



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA ÖTİMİK
DÖNEMDE SERUMDAKİ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER
İLE BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ**

Dr. Merve ÇOLAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Alparslan CANSIZ

Konya-2023

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA ÖTİMİK
DÖNEMDE SERUMDAKİ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER
İLE BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ**

Dr. Merve ÇOLAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Alparslan CANSIZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 23122004 proje numarası ile desteklenmiştir

Konya-2023

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

‘Söz var kılur gönüli şâd, söz var kılur bilişi yad
Eger horluk eger izzet her kişiye sözden gelür.’

Yunus Emre’nin de ifade ettiği gibi; söz sanatı mühim meseledir. Hekimliğin, söz sanatıyla buluştuğu, ruh sağlığı alanında eğitim almak, daima içimde güzel duygular uyandırmaya muktedir oldu.

İlk teşekkürümü, bakışları ve sözleriyle bana ilham olan hastalarımın etmek istiyorum, Bana, en mahrem yanları olan düşüncelerini açtıkları, burada neden bulunduğumu hatırlattıkları ve yola devam etmemi sağladıkları için.

Hekimlik sanatlarından hayranlıkla istifade etme şansı bulduğum değerli hocalarım; Prof. Dr. Yavuz Selvi, Prof. Dr. Özkan Güler, Prof. Dr. Kürşat Altınbaş, Doç Dr. Memduha Aydın, Doç. Dr. Alparslan Cansız, Doç. Dr. Ali Kandeğer, Dr. Öğr. Üyesi Rukiye Tekdemir’e;

Bilimsel merakla yaptığımız sohbetlerimizle, soluk aldığım, tüm çalışma arkadaşlarıma ve rotasyon eğitim süreçlerinde klinik becerilerinden çok şey öğrendiğim hocalarıma; içtenlikle teşekkür ediyorum.

Bir çocuğun hayattaki en büyük şansı iyi bir anneden doğmaktır. Benim en büyük şansım olan, koşulsuz sevgisiyle büyüten anneme, soru sormaya başladığım ilk anlardan bugünlere, merakıma sabırla yanıt veren babama, desteği ile güçlü hissettiren ve öncüm olan abim Emrah’a, on yıl geriden gelip en iyi arkadaşım olacak kadar büyüyen kız kardeşim Cemre’ye teşekkür ediyorum.

Bu dert ummanında rast geldiğim en güzel şey, yol arkadaşım Buğra’ya, kendimi keşfetmemi sağladığı için teşekkür ediyorum.

Ve ben, şimdi, öğrendikçe hiçbir şey bilmediğimi anladığım o noktadayım. Bilmek ve bilinmek üzerine olan mücadeleme devam edeceğim. Meşgul olmak güzel şey ...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar LİSTESİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
1. 1. Bipolar Bozukluk Genel Bilgiler.....	3
1. 1. 1. Tanım ve Tarihçesi.....	3
1. 1. 2. Bipolar Duygudurum Bozukluğu Tanı Ölçütleri	4
1. 1. 3. Bipolar Duygudurum Bozukluğunun Epidemiyolojisi	7
1. 1. 4. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi.....	9
1. 1. 5. Bipolar Bozukluğun Klinik Seyri.....	14
1. 1. 6. Bipolar Bozukluk Tedavisi.....	16
1. 2. Bipolar Bozukluk ve Bilişsel İşlevler	16
1. 3. Glutamaterjik Sistem.....	19
1. 3. 1. Glutamat Reseptörleri	23
1. 4. Bilirubininin Bipolar Bozuklukla İlişkisi.....	28
1. 5. Biyokimyasal Belirteçleri ile Bilişsel Fonksiyonların İlişkisi	32
2. GEREÇ ve YÖNTEM	34
2. 1. Araştırmanın Amacı ve Tipi	34
2. 2. Araştırmanın Evreni ve Süresi	35
2. 2. 1. Hasta Seçme Kriterleri	35
2. 2. 2. Hasta Dışlama Kriterleri	35
2. 2. 3. Sağlıklı Kontrol Grubu Seçme Kriterleri	35
2. 2. 4. Sağlıklı Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri	36
2. 3. Ölçek Özellikleri	36
2. 3. 1. Sosyo Demografik Veri Formu	36
2. 3. 2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)	36
2. 3. 3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	37
2. 3. 4. Stroop Testi TBAG formu	37
2. 3. 5. Wisconsin Kart Eşleme Testi	38

2. 3. 6. Çizgi Yönü Belirleme Testi.....	39
2. 4. Verilerin Toplanması ve İşlenmesi	40
2. 4. 1. Kan Alma İşlemi ve Örneklerin Saklanması	40
2. 4. 2. Total Bilirubin, Direk Billirubin Analizi	41
2. 4. 3. Serumda Glutamat Analizi	41
2. 4. 4. Serumda NMDA Reseptör Düzeylerinin Belirlenmesi	42
2. 5. İstatistiksel Analiz	43
3. BULGULAR.....	44
3. 1. Sosyodemografik Özellikler	44
3. 2. Bilişsel Fonksiyonlar	48
3. 2. 1. Grupların Test Puanlarının Karşılaştırılması.....	48
4. TARTIŞMA	57
4. 1. Bipolar Bozukluk ve Hastalığın Klinik Özellikleri ile Sosyodemografik Bulguların Değerlendirilmesi.....	58
4. 2. Serum Glutamat, NMDAR-1, NMDAR-2A ve Bilirubin Düzeylerinin Hasta ve Sağlıklılarda İncelenmesi.....	60
4. 3. Biyokimyasal Belirteçler ile Bilişsel Fonksiyonların İlişkisi	65
5. SONUÇLAR	69
KAYNAKLAR	70
ÖZET.....	79
EK-1 Etik Kurul Onayı	81
ÖZGEÇMİŞ.....	82

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: İki Gruba Ait Sosyodemografik Veriler

Tablo 2: Grupların Yaş ve Eğitim Düzeyi Ortalamasına İlişkin Veriler

Tablo 3: Hastaların Klinik Özellikleri ile İlgili Veriler

Tablo 4: Hastaların Klinik Özellikler Bakımından Cinsiyet Farklılıkları

Tablo 5: Hastaların klinik özellikler bakımından cinsiyet farklılıkları

Tablo 6: Hastaların Son Atak Dönemi ile İlgili Veriler

Tablo 7: Hasta ve Kontrollerin Stroop Testi Verileri

Tablo 8: Hasta ve Kontrollerin Çizgi Yönü Belirleme Test Verileri

Tablo 9: Cinsiyetlere göre Çizgi Yönü Belirleme Test Verileri

Tablo 10: Hasta ve Kontrollerin Wisconsin Kart Eşleme Testi Verileri

Tablo 11: Hasta ve Kontrollerin Wisconsin Kart Eşleme Testi Verileri

Tablo 12: Biyokimyasal parametreler ile nörobilişsel testler arasındaki ilişki

Tablo 13: Hastalarda Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

Tablo 14: Kontrollerde Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

Tablo 15: Tüm gruplarda Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

Tablo 16: Hastalarda Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

Tablo 17: Kontrollerde Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

Tablo 18: Bipolar Tip 2 Tanılılarda Biyokimyasal Parametreler ile Klinik Özellikler Arasındaki İlişki

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AMPA: a-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-propiyonik asit

APA: American Psychiatric Association (Amerikan Psikiyatri Birliği)

BB: Bipolar Bozukluk

BIND: Bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CB: Konjuge bilirubin

CRH: Kortikotropin Salgılayıcı Hormon

CRP: C-reaktif protein

ÇYBT: Çizgi yönü belirleme testi

DLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı)

DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı) 3. Baskı Yenilenmiş

EAAT: Eksitator amino asit taşıyıcıları

EKT: Elektrokonzulziv tedavi

GABA: Gama aminobütirik asit

GPCR: G-protein-bağlı reseptör

HPA: Hipotalamik-pituiter-adrenal

HPT: Hipotalamik-pituiter-tiroid

MDB: Major depresif bozukluk

mGluR: Metabotropik Glutamat Reseptörleri

MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

NHB: Neonatal hiperbilirubinemi

TBIL: Total bilirubin

TNF: Tümör nekroz faktör

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

UCB: Unkonjuge bilirubin

VLPFC: Ventrolateral prefrontal korteks

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

5-HT: Serotonin

1. GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) , tekrarlayan mani/hipomani ve depresyon ya da 'karma' olarak ifade edilen, iki durumun da belirtilerini içeren dönemlerle karakteriz; dönemler arası kişinin tamamiyle veya tama yakın iyilik halinde olduğu, işlevsellğe olumsuz tesir edebilen kronik bir duygudurum bozukluğudur [1]. Bipolar Bozukluk; önemli bir halk sağlığı sorunu olan, görece yaygın psikiyatrik hastalıklardan bir tanesidir. BB'nin prevalansı kullanılan tanıma, tip-1 ve tip-2 olarak ayrılıp ayrılmamasına ve spektrum olarak ele alınıp alınmamasına göre değişmektedir. Tüm bipolar spektrumu bozuklukları, siklotimi, hipomani olguları da dahil edilildiğinde yaşam boyu prevalansının, ortalama % 5 olduğu bildirilmiştir [2]. Bipolar bozukluklar, tüm hastalıklar göz önüne alındığında dünyada engellilik nedeni olarak 17. sırada yer almaktadır [3]. Bipolar bozukluk, çalışmalara göre ötimik dönemde de bilişsel bozulmanın devam ettiği olması, hastalığın prognozu, yaşam kalitesi ve sosyal/mesleki sonuçlar üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve yüksek hastalık maliyeti ile sonuçlanan mesleki işlevsellik kaybına yol açar. Bu nedenle, bilişsel bozukluğun altındaki sebepleri bilmek ve bu sebeplerin de yeni tedavi stratejilerini kolaylaştırabilecek önemli özelliklerini belirlemek çok önemlidir.

Bipolar bozukluk etyolojisine dair yürütülen araştırmaların sonuçları göstermiştir ki; hastalığın oluşumda dopamin, serotonin, noradrenalin, Gama aminobütirik asit (GABA), glutamat gibi pek çok nörotransmitter rol oynar. Glutamat; merkezi sinir sisteminin esas uyarıcı nörotransmitteridir. Bipolar bozuklukta, anterior singulat kortekste azalma, oksipital lobda artış göstermektedir. Son 50 yılda, glutamat sayısız araştırmaya konu olmuş ve ona birçok farklı işlev atfedilmiştir. Glutamatın uyarıcı sinaptik iletim, nörotoksisite ve nöroplastisite süreçlerine dahil olması, özellikle BB'de psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisindeki rolüne olan ilginin artmasına yol açmıştır [4].

