFAP: Glial fibriler asidik protein



Şekil 4. β -III Tübülün, GFAP ve Sinaptofizin Grafiği

BPB grubundaki katılımcıların tedavi protokolünde lityum varlığına göre GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Tedavide lityum varlığı/yokluğuna göre GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasındaki fark Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.Tedavide Lityum Varlığına Göre GFAP, Sinaptofizin ve β -III Tübülün Değerlerinin Karşılaştırılması

	Lityum Var (N:21)	Lityum Yok (N:22)	U	p
	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS		
GFAP	8,30 $\pm$ 7,47	8,12 $\pm$ 10,25	175,000	0,257
Sinaptofizin	4422,60 $\pm$ 2635,01	4711,78 $\pm$ 2419,05	253,000	0,406
β-III tübülün	36,35 $\pm$ 42,81	36,03 $\pm$ 34,43	287,000	0,092

U: Mann-Whitney U testi; GFAP: Glial fibriler asidik protein, $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı

BPB grubundaki katılımcıların tedavi protokolünde valproat varlığına göre GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Tedavide valproat varlığı/yokluğuna göre GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasındaki fark Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5.Tedavide Valproat Varlığına Göre GFAP, Sinaptofizin ve β -III Tübülün Değerlerinin Karşılaştırılması

	Valproat Var (N=17)	Valproat Yok (N=26)	U	P
	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS		
GFPA	6.60 $\pm$ 7.97	9,45 $\pm$ 9.38	180.00	0,308
β-III Tübülün	31.75 $\pm$ 31.68	39.08 $\pm$ 42.39	214.00	0,862
Sinaptofizin	4142,01 $\pm$ 2121.90	4850,75 $\pm$ 2723,58	195.00	0,518

U: Mann-Whitney U testi; GFAP: Glial fibriler asidik protein, $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı

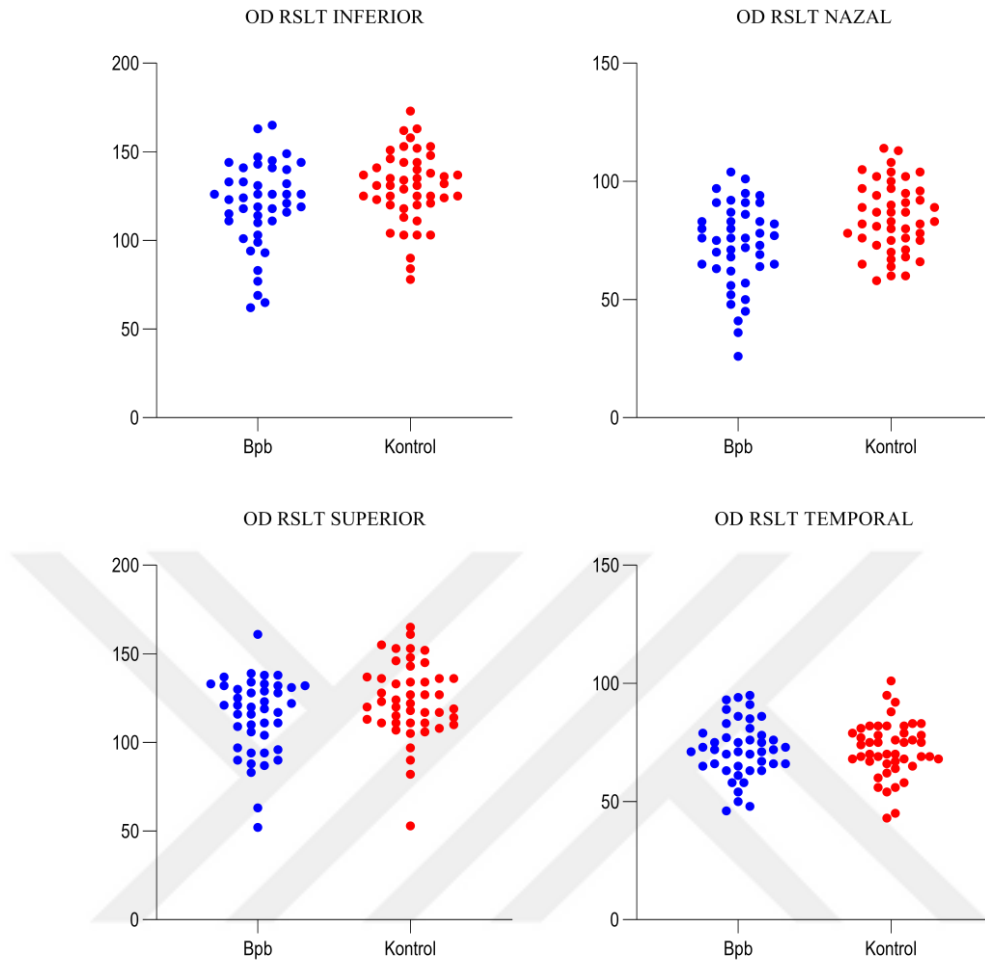
Katılımcı gruplarına göre RSLT ölçümleri karşılaştırılmıştır. BPB grubunda kontrol grubuna kıyasla; sağ gözde inferior ve nazal kadranda, sol gözde superior, inferior ve nazal kadranda RSLT kalınlığında azalma saptanmıştır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($U=1231,000$, $p < 0,05$; $U=1341,500$, $p < 0,05$; $U=1279,500$, $p < 0,05$; $U=1357,500$, $p < 0,05$; $U=1488,500$, $p < 0,05$). Katılımcı gruplarına göre RSLT değerleri

arasındaki fark durumu Tablo 6’te gösterilmiştir. Şekil 5’te sağ göz RSLT ve Şekil 6’da ise sol göz RSLT grafik olarak gösterilmiştir.

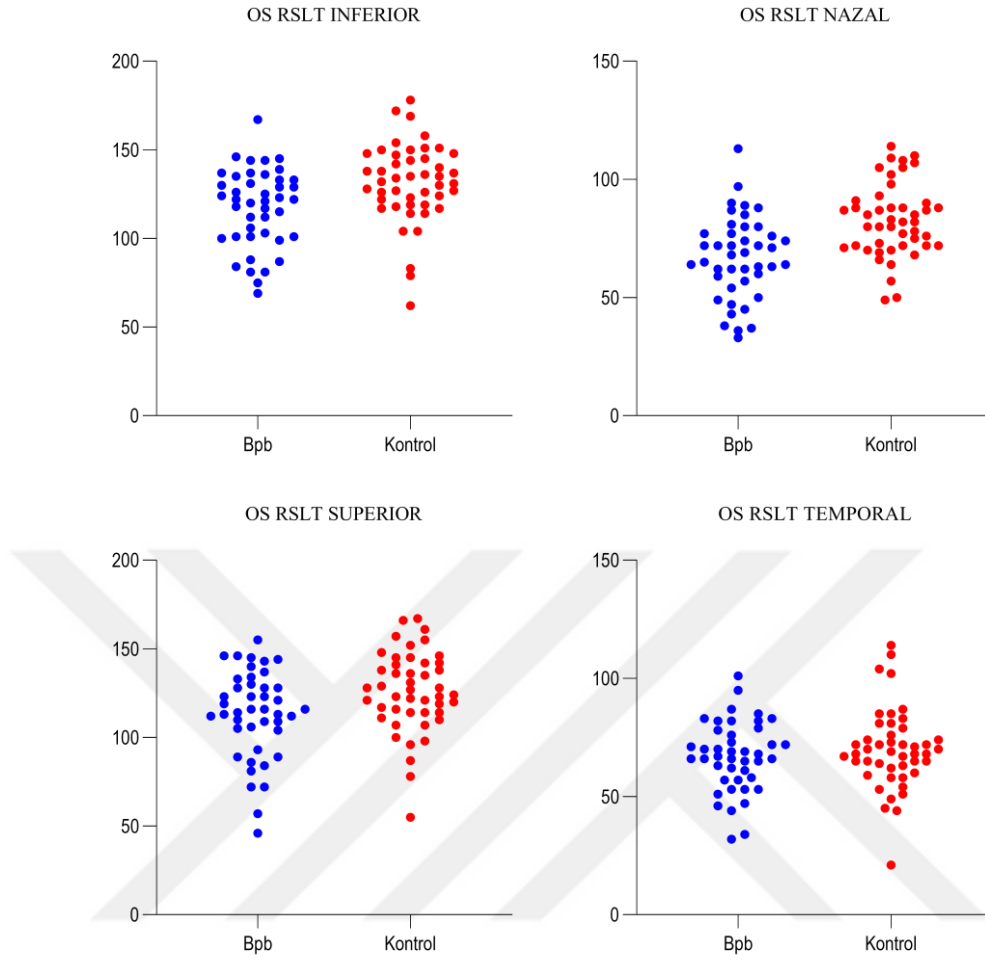
Tablo 6.Hasta Grubunda Ve Sağlıklı Kontrollerde RSLT (μm) Değerlerinin Karşılaştırılması

	BPB Ort. $\pm$ SS	Kontrol Ort. $\pm$ SS	U	p
OD RSLT superior	114,88 $\pm$ 21,70	123,91 $\pm$ 21,37	1192,000	0,095
OD RSLT inferior	119,67 $\pm$ 24,34	129,87 $\pm$ 20,42	1231,000*	0,047*
OD RSLT temporal	72,00 $\pm$ 12,05	72,20 $\pm$ 11,70	1007,500	0,879
OD RSLT nazal	72,81 $\pm$ 17,93	84,65 $\pm$ 14,70	1341,500*	0,004*
OS RSLT superior	113,26 $\pm$ 24,75	125,87 $\pm$ 22,68	1279,500*	0,017*
OS RSLT inferior	117,40 $\pm$ 21,96	131,43 $\pm$ 22,43	1357,500*	0,002*
OS RSLT temporal	66,95 $\pm$ 14,82	69,89 $\pm$ 16,92	1071,500	0,498
OS RSLT nazal	66,91 $\pm$ 17,37	82,67 $\pm$ 15,45	1488,500*	<0,001**

U: Mann-Whitney U testi; OD: Sağ göz, OS: Sol göz, RSLT: Retinal sinir lifi tabakası, $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$



Şekil 5. OD (sağ göz) RSLT Grafiği



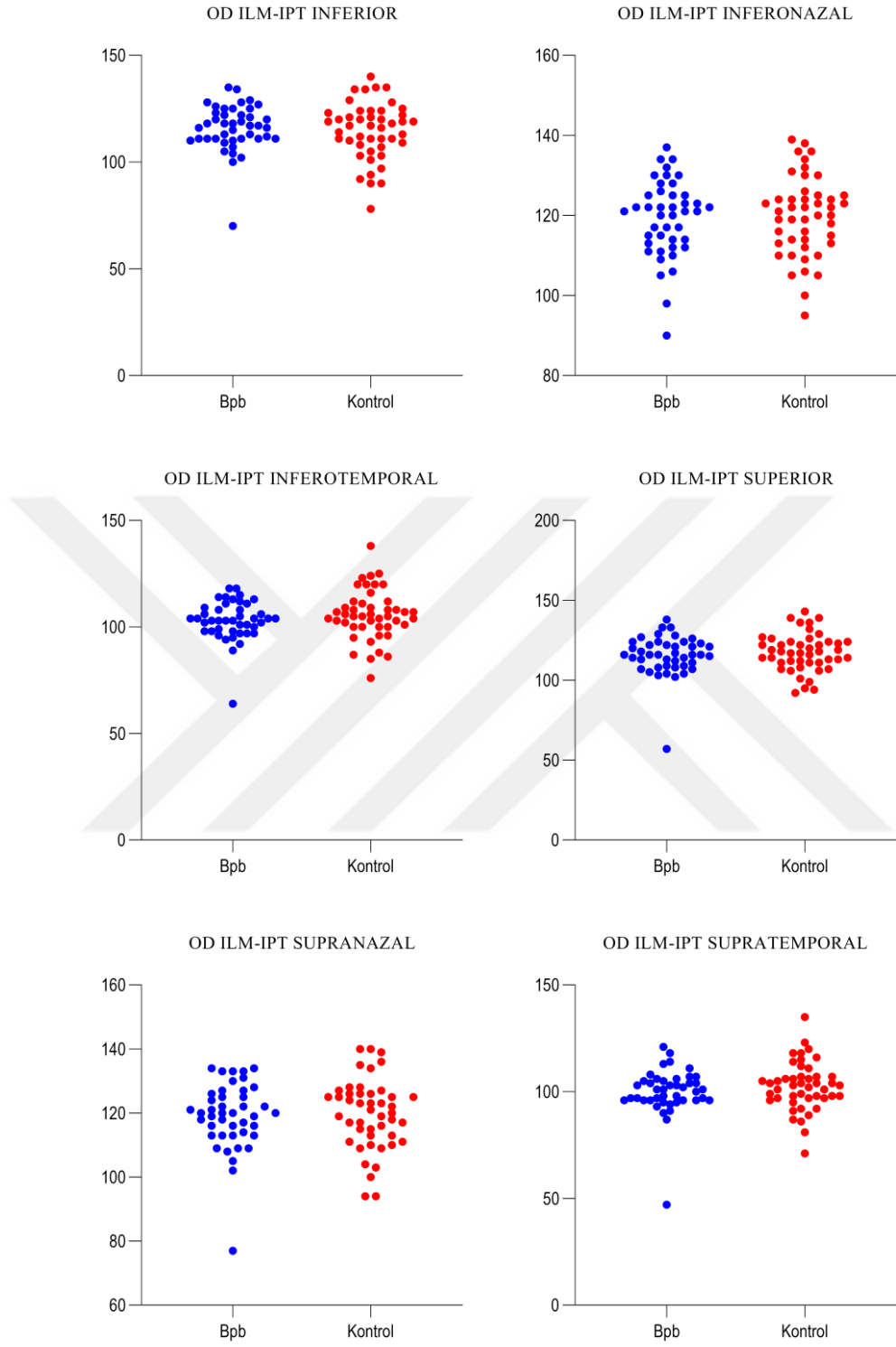
Şekil 6. OS (sol göz) RSLT Grafiği

Katılımcı gruplarına göre ILM-IPT ölçümleri karşılaştırılmıştır. BPB grubunda, kontrol grubuna kıyasla; sol gözde superotemporal ve inferotemporal kadranda ILM-IPT değerinin azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($U=1318,000$, $p<0,05$; $U=1247,000$, $p<0,05$). Katılımcı gruplarına göre ILM-IPT (μm) değerleri arasındaki fark Tablo 7’de gösterilmiştir. Şekil 7’de sağ göz ILM-IPT ve Şekil 8’de sol göz ILM-IPT grafik olarak da gösterilmiştir.