Glutamaterjik disfonksiyon hipotezi ilk olarak, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör hipofonksiyonunun bir sonucu olarak öne sürüldü. NMDA nonkompetitif antagonisti olan Ketamin, sağlıklı bireylerde şizofreni semptomları ortaya çıkarmış ve şizofreninin önceden var olan negatif, pozitif ve bilişsel semptomlarını şiddetlendirmiştir. Şizofreni patofizyolojisinde ilk olarak ele alınan glutamat sistemi daha sonra pek çok psikiyatrik rahatsızlıkta da ele alınmıştır. Şizofreniyle

etyopatogenez ve klinik belirtiler açısından pek çok ortak yönü olan ve aynı spektrumda olduğu düşünülen bipolar bozuklukta da çalışılmıştır.

Vücuttaki hem metabolizmasının son ürünü olan bilirubin, anti-inflamatuar özelliklere sahip endojen bir antioksidandır fakat nörotoksin olduğu özellikle kernikterus tablosundan yola çıkılarak uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak birçok uzman görüşü, kernikterusun belirgin karakteristik klinik bulguları olmaksızın, minör nörolojik anormalliklerle giden daha az ciddi hasarlar için ‘bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon (BIND)’ terimini kabul ederek, kernikterustan daha yaygın olabileceğini öne sürmüştür [5, 6]. Bilirubin ile indüklenen nörolojik disfonksiyonun (BIND) moleküler mekanizması, hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamış bir konudur. Bilirubinin, bu nörolojik hasar mekanizmasına yönelik öne sürülen hipotezlerden biri; ve bizim de çalışmamızda üzerinde durduğumuz husus olan, glutamaterjik sistem disfonksiyonu ile ilişkilidir. Unkonjuge bilirubin (UCB); sinir sistemi üzerindeki nörotoksik etkilerini, astrositlerin UCB'ye maruz kalması ile glutamat geri alımının azalıp sinaptik aralıkta glutamati artırarak oluşturuyor olabilir. Sinaptik aralıkta glutamatın artması, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olur. Bu aşırı uyarılma sonucu; Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻ ve su akışı nedeniyle nöronal hücre şişer, hem apoptoz hem de nekroz yoluyla hücre ölümünü tetiklenir böylece de eksitotoksisite oluşur [7].

Bilişsel fonksiyonlar bipolar bozuklukta incelemeyi amaçladığımız bir diğer husus olmakla birlikte; dikkat, sözel öğrenme ve zihinsel esneklik gibi çeşitli bilişsel alanlardaki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bu eksiklikler hastalığın akut dönemlerinde artış gösterir ve hastalığın seyri boyunca kötüleşir. Literatürde bipolar bozukluğun ötimik döneminde bile olsa hastaların dikkat, yürütücü işlevler ve sözel bellekle ilgili alanlarda kalıcı bilişsel defisitlere sahip olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır [8, 9]. Hatta hastaların birinci derece akrabalarında da bilişsel bozulmanın olduğu görülmüştür [10, 11]. Bilişsel bozuklukların, bipolar bozukluğun klinik seyrinin ciddiyet açısından da belirleyici olduğu vurgulanmıştır [12]. Merkezi sinir sisteminin ana eksitator nörotransmitteri olan glutamatın; öğrenme ve hafızada rolü olduğu bilinmektedir. NMDA reseptörleri üzerinde agonistik etki gösteren Glisin ve D-serin ile kısmi agonist D-sikloserinin, tipik antipsikotik alan şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir [13]. Yine şizofreni tanılı hastaların sol anterior 14sinde daha düşük glutamat seviyeleri bulunan

bir çalışmada; hastalarda glutamat seviyeleri düştükçe bilişsel perfomanslarının da kötüleştiği sonucuna ulaşılmıştır [14]. Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, 514 kişide ise plazma glutamat glutamat seviyelerinin bellek işlevleriyle önemli ölçüde negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir [15].

Biz de bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen, glutamaterjik sistem disfonksiyonuyla ilişkilendirdiğimiz birtakım biyokimyasal parametrelerin düzeylerini inceleyip; bunların, kullandığımız nöropsikolojik testler ile dikkat, yürütücü işlevler ve görsel mekansal yapılandırma becerileri olmak üzere üç alandaki bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini inceleyeceğiz. Böylece glutamat, NMDA reseptör ve bilirubin düzeyleri tanısız ayırım potansiyeli olan göstergeler midir, düzeylerin klinik şiddet göstergelerinden olan bilişsel fonksiyonlarla ilişkisi var mıdır; gibi soruların cevabını arayacağız.

1. 1. Bipolar Bozukluk Genel Bilgiler

1. 1. 1. Tanım ve Tarihçesi

Bipolar bozukluk (BB) , tekrarlayan mani/hipomani ve depresyon ya da ‘karma’ olarak ifade edilen, iki durumun da belirtilerini içeren dönemlerle karakteriz; dönemler arası kişinin tamamiyle veya tama yakın iyilik halinde olduğu, işlevselliğe olumsuz tesir edebilen kronik bir duygudurum bozukluğudur [1].

Tarihte, insanın duygularının ele alındığı ilk eserlere Hindu ve Babil uygarlıklarında rastlanmaktadır. Daha eski dönemlerde, yaklaşık 3000 yıllık İncilin, çökkünlük ve coşkunluk benzeri atakları tarif ettiği ve “kötü ruhların” etkisi ile açıkladığı anlaşılmaktadır [16]. Antik Yunanlılar hem melankoliyi hem de maniye tıbbi sorunlar olarak kabul etmişlerdir [17]. Bu kavramlarının ilk kullanımı eski Yunan ve Roma dönemine aittir. Hipokrat (M.Ö. 460-357) melankoliyi ‘huzursuzluk, umutsuzluk, kolay öfkelenme, iştahsızlık, uyuyamama’’ durumu şeklinde tanımlayarak bugünkü anlamıyla depresyon hastalığını tarif etmiştir. Melankoli, “melas” (siyah renk) ve “chole” (safra) kelimelerinden türetilmiştir. Mani kelimesi ise yunanca “delilik” veya “çılgınlık” anlamlarına gelen “*μανία*” kelimesinden köken almaktadır [18]. Bipolar bozukluğu günümüzdeki anlamına en yakın şekliyle tarif eden Kapadokyalı Aretus, mani ve melankoli dönemlerinin, aynı hastalığın farklı dönemsel parçaları olduğunu ifade etmiştir[17]. Bipolar bozukluğun başlangıç, seyir

ve belirtilerini daha ayrıntılı tanımlayansa Emil Kraepelin olmuştur. Kraepelin demantia precox (erken bunama-bugünkü adıyla şizofreni) ile manik depresif (bipolar bozukluk) hastalığın farklı hastalıkları ifade ettiğini belirtmiştir[18]. 1930'larda, Bleuler demantia precox ile manik depresif bozukluğu ayırmamış, bu iki hastalık arasında bir süreklilik olduğunu iddia ederek, bu hastalıkları 'Affektif Bozukluklar' başlığı altında toplamıştır [19]. 1950'lerde, Karl Leonhard, daha sonra Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA), DSM-I'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) duygudurum bozukluklarını anlamada, ilk kez, "kutupluluk" kavramını ortaya attı. Bu kavrama göre, sadece depresif dönemler yaşayan unipolar hastalar ve manik/hipomanik dönemler yaşayan bipolar hastalar var idi [18]. Bipolar bozukluk, 1980 yılında Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı DSM-III ile birlikte "affektif bozukluklar" başlığı altında tanımlanmıştır. DSM-III-R sınıflandırmasında ise başlık "duygudurum bozuklukları" şeklinde yeniden düzenlenmiştir. DSM-IV'te ise Bipolar-I, Bipolar-II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk şeklinde sınıflandırılmış, hipomanik ve karma dönemlere ilişkin farklı koşullar sunulmuştur [20]. DSM-IV-R'de de 'Duygudurum Bozuklukları' kısmında yer edinmiştir [21]. Kategorik sınıflandırmadan, boyutsal sınıflamaya doğru geçişte, DSM-5'in yayınlanmasıyla 'duygudurum bozuklukları' başlığı yerine, 'Bipolar bozukluk ve ilişkili bozukluklar ile 'Depresif Bozukluklar' şeklinde iki farklı başlık olarak düzenlenmiştir[22].

1. 1. 2. Bipolar Duygudurum Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Bipolar (İkiuçlu) ve İlişkili Bozuklukların DSM-5 sınıflandırması:

a) Bipolar I Bozukluk: En az bir defa mani dönemi tanı ölçütleri karşılanıyor olmalıdır.

b) Bipolar II Bozukluk: En az bir defa hipomani ve depresyon dönemi tanı ölçütleri geçmişte ya da o an içinde karşılanıyor olmalıdır.

c) Siklotimik Bozukluk: En az iki yıl boyunca hipomani ve depresyon tanı ölçütlerini karşılamayan ancak hipomani ve depresyon belirtilerinin mevcut olduğu birçok dönem olmuştur. Ayrıca belirtinin olmadığı iki aydan daha uzun bir süre olmamıştır.

d) Maddenin/İlacın Yol Açtığı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Madde intoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında ya da madde veya ilacı aldıktan sonra gelişen bozukluktur.

e) Başka Bir Sağlık Duruma Bağlı İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Başka bir tıbbi sorun sonrasında meydana gelen duygudurum dönemidir.

f) Tanımlanmış Diğer İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Tanı ölçütlerindeki bütün belirtileri karşılamayan, zaman olarak da daha kısa süre alan hipomani ve depresyon dönemleri ile siklotimiği kapsamaktadır.

g) Tanımlanmamış İki Uçlu ve İlişkili Bozukluk: Klinik açıdan sorunlara ve işlevsellikte kayba sebep olan BB belirtilerinin çoğunun bulunduğu ancak bipolar ve ilişkili bozukluklar başlığı altındaki hastalıkların tanı ölçütlerinin karşılanmadığı durumlarda bu tanı konulur.

Mani Dönemi

A. Yükselmiş, taşkın veya çabuk öfkelenen, olağan olmayan sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinliklerde ve içsel enerjide normalin üzerinde artışın olduğu bir dönemin, en az bir hafta (hastaneye yatırılmaya lüzum olmuşsa zaman şartı yok), hemen her gün, günün büyük bir kısmında bulunması.

B. Yukarıda detaylandırılan bu dönem süresince, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (irritabl duygudurum varsa dördü) vardır ve bunlar olağan davranışlardan büyük oranda farklıdır:

1. Özgüvende abartılı bir artış veya büyüklük fikirleri
2. Uyku ihtiyacında azalma
3. Olağan haline göre daha konuşkan olma.
4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerin hızlanmasına ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı olduğunu ifade eder ya da bu durum dışardan gözlenir.
6. Amaca yönelik aktivitelerde artış ya da amaca yönelik olmayan aktivite artışı (ajitasyon) .
7. Kötü sonuçlara yol açabilecek riskli aktivitelere çok fazla katılım gösterme

C.İçinde bulunan bu hal işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak kadar şiddetli veyahut da hastaneye yatırılmasını gerektirecek derecede ağırdır ya da psikotik bulguları vardır.

D. Bu dönem, maddenin ya da başka bir tıbbi durumun etkileriyle açıklanamaz.

Hipomani Dönemi

A. Yükselmiş, taşkın veya çabuk öfkelenen, olağan olmayan sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinliklerde ve içsel enerjide normalin üzerinde artışın olduğu bir dönemin, en az dört ardışık gün sürmesi, günün büyük kısmında bulunması.

B. Yukarıda detaylandırılan bu dönem süresince, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (irritabl duygudurum varsa dördü) vardır ve bunlar olağan davranışlardan büyük oranda farklıdır:

1. Özgüvende abartılı bir artış veya büyüklük fikirleri
2. Uyku ihtiyacında azalma
3. Olağan haline göre daha konuşkan olma.
4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerin hızlanmasına ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı olduğunu ifade eder ya da bu durum dışardan gözlenir.
6. Amaca yönelik aktivitelerde artış ya da amaca yönelik olmayan aktivite artışı (ajitasyon) .
7. Kötü sonuçlara yol açabilecek riskli aktivitelere çok fazla katılım gösterme

C. Bu dönem, kişinin olağan halinden farklı, işlevsellikte açıkça belli bir değişikliğin görüldüğü dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkaları tarafından farkedilebilir.

E. İşlevsellikteki bozulma hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik belirti mevcut ise mani olarak adlandırılır..

F. Bu dönem, maddenin ya da başka bir tıbbi sorununun etkileriyle açıklanamaz.

Depresyon Dönemi

A. İki haftalık süre boyunca aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha fazlası) mevcuttur ve işlevsellikte bozulma vardır; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır.

1. Kişinin kendisinin ifade ettiği ya da başka kişiler tarafından fark edilen günün büyük kısmında ve hemen hemen her gün olan çökkün duygudurum.
2. Nerdeyse bütün etkinliklere karşı alakada belirgin azalma ya da bunlardan keyif alamama.
3. Diyet yapmazken çok kilo verme ya da kilo alma veyahut da iştahta azalma ya da artma.
4. Hemen her gün uykusuzluk çekme veya aşırı uyuma.
5. Psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarınca gözlenebilir)
6. Halsizlik ya da içsel enerji düşüklüğü
7. Değersizlik ya da uygun olmayan suçluluk duyguları
8. Düşünmekte, konsantre olmakta zorluk çekme ya da kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm düşünceleri

B. Mevzu bahis durum belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu durum bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumunun etkileriyle açıklanamaz

Not: Önemli bir kayıp durumunda gösterilen tepkiler arasında A tanı ölçütünde bahsi geçen belirtiler var olabilir ve bu belirtiler de bir depresyon dönemini anımsatabilir. Bu semptomların yaşanmış olan kayba uygun olabileceği gibi kayba ikincil gelişen bir depresyon dönemi de olabileceği unutulmamalıdır [22].

1. 1. 3. Bipolar Duygudurum Bozukluğunun Epidemiyolojisi

Bipolar Bozukluk; önemli bir halk sağlığı sorunu olan, görece yaygın psikiyatrik hastalıklardan bir tanesidir. BB'nin prevalansı kullanılan tanıma, tip-1 ve tip-2 olarak ayrılıp ayrılmamasına ve spektrum olarak ele alınıp alınmamasına göre değişmektedir. Bununla birlikte, BB tip-1'in , bazı değişkenliklere rağmen, yaşam boyu yaygınlık oranının % 1–1,5 civarında olduğu, birkaç büyük ölçekli

epidemiyolojik çalışma ile tanımlanmıştır [23]. BB tip-2 için bu oran; % 0,5-3,0 olarak bildirilmiştir. DSM tanıları dışında eşik altı belirtilerle birlikte tüm bipolar spektrumu bozuklukları, siklotimi, hipomani olguları da dahil edilidiğinde yaşam boyu prevalans %3-8,3 (ortalama % 5) aralığında olduğu bildirilmiştir[2].

Bipolar bozukluğun ortalama başlangıç yaşı yirmili yaşların başı olarak görülmekle birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda ortaya çıkış yaşının 15-24 ve 45-54 olmak üzere iki farklı zaman diliminde kümелendiği bildirilmektedir [24]. İlk manik ya da depresif dönem %20-30 hastada 21 yaşından önce, %10 hastada ise 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır[25]. Ne yazık ki bipolar bozukluğu olan kişilere ortalama 7-10 yıl boyunca doğru tanı konulamamaktadır[26].

Bipolar bozukluğun görülme sıklığı; ayırım yapmaksızın alt tipleri dahil edildiğinde, cinsiyetler arası dağılımında, anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat hastalık tiplere ayrıldığında; bipolar bozukluk tip-1 in her iki cinsiyette eşit oranlarda görülmesine rağmen, bipolar tip 2 nin kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir [27]. Erkeklerde mani dönemleri ve madde kötüye kullanımı kadın cinsiyete göre daha sık gözlenirken; depresif dönemler, karma ve hızlı döngülü dönemler, antidepresanla manik kayma ve fiziksel hastalık komorbiditesinin kadın cinsiyette daha sık olduğu bildirilmiştir[28].

Etnik köken açısından yapılan incelemelerde de bipolar bozukluk sıklığına ilişkin bir fark görülmemiştir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık görülen unipolar depresyonun aksine, bipolar bozukluk sıklığı sosyoekonomik gruptan bağımsızdır. Bazı çalışmalara göre sosyoekonomik düzeyin yüksek olması risk faktörü olarak bulunmuşken, bazı çalışmalarda da tam tersi sonuçlar bulunmuştur[29, 30]. Hastalık mevsimsel özellik gösterme açısından değerlendirildiğinde depresif dönemler sıklıkla kış aylarında, manik dönemler ise sıklıkla yaz ve ilkbahar aylarında görülmektedir[31] .

Bipolar bozukluklar, tüm hastalıklar göz önüne alındığında dünyada engellilik nedeni olarak 17. Sırada yer almaktadır [3]. Hem intihar hem de tıbbi komorbiditelerden kaynaklanan sebeplerden dolayı genel popülasyona kıyasla daha erken ölüm oranlarına sahiptir . Bipolar bozukluğu olan bireyler, genel popülasyondan iki ila üç kat daha fazla kardiyovasküler hastalığa sahiptirler. Bu risk

muhtemelen, BB'de ortaya çıkan çok yüksek sigara içme oranlarını (bazı çalışmalarda % 80'e kadar), obezite, tip II diyabet ve sağlıksız yaşam tarzlarını (örneğin, ilaç ve alkol kullanım bozuklukları) yansıtır. Sonuç olarak, BB hastaları, genel popülasyondaki etkilenmemiş insanlardan daha genç yaşlarda tıbbi hastalıklar nedeniyle vefat etmektedirler [32].

1. 1. 4. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun etyolojisi ile ilgili çok sayıda araştırma yayımlansa da bugün hala etyopatogenezi net olarak bildiğimizi söyleyemeyiz. Hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı ileri sürülen birçok etken vardır, bunları altı başlıkta inceleyecek olursak:

1. 1. 4. 1. Genetik Etkenler

Bazı ailelerde, bipolar bozukluğun daha sık görüldüğü ve hastalığın kalıtsal bir tarafı olduğu uzun dönemdir bilinmektedir [33]. Bipolar bozukluğun genetiğiyle ilgili çok sayıda aile, ikiz, kromozomal bölge ve aday gen çalışmaları vardır. Genetik faktörlerin bipolar bozukluğun gelişiminde %60-80 oranında ağırlığa sahip olabileceği belirtilmiştir [34]. Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk olan kişilerde yaşam boyu hastalık görülme olasılığı %5-10 arasında bulunmuştur ki bu da genel nüfus riskinden yedi kat fazladır [24]. Ebeveynin her ikisinde de bu hastalığın bulunması durumundaysa bu risk %50- 75'e kadar çıkabilmektedir [35]. İkiz çalışmalarından elde edilen kanıtlar %40-70 arasında monozigotik konkordans vardır [24]. Dizigotik ikizler için bu risk % 15-25 aralığındadır. Bu genetik risk, diğer tüm psikiyatrik durumlar ve çoğu tıbbi durumdan daha yüksektir. Bununla birlikte bipolar bozukluk açıkça Mendelyen bir kalıtım modelini izlemez ve monozigot ikizlerde konkordansın tam olmaması, (benzerliğin %100 olmaması) hastalığın gelişimindeki psikososyal etiyolojik faktörlerin de etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Kromozom yerleşimine bağlantı gösteren çalışmalarda, bipolar bozukluğun kalıtımında önemi olabilecek herhangi bir kromozom yerleşiminden şu anda bahsetmek olası görünmemektedir. Son yıllarda yapılan tek nükleotid polimorfizm çalışmalarında CACNA1C, CACNA1D, CACNB2, NCAN, ANK3 gibi bir çok gende yaygın poliformizm bildirilmiştir [36, 37]. Gözden kaçırılmaması gereken husus ise her bir tek nükleotid polimorfizminin etki boyutunun çok küçük

olduğudur. Örneğin, CACNA1C civarında polimorfizmi olanların bipolar bozukluk tanısı alma olasılığı 1.14'tür ve bu polimorfizme sahip olanların çoğunda hastalık ortaya çıkmaz. Bu nedenle de, gen-çevre etkileşimlerinin bipolar bozukluğun başlangıcına nasıl katkıda bulunduğuna dair giderek artan bir ilgi vardır, ancak bu şizofreniye kıyasla daha az araştırılmış bir alan olmaya devam etmektedir. Örneğin bazı çalışmalarda toll like reseptör 2 polimorfizmlerinin, stresli yaşam olayları ve Toxoplasma gondii enfeksiyonu ile etkileşime girerek bipolar bozukluk riskini artırdığı, başka bir çalışmada ise bir COMT polimorfizminin stresli yaşam olaylarıyla etkileşime girerek bipolar depresif dönemler için risk oluşturduğu, başka birinde ise, serotonin taşıyıcı genlerin esrar kullanımı ile etkileşime girdikten sonra bipolarda psikotik semptomların varlığını artırdığı ifade edilmiştir [24]. Sonuç olarak yapılan çalışmalar bipolar bozukluğun poligenik, multifaktöriyel, heterojen bir hastalık olduğunu düşündürmektedir [38]. Bipolar bozukluk, şizofreni ve otizm arasında da ortak genetik risk faktörlerinin olduğuna dair kanıtlar vardır [24].