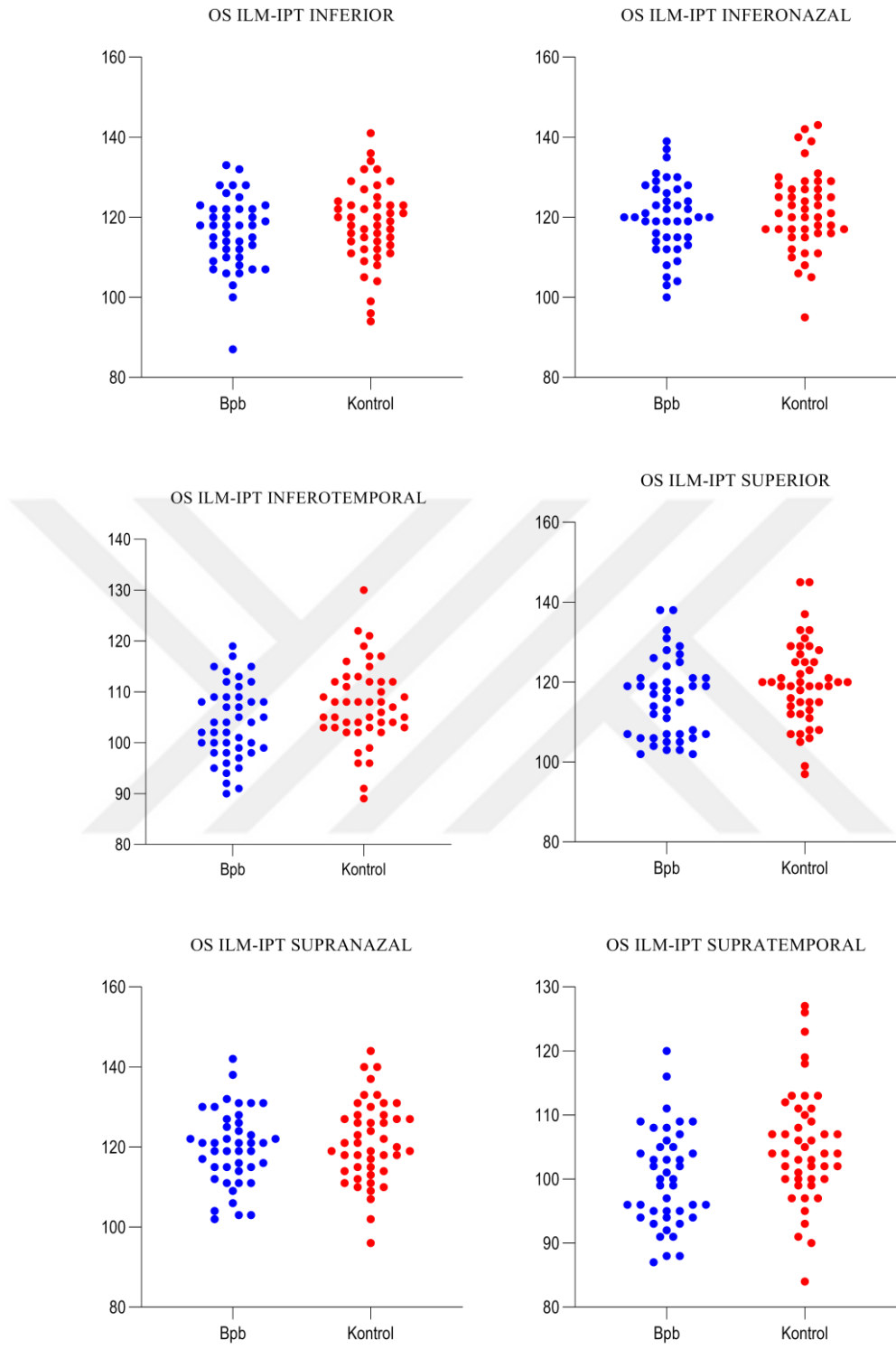
Tablo 7.Hasta Grubunda Ve Sağlıklı Kontrollerde ILM-IPT (μm) Değerlerinin Karşılaştırılması

	BPB Ort.± SS	Kontrol Ort.± SS	U	P
OD ILM-IPT superior	115,49 ± 12,63	117,39 ± 11,79	1048,500	0,625
OD ILM-IPT superotemporal	99,98 ± 10,97	102,57 ± 11,37	1125,500	0,262
OD ILM-IPT superonazal	119,12 ± 10,43	119,61 ± 10,97	1011,500	0,853
OD ILM-IPT inferior	115,93 ± 10,94	114,65 ± 13,27	941,500	0,696
OD ILM-IPT inferotemporal	103,09 ± 9,27	105,59 ± 11,69	1121,500	0,276
OD ILM-IPT inferonazal	119,28 ± 9,63	119,83 ± 9,93	1006,500	0,886
OD ILM-IPT ortalama superior	111,51 ± 10,96	113,39 ± 10,73	1089,500	0,409
OD ILM-IPT ortalama inferior	112,79 ± 9,36	113,09 ± 10,37	1002,500	0,915
OS ILM-IPT superior	116,02 ± 9,96	119,59 ± 10,38	1203,500	0,078
OS ILM-IPT superonazal	119,65 ± 9,34	121,33 ± 10,13	1069,000	0,511
OS ILM-IPT superotemporal	100,09 ± 7,54	105,02 ± 8,86	1318,000*	0,007*
OS ILM-IPT inferior	115,98 ± 9,04	118,22 ± 9,95	1125,000	0,264
OS ILM-IPT inferonazal	119,86 ± 9,00	121,57 ± 9,87	1081,000	0,450
OS ILM-IPT inferotemporal	103,81 ± 7,34	107,52 ± 7,88	1247,000*	0,028*
OS ILM-IPT ortalama superior	111,93 ± 8,58	115,00 ± 9,40	1183,000	0,111
OS ILM-IPT ortalama inferior	113,30 ± 7,82	116,11 ± 8,73	1163,500	0,152

OD: Sağ göz, OS: Sol göz, ILM-IPT: iç limitan membrandan iç pleksiform tabakaya kadarki ölçüm, U: Mann-Whitney U testi, $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı. * $p < 0,05$



Şekil 7. OD (sağ göz) ILM-IPT Grafiği



Şekil 8. OS (sol göz) ILM-IPT Grafiği

BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süreleri ile RSLT değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süreleri ile ILM-IPT değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süresi ile GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasındaki ilişki durumu incelenmiş ve BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süreleri ile GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

BPB grubunun RSLT değerleri ile GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasındaki ilişki durumu incelenmiştir. BPB grubunun RSLT değerleri ile GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). BPB grubunun RSLT değerleri ile GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasındaki ilişki durumu Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8.Hasta Grubunda RSLT (μm) Değerleri ile GFAP, Sinaptofizin, β -III Tübülün Değerleri Arasındaki İlişki Durumu

	BPB		
	GFAP	Sinaptofizin	β -III tübülün
	rho	rho	rho
OD RSLT superior	-0,061	-0,069	,072
OD RSLT inferior	-0,275	-0,063	,093
OD RSLT temporal	0,274	0,114	-,078
OD RSLT nazal	-0,172	-0,104	,088
OS RSLT superior	0,064	0,104	,187
OS RSLT inferior	-0,199	-0,095	,110
OS RSLT temporal	0,175	0,141	-,034
OS RSLT nazal	0,055	-0,073	-,068

GFAP: Glial fibriler asidik protein, OD: Sağ göz; OS: Sol göz; RSLT: Retinal sinir lifi tabakası, rho: Spearman's değeri

BPB grubunun ILM-IPT değerleri ile GFAP, sinaptofizin, β -III tübülün değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. BPB grubunun ILM-IPT değerleri ile GFAP, sinaptofizin, β -III tübülün değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Katılımcıların ILM-IPT değerleri ile GFAP, sinaptofizin, β -III tübülün değerleri arasındaki ilişki durumu Tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9.Hasta Grubunda ILM-IPT (μm) Değerleri İle GFAP, Sinaptofizin, B-III Tübülün Değerleri Arasındaki İlişki Durumu (N=43)

	GFAP	Sinaptofizin	β -III tübülün
	rho	rho	rho
OD ILM-IPT superior	0,121	0,027	0,091
OD ILM-IPT superotemporal	0,082	0,022	0,135
OD ILM-IPT superonazal	0,176	-0,006	0,073
OD ILM-IPT inferior	0,084	0,040	0,150
OD ILM-IPT inferotemporal	-0,002	-0,065	0,123
OD ILM-IPT inferonazal	0,176	0,005	0,122
OD ILM-IPT Ort. superior	0,142	0,011	0,107
OD ILM-IPT Ort. inferior	0,113	0,002	0,134
OS ILM-IPT superior	0,157	-0,027	0,014
OS ILM-IPT superonazal	0,141	-0,100	-0,037
OS ILM-IPT superotemporal	0,089	-0,043	0,009
OS ILM-IPT inferior	0,135	0,063	0,185
OS ILM-IPT inferonazal	0,150	-0,064	0,076
OS ILM-IPT inferotemporal	0,085	0,047	0,099
OS ILM-IPT Ort. superior	0,115	-0,082	0,003
OS ILM-IPT Ort. inferior	0,149	0,019	0,126

OD: Sağ göz; OS: Sol göz; ILM-IPT: İç limitan membrandan iç pleksiform tabakaya kadar olan ölçüm;

Ort: ortalama, rho: Spearman's değeri

BPB grubundaki katılımcıların geçirilmiş epizod sayıları ile GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

BPB grubundaki katılımcıların kullandığı lityum, valpraot, antipsikotikler ile GFAP, sinaptofizin ve β -III tübülün değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

4.2 Tartışma

4.2.1 Sosyodemografik verilerin tartışılması

Çalışmaya 43 BPB I tanılı hasta ve 46 sağlıklı kontrol katılmıştır. Çalışmaya katılan BPB grubundaki bireylerin ortalama yaşı $37,67 \pm 8,34$ 'tür. Çalışmaya katılan kontrol grubunun ise ortalama yaşı $35,17 \pm 7,63$ 'tür. Her iki grup arasında yaş parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Yaş parametresinin nörodejeneratif hastalıklar için başlıca risk faktörü olması (Hou ve arkadaşları, 2019), yaşlanmanın hem oksidatif stres ürünlerinin miktarını hem de serbest oksijen radikallerine olan duyarlılığı artırması ve nörodejeneratif hastalıkların ilerleyişini hızlandırması (Radak, Zhao, Goto ve Koltai, 2011) nedeniyle çalışmaya alınan katılımcıların yaşları benzer tutulmuştur.

Çalışmaya katılan BPB tanılı hastaların %69,77'si kadınlardan, kontrol grubunun %54,35'i erkeklerden oluşmaktadır. Her iki grup arasında cinsiyet parametresinde istatistiksel açıdan anlamlılık mevcuttur. Nörodejeneratif hastalıklarda hastalığın patofizyolojisini, klinik seyrini ve gidişini etkileyen faktörlerden birisinin de cinsiyet olduğu ifade edilmiştir (Bianco, Antonacci ve Liguori, 2023). Östrojenin nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir rol oynadığı, kadınların hayatlarının önemli bir kısmını menopoza sonrasında geçirmeleri nedeni ile nörodejeneratif hastalıklara daha yatkın oldukları ifade edilmektedir (Sohrabji, 2002). BPB I'in kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görüldüğü bilinmesine rağmen (Vega ve arkadaşları, 2011), çalışmaya katılan BPB tanılı hastalarda kadın cinsiyet oranının baskın olması; kadınların tedavi uyumunun daha iyi olması, poliklinik takiplerine daha düzenli gelmeleri ile açıklanabilir. Bipolar bozukluk hastalarının tedavi uyumunda cinsiyet farklılıklarını gösteren spesifik bir çalışma olmasa da; kadınların erkeklere kıyasla tedavi uyumunun daha iyi olduğu düşünülmektedir (Vega ve arkadaşları, 2011). Mevcut çalışmada BPB grubundaki katılımcıların kadın ağırlıklı olması, serum biyobelirteçler açısından biasa neden olmuş olabilir.

Çalışmanın BPB grubunda evli birey oranı %46,51 iken, kontrol grubunda bu oran %63,04 olarak bulunmuştur. BPB grubundaki hastaların %9'unun boşandığı, kontrol grubunda ise boşanan katılımcı olmadığı görülmüştür. Bipolar bozukluğu olan hastalarda evli kişi oranının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olması ve BPB grubunda yüksek boşanma oranının bulunması; eşlerden birinin BPB olduğu çiftlerin evlilik uyumunun, sağlıklı çiftlere kıyasla daha düşük olması ile ilişkilendirilebilir (Grover, Nehra ve Thakur, 2017).

Çalışmaya katılan BPB grubunun %60,47'si, kontrol grubunun %95,65'i çalışabilir durumda olanlardan oluşmaktadır. Çalışmadan elde edilen bu veri, literatür araştırmasında belirtilen BPB hastalarının çalışma hayatlarında işlevselliğin bozulmuş/azalmış olduğu bilgisi ile uyumludur (Gilbert ve Marwaha, 2013).

Çalışmada BPB grubundaki kişilerde sigara kullanım oranı %48,84 iken, kontrol grubunda bu oran %50 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında sigara kullanımında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Sigaranın demans için majör risk faktörü oluşu, nörodejenerasyonla ilişkili kortekste beyaz madde azalması ve nörodejenerasyonu artırması (Cho ve arkadaşları, 2016) gibi etkileri nedeniyle çalışmaya alınan katılımcıların sigara kullanımının benzer tutulması dikkate alınmıştır.

BPB grubunun %67,44'ünün ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü varken, birinci derece yakınında psikotik bozukluk öyküsü olmaması işleme kriteri ile alınan kontrol grubundaki katılımcıların ailesinde bu oran %13,04 idi. Çalışmada elde edilen bu veri, bipolar bozuklukta genetik geçişin yüksek olduğu ve BPB bireylerinin ailelerinde duygudurum ve/veya psikotik bozukluk sıklığının daha fazla olduğu literatür bilgisi ile uyumludur (Craddock ve Sklar, 2013).