1. 1. 4. 2. Biyokimyasal etkenler

Yarım yüzyıldan fazla bir süredir, nöropsikiyatrik bozuklukların, özellikle duygudurum/anksiyete bozukluklarının patofizyolojisi ve terapötik ilaçların geliştirilmesi konusundaki araştırmaları yönlendiren monoamin hipotezi hakim olmuştur. Hipotezin depresyonla ilgili temel varsayımı, patolojinin monoaminlerin, özellikle serotonin, noradrenalin ve dopaminin azalmış mevcudiyetinden kaynaklandığı (veya buna eşlik ettiğini) ve antidepresanların terapötik etkilerini, özellikle sinaptik aralıkta monoaminlerin mevcudiyetini artırarak sergilediği idi. Bu hipotez ise monoaminlerin sinaptik aralıktaki düzeyini akut bir şekilde artıran ilaçlar olan monoamin oksidaz inhibitörlerinin ve trisiklik antidepresanların etkili olmasına dayanıyordu. Bu görüşün kendi içinde birtakım tutarsızlıkları vardı bunlardan en önemlisi, bu ilaçların monoaminlerin mevcudiyeti (dakikalar, saatler) üzerindeki ani etkilerine rağmen terapötik etkilerinin ortaya çıkmasının daha uzun süreleri (birkaç hafta) bulmasıydı. Daha sonra N-Metil-D-Aspartat reseptörü (NMDA-R) antagonistlerinin antidepresan benzeri etkiye sahip olduğunun gösterildiği 1990'ların başları ve daha yakın zamanlarda da hücre içi sinyal yolları, gen ekspresyon mekanizmaları, nörotrofik mekanizmalar, nörojenez, sinaptik işlev/plastisite, nöronal devrelerin yeniden modellenmesi dahil olmak üzere birçok farklı alandan elde edilen araştırmalar ile 'nöroplastisite hipotezi' adı verilen bir etyolojik

entegrasyon oluşturuldu [39]. Glutamat sinaptik iletimi, ayrılmaz bir şekilde bağlantılı iki beyin işlevi olan biliş ve duyguya büyük ölçüde aracılık eder. Antidepresan ajanlarla tedavinin depresyonlu bireylerde plazma glutamat düzeylerini azaltabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur ve glutamaterjik hipotezi destekler niteliktedir [40].

Bipolar bozukluk etyolojisine dair yürütölen araştırmaların sonuçları göstermiştir ki; hastalığın oluşumda serotonin, noradrenalin, dopamin, GABA, glutamat gibi pek çok nörotransmitter rol oynar [41]. Depresyonda, beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma ve presinaptik beta 2 reseptörlerinin aktivasyonu ile noradrenerjik aktivite düşmüş; mani döneminde ise artmıştır. Serotonin (5-HT) öncölü olan L-triptofan fazlalığı mani, eksikliği ise depresyon ile ilişkilidir. Dopamin miktarı depresyon da azalmış, manik dönemde ise artmıştır; dopamin üzerinden etki eden ilaçların etki mekanizması da bu bilgiyi destekler niteliktedir [42-44]. Glutamat; santral sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteri olarak bipolar bozuklukta beyinde oksipital bölgede artış, anterior singulat kortekste ise düşüş göstermektedir. GABA inhibitör etkili bir nörotransmitterdir ve bipolar bozukluk hastalarında plazma seviyesi düşmektedir. Kolinerjik aktivasyonun artması depresyonu, azalması ise maniyi tetiklemektedir [45]. IL-4, IL-6, TNF alfa (tümör nekroz faktör alfa), CRP (C-reaktif protein) düzeyleri de bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmaktadır [46].

1. 1. 4. 3. Beyin Görüntöleme Çalışmalarından Elde Edilen Faktörler

Bipolar bozuklukta hem atak hem de remisyon döneminde, beyinde yapısal ve fonksiyonel anormallikler gösterilmiştir [47]. BB'de duygu düzenlenmesindeki bozukluğun nedeni olarak ventral-limbik yolaktaki aktivite artışı ve kortikal-bilişsel yolaktaki aktivite azalması gösterilmiştir [48]. Yapısal nörogörüntöleme çalışmalarının incelendiği bir meta-analiz çalışmasında; kontrol gruplarıyla kıyaslanınca BB hastalarında sağ anterior singulat, sağ presentral, sol inferior frontal girusta gri cevherde azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca işlevselliğe bakılan çalışmalarda ise BB'ye sahip hastalarda VLPFC (ventrolateral prefrontal korteks) ve DLPFC (dorsolateral prefrontal korteks) yapılarında nöral aktivasyonda azalma, parahipokampal girus ve amigdalada ise nöral aktivasyonda artma saptanmıştır [49]. Ayrıca hastalığın ailesel geçişli olduğu Bipolar bozukluk ve majör depresyon

olgularında subgenual prefrontal kortekste glial hücre yoğunluğunda azalma olduğu saptanmıştır [50].

1. 1. 4. 4. Nöroendokrin Faktörler

Hormon sistemlerindeki bozuklukların BB gelişimindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Şu ana kadar yapılmış olan araştırmalarda genellikle hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) ve hipotalamik-pituiter-tiroid (HPT) eksenleri üzerine odaklanmaktadır. Bipolar bozuklukta, ataklardan bağımsız olarak CRH (Kortikotropin Salgılayıcı Hormon)'ye yönelik verilen ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) ve kortizol cevaplarındaki düzensizlik gösterilmiştir. ACTH salınımının artmasına karşılık adrenal bez duyarlılığı da artarara hiperkortizolemi oluşur. Artan kortizol düzeylerinin santral sinir sisteminde hücre ölümüne sebebiyet vererek bilişsel yıkımda rol oynadığı gösterilmiştir [43]. Bipolar bozuklukta ayrıca TRH (Tirotropin Salgılayıcı Hormon) ya TSH(Tiroid Stimülan Hormon) cevabında da bozulma söz konusudur. Tedaviye dirençli ya da hızlı döngülü formlarda tiroid bozukluklarına daha sık rastlanmakta iken tedaviye tiroksin eklenmesinin de tedavide etkili olduğu gösterilmiştir [51].

1. 1. 4. 5. Psikososyal Faktörler

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda, hastalığın başlangıç dönemi incelendiğinde, öncesinde yüksek oranda stresör bir olay tarifiyenmekte, tekrarlayan dönemlerde, stresörden daha bağımsız hale gelmektedir [52, 53]. Bipolar bozuklukların etyolojisinin araştırıldığı çalışmalarda, travmanın bipolar bozukluğu olan hastaların yarısının olumsuz çocukluk deneyimleri öyküsü bildirdiğini bulmuştur [54]. Olumsuz çocukluk çağı deneyimleri risk faktörü olmanın yanı sıra, daha kötü bir gidişat, daha şiddetli ve daha sık duygudurum dönemleri, daha erken başlangıç, artmış intihar riski ve daha çok eşlik eden madde kötüye kullanımı ile ilişkili olduğu görülmektedir [24].

Erken ebeveyn kaybı ve doğum gibi bipolar bozukluk için risk oluşturduğuna dair kanıtlar olan belirli bazı yaşam olayları vardır [24]. Bipolar seyri boyunca stresli yaşam olayları ile dönem başlangıçları arasında ilişki giderek azalmaktadır [55]. Bu duruma tutuşma (kindling) fenomeni denilmektedir. Bu fenomen bir duygudurum bozukluğunun ortaya çıkmasında psikososyal stresörlerin rol oynadığını, ilk hastalık

döneminin stresör bir etken ile tetiklendiğini ve kişinin beyinde elektrofizyolojik eşiğin düşmesi gibi bir takım biyokimyasal değişikliklere yol açarak hastaları stresörlere karşı daha duyarlı getirdiğini ve sonraki atakların daha düşük şiddette stresörlerle ya da stresör olmaksızın ortaya çıktığını ifade etmektedir [56, 57].

Bipolar bozukluk sıklıkla esrar, opioid, kokain, sakinleştiriciler ve alkol dahil olmak üzere maddelerin kötüye kullanımı ile birlikte görülür. Madde kullanım bozuklukları ile hastalık başlangıcı arasında zamansal ilişki kurmak güç olduğundan nedenselliğin tespiti çok güçtür ancak esrar kullanımının bipolar ve psikotik bozuklukların gelişimi için bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. 2015 yılında yapılan bir metaanalizde esrar kullanımı ile manik semptomların tekrarlaması arasında bir bağlantı olduğunu destekleyen birkaç çalışma belirlendi ayrıca esrar kullanımının eşik altı yeni başlayan manik semptom riskini neredeyse üç katına çıkardığı bulundu. Bir başka büyük prospektif kohort çalışması da esrar kullanımının, ilk epizot bipolar riskini 5 kat artırdığını ve bu etkinin doz bağımlı olduğunu destekler nitelikte kanıtlar sundu [24]. Bipolar ve madde kötüye kullanımı arasındaki ilişkide, çalışmalarda düzeltme girişimlerine rağmen kafa karıştırıcı faktörler devam etmektedir. Kullanılan maddenin, bipolar bozukluk tanısı almadan önceki eşik altı semptomları iyileştirmek için selfmedikasyon amacıyla kullanılabileceği, her iki bozukluk için ortak genetik faktörlerin mevcudiyetinin olabileceği benzer şekilde olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin her iki bozukluk için de risk oluşturabileceği unutulmamalıdır.