Katılımcıların eşlik eden medikal komorbid hastalık durumları incelendiğinde BPB grubunun %65,12'sinde, kontrol grubunun ise %17,39'sinde medikal komorbid hastalığın eşlik ettiği bulundu. BPB grubunda eşlik eden medikal komorbid tanılarının %42,86'sını hipotiroidi oluştururken, kontrol grubundaki eşlik eden medikal komorbid tanılarının %37,5'ini hipertansiyon oluşturmaktadır. BPB grubunda en sık eşlik eden medikal komorbid hastalığın hipotiroidi olması, literatür araştırmasında saptanan bilgilerle uyumludur. Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde ve klinik seyrinde tiroid

fonksiyonlarının etkili olduğuna dair kanıtlar bulunmakta olup özellikle tedaviye dirençli veya hızlı döngülü BPB olan kişilerin tedavisinde tiroid hormon takviyesi önerilebileceği ifade edilmektedir. Öte yandan, lityumun tiroid fonksiyonlarını bozan bir antitiroid etkisinin olduğu bilinmektedir. Lityum tedavisinin, bu hasta grubunda hipotiroidinin görülme sıklığını arttırdığı düşünülmese de görüşler arasındadır (Chakrabarti, 2011). Ayrıca tiroid hormonunun nöroenezis ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu düşünülmekte olup hipotiroidizm ile Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (Salazar, Cisternas, Martinez ve Inestrosa, 2019).

Çalışmaya katılan BPB grubunun %23,26'sı özkıym girişiminde bulunmuştur. Çalışmada saptadığımız bu bulgu literatürle uyumlu olup literatüre göre BPB hastalarının yaşam boyu özkıym girişiminde bulunma yaygınlığı %30'un üzerinde olduğu ifade edilmiş ve bipolar bozukluk hastalarının yaklaşık %20'sinin özkıym nedeniyle öldüğü belirtilmiştir (Bauer ve Pfennig, 2005).

Çalışmada BPB grubunun %27.9'unda psikiyatrik ek tanı saptanmış olup en sık eşlik eden psikiyatrik hastalık ise anksiyete bozukluğudur. Literatüre bakıldığında, bipolar bozukluğa en sık eşlik eden psikiyatrik hastalığın alkol/madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozukluğu olduğu görülmüştür. Alkol ve madde kullanımının nörodejeneratif süreçlere etkisi nedeniyle mevcut çalışmada alkol/madde kullanım bozukluğu olan kişiler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışmada en sık eşlik eden psikiyatrik hastalığın anksiyete bozukluğu olması literatür ile uyumlu olmasına rağmen, literatürde psikiyatrik ek hastalığı olan BPB hastalarının oranların daha yüksek olduğu görülmüştür (Krishnan, 2005).

Çalışmaya katılan BPB grubundaki katılımcıların ortalama beden kitle indeksi (BKİ) $28,74 \pm 5,63$ iken, kontrol grubundaki katılımcıların $25,07 \pm 3,12$ saptanmıştır. Her iki grup arasında BKİ açısından istatistiksel anlamlılık mevcuttur. Bipolar bozukluk hastalarında hem hastalığın kendisinin hem de kullanılan ilaçların metabolik bozulmalara neden olduğu bilinmektedir. Beden kitle indeksinin yüksek olmasının metabolik sendromla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Takahashi ve arkadaşları, 2009). Batı

ülkelerinde yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastaların %30 ile 50'sinin metabolik sendromunun olduğu saptanmış olup etnik köken ve yaşam tarzının da bu duruma katkı sağladığı belirtilmektedir (Chang ve arkadaşları, 2009). Mevcut çalışmadaki bulgu literatür ile uyumludur. Beden kitle indeksinin yüksekliği, kardiyovasküler hastalık riskini arttırarak inme ve demansa yatkınlığa neden olmakta ve oksidatif stres ürünlerinin artışı ile nörodejeneratif süreçleri hızlandırmaktadır (Popa-Wagner ve arkadaşları, 2020). Mevcut çalışmadaki nörodejeneratif belirteçlerin, beden kitle indeksinden etkilenebileceği düşünülmektedir.

4.2.2 GFAP belirtecinin tartışılması

Mevcut çalışmada, BPB grubunda serum GFAP ortalama $8,21 \pm 8,89$ ng/ml saptanırken, kontrol grubunda $12,72 \pm 12,85$ ng/ml saptandı. BPB grubunda GFAP seviyesi kontrol grubuna kıyasla daha düşük miktarda saptanmış olmasına karşın, bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Çalışmada, lityum kullanımının GFAP seviyesi üzerine etkisi olup olmadığı da incelendi. Lityum kullanıp kullanılmamasına göre serum GFAP seviyesinde istatistiksel bir fark olmadığı saptandı.

GFAP seviyesi yaş, nikotin ve antipsikotik kullanımından etkilenmektedir. Yaş arttıkça GFAP seviyesinin arttığı bilinmektedir (Ranganathan ve arkadaşları, 2022). Bu nedenle mevcut çalışmada yaş ve nikotin kullanımı arasında iki grup arasında fark olmaması veriyi daha doğru yorumlamamızı sağlamıştır.

Şizofreni hastalarında GFAP'in de dâhil olduğu çeşitli belirteçlerin plazmadan bakıldığı bir çalışma, Rodrigues-Amorim ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yürütülmüştür. Bu çalışmada, şizofreni tanılı hastalar ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olarak ikiye ayrılmış ve kronik şizofreni hastaları da aldıkları tedaviye göre risperidon, olanzapin, aripiprazol ve klopazin olmak üzere dört ayrı alt gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada, şizofreni hastalarının plazma GFAP seviyesi, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmış bulunmuştur. Özellikle klopazin tedavisi alan kronik şizofreni alt grubunda, plazma GFAP seviyesinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum, klopazin tedavisi alan hastaların en az iki antipsikotik tedavisine rağmen yeterli yanıt alınamayan hasta grubu olması nedeniyle; nörodejenerasyonun daha fazla olabileceği ve bu nedenle de GFAP düzeyinin oldukça artmış olabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmada saptanan sonuçların aksine, literatürdeki

başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarının plazma GFAP seviyesi sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı bir azalma olduğu ifade edilmiştir (Xiong ve arkadaşları, 2014). Şizofreni hastalarında yapılan ölüm ardı çalışmalarda da benzer şekilde sonuçlar çelişkilidir ve bu durum hastalığın heterojenitesi ile ilişkilendirilebilir (Ranganathan ve arkadaşları, 2022). Catts ve arkadaşları tarafından, şizofreni hastalarının sadece bir alt grubunda artmış GFAP ekspresyonu ve astrogliosis olduğu ifade edilmiş ve bu durum nöroinflamasyonla ilişkilendirilmiştir (Catts, Wong, Fillman, Fung ve Shannon Weickert, 2014). Şizofrenide olduğu gibi bipolar bozuklukta da GFAP'ın incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan ölüm ardı çalışmalarda prefrontal kortekste GFAP miktarının değişmediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (Webster ve arkadaşları, 2005), dorsolateral prefrontal kortekste GFAP seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ferstén, Barakauskas, Ypsilanti, Barr ve Beasley, 2013). Bipolar bozukluk hastalarının korteksinde GFAP ekspresyonunun arttığı saptanan bir çalışmada, bu sonuç eksitotoksisite ve nöroinflamasyonda artış ile ilişkilendirilmiştir (Rao, Harry, Rapoport ve Kim, 2010). Giridharan ve arkadaşları tarafından yapılan BPB hastalarındaki ölüm ardı çalışmalarının derlemesinde, tutarsız sonuçların çalışmaların heterojenitesi ile ilişkili olduğu ifade edilmiş (Giridharan ve arkadaşları, 2020). Çalışmaya alınan BPB katılımcılarının heterojenitesi, sağlıklı kontrole kıyasla GFAP seviyesinde anlamlı fark bulmamamız ile ilişkili olabilir.

GFAP'ın kırklı yaşlarda sağlıklı kişilerde oldukça düşük olduğu belirtilmektedir. Antipsikotik kullanımının da GFAP'ın üzerine etkisinin karmaşık olduğu ve antipsikotik maruziyetinin düşük GFAP seviyesi ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (Ranganathan ve arkadaşları, 2022). Mevcut çalışmada BPB grubundaki katılımcıların %72,09'unun çeşitli antipsikotikler kullandığı bilinmektedir. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla BPB grubunda daha düşük GFAP düzeyinin saptanması, BPB grubundaki katılımcıların aldıkları antipsikotik tedavi ile ilişkili olabilir.

Literatürde nörogelişimsel bir bozukluk olan otizmlı çocuklarda yapılan bir çalışmada azalmış plazma GFAP seviyesi saptanmış. Otizmlı çocukların beyinde gliosis olmasına rağmen serum GFAP seviyesinin azalmış olması, mikrogial ve astrosit aktivasyonunun GFAP'ın intrasellüler birikimine neden olabileceği ile açıklanmıştır (Cetin ve arkadaşları, 2016). Mevcut çalışmada da etiyolojisinde nörogelişimsel bozukluk olan bipolar

bozukluğun astrosit aktivasyonuna ve hücre içi GFAP birikimine yol açmış olabileceği ve serum GFAP'in sağlıklı kontrole kıyasla azalmış olabileceğini öne sürmekteyiz.

Steinacker ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada; major depresif bozukluk, bipolar bozukluk, şizofreni tanılı hastalarla sağlıklı kontrolün serum GFAP seviyesi karşılaştırılmıştır. Serum GFAP seviyesinin major depresyon hastalarında, atak dönemindeki bipolar bozukluk hastaları, şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrole kıyasla daha yüksek olduğu saptanmış. Bipolar bozukluk hastalarında ise serum GFAP seviyesi sağlıklı kontrole kıyasla daha düşük olsa da istatistiksel anlamlılık saptanmamış. Mevcut çalışmadan farklı olarak, bahsedilen bu çalışmada bipolar bozukluk hastaları atak döneminde iken çalışmaya alınmıştır. Geçirilmekte olan duygudurum epizodunun serum GFAP seviyesinde nasıl bir farklılık olacağını bilinmemektedir. Ancak Dai ve arkadaşları tarafından bipolar bozuklukta astrosit disfonksiyonu ile ilişkili GFAP'in de dâhil olduğu periferik belirteçlerin bakıldığı çalışmalara bakıldığında astrosit fonksiyonunun duygudurum epizodları ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Dai, Jones ve Husain, 2022). Mevcut çalışmada anlamlı olmasa da azalma saptanmış olmamız hastalığın etiyolojisinde astrosit disfonksiyonunun etkin olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, GFAP'in duygudurum epizodu sırasında bakılması önemlidir.

Literatürde bipolar bozuklukta serum/plazma GFAP'nin ölçüldüğü çalışmaların kısıtlı olduğu görülmektedir. BPB hasta grubunda, periferik kan örneğinde GFAP mRNA seviyesinin bakıldığı bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaya ötimik dönemdeki 30 BPB tanılı hasta katılmış ve bu hastalar lityum kullanan ve kullanmayan olmak üzere 15'er kişilik iki alt gruba bölünmüştür. İki alt grup ile sağlıklı kontrollerin periferik kanında GFAP mRNA seviyesinin incelendiği bu çalışmada; lityum kullanmayan BPB tanılı kişilerin, lityum kullanan BPB alt grubuna göre GFAP mRNA seviyesi yüksek çıkmıştır. Lityum kullanan BPB grubu ile sağlıklı kontrolün GFAP mRNA seviyesinin benzer olduğu ifade edilmiştir. Bipolar bozukluğun ötimik döneminde artmış GFAP mRNA seviyesinin, hala devam etmekte olan santral sinir sistemi inflamasyonu ile ilişkili olabileceği ifade edilmiş ve lityum kullanımının santral sinir sisteminde inflamasyonu azaltan bir etki gösterdiği belirtilmiştir (Ferensztajn-Rochowiak ve arkadaşları, 2016). Mevcut çalışmada lityum kullanımının GFAP seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir

farklılığa neden olmadığı saptansa da BPB grubundaki katılımcıların lityum kullanması serum GFAP seviyesindeki düşüklüğü açıklayabilir.

4.2.3 Sinaptofizin belirtecinin tartışılması

Mevcut çalışmada BPB grubunda serum sinaptofizin seviyesi ortalama $4570,55 \pm 2500,72$ ng/L; kontrol grubunda ise $5018,62 \pm 3121,67$ ng/L saptanmıştır. Her iki grup arasında serum sinaptofizin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmada lityum kullanımının serum sinaptofizin seviyesine etkisi olup olmadığı araştırılmış ve lityum kullanımının serum sinaptofizin üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Literatürde sinaptofizinin araştırıldığı pek çok ölüm ardı çalışma bulunmaktadır. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan ölüm ardı incelemede dorsolateral prefrontal kortekste sinaptofizinin arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (Scarr, Gray, Keriakous, Robinson ve Dean, 2006), prefrontal korteks 9. Brodman alanında azalmış sinaptofizin seviyesi saptayan çalışmalar da (Kim, Rapoport ve Rao, 2010) bulunmaktadır. 2001 yılında yayınlanan bir derlemede, bipolar bozuklukta ön singulat kortekste anlamlı derecede sinaptofizin kaybı olduğu gösterilmiş ve bu bulgu bipolar bozuklukta ön singulat nöronal devrelerde bozulma olduğunu ve muhtemelen sinapsların genel yoğunluğunda azalma olması ile ilişkilendirilmiştir (S. L. Eastwood ve Harrison, 2001). Literatürdeki çelişkili sonuçlar nedeniyle, 2021 yılında Leung ve arkadaşları tarafından bir meta analiz yürütülmüştür. Duygudurum bozukluğu olan kişilerde ölüm ardı sinaptik proteinlerin araştırıldığı çalışmaların dâhil edildiği bu meta analize göre; sinaptofizin hem bipolar bozukluk hem de majör depresyon hastalarında sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Leung ve arkadaşları, 2022). Mevcut çalışmada periferik sinaptofizin seviyesi ölçülmüş olsa da sonuçlar bahsedilen meta analiz ile uyumludur.