1. 1. 4. 6. İnflamatuvar Etkenler

Duygudurum bozuklukları alanında, inflamatuvar sürecin özellikle önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Son yıllarda yapılan vaka kontrol çalışmaları Bipolar bozukluk tanılı hastalarda periferik inflamatuvar belirteçlerde anormallikler olduğunu, semptomatik epizotlar (mani ve depresyon) ve asemptomatik dönemler sırasında değişen sitokin seviyeleri ile bağlantılı olduğunu göstermektedir [58]. Bipolar bozukluk ilişkili bilişsel bozulmanın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Nörotrofik faktörler ve proinflamatuvar moleküllerdeki dengesizlik, ilgili olası mekanizmalardan biri olarak öne sürülmüştür [58].

Barichello ve meslektaşları tarafından bipolar bozukluk ve on enfeksiyöz ajan arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada Epstein-Barr virüsü, insan herpes virüsü-6 ve varisella zoster virüsü için hiçbir ilişki bulunamamış. Sitomegalovirüsü araştıran on bir çalışmadan beşi, antikor seviyeleri ile bipolar bozukluk arasında bir ilişki bulurken, iki çalışma, maternal influenza enfeksiyonu ile psikotik belirtili bipolar arasında bir ilişki buldu [59]. Bununla birlikte, iki metaanalize göre de, *T. gondii* enfeksiyonu için bipolar bozukluk ile seropozitiflik arasında ilişki olduğuna dair daha güçlü kanıtlar vardır [24]. Ayrıca, bipolar bozuklukta manik epizodlar için potansiyel bir mekanizma olarak öne sürülene benzer, *T. gondii* enfeksiyonunun, lokal inflamatuvar yanıtı tetiklediği, IL-6 gibi sitokinlerde ve dopamin metabolizmasında değişikliklere yol açarak dopamin üretiminin artmasına yol açtığına dair kanıtlar da vardır [24].

Birtakım nörogörüntüleme çalışmaları, inflamatuvar sitokinlerin, enflamasyonun davranış üzerindeki etkilerine aracılık eden kortikal ve subkortikal beyin bölgelerinde nöral aktiviteyi değiştirebileceğini ve davranış değişikliklerine yol açabileceğini göstermiştir. Nöral aktivite üzerindeki bu sitokin etkilerinin altında yatan mekanizmalardan biri, değişmiş glutamat metabolizmasıdır. Artan glutamat nörotransmisyonunun duygudurum bozukluklarında davranış değişikliklerine katkıda bulunduğuna inanılmaktadır ve inflamatuvar sitokinlerin, glutamat taşıyıcıları azaltarak ve astrositler dahil ilgili glial hücrelerden glutamat salınımını artırarak sinaptik ve ekstrasinaptik glutamat konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir [60].

1. 1. 5. Bipolar Bozukluğun Klinik Seyri

Bipolar bozukluğun da şizofreni gibi hastalık gelişmeden önce bir prodromal faza sahip olduğu görüşü giderek daha fazla kabul görmektedir fakat bipolar bozukluğun hastalık öncesi evresi, şizofreniye kıyasla daha az araştırılmıştır. Hastalığın başlangıcından tanının konmasına kadar ortalama 10 sene kadar bir zaman geçmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda aslında ilk hastalık dönemi ortaya çıkmadan önce hastalığın tespiti için potansiyel bir süremiz olduğu bir gerçektir.

Bipolar Bozukluk sıklıkla depresyon dönemi ile başlar ve hastaların yaklaşık yarısı genellikle başlangıçta depresifon tanısı alır. Depresyon tanısı alan hastalar

bipolarite açısından takip edilmelidir. Çünkü bu hastaların % 10 kadarının, 6-10 yıl içinde manik bir dönem geçirdikleri saptanmıştır. Hayatları boyunca ortalama 8-10 dönem yaşadıkları bildirilen bipolar hastaların çoğu hem manik dönem hem de depresif dönem yaşamakta iken %10-20' lik kesim sadece manik atak geçirirler [61].

BB tanısı alan hastaların etkin tedavi alsalar dahi % 37'si takip eden bir yıl içerisinde, % 60'ı ise iki yıl içinde tekrar bir duygudurum dönemi geçirmektedir [62]. Geniş ölçekli yapılan bir Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) çalışmasında BB'de rekürrens en güçlü yordayıcılarından biri epizot arası dönemde rezidüel belirtiler göstermesi ve komorbid bir ruhsal hastalık olmasıdır [63].

Bipolar bozuklukta erken başlangıç yaşı, erkek cinsiyet, epizot arası dönemde rezidü belirtiler göstermesi, epizot sırasında psikotik belirtilerin görülmesi, alkol ya da madde kullanım bozukluğu, hızlı döngülülük (bir yıl içinde en az dört duygudurum atağı olan hastalar için kullanılır), uzun depresif epizodlar, soygeçmişte bipolar bozukluk öyküsünün olması ve hastalık öncesi işlevsellik bozuk olması kötü prognoz göstergeleridir [64]. Tekrar eden duygudurum dönemlerinde semptomların şiddetlenerek ortaya çıkıyor olabilmesi, bilişsel işlevlerde bozulma ve rapor edilen beyinde atrofi bulguları, hastalığın ilerleyicilik niteliği üzerine düşündürmektedir. Hastalık süresi arttıkça duygudurum dönemleri arasındaki döngünün sıklığının arttığı bildirilmiştir .

Bipolar bozukluk hastalarının yaşam süreleri $51,1 \pm 12,5$ yıl olarak saptanmış olup, hastaların en sık ölüm nedenlerinin en başında kardiyovasküler hastalıklar, daha sonrasında solunum yolu hastalıkları ve özkıyım gelmektedir [65]. Özkıyım fikirleri, teşebbüsleri, riskli davranışlarda bulunma ve dürtüsellik hastalığın önemli bir parçasıdır. Bu hastalarda intihar girişiminin yaşam boyu sıklığı ortalama %30, intihar girişiminin tamamlanması ise %20 olarak saptanmıştır [66]. Mesleki işlevsellikte azalma ve sosyal ilişkilerde bozulmalar olabilmektedir. Boşanma oranı 3 kat, işsizlik oranı ise genel topluma oranla 2 kat daha fazladır.

İşlevsellikte önemli kayıplara sebep olan BB'de remisyonda dahi hem toplumsal işlevsellikte hem de bilişsel işlevsellikte, özellikle bellek ve yürütücü işlevlerde kayıplar yaşanmaktadır [8]. Yürütücü işlevlerde görülen bu bozukluğun

ilaçların etkisiyle ya da hastalığın şiddeti ile açıklanamadığı, BB bozukluk için ayırıcı bir özellik olduğu düşünülmektedir [67]. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda; hastaların sağlıklı birinci derece yakınlarında bile bilişsel bozukluklar bulunmuştur. Ötimik dönemde tespit edilen bilişsel bozuklukların, hastalığın ilerleyen yıllarındaki işlevsellik açısından öngördürücü olduğu bildirilmiştir [68].

1. 1. 6. Bipolar Bozukluk Tedavisi

Bipolar bozukluk, epizot ve remisyon dönemleri ile seyreden süregelen psikiyatrik bir bozukluk olup, tedavideki amaç; epizodların sıklığını ve şiddetini azaltarak epizodlar arası işlevselliği ve sosyal adaptasyonu arttırmaktır. Bipolar bozuklukta tedavi; akut dönem tedavisi ve koruma dönemi tedavisi olarak iki şekilde planlanır.

Bu hastalığın tedavisinde lityum, valproik asit ve karbamezapin gibi duygudurum düzenleyicileri temel ilaçlar; lamotrijin, gabapentin ve topiramet gibi yeni antiepileptikler de son dönemlerde tedavide yerini alan duygudurum düzenleyicileridir. Hastalığın patofizyolojisinde çok yol katedilmiş ve yeni duygudurum düzenleyici ilaçlar bulunmuş olsa bile halen Bipolar bozuklukta tekrarlamaların önlenmesi için lityum en etkili ve en iyi çalışılmış monoterapi olmaya devam etmektedir [69]. Eksitasyon, saldırganlık veya psikotik belirtilerin bulunması halinde tedaviye antipsikotik bir ajan veya benzodiazepinler eklenebilir. Şayet hasta ilacı ağızdan alamıyacak durumda değilse ya da tedaviye uyum göstermiyorsa kas içi antipsikotik enjeksiyonu da uygulanabilir. Ajitasyon, kendine ya da çevreye zarar verme düşünceleri, yemek yememe, tedavi reddi, tedavi direnci ve hamilelik gibi durumlarda elektrokonvulzif tedavi (EKT) uygulanabilir.

1. 2. Bipolar Bozukluk ve Bilişsel İşlevler

Bilişsel işlevler; dil becerileri, bellek, dikkat, muhakeme, idrak etme, öğrenme, problem çözme ve karar verme gibi; yeni veya karmaşık süreçlere uyumu kolaylaştıran yürütücü işlevler gibi bir dizi üst düzey süreci kapsar [70]. Bunlar, istenmeyen güçlü tepkilerin engellenmesi, davranışın başlatılması, eylemin planlanması, hipotez oluşturulması gibi yaşamdaki uyumlu işlevsellik için gerekli olan amaca yönelik davranışlara rehberlik eden çeşitli bilişsel süreçleri içerir. Bu beceriler uygun, hedefe yönelik, sosyal olarak sorumlu, koşullara göre ayarlanabilen

davranışları mümkün kılar. Yani yürütücü işlevler zihinsel olarak bir işlemi başlatır, sürdürür ve yönetir.