Literatür araştırmasında duygudurum düzenleyici ve antipsikotik tedavisinin ardından kortekste sinaptik proteinlerdeki değişimin araştırıldığı bir hayvan çalışması olduğu görülmüştür. Bu hayvan çalışmasında, tek başına lityum tedavisi verilen hayvanlarda korteks sinaptofizin seviyesinin değişmediği ancak lityuma ek olarak uygulanan haloperidol veya olanzapin tedavisinin sinaptofizin seviyesini oldukça yükselttiği saptanmıştır (Scarr ve Dean, 2012). Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise

trifluoperazin, haloperidol ve klorpromazinin hipokampal yollardaki sinaptik proteinler üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada trifluoperazinin hipokampal yolaktaki sinaptik proteini azalttığı, haloperidol ve klorpromazinin ise arttırdığı ifade edilmiştir. Mevcut çalışmada, BPB grubundaki katılımcıların %72,09'unun çeşitli antipsikotikler ve %48,84'ünün lityum kullandığı görülmektedir. Çoklu ilaç kullanımı, mevcut çalışmadaki sinaptofizin seviyesini yorumlamamızı zorlaştırmaktadır. BPB grubu ile kontrol grubu arasında sinaptofizin seviyesinde anlamlı bir fark saptanmamış olması, BPB grubundaki katılımcıların çoklu ilaç tedavisi alması ile ilişkili olabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, hastaların kullandıkları duygudurum düzenleyici ve antipsikotik ilaçlara göre gruplandırılarak sinaptofizin seviyesinin değerlendirilmesi hastalığın etiyolojisini ve tedavinin işlevini anlamamıza yardımcı olacaktır.

Periferal örneklerde sinaptofizin seviyesi ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır. Literatürde sıklıkla nöroendokrin tümörde veya demans hastalarında periferik sinaptofizin çalışıldığı görülmektedir. Demans hastalarında azalmış sinaptofizin seviyesi, sinaptik yoğunluğun kaybı ve sinaptik dejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir (Santos ve arkadaşları, 2022) ve Alzheimer hastalığında sinaps kaybı demans şiddeti ile korele bulunmuştur (Clare ve arkadaşları, 2010). Mevcut çalışmada BPB grubunda serum sinaptofizin seviyesinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar ile mevcut çalışma birlikte ele alındığında; bipolar bozuklukta sinaps yoğunluğunda bir değişim olduğu ve kayıp gerçekleştiği düşünülebilir. Kaybın şiddetinin de sinaptofizin ile korele olabileceği düşünülmektedir. Ancak BPB grubundaki katılımcıların ötimik dönemde çalışmaya alınmış olması, tedaviye uyumlu olmaları ve tedavi ile tam iyilik halinde olmaları, mevcut çalışmada periferik sinaptofizin seviyesinde anlamlı fark saptanmamış olmamıza neden olmuş olabilir. Gelecekteki çalışmaların bipolar bozukluk tanılı tedavi almayan hastalarda, hastaların duygudurum epizodlarının sırasında ve daha geniş örneklem grubu ile yapılması önemli olacaktır.

4.2.4 β -III Tübülün belirtecinin tartışılması

Mevcut çalışmada, katılımcıların serum β -III tübülün seviyesi ölçülmüş ve BPB grubunda $36,19 \pm 38,28$ ng/mL, kontrol grubunda ise $56,45 \pm 49,63$ ng/mL olarak saptanmıştır. Her

iki grup arasında β -III tübülün değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. BPB grubundaki katılımcıların tedavi protokolünde lityum varlığına göre β -III tübülün değerleri arasında fark olup olmadığı araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Litertürde bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının olfaktör nöron hücrelerinde her iki hasta grubunda da mikrotübüler organizasyonun değiştiğinin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır (Solis-Chagoyan ve arkadaşları, 2013). Şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda ölüm ardı yapılan bir çalışmada prefrontal kortekste β tübülün izotip ekspresyonunda azalma olduğu saptanmıştır (Prabakaran ve arkadaşları, 2004), (English ve arkadaşları, 2009). Değişen mikrotübüler dinamiklerin, sinaptik bağlantıların bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir (Mortal, 2021). Mevcut çalışmada periferik β -III tübülün seviyesi araştırılmış olsa da BPB grubunda serum β -III tübülün seviyesinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olmasının bahsedilen ölüm ardı çalışmalar ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Mevcut çalışmada saptanan serum β -III tübülün düşüklüğü, bipolar bozuklukta mikrotübüler homeostazın bozulduğunu gösterilebilir. Literatürde gösterildiği gibi değişen mikrotübüler dinamiklerin sinaptik bağlantıları bozduğu bilgisine dayanarak bipolar bozuklukta sinaptik yollaklarda bozukluk olduğunu öne sürebiliriz. Mevcut çalışmada serum sinaptofizin seviyesinin değişmemiş olması bir çelişki yaratabilir. Sinaptofizinin presinaptik bölgede bulunduğunu ve sinaptik veziküllerde görev aldığını göz önüne alırsak, bipolar bozuklukta öncelikle bozulan yapının mikrotübüller olduğu öne sürülebilir. β -III tübülünün oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir (Guo ve arkadaşları, 2010). Mevcut çalışmada β -III tübülün seviyesinin azalmış saptanması oksidatif stresi arttırmış olabilir. Oksidatif stres belirteçlerini değerlendirmemiş olmamız yorum yapmamızı zorlaştırıyor olsa da bipolar bozukluk etiyolojisinde β -III tübülün üzerinden dolaylı olarak BPB'deki oksidatif stres maruziyetini açıklayabiliriz.

Literatür araştırmasında, periferik dokularda β -III tübülün seviyesinin araştırıldığı çalışmaların oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir. Araştırmada, şizofreni tanılı hastalarda plazma β -III tübülünün de dâhil olduğu bazı belirteçlerin incelendiği bir çalışma olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, şizofrenisi olan hastalar ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olarak iki alt gruba ayrılmış, kronik şizofreni olan hastalar ise aldıkları tedaviye göre dört

alt gruba bölünmüş (risperidon, aripiprazol, olanzapin, klozapin) ve sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Plazma β -III tübülün seviyesi, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Hastalardan oluşan beş alt grubun plazma β -III tübülün seviyesi sağlıklı kontrol ile kıyaslanmış, istatistiksel açıdan anlamlılık sadece klozapin ile tedavi alan alt grupta saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada özellikle klozapin tedavisi alan alt grupta artan β -III tübülün seviyesi nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni tanılı hastalarda yapılan bu çalışmanın sonucu mevcut çalışma ile çelişmektedir. Şizofreninin bipolar bozukluğa kıyasla daha şiddetli bilişsel yıkıma neden olduğu (Vöhringer ve arkadaşları, 2013) ve klozapin tedavisi alan hastaların iki çeşit antipsikotik tedaviye rağmen yeterli yanıt alamayan hastalar olduğu düşünüldüğünde, bu hasta grubunda daha ağır bir nörodejenerasyon olabileceği ve bu durumun plazma β -III tübülün seviyesini arttırmış olabileceği öne sürülmüştür. Mevcut çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun duygudurum dengeleyici dışında antipsikotik tedavi de alıyor olması β -III tübülün seviyesini etkilemiş olabilir. Gelecekteki çalışmalarda antipsikotik kullanım durumuna göre belirtecin çalışılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Literatürde lityumun β tübülün ekspresyonu üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (Beasley ve arkadaşları, 2006). GSK-3'ün lityum tarafından inhibisyonu, tau ve mikrotübül ilişkili protein 1B'nin (MAP1B) fosforilasyonunu azaltarak mikrotübülün yeniden şekillenmesine yol açar (Marchisella ve arkadaşları, 2016). Tübülün izoformlarının fosforilasyon durumu, duygudurum düzenleyici olan lityum ile valproata maruz kalındığında değişir ve bu değişikliğin hastalıkla ilgili olabileceğini gösterir (Corena-McLeod ve arkadaşları, 2013). Bu nedenle mevcut çalışmada plazma β -III tübülün seviyesi ile lityum kullanımının ilişkisi olup olmadığı da araştırılmış ancak lityum kullanımının plazma β -III tübülün üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Bu durum örneklem grubumuzun küçüklüğü ile ilişkili olabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda hastaların lityum ve valproat kullanma durumuna göre değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Literatür ve mevcut çalışma birlikte ele alındığında, bipolar bozukluk hastalarında mikrotübüller homeostazda bozulma olduğu ve bu durumun nörodejeneratif ve nörogelişimsel süreçlere etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Mevcut çalışmada

saptanan bu sonucun genellenebilmesi için daha geniş bir örneklem grubu ile çalışmanın yapılması gerekmektedir.

4.2.5 Optik koherens ölçümlerinin tartışılması

Mevcut çalışmada tüm katılımcılara optik koherens ölçümü yapılmıştır. BPB grubunda kontrol grubuna kıyasla; sağ gözde inferior ve nazal kadranda, sol gözde superior, inferior ve nazal kadranda RSLT kalınlığında azalma saptanmıştır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süreleri ile RSLT kalınlığı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Literatür araştırmasında, bipolar bozuklukta OKT ile yapılan birçok araştırma olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların bazıları hastaların duygudurumuna bakılmaksızın, herhangi bir dönemde (manik, depresif epizod geçirmekte iken ya da ötimik) yapılmışken, bazıları ise hastalar ötimik dönemde iken yapılmıştır. Mehraban ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, duygudurumuna bakılmaksızın, herhangi bir dönemdeki (manik, depresif epizod geçirmekte iken ya da ötimik) bipolar bozukluk hastaları çalışmaya alınmış ve OKT ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmada BPB grubunda sağlıklı kontrole kıyasla superior, inferior ve nazal kadrarlarda RSLT kalınlığının azaldığı gösterilmiştir (Mehraban ve arkadaşları, 2016). Gökçınar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da hastaların duygudurumlarına bakılmaksızın (manik, depresif epizodda veya ötimik iken) OKT ölçümleri yapılmış ve BPB grubunda superior ve inferior kadrarlarda RSLT kalınlığında azalma olduğu gösterilmiştir (Gokcinar ve arkadaşları, 2020). Bahsedilen her iki çalışmada da RSLT kalınlığındaki azalma nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalardaki katılımcıların duygudurumlarına göre gruplandırarak farklılığa bakılmamış olması hatta psikotik dönemde olan hastaların da toplam hasta grubuna dâhil edilmesi sonucu yorumlamakta zorluk yaratmaktadır. Literatüre bakıldığında şizofrenide RSLT kalınlığında azalma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş ve meta analizler ile desteklenmiş olup (Prasannakumar ve arkadaşları, 2023), psikozun tek başına RSLT kalınlığı üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (Mehraban ve arkadaşları, 2016). Literatür araştırmamızda manik-depresif epizod ve ötimik dönemdeki hasta grupları arasında OKT ölçümlerini kıyaslayan kısıtlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Dr. Yusuf Çokünlü'nün 2019 yılındaki tezinde manik, depresif ve ötimik

dönemdeki bipolar bozukluk hastalarının OKT ölçümleri birbirleriyle kıyaslanmış ve farklı epizodlardaki bipolar bozukluk hastalarının OKT ölçümleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Cokünlü, 2019). Bipolar bozuklukta geçirilmekte olan duygudurum epizodlarının nöroinflamasyonu arttırdığını daha önce bildirilmiştir (Kok Kendirlioglu ve arkadaşları, 2020). Bu nedenle mevcut çalışmanın duygudurum ve psikotik belirtilerin olmadığı ötimik dönemdeki hastalarda yapılmasının, bipolar bozukluğun progresif nörodejenerasyona neden olduğunu göstermesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Mevcut çalışmaya benzer şekilde, Kalenderoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bipolar bozukluk tanılı ötimik dönemdeki hastaların OKT ile RSLT ve GHK ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmada bipolar bozukluk hastalarında RSLT kalınlığının 4 kadranda da azalmış olduğu ve global RSLT (ortalama RSLT) azalmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. GHK kalınlığındaki azalmanın daha ön planda olduğu ifade edilmiştir. Ötimik dönemdeki hastalarda da RSLT kalınlığının azalmış saptanması, bipolar bozuklukta progresif inflamasyon ve nörodejenerasyon olması ile ilişkilendirilmiştir (Kalenderoğlu, Sevgi-Karadag, ve arkadaşları, 2016). Mevcut çalışmada da ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarında saptanan RSLT kalınlığındaki azalmanın, progresif nörodejenerasyon ile ilişkili olabileceğini öne sürüyoruz. Gelecekteki çalışmalarda nörodejenerasyon parametrelerinin yanında nöroinflamasyonun da değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut çalışmada sağ gözde inferior ve nazal kadranda, sol gözde superior, inferior ve nazal kadranda RSLT kalınlığında azalma saptanmıştır. Bahsedildiği gibi, çalışmalarda hangi kadrarlarda azalma olduğuna dair sonuçlar tutarsızdır. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle bipolar bozukluk, şizofreni ve majör depresyon hastalarındaki OKT ölçümlerini inceleyen bir meta analiz yürütülmüştür. Bu meta analize göre bipolar bozukluk tanılı hastalarda RSLT kalınlığının superior, inferior ve nazal kadrarlarda azalmış olduğu ifade edilmiştir (Prasannakumar ve arkadaşları, 2023). Mevcut çalışmanın bulguları, bahsedilen meta analiz ile uyumludur. Farklı nörodejeneratif hastalıkların farklı aksonal dejenerasyon paterni gösterdiği bilinmekte olup bipolar bozuklukta superior, inferior ve nazal kadrarlarda görülen RSLT kalınlığındaki azalmanın bipolar bozukluğun aksonal dejenerasyonunun paterni ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Bipolar bozuklukta gri maddede kayıp ve ventriküler genişlemeye ilişkin kanıtlar gittikçe artmaktadır (Moorhead ve arkadaşları, 2007). Retinal sinir lifi tabakası, gangliyon hücrelerinden çıkan miyelinsiz aksonlardan oluşmaktadır. Bipolar bozuklukta gri maddedeki kaybın, retrograd olarak retinadaki aksonları da etkilediği düşünülmektedir. RSLT kalınlığındaki azalma, aksonal dejenerasyonun ve indirekt olarak gri maddenin azalmasının göstergesidir (Kalenderoglu, Sevgi-Karadag, ve arkadaşları, 2016). Retinal fonksiyonda rol oynadığı düşünülen pek çok nörotransmitter vardır. Bunlardan birisi de nasıl etkilediği tam olarak anlaşılmasa da dopamindir. Dopamin aynı zamanda bipolar bozukluğun etiyolojisinde rol oynayan en önemli nörotransmitterlerden birisidir. Bipolar bozuklukta, retinada da dopamin disfonksiyonu olabileceği ve bunun retinanın katmanlarında dejenerasyona neden olabileceği düşünülmektedir (Kalenderoglu, Sevgi-Karadag, ve arkadaşları, 2016). Mevcut çalışmada saptanan RSLT kalınlığındaki azalmanın indirekt olarak gri madde azalmasını ve dopamin disfonksiyonunu gösterebileceğini düşünüyoruz. İleride yapılacak çalışmaların OKT ölçümleri ile kranial MR korelasyonunu değerlendirmesinin bu açıdan önemli olduğu söylenebilir. Ayrıca deneysel hayvan çalışmaları ile dopamin hipotezi ve OKT ilişkisinin test edilmesi etiyolojiyi ortaya çıkarmada faydalı olabilir.

Gri madde hacmindeki azalmanın hastalığın başlangıç yaşı, geçirilmiş duygudurum epizodu sayısı, hastalığın şiddeti ile korele olduğu ifade edilse de literatürde yapılan çalışmalarda RSLT kalınlığı ile hastalığın süresi arasında ilişki saptayan çalışmalar olduğu gibi (Mehraban ve arkadaşları, 2016), (Kalenderoglu, Sevgi-Karadag, ve arkadaşları, 2016); hastalık özellikleri ile ilişki saptamayan çalışmalar da (M. A. Khalil ve arkadaşları, 2017) bulunmaktadır. Mevcut çalışmada BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süreleri ile RSLT değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum mevcut çalışmada BPB grubundaki katılımcıların kullandıkları tedavi ile ilişkili olabilir. Mevcut çalışmada BPB grubundaki katılımcıların %48,84'nün lityum, %39,53'ünün ise valproat tedavisi aldığını saptanmıştır. Lityumun bipolar bozuklukta gri madde hacmini arttırdığı tekrarlayan çalışmalarla gösterilmiştir (Kempton, Geddes, Ettinger, Williams ve Grasby, 2008). Valproatın ise nöroprotektif etkisinin olduğunun düşünülmesine rağmen, epilepsi tanısı olan hastalarda gri maddede azalma ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur. Kalenderoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da valproat kullanan hastaların RSLT kalınlığı, valproat

almayan hastalara kıyasla azalmış bulunmuştur ve bu bulgu valproatın gri madde hacmini azalttığına dair kanıt oluşturmıştır. Antipsikotiklerin RNFL kalınlığını etkilediğine dair yayınlar da mevcuttur (Jerotic ve arkadaşları, 2020). Mevcut çalışmada BPB grubundaki katılımcıların büyük bir kısmının lityum ve/veya valproat ile antipsikotik tedavi alıyor olması RSLT kalınlığı ile hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süresi ilişkisini etkilemiş olabilir. Gelecekteki çalışmaların tedavi almayan ve aldıkları tedaviye göre gruplandırılan BPB hastalarında yapılmasının önemli olacağını düşünmekteyiz. Mevcut çalışmada BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süreleri ile RSLT değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamasının bir diğer nedeni ise çalışmamıza alınan katılımcıların 55 yaş altı olması ile ilişkili olabilir. RSLT kalınlığının yaş arttıkça azaldığı ifade edilmektedir (Savini, Carbonelli ve Barboni, 2011). Gelecekteki çalışmalarda ilk duygudurum epizodu geçiren hastalarla araştırmaların yapılması nörodejenerasyon sürecini aydınlatılabilir.

Katılımcı gruplarına göre ILM-IPT ölçümleri karşılaştırılmıştır. BPB grubunda, kontrol grubuna kıyasla; sol gözde superotemporal ve inferotemporal kadranda ILM-IPT değerinin azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. BPB grubunun hastalık başlangıç yaşı ve toplam hastalık süreleri ile ILM-IPT değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

ILM-IPT ölçümü, iç limitan memrandan iç pleksiform tabakaya kadarki kısmın kalınlığını gösterir. ILM-IPT'yi; iç limitan membran, retinal sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka oluşturur (Ning ve arkadaşları, 2023). Literatüre bakıldığında ILM-IPT ile yapılan çok az sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Mevcut çalışma psikiyatride ILM-IPL'nin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Wilson hastalığında yapılan bir çalışmada, ILM-IPT kalınlığının nörolojik tutulumla giden Wilson hastalarında azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu, Wilson hastalığının neden olduğu nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiş ve OKT'nin nörolojik tutulumla giden Wilson hastalığında biyobelirteç olabileceğini öne sürmüştür (Ning ve arkadaşları, 2023).

Mevcut çalışmada sol gözde superotemporal ve inferotemporal kadranda ILM-IPT kalınlığındaki azalmanın nörodejenerasyon lehine bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz. ILM-IPT tabakası, daha önce çokça çalışılmış olan gangliyon hücre kompleksi ve iç

limitan membranı kapsamaktadır. Literatürde yapılmış çalışmalarda gangliyon hücre kompleksi (retina sinir lifi tabakası, gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabakadan oluşur) bipolar bozukluk hastalarında anlamlı şekilde azalmış bulunmuştur (Kalenderoglu, Sevgi-Karadag, ve arkadaşları, 2016; D. H. Khalil ve arkadaşları, 2017). Optik sinir nöronlarının hücre gövdelerinin de bu tabakada olduğunu biliyoruz. Bipolar bozuklukta görülen nörodejenerasyonun retrograd yönde olması ile öncelikli olarak gangliyonlarda dejenerasyon görüldüğünü öne sürebiliriz. Gangliyon hücrelerinde görülen bu nörodejenerasyon, gangliyon hücre kompleksinin ve doğal olarak ILM-IPT tabakasının da kalınlığını azaltacaktır.

İç limitan membran, Müller hücrelerinin ayaksı çıkıntılarından oluşan bir bazal membrandır. Bu membranın yapısında tip 1 ve 4 kolajen, laminin ve fibronektin bulunmaktadır (Tanas ve Keleş, 2013). Bu membranın nörogelişimsel süreçte retinanın gelişimi için önemli olduğu ifade edilmiştir (Zhang ve Johnson, 2021). Bağ doku elemanlarından oluşan iç limitan membranın nörolojik bir komponentinin olmaması ile nörodejeneratif hastalıklarda kalınlığının değişmeyeceğini düşünüyoruz. Ancak ILM-IPT kalınlığı ile yapılan çalışmaların çok az olması yorumlamamızı zorlaştırmaktadır. İleride yapılacak çalışmaların daha geniş bir örneklem grubu ile nörodejenerasyon ve ILM-IPT kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırması önerilir.

4.2.6 Serum biyobelirteçleri ile OKT korelasyonu

Literatürde nörodejeneratif serum biyobelirteçleri ile OKT korelasyonuna bakılan çok az çalışma vardır. Multiple Skleroz (MS)'da aksonal dejenerasyonla ilişkili belirteç olan nörofilament hafif zincir (NfL) ile RSLT kalınlığı arasında korelasyon olduğunu belirten bir çalışma bulunmaktadır (Tavazzi ve arkadaşları, 2020). Garzone ve arkadaşları tarafından yapılan nüfusa dayalı bir çalışmada, NfL ile retina katmanları arasındaki ilişkiyi incelenmiş ve NfL ile tüm iç nöronal retina katmanları (gangliyon hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka dahil olmak üzere) arasında negatif ilişki saptanmıştır (Garzone ve arkadaşları, 2022). OKT ölçümleri ile bilişsel fonksiyonun değerlendirildiği çalışmalar literatürde yer almaktadır. MS hastalarında RSLT ile bilişsel fonksiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların derlendiği bir meta analizde, RSLT ile bilişsel işlem hızı, sözel öğrenme, görsel öğrenme ve hafıza ile ilişkili saptanmıştır (Mirmosayyeb, Zivadinov,

Weinstock-Guttman, Benedict ve Jakimovski, 2023). Benzer bir meta analiz Alzheimer ve hafif bilişsel yetersizlik tanılı hastalarda da yapılmıştır. Bu hastalarda RSLT kalınlığındaki azalma ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma arasında ilişki olduğu ifade edilmiştir (Meijuan, Yinbo, Zhongyong, Chunbo ve Yuan, 2015). Psikiyatride ise şizofreni hastalarında yapılmış bir korelasyon çalışması vardır. Şizofreni tanılı hastalarda hem nöroenezis hem de retinada rol oynayan serum siliyer nörotrofik faktör (CNTF) seviyesine bakılmış ve bu faktörün RSLT ve bilişsel fonksiyon ile korelasyonu incelenmiştir. RSLT kalınlığındaki azalma serum CNTF düzeyi ve bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile korele bulunmuştur (Liu ve arkadaşları, 2020). Bipolar bozuklukta gri maddenin azalması ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın ilişkili olduğu ve RSLT kalınlığının gri madde kaybının indirekt göstergesi olduğunu göz önüne alırsak, ileride yapılacak çalışmalarda bipolar bozuklukta bilişsel fonksiyonlar ile RSLT kalınlığının korelasyonuna bakılması önemli olacaktır.

Literatürde serum biyobelirteçleri ile OKT korelasyonuna bakılan az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Alzheimer tanılı bireylerde RSLT kalınlığı ile plazma tau proteini, amiloid beta 42 (A β 42), amiloid beta 40 (A β 40) seviyesi arasında korelasyonun araştırıldığı bir çalışmada; RSLT kalınlığı ile plazma tau proteini arasında pozitif korelasyon, A β 42/40 arasında negatif korelasyon saptanmıştır (X. Wang ve arkadaşları, 2020).

Literatürde psikiyatride GFAP, β -III tübülün ve sinaptofizin ile OKT korelasyon çalışması olmadığı görülmüştür. Mevcut çalışmanın serum biyobelirteçleri ile OKT ölçümleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç, örneklem grubumuzun küçüklüğü ile ilişkili olabilir. İleride yapılacak çalışmaların daha büyük bir örneklem grubu ile bilişsel fonksiyonların da değerlendirilerek yapılması önerilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada bipolar bozukluk hastalarında serum β -III tübülün seviyesi, kontrol grubuna kıyasla azalmış bulunmuştur. β -III tübülünün oksidatif stresi azaltmada görevli olduğu göz önüne alındığında, bu belirtecin hastalarda azalmış bulunması oksidatif strese maruziyetin arttığını ve dolaylı olarak hastalarda nörodejenerasyona yol açabileceğini düşünüyoruz. Bipolar bozuklukta mikrotübüler homeostazın bozulduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır ve mevcut çalışma bu açıdan da literatüre katkı sağlamaktadır. Literatüre bakıldığında bipolar bozuklukta daha önce serum β -III tübülün seviyesinin araştırılmadığı görülmektedir. Bu nedenle hastalığın etiyolojisini anlamamıza katkı sunacağını düşündüğümüz bu belirtecin, daha geniş bir örneklem grubunda, alınan tedaviye göre gruplandırılarak ve diğer oksidatif stres belirteçlerini de içerek şekilde tasarlanmasını önermekteyiz.

Bu çalışmada GFAP ve sinaptofizin seviyesinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olsak da kullanılmakta olan ilaçların, geçirilmekte olan duygudurum epizodlarının bu belirteçler üzerine etkisi olabilir. Bu nedenle gelecekte yapılacak çalışmalarda bipolar bozukluk hastalarının geçirilmekte olan duygudurum epizodu dönemine ve aldıkları tedaviye göre gruplandırılarak bu belirteçlerin araştırılması faydalı olabilir.

Mevcut çalışmada bipolar bozukluk hastalarında RSLT ve ILM-IPT kalınlığında azalma saptanmıştır. Literatürle birlikte değerlendirdiğimizde RSLT kalınlığının aksonal dejenerasyonu ve indirekt olarak gri madde kaybını gösterebileceğini düşünüyoruz. İleride yapılacak çalışmalarda RSLT kalınlığı ile nörogörüntüleme tekniklerinin korelasyonunun değerlendirilmesinin, hastalığın takibinde RSLT'nin kullanımının yeri açısından daha güçlü kanıtlar sunabilir. ILM-IPT kalınlığının daha önce psikiyatride çalışılmadığı görülmektedir. Mevcut çalışma bu ölçümün araştırıldığı ilk çalışmadır. ILM-IPT'nin nörodejenerasyon ile ilişkili olabileceğini öne sürmekteyiz. İleride yapılacak çalışmalarda bu ölçümün daha geniş örneklemde yapılması önerilmektedir.

Bipolar bozuklukta OKT ölçümleri ile serum biyobelirteçlerinin korelasyonunun çalışıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. Ötimik dönemde olan hasta grubu ile çalışılmış

olunması mevcut çalışmada ilişki bulunmamasına neden olmuş olabilir. Gelecekteki çalışmalarda duygudurum dönemleri de dikkate alınarak çalışmalar planlanabilir. OKT ölçümleri ile bilişsel fonksiyonun ve serum biyobelirteçlerinin korelasyonunun ileriki çalışmalarda araştırılması literatüre katkı sağlayacaktır.



KAYNAKÇA

- Adam-Vizi, V., ve Chinopoulos, C. (2006). Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends in pharmacological sciences*, 27(12), 639-645.
- Ahlsén, G., Rosengren, L., Belfrage, M., Palm, A., Haglid, K., Hamberger, A., ve Gillberg, C. (1993). Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of children with autism and other neuropsychiatric disorders. *Biological psychiatry*, 33(10), 734-743.
- Ait-Belkacem, R., Calligaris, D., Sellami, L., Villard, C., Granjeaud, S., Schembri, T., . ve Chinot, O. (2013). Tubulin isoforms identified in the brain by MALDI in-source decay. *Journal of proteomics*, 79, 172-179.
- Akdemir, A., Türkçapar, M., Örsel, S., Demirergi, N., Dag, I., ve Özbay, M. (2001). Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*, 42(2), 161-165.
- Akdemir, D. (2002). Bipolar affektif bozukluğun nörobiyolojisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 9(2), 110-117.
- Akula, N., Barb, J., Jiang, X., Wendland, J., Choi, K., Sen, S., . . . Johnson, K. (2014). RNA-sequencing of the brain transcriptome implicates dysregulation of neuroplasticity, circadian rhythms and GTPase binding in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 19(11), 1179-1185.
- Altamura, A. C., Buoli, M., ve Pozzoli, S. (2014). Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(1), 21-36.
- Andreazza, A. C., Cassini, C., Rosa, A. R., Leite, M. C., de Almeida, L. M., Cunha, A. B., . . . Salvador, M. (2007). Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*, 41(6), 523-529.

- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.): American Psychiatric Publishing.
- Arango, C., Fraguas, D., ve Parellada, M. (2014). Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophrenia bulletin*, 40(Suppl_2), S138-S146.
- Ayano, G., Maravilla, J. C., ve Alati, R. (2019). Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 248, 185-197.
- Aydin, A., ve Bilge, A. H. (2007). Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract*, 2(2).
- Ayık, B., Kaya, H., Tasdelen, R., ve Sevimli, N. (2022). Retinal changes in bipolar disorder as an endophenotype candidate: Comparison of OCT-detected retinal changes in patients, siblings, and healthy controls. *Psychiatry research*, 313, 114606.
- Barnham, K. J., Masters, C. L., ve Bush, A. I. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature reviews Drug discovery*, 3(3), 205-214.
- Bauer, M., ve Pfennig, A. (2005). Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*, 46, 8-13.
- Baykara, S., Yıldırım, H., Kazğan, A., Tabara, M. F., Keleş, D. D., Gürok, M. G., ve Atmaca, M. (2022). Retinal Changes in Panic Disorder Patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 324, 111496.
- Bearden, C. E., Glahn, D. C., Monkul, E. S., Barrett, J., Najt, P., Villarreal, V., ve Soares, J. C. (2006). Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry research*, 142(2-3), 139-150.
- Beasley, C. L., Pennington, K., Behan, A., Wait, R., Dunn, M. J., ve Cotter, D. (2006). Proteomic analysis of the anterior cingulate cortex in the major psychiatric disorders: evidence for disease-associated changes. *Proteomics*, 6(11), 3414-3425.

- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O., Giorlando, F., Maes, M., . . . Dean, B. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 35(3), 804-817.
- Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M., ve Alati, R. (2016). Predicting spectrums of adult mania, psychosis and depression by prospectively ascertained childhood neurodevelopment. *Journal of psychiatric research*, 72, 22-29.
- Bianchi, M., Shah, A. J., Fone, K. C., Atkins, A. R., Dawson, L. A., Heidbreder, C. A., . . . Marsden, C. A. (2009). Fluoxetine administration modulates the cytoskeletal microtubular system in the rat hippocampus. *Synapse*, 63(4), 359-364.
- Bianco, A., Antonacci, Y., ve Liguori, M. (2023). Sex and Gender Differences in Neurodegenerative Diseases: Challenges for Therapeutic Opportunities. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6354.
- Bilici, M., Ülgen, M., Bekaroğlu, M. S. C., ve Uluutku, N. (1999). Bir Grup Şizofrenili Hastada Dermatogliflik Bulgular. *Düşünen Adam*, 12(3), 43-46.
- Blesch, A. (2006). Neurotrophic factors in neurodegeneration. *Brain pathology*, 16(4), 295-303.
- Bock, M., Paul, F., ve Dörr, J. (2013). Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography. *Der Nervenarzt*, 84, 483-492.
- Bora, E. (2015). Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 158-168.
- Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., ve Pantelis, C. (2010). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 67(11), 1097-1105.
- Bowley, M. P., Drevets, W. C., Öngür, D., ve Price, J. L. (2002). Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 52(5), 404-412.

- Buchanan, R. W., ve Heinrichs, D. W. (1989). The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry research*, 27(3), 335-350.
- Buoli, M., Serati, M., Caldiroli, A., Cremaschi, L., ve Carlo Altamura, A. (2017). Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: comparison with physiological brain development and aging. *Psichiatria Danubina*, 29(1), 24-27.
- Calhoun, M. E., Jucker, M., Martin, L. J., Thinakaran, G., Price, D. L., ve Mouton, P. R. (1996). Comparative evaluation of synaptophysin-based methods for quantification of synapses. *Journal of neurocytology*, 25, 821-828.
- Cattarinussi, G., Di Giorgio, A., Wolf, R. C., Balestrieri, M., ve Sambataro, F. (2019). Neural signatures of the risk for bipolar disorder: a meta-analysis of structural and functional neuroimaging studies. *Bipolar disorders*, 21(3), 215-227.
- Catts, V. S., Wong, J., Fillman, S. G., Fung, S. J., ve Shannon Weickert, C. (2014). Increased expression of astrocyte markers in schizophrenia: association with neuroinflammation. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(8), 722-734.
- Cetin, I., Tezdig, I., Tarakcioglu, M. C., Kadak, M. T., Demirel, O. F., ve Ozer, O. F. (2016). Serum levels of glial fibrillary acidic protein and Nogo-A in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers*, 21(7), 614-618.
- Chakrabarti, S. (2011). Thyroid functions and bipolar affective disorder. *Journal of thyroid research*, 2011.
- Chan, V. T., Sun, Z., Tang, S., Chen, L. J., Wong, A., Tham, C. C., . . . Whitson, H. E. (2019). Spectral-domain OCT measurements in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 126(4), 497-510.
- Chang, H. H., Chou, C. H., Chen, P. S., Gean, P. W., Huang, H. C., Lin, C. Y., . . . Lu, R. B. (2009). High prevalence of metabolic disturbances in patients with bipolar disorder in Taiwan. *Journal of affective disorders*, 117(1-2), 124-129.

- Chen, Y., Qin, C., Huang, J., Tang, X., Liu, C., Huang, K., . . . Zhou, L. (2020). The role of astrocytes in oxidative stress of central nervous system: A mixed blessing. *Cell proliferation*, 53(3), e12781.
- Cho, H., Kim, C., Kim, H., Ye, B., Kim, Y., Jung, N. Y., . . . Lee, J. (2016). Impact of smoking on neurodegeneration and cerebrovascular disease markers in cognitively normal men. *European journal of neurology*, 23(1), 110-119.
- Chrysou, A., Jansonius, N. M., ve van Laar, T. (2019). Retinal layers in Parkinson's disease: a meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism & related disorders*, 64, 40-49.
- Clare, R., King, V. G., Wirenfeldt, M., ve Vinters, H. V. (2010). Synapse loss in dementias. *Journal of neuroscience research*, 88(10), 2083-2090.
- Clémence-Fau, M., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Laprévote, V., ve Schwitzer, T. (2021). Retinal structural changes in mood disorders: the optical coherence tomography to better understand physiopathology? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 108, 110080.
- Cochrane, C. G. (1991). Mechanisms of oxidant injury of cells. *Molecular aspects of medicine*, 12(2), 137-147.
- Cok  nl  , Y. (2019). *Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Manik, Depresif ve   timik D  nemlerde Optik Koherans Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi*. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yayınlanmamış.
- Compton, M. T., ve Walker, E. F. (2009). Physical manifestations of neurodevelopmental disruption: are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia? *Schizophrenia bulletin*, 35(2), 425-436.
- Corena-McLeod, M., Walss-Bass, C., Oliveros, A., Gordillo Villegas, A., Ceballos, C., Charlesworth, C. M., . . . Smith, K. (2013). New model of action for mood stabilizers: phosphoproteome from rat pre-frontal cortex synaptoneurosomal preparations. *PloS one*, 8(5), e52147.

- Costa, A., Bak, T., Caffarra, P., Caltagirone, C., Ceccaldi, M., Collette, F., . . . Dubois, B. (2017). The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. *Alzheimer's research & therapy*, 9(1), 1-15.
- Costello, E. J., Pine, D. S., Hammen, C., March, J. S., Plotsky, P. M., Weissman, M. M., . . . Lewinsohn, P. M. (2002). Development and natural history of mood disorders. *Biological psychiatry*, 52(6), 529-542.
- Craddock, N., ve Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878), 1654-1662.
- Cunha, A. B., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Goi, J. D., Rosa, A. R., Gonçalves, C. A., . . . Kapczinski, F. (2006). Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience letters*, 398(3), 215-219.
- Dai, N., Jones, B. D., ve Husain, M. I. (2022). Astrocytes in the Neuropathology of Bipolar Disorder: Review of Current Evidence. *Brain Sciences*, 12(11), 1513.
- de Vasconcelos, A. P., Boullieret, V., Riban, V., Wasterlain, C., ve Nehlig, A. (2005). Role of nitric oxide in cerebral blood flow changes during kainate seizures in mice: genetic and pharmacological approaches. *Neurobiology of disease*, 18(2), 270-281.
- Debnath, M., Venkatasubramanian, G., ve Berk, M. (2015). Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 49, 90-104.
- Eastwood, S., Burnet, P., McDonald, B., Clinton, J., ve Harrison, P. (1994). Synaptophysin gene expression in human brain: a quantitative in situ hybridization and immunocytochemical study. *Neuroscience*, 59(4), 881-892.

- Eastwood, S. L., ve Harrison, P. J. (2001). Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a Western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. *Brain research bulletin*, 55(5), 569-578.
- Elbir, M., Alp Topbaş, O., Bayad, S., Kocabaş, T., Topak, Z., Çetin, Ş., . . . Aydemir, Ö. (2019). Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders-clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language.
- Eng, L. F., ve Ghirnikar, R. S. (1994). GFAP and astrogliosis. *Brain pathology*, 4(3), 229-237.
- Eng, L. F., Ghirnikar, R. S., ve Lee, Y. L. (2000). Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000). *Neurochemical research*, 25(9), 1439-1451.
- English, J. A., Dicker, P., Föcking, M., Dunn, M. J., & Cotter, D. R. (2009). 2-D DIGE analysis implicates cytoskeletal abnormalities in psychiatric disease. *Proteomics*, 9(12), 3368-3382.
- Esnafoğlu, E., Ayyıldız, S. N., Cırrık, S., Ertürk, E. Y., Erdil, A., Dağlı, A., ve Noyan, T. (2017). Evaluation of serum Neuron-specific enolase, S100B, myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein as brain specific proteins in children with autism spectrum disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 61, 86-91.
- Faludi, G., ve Mirnics, K. (2011). Synaptic changes in the brain of subjects with schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(3), 305-309.
- Ferensztajn-Rochowiak, E., Tarnowski, M., Samochowiec, J., Michalak, M., Ratajczak, M. Z., ve Rybakowski, J. K. (2016). Increased mRNA expression of peripheral glial cell markers in bipolar disorder: the effect of long-term lithium treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 26(9), 1516-1521.

- Feresten, A. H., Barakauskas, V., Ypsilanti, A., Barr, A. M., ve Beasley, C. L. (2013). Increased expression of glial fibrillary acidic protein in prefrontal cortex in psychotic illness. *Schizophrenia research*, 150(1), 252-257.
- Ferreira, M. A., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., . . . Green, E. K. (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature genetics*, 40(9), 1056-1058.
- Fojo, T. (2008). The Role of Microtubules in Cell Biology. *Neurobiology, and Oncology, Totowa, NJ: Humana*.
- Frey, B. N., Valvassori, S. S., Réus, G. Z., Martins, M. R., Petronilho, F. C., Bardini, K., . . . Quevedo, J. (2006). Changes in antioxidant defense enzymes after d-amphetamine exposure: implications as an animal model of mania. *Neurochemical research*, 31, 699-703.
- Frey, B. N., Zunta-Soares, G. B., Caetano, S. C., Nicoletti, M. A., Hatch, J. P., Brambilla, P., . . . Soares, J. C. (2008). Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration? *European Neuropsychopharmacology*, 18(10), 717-722.
- Garzone, D., Finger, R. P., Mauschitz, M. M., Santos, M. L., Breteler, M. M., ve Aziz, N. A. (2022). Neurofilament light chain and retinal layers' determinants and association: A population-based study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(4), 564-569.
- Gilbert, E., ve Marwaha, S. (2013). Predictors of employment in bipolar disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 145(2), 156-164.
- Giridharan, V. V., Sayana, P., Pinjari, O. F., Ahmad, N., da Rosa, M. I., Quevedo, J., ve Barichello, T. (2020). Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 25(1), 94-113.

- Gluck, M. R., Moy, L. Y., Jayatilleke, E., Hogan, K. A., Manzino, L., ve Sonsalla, P. K. (2001). Parallel increases in lipid and protein oxidative markers in several mouse brain regions after methamphetamine treatment. *Journal of neurochemistry*, 79(1), 152-160.
- Goetzl, E. J., Kapogiannis, D., Schwartz, J. B., Lobach, I. V., Goetzl, L., Abner, E. L., . . . Miller, B. L. (2016). Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, 30(12), 4141.
- Gokcinar, N. B., Buturak, S. V., Ozkal, F., Ozcicek, G., Yumusak, M. E., ve Turgal, E. (2020). Optical coherence tomography neurodegenerative findings in patients with bipolar disorder. *Asia-Pacific Psychiatry*, 12(4), e12394.
- Golembo-Smith, S., Walder, D. J., Daly, M. P., Mittal, V. A., Kline, E., Reeves, G., ve Schiffman, J. (2012). The presentation of dermatoglyphic abnormalities in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophrenia research*, 142(1-3), 1-11.
- González, H., ve Pacheco, R. (2014). T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *Journal of neuroinflammation*, 11(1), 1-11.
- Goodwin, G. M., Martinez-Aran, A., Glahn, D. C., ve Vieta, E. (2008). Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *European Neuropsychopharmacology*, 18(11), 787-793.
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., ve Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet*, 387(10027), 1561-1572. doi:10.1016/s0140-6736(15)00241-x
- Greenberger, L. M., ve Loganzo, F. (2008). Destabilizing Agents: Peptides and Dipeptides. *The Role of Microtubules in Cell Biology, Neurobiology, and Oncology*, 227-258.
- Grover, S., Nehra, R., ve Thakur, A. (2017). Bipolar affective disorder and its impact on various aspects of marital relationship. *Industrial psychiatry journal*, 26(2), 114.

- Guo, J., Walss-Bass, C., ve Ludueña, R. F. (2010). The β isotypes of tubulin in neuronal differentiation. *Cytoskeleton*, 67(7), 431-441.
- Gutiérrez, B., Van Os, J., Vallès, V., Guillamat, R., Campillo, M., ve Fañanás, L. (1998). Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder. *Psychiatry research*, 78(3), 133-140.
- Halliwel, B. (2006). Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of neurochemistry*, 97(6), 1634-1658.
- Hashimoto, K., Shimizu, E., ve Iyo, M. (2004). Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain research reviews*, 45(2), 104-114.
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., ve Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(10), 565-581.
- Howes, O. D., ve Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677-1687.
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., . . . Puliafito, C. A. (1991). Optical coherence tomography. *science*, 254(5035), 1178-1181.
- Işık, E. (2003). *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar* Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık.
- Jerotic, S., Ristic, I., Pejovic, S., Mihaljevic, M., Pavlovic, Z., Britvic, D., . . . Maric, N. P. (2020). Retinal structural abnormalities in young adults with psychosis spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 98, 109825.
- Johnston-Wilson, N., Sims, C., Hofmann, J., Anderson, L., Shore, A., Torrey, E., ve Yolken, R. H. (2000). Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 5(2), 142-149.