Prefrontal korteks ve onun irtibatla olduğu nöral devreler, bilişsel fonksiyonları yürütmektedir. Kortiko-kortikal devre bu irtibat hatlarından biri olup, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal korteks içerisinde etkileşim halinde bulunmaktadır. İkinci devre kortiko-striato-talamo-kortikal devredir. Yürütücü işlevlerin kontrolünde olduğu düşünülen bu devre, dorsolateral prefrontal korteks, striatum ve talamusu barındırmaktadır. Dorsolateral prefrontal korteks, iki devrede de yer alır; dorsolateral prefrontal korteksin piramidal nöronları, yürütücü işlevlerin düzenlenmesinde lider görevi görmektedir. Bu devre dahilindeki, dorsal anterior singulat korteks, striatum ve talamus bağlantısı sonucunda, dikkatin sürdürülebilirliği sağlanmaktadır. Psikomotor retardasyon, bilişsel açıdan, prefrontal korteks ve striatum ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca motor bileşenin serebellum ile bağlantılı olduğu da saptanmıştır. Prefrontal korteksi haricinde bilişsel fonksiyonlarla ilişkili diğer kısımlar; hipokampus ve amigdaladır. Hipokampus; bellek, öğrenme ve korku koşullanmasında görevlidir. Amigdala ise emosyonel uyarıları işleme ve korteks yanıtlarını düzenlemede aktif rol oynamakta, yaşanan olaylarla ilgili duygusal uyarıların belleğe kodlanmasını sağlamaktadır. Bu sebepten ötürü de, amigdalanın, duygudurumdan etkilenen bilişsel performans üzerinde önemli bir rolü vardır [71].

Bipolar bozukluk; dikkat, sözel öğrenme ve zihinsel esneklik gibi çeşitli bilişsel alanlardaki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bu eksiklikler hastalığın akut dönemlerinde artış gösterir ve hastalığın seyri boyunca kötüleşir. Literatürde bipolar bozukluğun ötimik döneminde bile olsa hastaların dikkat, yürütücü işlevler ve sözel bellekle ilgili alanlarda kalıcı bilişsel defisitlere sahip olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır [8, 9]. Bu çalışmalara göre, bozukluk saptanan alanlar arasında yürütücü işlevler, sözel öğrenme ve bellek, çalışma belleği ve sürekli dikkat bulunmaktadır [72]. Ötimik, depresif ve manik atakta olan bipolar bozukluk tanılı hastaları sağlıklılarla bilişsel işlevler açısından karşılaştıran bir çalışmada; tüm hasta grupları, yürütücü işlevler, sözel bellek, seçici dikkat gibi bilişsel fonksiyonları değerlendiren görevlerden düşük puan almış olmakla beraber, ötimik ve depresif dönemdeki hastalar sağlıklılarla karşılaştırıldığında semantik akıcılıktan (kategori akıcılığı) (hayvan adlandırma alt testi) daha düşük puan aldığı gösterilmiştir [8].

Özellikle yürütücü işlevlerden kategori akıcılığı ve zihinsel manipülasyon, ayrıca tepki kitleme (Stroop), soyutlama (Wisconsin Kart Eşleme Testi [WKET]), set değiştirme ve sözel öğrenmede eksiklikler saptanmıştır [73]. Ayrıca, davranışsal görevlerle ölçülen dürtüsellikle bağlantılı nörobilişsel süreçler (örn. dikkat kitleme) de bipolar bozukluğu olan hastalarda, duygusal remisyon da dahil olmak üzere hastalığın tüm evrelerinde bozulur [74]. Ayrıca fonemik sözel akıcılıkta, karmaşık problem çözmede, soyut kavram oluşumunda da bipolar hastalarda bozulma eğilimleri olduğuna dair göstergeler vardır [75].

Bipolar bozukluğun alt tiplerinin bilişsel fonksiyonlarla ilişkisini araştıran bir çalışmada, bipolar tip 1 bozukluğu olan hastalarda bipolar tip 2 bozukluğu olanlara göre bilişsel defisitlerin daha ağır düzeyde olduğu tespit edilmiştir [76].

Bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarının da dahil edildiği bazı çalışmalarda, hastalarda görülen (özellikle yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarındaki bozulmalar) bilişsel bozuklukların birinci derece akrabalarında da var olduğu görülmüştür [10, 11]. Bilişsel bozuklukların bipolar bozukluğun klinik seyrinin ciddiyet açısından da belirleyici olduğu vurgulanmıştır [12].

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan medikal seçeneklerin bilişsel fonksiyonlara sirayet eden etkilerinin incelendiği, sonuçları açısından farklı araştırmalar mevcuttur. Bipolar bozukluğun tedavisinde sıklıkla tercih edilen lityum ve depresif ataklarda zaman zaman tercih edilip en kısa sürede kesilen antidepresan ilaçlardan özellikle antikolinerjik özellikleri olanların sözel belleği ve psikomotor hıza olumsuz yönde tesir ettiği belirtilmiştir [77]. Bunun aksine bazı çalışmalar da lityumun bilişsel fonksiyonlara etkisinin değişken ve tartışmaya açık olduğunu ifade etmekle birlikte, hem lityum hem de diğer duygudurum düzenleyicilerin, bellek ve psikomotor aktivite üzerindeki etkilerinin önemszenmeyecek düzeyde az olduğunu, istatistiksel anlamlılık göstermediğini belirtmiştir [78]. Duygudurum düzenleyicilerin nöronal düzeyde pozitif etkilerinin olması da bunları destekler niteliktedir. Lityum ve valproik asidin glikojen sentaz kinazı (GSK3) baskılayarak ve apoptozisi inhibe eden bir protein olan bcl-2 düzeyini artırarak sitoprotektif etki sağlaması ve lityumun nöronal canlılığın göstergesi olarak kabul edilen N-Asetil Aspartat'ın (NAA) düzeyini yükseltmesi de bu görüşe kanıt olarak öne sürülmüştür [79]. Valproat, karbamazepin, lamotrijin, topiramat ve okskarbazepinin bilişsel

fonksiyonlara etkilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, ötimik bipolar hastalarda bilişsel fonksiyonlar üzerine bozucu etkisi en fazla olan ilaçların valproat ve karbamazepin olduğu, lamotrijinin ise bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin minimal düzeyde olduğu tespit edilmiştir [79]. Antipsikotik kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi hususunda farklı görüşler olmakla birlikte, çalışmacıların bir bölümü bipolar bozuklukta bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın farmakoterapinin etkisinden bağımsız primer olarak hastalık kaynaklı olduğu görüşünü savunmaktadır [80]. Wisconsin Kart Eşleme testi, Porteus Labirent testi, Stroop testi, İz Sürme testi, Çizgi Yönü Belirleme testi, Kelime Akıcılığı testi bilişsel fonksiyonların değerlendirildiği testlerden bazılarıdır. Biz çalışmamızda Wisconsin Kart Eşleme, Stroop ve Çizgi Yönü Belirleme testini kullandık.

1. 3. Glutamaterjik Sistem

Glutamat merkezi sinir sistemindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir ve çok çeşitli beyin işlevlerinde rol oynar. Glutamat, beyinde en bol bulunan nörotransmitter olmasının yanı sıra proteinlerin yapısal bir bileşeni, ara enerji metabolizmasının bir bileşeni ve glutamin, GABA ve glutatyon için bir öncüdür . Glutamat, santral sinir sisteminde, presinaptik nöronlarda ya da komşu glia hücrelerde glutaminden glutaminaz enzimi tarafından sentezlenir. Genellikle küçük (glutatyon) ve büyük (peptidler ve proteinler) moleküllerin sentezinde önemli bir bileşen olmasının yanında nörotransmitter olarak da beyinde görev alır.

Sinir terminallerinde yüksek konsantrasyonlarda vezikül içinde depolanan glutamatın hassas bir denge içinde olması esastır. Glutamat, devamlı presinaptik nöronlardan salınmakta, astrositler ve postsinaptik nöronlar tarafından alınmaktadır. Eğer ekstraselüler sıvıda, glutamat konsantrasyonları belli bir seviyede tutulamazsa glutamat eksisotoksisite oluşturarak, nörodejeneratif hastalıklara yol açacaktır. Presinaptik nöronlarda glutaminden glutaminaz enzimi aracılığı ile sentezlenen glutamat, veziküler glutamat taşıyıcı ailesi (VGLUT1-3) ile veziküller içerisinde taşınıp presinaptik membranın yüzeyine bağlanmak suretiyle sinaptik aralığa salınmaktadır. Sinaptik boşluğa salınmasının ardından glutamat, bitişik hücreler tarafından eksitatör amino asit taşıyıcıları (EAAT) yoluyla alınır. Astrositler, hücre dışı glutamatın çoğunun, EAAT1 (GLAST) ve EAAT2 (GLT1) vasıtasıyla alınmasından sorumludur, böylece hücre dışı glutamat konsantrasyonlarını düşük

seviyelerde tutularak eksitotoksisite önlenmiş olur [81]. Astrositler tarafından sodyum bağımlı bir şekilde hücre içerisine alınmış olan glutamat alındıktan sonra, glia-spesifik glutamin sentetaz (GS) tarafından glutamine dönüştürülür ya da glutamat dehidrojenaz tarafından a-ketoglutarata (α -KG) dönüştürülüp, trikarboksilik asit döngüsüne katılarak enerji üretiminde kullanılır. Glial glutamin, presinaptik nörona Na^+ bağımlı glutamin taşıyıcıları ile alınır, glutaminaz enzimi ile glutamata dönüştürülülerek veziküller içerisine paketlenir ve nöronların uyarılması ile de tekrar sinaptik aralığa salınır [82].

Son 50 yılda beyindeki glutamat sayısız araştırmaya konu olmuş ve ona birçok farklı işlev atfedilmiştir. Glutamat merkezi sinir sistemindeki hücrelerin yenilenmesi, sinaps oluşumu, nöronal farklılaşma, nöronal göç gibi beyin gelişiminde önemli görevlerde yer almakta ve doğal olarak nöroplastisite ve nörotoksisite ile de ilgilidir. Glutamatın uyarıcı sinaptik iletim, nörotoksisite ve nöroplastisite süreçlerine dahil olması, özellikle BB'de psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisindeki rolüne olan ilginin artmasına yol açmıştır [4]. Glutamat; kognisyon, öğrenme ve hafızayı etkileyen majör eksitator nörotransmitter olma özelliği de taşımaktadır [83]. Bu önemli eksitator nörotransmittere ait reseptörlerin sadece merkezi sinir sisteminde sınırlı kalmayıp, endokrin sistemleri, böbrek sistemleri, kalp ve damar sistemleri gibi periferik organlarda da bulunduğu saptanmakta olup ve bulunduğu organ fonksiyonları ile yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir [84].