- Kalenderoglu, A., Çelik, M., Sevgi-Karadag, A., ve Egilmez, O. B. (2016). Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *Journal of affective disorders*, 204, 159-165.
- Kalenderoglu, A., Sevgi-Karadag, A., Celik, M., Egilmez, O. B., Han-Almis, B., ve Ozen, M. E. (2016). Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Comprehensive psychiatry*, 67, 66-72.
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., . . . Post, R. M. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 32(4), 675-692.
- Kapczinski, F., Vieta, E., Magalhães, P. V., ve Berk, M. (2015). *Neuroprogression and staging in bipolar disorder*: OUP Oxford.
- Kapitein, L. C., ve Hoogenraad, C. C. (2015). Building the neuronal microtubule cytoskeleton. *Neuron*, 87(3), 492-506.
- Kaplan, S. B. (2007). Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Aydin H, Bozkurt A, çevirenler. 2. Cilt Ankara: Günes Kitapevi, 1265-1290.
- Karadağ, F., Oral, E. T., Aran Yalçın, F., ve Erten, E. (2001). Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 107-114.
- Katsnelson, A., De Strooper, B., ve Zoghbi, H. Y. (2016). Neurodegeneration: From cellular concepts to clinical applications. *Science Translational Medicine*, 8(364), 364ps318-364ps318.
- Kemenyova, P., Turcani, P., Sutovsky, S., ve Waczulikova, I. (2014). Optical coherence tomography and its use in optical neuritis and multiple sclerosis. *Bratislavske lekarske listy*, 115(11), 723-729.

- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C., ve Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 65(9), 1017-1032.
- Khalil, D. H., Said, M. M., Abdelhakim, M. A. S. E., ve Labeeb, D. M. (2017). OCT and visual field changes as useful markers for follow-up of axonal loss in multiple sclerosis in Egyptian patients. *Ocular immunology and inflammation*, 25(3), 315-322.
- Khalil, M. A., Saleh, A. A., Gohar, S. M., Khalil, D. H., ve Said, M. (2017). Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 218, 115-122.
- Kim, H.-W., Rapoport, S. I., ve Rao, J. S. (2010). Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Neurobiology of disease*, 37(3), 596-603.
- Kloiber, S., Rosenblat, J. D., Husain, M. I., Ortiz, A., Berk, M., Quevedo, J., . . . Soares, J. C. (2020). Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 112, 213-226.
- Kok Kendirlioglu, B., Unalan Ozpercin, P., Yuksel Oksuz, O., Sozen, S., Cihnioglu, R., Kalelioglu, T., . . . Karamustafalioglu, N. (2020). Resolvin D1 as a novel anti-inflammatory marker in manic, depressive and euthymic states of bipolar disorder. *Nordic journal of psychiatry*, 74(2), 83-88.
- Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*, 67(1), 1-8.
- Kuijpers, M., ve Hoogenraad, C. C. (2011). Centrosomes, microtubules and neuronal development. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 48(4), 349-358.
- Kulaksızoğlu, I. B., Tükel, R., Üçok, A., Yargıç, İ., ve Yazıcı, O. (2009). *Psikiyatri*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi.

- Kuloglu, M., Ustundag, B., Atmaca, M., Canatan, H., Tezcan, A. E., ve Cinkilinc, N. (2002). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell biochemistry and function*, 20(2), 171-175.
- Lamirel, C., Newman, N. J., ve Biousse, V. (2010). Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. *Revue neurologique*, 166(12), 978-986.
- Lau, P., Hawes, D. J., Hunt, C., Frankland, A., Roberts, G., ve Mitchell, P. B. (2018). Prevalence of psychopathology in bipolar high-risk offspring and siblings: a meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*, 27(7), 823-837.
- Laurence, J., ve Fatemi, S. (2005). Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects. *The Cerebellum*, 4, 206-210.
- Leung, E., Lau, E. W., Liang, A., de Dios, C., Suchting, R., Östlundh, L., . . . Soares, J. C. (2022). Alterations in brain synaptic proteins and mRNAs in mood disorders: a systematic review and meta-analysis of postmortem brain studies. *Molecular Psychiatry*, 27(3), 1362-1372.
- Li, S. L., Kam, K. W., Chee, A. S. H., Zhang, X. J., Chen, L. J., Yip, W. W., . . . Ip, P. (2021). The association between attention-deficit/hyperactivity disorder and retinal nerve fiber/ganglion cell layer thickness measured by optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis. *International Ophthalmology*, 41(9), 3211-3221.
- Lim, C. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Yucel, M., Bora, E., ve Sim, K. (2013). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 37(3), 418-435.
- Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R. A., ve Hirschfeld, R. M. (1994). The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *Journal of affective disorders*, 31(4), 281-294.

- Liu, Y., Huang, L., Tong, Y., Chen, J., Gao, D., ve Yang, F. (2020). Association of retinal nerve fiber abnormalities with serum CNTF and cognitive functions in schizophrenia patients. *PeerJ*, 8, e9279.
- Lizano, P., Bannai, D., Lutz, O., Kim, L. A., Miller, J., ve Keshavan, M. (2020). A meta-analysis of retinal cytoarchitectural abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*, 46(1), 43-53.
- Lovestone, S., Davis, D. R., Webster, M.-T., Kaech, S., Brion, J.-P., Matus, A., ve Anderton, B. H. (1999). Lithium reduces tau phosphorylation: effects in living cells and in neurons at therapeutic concentrations. *Biological psychiatry*, 45(8), 995-1003.
- Lyoo, I. K., Sung, Y. H., Dager, S. R., Friedman, S. D., Lee, J. Y., Kim, S. J., . . . Renshaw, P. F. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 8(1), 65-74.
- Maes, M., Delange, J., Ranjan, R., Meltzer, H. Y., Desnyder, R., Cooremans, W., ve Scharpé, S. (1997). Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry research*, 66(1), 1-11.
- Mahapatra, A., Khandelwal, S. K., Sharan, P., Garg, A., ve Mishra, N. K. (2017). Diffusion tensor imaging tractography study in bipolar disorder patients compared to first-degree relatives and healthy controls. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 71(10), 706-715.
- Marangoni, C., Hernandez, M., ve Faedda, G. L. (2016). The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*, 193, 165-174.
- Marchisella, F., Coffey, E. T., ve Hollos, P. (2016). Microtubule and microtubule associated protein anomalies in psychiatric disease. *Cytoskeleton*, 73(10), 596-611.

- Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., . . . Colom, F. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *The Journal of clinical psychiatry*, 69(2), 12656.
- Masliah, E., ve Terry, R. (1993). The role of synaptic proteins in the pathogenesis of disorders of the central nervous system. *Brain pathology*, 3(1), 77-85.
- Masliah, E., Terry, R. D., Alford, M., ve DeTeresa, R. (1990). Quantitative immunohistochemistry of synaptophysin in human neocortex: an alternative method to estimate density of presynaptic terminals in paraffin sections. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 38(6), 837-844.
- Matamoros, A. J., ve Baas, P. W. (2016). Microtubules in health and degenerative disease of the nervous system. *Brain research bulletin*, 126, 217-225.
- Mayer, C. A., Brunkhorst, R., Niessner, M., Pfeilschifter, W., Steinmetz, H., ve Foerch, C. (2013). Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases. *PloS one*, 8(4), e62101.
- Maynard, T. M., Sikich, L., Lieberman, J. A., ve LaMantia, A.-S. (2001). Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 27(3), 457-476.
- Mehraban, A., Samimi, S. M., Entezari, M., Seifi, M. H., Nazari, M., ve Yaseri, M. (2016). Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254, 365-371.
- Meijuan, W., Yinbo, Z., Zhongyong, S., Chunbo, L., ve Yuan, S. (2015). Meta-analysis of the relationship of peripheral retinal nerve fiber layer thickness to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Shanghai archives of psychiatry*, 27(5), 263.
- Michel, M., Fiebich, B. L., Kuzior, H., Meixensberger, S., Berger, B., Maier, S., . . . Pankratz, B. (2021). Increased GFAP concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with unipolar depression. *Translational Psychiatry*, 11(1), 1-9.

- Middeldorp, J., ve Hol, E. (2011). GFAP in health and disease. *Progress in neurobiology*, 93(3), 421-443.
- Miller, C., ve Bauer, M. S. (2014). Excess mortality in bipolar disorders. *Current psychiatry reports*, 16, 1-7.
- Minakaran, N., de Carvalho, E. R., Petzold, A., ve Wong, S. H. (2021). Optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology. *Eye*, 35(1), 17-32.
- Mirmosayyeb, O., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R. H., ve Jakimovski, D. (2023). Optical coherence tomography (OCT) measurements and cognitive performance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 270(3), 1266-1285.
- Moorhead, T. W. J., McKirdy, J., Sussmann, J. E., Hall, J., Lawrie, S. M., Johnstone, E. C., ve McIntosh, A. M. (2007). Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 62(8), 894-900.
- Moraga-Amaro, R., Jerez-Baraona, J., Simon, F., ve Stehberg, J. (2014). Role of astrocytes in memory and psychiatric disorders. *Journal of Physiology-Paris*, 108(4-6), 240-251.
- Mortal, S. (2021). Microtubule dynamics in cytoskeleton, neurodegenerative and psychiatric disease. *STEMedicine*, 2(6), e81-e81.
- Murray, R. M., ve Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British medical journal (Clinical research ed.)*, 295(6600), 681.
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., ve McDonald, C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*, 71(2-3), 405-416.
- Negash, A., Kebede, D., Alem, A., Melaku, Z., Deyessa, N., Shibire, T., . . . Kullgren, G. (2004). Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *Journal of affective disorders*, 80(2-3), 221-230.

- Ning, W. Q., Lyu, C. X., Diao, S. P., Huang, Y. Q., Liu, A. Q., Yu, Q. Y., . . . Zhou, Z. H. (2023). Optical coherence tomography in patients with Wilson's disease. *Brain and Behavior*, e3014.
- Onur, O. S., Acar, O. P. A., ve Onur, I. U. (2020). Optical Coherence Tomography Findings in Obsessive Compulsive Disorder: A Preliminary Receiver Operating Characteristic Analysis On Ganglion Cell Layer Volume for Neurodegeneration. *Psychopharmacology*, 30(3), 297-306.
- Osimo, E. F., Beck, K., Reis Marques, T., ve Howes, O. D. (2019). Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 549-561.
- Özsoy, F., ve Alim, S. (2020). Optical coherence tomography findings in patients with alcohol use disorder and their relationship with clinical parameters. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 39(1), 54-60.
- Öztürk, M., ve Uluşahin, N. (2015). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti.
- Pan, J., Zhou, Y., Xiang, Y., ve Yu, J. (2018). Retinal nerve fiber layer thickness changes in Schizophrenia: A meta-analysis of case–control studies. *Psychiatry research*, 270, 786-791.
- Parellada, M., Gomez-Vallejo, S., Burdeus, M., ve Arango, C. (2017). Developmental differences between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin*, 43(6), 1176-1189.
- Passos, I., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., ve Kapczinski, F. (2016). Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(2), 91-103.
- Piubelli, C., Carboni, L., Becchi, S., Mathe, A., ve Domenici, E. (2011). Regulation of cytoskeleton machinery, neurogenesis and energy metabolism pathways in a rat gene-environment model of depression revealed by proteomic analysis. *Neuroscience*, 176, 349-380.

- Polat, S., Gediz, B. S., Ercan, A. C., Kaim, M., ve Hocaoglu, C. (2019). The place of optical coherence tomography in patients with obsessive compulsive disorder. *The Eurasian Journal of Medicine*, 51(3), 237.
- Popa-Wagner, A., Dumitrascu, D. I., Capitanescu, B., Petcu, E. B., Surugiu, R., Fang, W.-H., ve Dumbrava, D.-A. (2020). Dietary habits, lifestyle factors and neurodegenerative diseases. *Neural regeneration research*, 15(3), 394.
- Post, R. M. (2005). The impact of bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(5), 5.
- Prabakaran, S., Swatton, J., Ryan, M., Huffaker, S., Huang, J.-J., Griffin, J., . . . Lilley, K. (2004). Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Molecular Psychiatry*, 9(7), 684-697.
- Prasannakumar, A., Kumar, V., Mailankody, P., Appaji, A., Battu, R., Berendschot, T. T., ve Rao, N. P. (2023). A systematic review and meta-analysis of Optical coherence tomography studies in Schizophrenia, Bipolar disorder and Major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-14.
- Przedborski, S., Vila, M., ve Jackson-Lewis, V. (2003). Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *The Journal of clinical investigation*, 111(1), 3-10.
- Radak, Z., Zhao, Z., Goto, S., ve Koltai, E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. *Molecular aspects of medicine*, 32(4-6), 305-315.
- Rajkowska, G. (2003). Depression: what we can learn from postmortem studies. *The Neuroscientist*, 9(4), 273-284.
- Rajkowska, G., ve A Stockmeier, C. (2013). Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Current drug targets*, 14(11), 1225-1236.

- Ranganathan, M., Rahman, M., Ganesh, S., D'Souza, D. C., Skosnik, P. D., Radhakrishnan, R., . . . Mohanakumar, T. (2022). Analysis of circulating exosomes reveals a peripheral signature of astrocytic pathology in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 23(1), 33-45.
- Rao, J. S., Harry, G. J., Rapoport, S. I., ve Kim, H.-W. (2010). Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Molecular Psychiatry*, 15(4), 384-392.
- Reddy, P. H., Mani, G., Park, B. S., Jacques, J., Murdoch, G., Whetsell Jr, W., . . . Manczak, M. (2005). Differential loss of synaptic proteins in Alzheimer's disease: implications for synaptic dysfunction. *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(2), 103-117.
- Rekatsina, M., Paladini, A., Piroli, A., Zis, P., Pergolizzi, J. V., ve Varrassi, G. (2020). Pathophysiology and therapeutic perspectives of oxidative stress and neurodegenerative diseases: a narrative review. *Advances in therapy*, 37(1), 113-139.
- Rihmer Z, A. J. (2005). *Mood Disorders Epidemiology Comprehensive Textbook of Psychiatry* (8 ed. Vol. 1). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rihmer Z, A. J. (2011). *Mood disorders: Epidemiology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rosengren, L. E., Wikkelsø, C., ve Hagberg, L. (1994). A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of adults. *Journal of neuroscience methods*, 51(2), 197-204.
- Roy, S., Zhang, B., Lee, V. M.-Y., ve Trojanowski, J. Q. (2005). Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. *Acta neuropathologica*, 109(1), 5-13.