Glutamaterjik disfonksiyon hipotezi ilk olarak NMDA reseptör hipofonksiyonunun bir sonucu olarak öne sürüldü. Bu hipotez, fensiklidin (PCP) zehirlenmesinin şizofreniyi yakından taklit ettiği gözlemine dayandırılmıştır. Fensiklidin nonkompetitif bir NMDA reseptör antagonistidir. Yine NMDA nonkompetitif antagonisti olan Ketamin ve MK-801 de sağlıklı bireylerde şizofreni semptomları ortaya çıkarmış ve şizofreninin önceden var olan negatif, pozitif ve bilişsel semptomlarını şiddetlendirmiştir. Fensiklidin ve benzeri bileşikler, glutamat akışını arttırdığından, NMDA olmayan glutamat reseptörlerinde glutamaterjik nörotransmisyonu artırarak bilişsel ve lökomotor etkiler üretebilecekleri öne sürülmüştür. NMDA olmayan reseptörlerin antagonistleri veya glutamat salınımını azaltan ön tedaviler, artan glutamaterjik aktivite ile, fensiklidinin birkaç davranışsal etkisini azaltır. Bu nedenle, NMDA reseptör hipofonksiyonu hipotezi, NMDA

olmayan reseptörler aracılığıyla kortikolimbik glutamaterjik efferentlerin azalmış inhibisyonunu içerecek şekilde genişletilebilir [85]. Bu hipotez, hayvanları grup II mGlu reseptör agonisti ile tedavi ederek artmış glutamaterjik aktivite ile bağlantılı şizofrenik semptomların tersine döndüğünü bildiren Moghaddam ve Adams tarafından desteklenmiştir [86].

Glutamaterjik sistem anormallikleri (glutamaterjik nörotransmisyonun disfonksiyonu), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Huntington koresi , epilepsi, Alzheimer hastalığı , anksiyete bozuklukları, alkol bağımlılığı ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkları da içeren bir çok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. *N* -metil-D-aspartat (NMDA) reseptör glisin bölgesinde kısmi bir agonist olan ve daha yüksek dozlarda bir antagonist olan D-sikloserin, antidepresan benzeri özellikler gösterdiğinde, glutamaterjik sistem ilk kez duygudurum bozukluklarıyla ilişkilendirildi [81]. O zamandan beri, glutamaterjik aktiviteye sahip diğer birkaç ilaç, antidepresan özellikleri açısından incelenmiştir. Nonkompetitif bir NMDA antagonisti olan ketamin, iki çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada tek doz intravenöz infüzyondan sonra antidepresan etkiler gösterdi. Lamotrijin, voltaj duyarlı sodyum, kalsiyum ve potasyum kanal inhibisyonu(modülasyonu) yoluyla glutamat salınımını azaltan bir antikonvülsan olup bipolar bozuklukta duygudurum dengeleyici olarak, özellikle depresif atakların önlenmesinde etkilidir . Diğer bir antiglutamaterjik ajan olan riluzol, çalışmalarda tedaviye dirençli depresyon için ek ve monoterapi olarak ve bipolar depresyon için kombinasyon tedavisinde etkili bulunmuştur [81].

Çalışmalarda ise glutamat seviyesi ölçümleri farklı vücut bölümlerinde (plazma, serum, BOS (beyin omurilik sıvısı), beyin dokusu veya manyetik rezonans spektroskopisi gibi) yapılmıştır. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla plazma glutamat seviyelerinin arttığını veya azaldığını gözlemlemiş çeşitli çalışmalar mevcuttur. Altamura ve arkadaşları (1993) ve Hoekstra ve arkadaşları (2006) sırasıyla depresyon ve mani-ötimi dönemindeki hastalarda, kontrol grubuna kıyasla artmış plazma glutamat seviyeleri bulmuştur [87, 88]. 2007 yılında ise, ilk atak psikoz hastalarını (21 şizofreni, 15 bipolar bozukluk, 14 tanımlanmamış psikoz) sağlıklı kontrol grubu ile plazma glutamat seviyeleri açısından karşılaştıran bir çalışmada; hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük glutamat seviyeleri bulunmuştur. Bu grupların her birinde, ilk

psikotik ataktan sonraki 1 yıllık takipte (bu süre zarfında hastalar uygun medikal tedavi seçenekleriyle tedavi edilmiştir. Tedavileri detaylandırılmayan hastalar ddd, tipik/atipik ap kullanmakta imiş.), glutamat seviyeleri giderek kontrol grubunun kan düzeylerine doğru yaklaşmıştır [89]. Postmortem beyin dokusundan alınan frontal korteks örnekleri üzerinde yapılan bir çalışma da bipolar bozukluğu olan hastaların frontal kortekslerinde daha yüksek glutamat seviyeleri göstermiştir [90]. Beyin omurilik sıvısı glutamat düzeylerini MDB'li (major depresif bozukluk) hastalarda yüksek [91] veya normal [92], BP ve MDB hastalarının olduğu karışık bir grupta, BOS'ta ölçülen glutamat düzeylerini; hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulan çalışmalar da literatürdeki yerini almıştır [93]. Duygudurum bozukluklarında glutamaterjik anormallikler hakkında, periferik glutamat ve ilgili metabolit ölçümlerinden, glutamaterjik nörotransmisyonla ilgili postmortem belirteçlerden ve psikotropik ajanların etki mekanizmalarına ilişkin görüşlerden oluşan geniş ve zorlayıcı bir literatür vardır. Proton MRS (manyetik rezonans spektroskopisi) çalışmaları, glutamaterjik fonksiyonun invaziv olmayan, in vivo değerlendirmelerini sağladıkları için bu alanda önemlidir. Proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS) *in vivo olarak* araştırılmasına izin veren invazif olmayan bir yöntemdir. Bugüne kadar 1H-MRS çalışmaları, glutamat ile ilgili çelişkili sonuçlar vermiştir. Alandaki çalışmaların çoğunluğu, kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında bipolar bozukluk hastalarında beyin glutamat düzeylerinin arttığını bildirmiş olmakla beraber, gruplar arasında fark bulamayan, ya da hasta grubunda azalmış glutamat düzeyleri tespit eden çalışmalar da mevcuttur. Bipolar tanılı ebeveynlerin, bipolar bozukluk için yüksek riskli kabul edilen çocukları yanı sıra bipolar tanılı çocuklarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; bipolar tanısı alan çocuklarda; MRS ile anterior singulat kortekste, sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış glutamat düzeyleri bildirmiştir [94]. Major depresyon tanılı 19 hastanın, 18 sağlıklı kontrol ile kıyaslandığı başka MRS çalışmasında ise depresyon tanılılarda yine anterior singulat kortekste glutamat seviyelerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir [95]. Halihazırda kullanılan ruh hali dengeleyicilerin de birçoğu, glutamat reseptörleri için afiniteye sahiptir. Aşırı sinaptik glutamatın nöronal atrofiye ve kayba katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar ışığında, lityumun farelerde glutamatın sinaptozomal alımını up-regüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, kültürlenmiş sıçan serebellar, kortikal ve hipokampal nöronlarında lityum tedavisi, glutamatın neden olduğu eksitotoksisiteye karşı korumuştur. Özetle lityumun

glutamaterjik iletim üzerinde bifazik etkisi vardır; lityum akut olarak glutamat salınımını uyarır ve glutamat geri alımını inhibe ederken, kronik olarak sinaptik glutamat seviyelerini azaltır, glutamat geri alımını stabilize eder ve NMDA reseptör aracılı Ca^{2+} akışını inhibe eder, böylece eksitotoksisteyi önleyerek nöroprotektif etki gösterir [96]. Benzer şekilde, valproik asit de, NMDA reseptör aktivasyonu üzerinde bifazik etkilere sahiptir, glutamat salınımında bir ilk artışa neden olur, ardından uzun süreli kullanımda NMDA reseptörüne bağlı sinaptik iletim üzerinde antagonist etkiye neden olur ve hipokampustaki glutamat taşıyıcıları olan EAAT1 ve EAAT2 düzeylerini artırarak, hipokampal proteolipozomlara glutamat alım kapasitesinde doza bağlı bir artışa yol açar [96]. Yani, valproat veya lityum ile tedavinin, çeşitli mekanizmalar yoluyla intrasinaptik glutamat seviyelerini düşürmesi muhtemel olduğu sonucuna ulaşmak mümkündür. Lamotrijinin de sıçanların hipokampusünde glutamat salınımını engellediğine, glutamat AMPA (a-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-propiyonik asit) reseptör ekspresyonunu artırdığına dair kanıtlar vardır [39].

Kan plazmasındaki glutamat seviyeleri, santral sinir sistemindeki hücre dışı glutamat konsantrasyonunu yansıtabilir, keza serum ve beyin glutamat düzeyleri (beyin omurilik sıvısında ölçüldüğü üzere) birbirleriyle ilişkili bulunmuştur [97]. Çünkü bu amino asidin kan beyin bariyeri yoluyla beyinden kana geçer, ancak kandan beyine geçişi minimaldir. Bu nedenle, kan hücreleri ve periferik organlar, plazma glutamatının birincil kaynağını oluştursa da, glutamatın SSS den çıkışı, belirli patolojik durumlarda gösterildiği üzere, plazmadaki genel glutamat konsantrasyonuna da önemli ölçüde katkıda bulunur [89].

1. 3. 1. Glutamat Reseptörleri

Glutamat, bir nörotransmitter olarak etkilerini dört farklı reseptör ailesi aracılığıyla gösterir (Şekil 1). İyonotropik reseptörler, dört aileden üçünü oluşturur ve N-metil-D-aspartat (NMDA), a-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-propiyonik asit (AMPA) ve Kainat alt tipleri bulunur. İyonotropik reseptörlerin her biri, ligand kapılı iyon kanalları oluşturan alt birimlerin multimerik birlikteliklerinden oluşur. Öte yandan, metabotropik glutamat reseptörleri, yedi transmembran alan, G-proteinine bağlı reseptörlerdir. Hem nöronlarda hem de glial hücrelerde farklı tipte iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörleri vardır.

1. 3. 1. 1. Metabotropik Glutamat Reseptörleri

Metabotropik Glutamat Reseptörleri (mGluRler) G-protein-bağlı reseptör (GPCR) süper ailesinin üyeleridir, ikinci haberci yolakları üzerinden etki gösterir. GPCR hücre dışı ligandlar tarafından aktive edildiğinde α , β ve γ alt birimlerinin heterotrimerik bir kompleksinden oluşan G proteini aktive olur ve sinyal iletimi gerçekleşir [98].