- Ruzicka, W. B., Subburaju, S., ve Benes, F. M. (2015). Circuit-and diagnosis-specific DNA methylation changes at γ -aminobutyric acid-related genes in postmortem human hippocampus in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA psychiatry*, 72(6), 541-551.
- Saddock, B., ve Saddock, V. (2016). *Klinik Psikiyatri* Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.
- Salazar, P., Cisternas, P., Martinez, M., ve Inestrosa, N. C. (2019). Hypothyroidism and cognitive disorders during development and adulthood: implications in the central nervous system. *Molecular Neurobiology*, 56, 2952-2963.
- Santos, F., Cabreira, V., Rocha, S., ve Massano, J. (2022). Blood Biomarkers for the Diagnosis of Neurodegenerative Dementia: A Systematic Review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 08919887221141651.
- Savini, G., Carbonelli, M., ve Barboni, P. (2011). Spectral-domain optical coherence tomography for the diagnosis and follow-up of glaucoma. *Current opinion in ophthalmology*, 22(2), 115-123.
- Scarr, E., ve Dean, B. (2012). Altered neuronal markers following treatment with mood stabilizer and antipsychotic drugs indicate an increased likelihood of neurotransmitter release. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 10(1), 25.
- Scarr, E., Gray, L., Keriakous, D., Robinson, P. J., ve Dean, B. (2006). Increased levels of SNAP-25 and synaptophysin in the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, 8(2), 133-143.
- Schoenfeldt-Lecuona, C., Schmidt, A., Pinkhardt, E. H., Lauda, F., Connemann, B. J., Freudenmann, R. W., ve Gahr, M. (2014). Optical Coherence Tomography (OCT)--a new diagnostic tool in psychiatry? *Fortschritte der Neurologie-psychiatrie*, 82(10), 566-571.

- Schönfeldt-Lecuona, C., Schmidt, A., Kregel, T., Kassubek, J., Dreyhaupt, J., Freudenmann, R. W., . . . Gahr, M. (2018). Retinal changes in patients with major depressive disorder—A controlled optical coherence tomography study. *Journal of affective disorders*, 227, 665-671.
- Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91(3), S31-S38.
- Sohrabji, F. (2002). Neurodegeneration in women. *Alcohol Research & Health*, 26(4), 316.
- Solis-Chagoyan, H., Calixto, E., Figueroa, A., Montano, L., Berlanga, C., Rodriguez-Verdugo, M., . . . Riquelme, A. (2013). Microtubule organization and L-type voltage-activated calcium current in olfactory neuronal cells obtained from patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*, 143(2-3), 384-389.
- Sonkurt, H. O., Altınöz, A. E., Çimen, E., Köşger, F., ve Öztürk, G. (2021). The role of cognitive functions in the diagnosis of bipolar disorder: A machine learning model. *International Journal of Medical Informatics*, 145, 104311.
- Sönmez, İ., Köşger, F., ve Aykan, Ü. (2017). Retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectral-domain optical coherence tomography in patients with major depressive disorder. *Archives of Neuropsychiatry*, 54(1), 62.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., . . . Adler, C. M. (2002). Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1841-1847.
- Takahashi, M., Shimomura, K., Proks, P., Craig, T. J., Negishi, M., Akuzawa, M., . . . Kobayashi, I. (2009). A proposal of combined evaluation of waist circumference and BMI for the diagnosis of metabolic syndrome. *Endocrine journal*, 56(9), 1079-1082.
- Tanas, E. A., ve Keleş, S. (2013). Epiretinal Membranlarda Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız.

- Tavazzi, E., Jakimovski, D., Kuhle, J., Hagemeyer, J., Ozel, O., Ramanathan, M., . . . Kropshofer, H. (2020). Serum neurofilament light chain and optical coherence tomography measures in MS: A longitudinal study. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 7(4).
- Tényi, T., Trixler, M., ve Csábi, G. (2009). Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *Journal of affective disorders*, 112(1-3), 11-18.
- Vega, P., Barbeito, S., De Azúa, S. R., Martínez-Cengotitabengoa, M., González-Ortega, I., Saenz, M., ve González-Pinto, A. (2011). Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women. *Women's Health*, 7(6), 663-676.
- Verhey, K. J., ve Gaertig, J. (2007). The tubulin code. *Cell cycle*, 6(17), 2152-2160.
- Verkhatsky, A., ve Rose, C. R. (2020). Na⁺-dependent transporters: The backbone of astroglial homeostatic function. *Cell calcium*, 85, 102136.
- Vita, A., De Peri, L., ve Sacchetti, E. (2009). Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar disorders*, 11(8), 807-814.
- Vöhringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., ve Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, 4, 87.
- Wadee, A. A., Kuschke, R. H., Wood, L. A., Berk, M., Ichim, L., ve Maes, M. (2002). Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 17(4), 175-179.
- Walz, J. C., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Cacilhas, A. A., Ceresér, K. M., Cunha, A. B., . . . Gonçalves, C. A. (2007). Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neuroscience letters*, 415(1), 87-89.

- Walz, J. C., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Ceresér, K. M., Cacilhas, A. A., Valvassori, S. S., . . . Kapczinski, F. (2008). Effects of lithium and valproate on serum and hippocampal neurotrophin-3 levels in an animal model of mania. *Journal of psychiatric research*, 42(5), 416-421.
- Wang, J., Zou, Q., Han, R., Li, Y., ve Wang, Y. (2017). Serum levels of Glial fibrillary acidic protein in Chinese children with autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 57, 41-45.
- Wang, J. F., Shao, L., Sun, X., ve Young, L. T. (2009). Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar disorders*, 11(5), 523-529.
- Wang, X., Jiao, B., Liao, X., Liu, H., ve Shen, L. (2020). Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured using optical coherence tomography as a marker of Alzheimer's disease: Biomarkers (non-neuroimaging)/novel biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, 16, e042338.
- Webster, M., O'grady, J., Kleinman, J., ve Weickert, C. (2005). Glial fibrillary acidic protein mRNA levels in the cingulate cortex of individuals with depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Neuroscience*, 133(2), 453-461.
- Wells, W. A. (2005). The discovery of tubulin. *The Journal of cell biology*, 169(4), 552.
- Wiedenmann, B., Franke, W. W., Kuhn, C., Moll, R., ve Gould, V. E. (1986). Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(10), 3500-3504.
- Wloga, D., Joachimiak, E., ve Fabczak, H. (2017). Tubulin post-translational modifications and microtubule dynamics. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2207.
- Xiong, P., Zeng, Y., Wu, Q., Huang, D. X. H., Zainal, H., Xu, X., . . . Lu, J. (2014). Combining serum protein concentrations to diagnose schizophrenia: a preliminary exploration. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(8), 3259.

- Yang, C., Wang, G., Wang, H., Liu, Z., ve Wang, X. (2009). Cytoskeletal alterations in rat hippocampus following chronic unpredictable mild stress and re-exposure to acute and chronic unpredictable mild stress. *Behavioural brain research*, 205(2), 518-524.
- Yıldız, M., Alim, S., Batmaz, S., Demir, S., Songur, E., Ortak, H., ve Demirci, K. (2016). Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: optical coherence tomography findings in major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 251, 60-66.
- Zhang, K. Y., ve Johnson, T. V. (2021). The internal limiting membrane: Roles in retinal development and implications for emerging ocular therapies. *Experimental eye research*, 206, 108545.
- Zoghbi, H. Y., ve Bear, M. F. (2012). Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(3), a009886.

EKLER

Ek-1: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılan bir geçerlik güvenirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali

3. Yükselmiş; yersiz şakacılık

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme

2. Canlılık; jestlerde artış

3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden

belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık

atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

Ek-2: Hamilton Depresyon Ölçeği

HAMİLTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

- 1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
 - Yok
 - 1- Yalnızca soruları cevaplariken anlaşıyor.
 - 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
 - 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
 - 4- Hasta bu durumlarından birinin kendisinde bulunduğu konusuna sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.
- 2) Suçluluk duyguları
 - Yok
 - 1- Kendi kendini küsüyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
 - 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
 - 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırma. Suçluluk hisseyanları.
 - 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor.
- 3) İntihar
 - Yok
 - 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
 - 2- Keşke ölüştü olsaydım diye düşünüyor veya banneri düşünceler besliyor.
 - 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
 - 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)
- 4) Uykuya dalamamak
 - Bu konuda zorluk çekmiyor.
 - 1- Bazen yatışında yarım saat kadar uyuymadığından yakınıyor.
 - 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca götünü bile kurumadığından şikayet ediyor.
- 5) Geceyarısı uyanmak
 - Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Gece boyunca kımırız ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
 - 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmakla uyanma yatmadan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)
- 6) Sabah erken uyanmak
 - Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
 - 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuymuyor ve yatmadan kalkıyor.
- 7) Çalışma ve aktiviteler
 - Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
 - 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
 - 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya tretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
 - 4- Hastalığından dolayı çalışmaya tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yapamayanlara 4 puan verilir.)
- 8) Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
 - Düşünceleri ve konuşması normal.
 - 1- Götüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
 - 2- Götüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
 - 3- Götüşmeyi yapabilmek çok zor.
 - 4- Tam şuporda.

9) Ajitasyon

- Yok
- 1- Elleriyile oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tınaak yiyor, dudaklarını sırtıyor.

10) Pripik anksiyete

- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve iritabilite.
- 2- Kucuk şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yutmadan veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- Yok
 - 1- Hafif
 - 2- Orta
 - 3- Şiddetli
 - 4- Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:
Gastrointestinal: Ağır kusma, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

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

13) Somatik semptomlar- Genel

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

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

- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriyalık

- Yok
- 1- Kurumlu.
- 2- Akıl sağlık konularına takıntılı durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak deliriyolar.

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

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

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

B- Psikiyatrik tarafından haftada bir yapılan hastanın tutulduğu kontrollerde

- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında gördüğü

- Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu ilima, kötü yiyeceklerle, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğunu biliyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

PORM-F15/P01

Değ.No:0

05.06.2000

Ek-3: Olgu Kayıt Formunu

OLGU KAYIT FORMU

Tarih:.....//201

Araştırmacı adı-

soyadı:.....

Hastanın adı-soyadı:.....

Dosya no:.....

Cinsiyeti: K ☐ E ☐

Adresi: (Şehir).....

Doğum Tarihi:.....

Tel : Ev/İş..... Cep.....

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

TC Kimlik No:

Eğitim düzeyi (yıl):

Meslek :.....

Çalışabilirlik

durumu:.....

Gelir Düzeyi:

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

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

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

Komorbide tıbbi hastalık:.....

(DM, HT, SVO, KAH, KKY, Tiroid patolojisi, ...)

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

1. Hastanın tanısı (DSM-IV) (SCID-I GÖRÜŞMESİ İLE)

A. Bipolar bozukluk-tip 1 ☐ tip-2 ☐

Yaşam boyu toplam epizod sayısı:

Depresif epizot Psikotik özellik olan epizot sayısı:....

Manik epizot Psikotik özellik olan epizot sayısı:....

Hipomanik epizot

Karma epizot Psikotik özellik olan epizot sayısı:....

Karma özellikli manik epizot..... Psikotik özellik olan epizot sayısı:....

Karma özellikli depresif epizot..... Psikotik özellik olan epizot sayısı:....

Psikotik özellikler duygudurumla uyumlu mu değil mi? (hangi ataklarda nasıldı?)

B. Ek tanı (DSM-IV) (SCID-I GÖRÜŞMESİ İLE)

2. Remisyonun süresi (BPB için): (hafta-ay-yıl olarak belirtiniz).....

3. Hastalığın başlangıç yaşı (BPB için):..... Toplam hastalık süresi (BPB için):(yıl, ay)

4. Özkıyım girişimi: var ☐ yok ☐

Özkıyım girişimi sayısı/tipi:

5. Toplam hastaneye yatış sayısı:

6. CGI (Klinik Global İzlenim):

(1. Normal, hasta değil, 2. Sınırdaki, 3. Hafif, 4. Orta, 5. Belirgin, 6. Şiddetli, 7. Çok şiddetli)

7. GAF puanı:

8. Ölçekler

HAMD-17 :.....

YMDÖ :.....

CTQ:

SYBDÖ:

Tarih: / / ...

Tarih: / / ...

Tarih: / / ...

Tarih: / / ...

9. Şimdiki tedavi: Tedavi almıyor ☐ Tedavi alıyor ☐

10. Kullanmakta olduğu ilaç isimleri ve dozları/ (varsa) serum düzeyleri:

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... m/ g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

Lityum düzeyi

Tarih:

Valproat düzeyi

Tarih:

Karbamazepin düzeyi:

Tarih:

11. TFT:

FT4: FT3:..... TSH:

12. Vit. B12: Folik asit:

13. Komorbid psikiyatrik hastalık: var ☐ yok ☐

(varsa tanısı):.....

14. Geçirilmiş ruhsal travma: var ☐ yok ☐ varsa türü:.....

Geçirilmiş fiziksel travma: var ☐ yok ☐ varsa türü:.....

ÖZGEÇMİŞ

Esmâ ÇÖREKLİ KAYMAKÇI

Eğitim

Derece	Yıl	Üniversite, Enstitü, Anabilim/Anasanat Dalı
Yüksek Lisans		
Lisans		CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, 2011-2017

İş/İstihdam (Varsa)

Yıl	Görev
2017-2018	Beykoz Devlet Hastanesi (Pratisyen hekim)

Mesleki Birlik/Dernek Üyelikleri (Varsa)

Yıl	Kurum
2..... -	
2..... -	

Alınan Burs ve Ödüller (Varsa)

Yıl	Burs/Ödül
.....	Eğitim Bursu

Yayınlar ve Diğer Bilimsel/Sanatsal Faaliyetler

Kaymakci, E. C., Kendirlioglu, B. K., & Kucukgoncu, S. (2023). Parkinsonism Symptoms After Exposure to Low-Dose Aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 43(1), 69-70.