Metabotropik Glutamat Reseptörleri bulundukları yerlere ve fonksiyonlarına göre üç ana grupta toplanmış olup sekiz türden oluşur; mGluR1 ve mGluR5 den oluşan Grup I reseptörleri, mGlu2, mGlu3 den oluşan Grup II reseptörleri ve mGlu4, mGlu6, mGlu7 ve mGlu8 den oluşan Grup III reseptörleri. Grup I reseptörleri genellikle postsinaptik alana yerleşik bulunurken, Grup II ve Grup III reseptörleri sadece retinada bulunan mGlu6 reseptörü dışında presinaptik olarak bulunurlar [99].

1. 3. 1. 2. İyonotropik Glutamat Reseptörleri

İyonotropik glutamat reseptörleri; uyarıcı, oligomerik, ligand-kapılı iyon kanallarıdır ve seçici agonistlere verdikleri yanıtlara göre üç alt gruba ayrılır: N-Metil-D-Aspartat reseptörleri (NMDAR), Amino-3-hidroksi-5-Metil-4 izoksazolepropiyonik asit reseptörleri (AMPA), kainat reseptörleri (KAR) [100].

Bu üç tür reseptör çeşidi arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Kainat ve AMPA reseptörleri potasyum ve sodyum iyonları ile ilgili iken NMDA özellikle kalsiyum iyonu ile ilgilidir [101]. İstirahat durumunda magnezyum iyonu ile kapalı tutulan NMDA reseptörü, hem bu özelliği hem de reseptörün aktive olabilmesi için kendine ait bağlanma bölgesi bulunan ikinci bir nörotransmittere ihtiyacı olması özellikleri münasebetiyle diğerlerinden ayrılır [102]. Bundan dolayı da ligand kapılı ve voltaj duyarlı reseptör niteliklerini bir arada taşır [103].

1. 3. 1. 2. 1. NMDA Reseptörleri

Santral sinir sisteminin ana eksitator nörotransmitteri olan glutamat, etkisini büyük ölçüde sinaptik veya ekstrasinaptik zarlarda (hücre gövdesi ve dendritik uzantılar gibi) mevcut olan NMDA reseptörleri üzerinden göstermektedir [104].

İlk NMDA reseptör alt tipi 1991 yılında saptanmış olup NMDAR1(NMDAR1) olarak adlandırılmıştır [105]. Bugün, NMDA reseptör ailesinin NMDAR1, NMDAR2A-D, NMDAR3A ve NMDAR3B olarak yedi alt birimden oluştuğu bilinmektedir [106]. Araştırmalar tek başına NMDAR1 alt birimlerinden oluşan reseptörün işlevsiz olduğunu göstermiştir fakat NMDAR1'in, fonksiyonel reseptörlerin zorunlu bir bileşeni olduğuna inanılmaktadır, çünkü NMDAR2 alt birimleri, tek başlarına eksprese edildiklerinde fonksiyonel NMDA reseptörleri oluşturamazlar . Heterotetramerik fonksiyonel NMDA reseptörü oluşturmak için iki zorunlu NMDAR1 alt birimi ile iki veya üç NMDAR2 (NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C ve NMDAR2D) alt birimiyle birleştirilir [107]. Bu klasik heterotetramerik klasik form(yani NMDAR3 olmayan)(NMDAR1/NMDAR2 kompleksleri) dışında, NMDAR3 alt birimleri içeren diheteromerik (NMDAR1/NMDAR3) ya da triheteromerik (NMDAR1/NMDAR2/NMDAR3) kompleksler oluşturduğu da düşünülmektedir [108].

NMDAR1 alt birimi tek gen tarafından kodlanır fakat farklı RNA eklemeleri nedeniyle sekiz izoformu vardır, NMDAR2 dört farklı gen tarafından kodlanan dört alt üyeye, NMDAR3 iki farklı gen tarafından kodlanan iki alt üyeye sahiptir [108].

Reseptörün tüm alt birimleri yapısal bir düzen halinde üç bileşenden oluşur. Mevzu bahis bileşenler konumları şu şekildedir: Hücre dışın bir amino-terminal alanı (ATD) yine hücre dışında bulunan agonist bağlama alanına (ABD) bağlıdır ve bu da iyon kanalını meydana getiren bir transmembran alanına (MD) bağlanır [109]. ATD, çeşitli dış uyarıcılar için farklı bağlanma bölgelerini içeren, farklı alt birimler arasında yüksek amino asit dizisi değişkenliği ve yapısal farklılıklar sergileyen, bundan mütevellit birtakım fizyolojik süreçlerin kontrolünden sorumlu kısımdır [108]. LBD iki bölümden meydana gelir. Üstte S1 alanı sıkı bir arayüz oluşturan ve böylece her iki S1 alanını da oldukça güçlü bir şekilde tutan kısım iken; alttaki S2 alanı dimerizasyon kontağı bulundurmayan ve görece hareketli parçasıdır [110].

NMDAR1 reseptör alt birimleri beyin her bölgesinde mevcuttur ve nörogelişimin her aşamasında bulunur [111]. NMDAR2 alt birimleri ise beyinde bölgesel dağılım gösterir ve nörogelişimin farklı aşamalarında farklı formları baskındır. Embriyonik dönemde beyinde NMDAR2B ve NMDAR2D alt birimleri

baskın iken doğum sonrası NMDAR2A ve NMDAR2C alt birimi baskınlığı ile yer değiştirirler. Yetişkin beyinde NMDAR2A her yerde bulunan ve baskın olan alt birim haline gelirken, NMDAR2B en yüksek korteks, hipokampus, amigdala, talamusun ventral çekirdekleri ve koku soğancığında bulunur ve sadece ön beyinde eksprese edilir; NMDAR2C serebellumun granül hücre tabakasında, NMDAR2D alt birimi beyin sapı ve diensefalonda zayıf ekspresyon gösterir [112-114]. NMDAR3A alt birimi ekspresyonu ise postnatal ilk haftada başlar [115].

NMDAR2 alt biriminin NMDA reseptör kompleksine dahil olması, reseptöre; AMPA ve kainat reseptörleri de dahil olmak üzere diğer iyonotropik reseptörlerden ayıran bir dizi karakteristik özellik verir. Bunlardan birincisi; NMDAR1/NMDAR2 alt birimlerinden oluşan bir NMDA reseptörünün aktivasyonu için iki molekül koagonist glisin(veya D-serin) ve iki molekül agonist glutamatın reseptöre bağlanması gerekir. İkinci olarak; NMDAR reseptör akımları, hücre dışı Mg^{2+} iyonları tarafından oluşturulan kanal bloğu(Na^{+} ve Ca^{2+} iyonlarının geçişini engeller) nedeniyle güçlü voltaj bağımlılığı gösterir. Üçüncüsü; NMDA reseptör kanalları Ca^{2+} iyonları için oldukça geçirgendir. Dördüncüsü; NMDA reseptörleri özellikle yavaş aktivasyon ve deaktivasyon kinetikleri gösterir (AMPA ve kainat reseptörlerine kıyasla). Beşincisi; aktiviteleri , allosterik modülatörler olarak işlev gören, CNS'de endojen olarak bulunan H^{+} ve Zn^{+2} gibi, genellikle küçük moleküller veya iyonlar gibi hücre dışı bileşikler tarafından üretilen çoklu modülasyonlara tabi tutulur [108]. NMDAR1 alt birimlerindeki agonist bağlanma alanı, glisin (ya da serin) ; NMDAR2 alt birimlerindeki agonist bağlanma alanı, glutamata duyarlıdır, böylece iyon kanalı açılır ve iyonların postsinaptik nörona akışı sağlanmış olur [108]. ~60 mV'luk istirahat membran potansiyellerinde, Mg^{+2} iyonları Na^{+} ve Ca^{+2} iyonlarının geçişini engellerken, nöronun depolarizasyonu ile bu blokaj ortadan kalkar ve hücre içine Ca^{++} akışı sağlanmış olur [116]. Hücre içine Ca^{++} akışı, protein kinazlar, protein fosfatazlar ve ani erken gen proteinleri gibi postsinaptik hücrelerde bir dizi sinyal yolunun ve molekülün aktive olmasına yol açar, reseptör fonksiyonunun modülasyonuna neden olur, lokal sinaptik proteinlerin üretimini etkiler bu yolla sinaptik güçte uzun vadeli farklılıklar yapar ve böylece nöroplastisitenin indüksiyonu ve sürdürülmesini sağlar [117].

Kalsiyum, nöroplastisite için önemli bir hücre içi sinyal molekülü olmasının yanında yüksek dozlarında eksitotoksik hücre ölümüne aracılık eder [118, 119].

Normalde eksitotoksisite nöronal dendritik budama sırasında gerekli bir fizyolojik mekanizmadır. Patolojik eksitotoksisite de ise çok fazla Ca^{++} iyonu hücre içine girer, hücre içi enzimler aktive olur, hücre organelleri ve zarları üzerinde toksik bir etki uygulayan serbest radikaller oluşur ve hücre ölümü gerçekleşir. Çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda görüldüğü gibi yavaş nörodejenerasyon ile veya inmede görüldüğü gibi ani nöron ölümü ile sonuçlanabilir [111].

Yeterli ve dengeli NMDA reseptör sinyali, hafıza ve öğrenme gibi birçok hayati işlev için bir gerekliliktir [120]. Fakat NMDA reseptörlerinin kinaz/fosfataz regülasyonu dengesizliğinin bir sonucu olarak hem hipo hem de hiper aktivasyonu, merkezi sinir sistemi dengesini bozar ve çeşitli nörolojik ve psikiyatrik patolojilerde rol oynar, bu reseptör sinyalindeki uyumsuzluklar epilepsi, ağrı, nörodejeneratif bozukluklar veya merkezi sinir sistemi iskemik olaylar gibi bozukluklara da sebebiyet verir [121].

NMDA reseptör hipofonksiyonunu, glutamaterjik sistem başlığı altında da anlatıldığı üzere bipolar bozukluk patofizyolojisiyle ilişkili bulunmuştur, detaylarında yine aynı başlıkta değinilmiştir. Litaratürde bipolar bozukluğun etyolojisinde NMDA reseptör komplekslerinin yerini araştıran çalışmalar, büyük oranda ölüm sonrası beyin dokusunda, değişmiş NMDA-reseptör komplekslerinin bulunduğu ölüm sonrası araştırmaları içerir. Bipolar bozukluk tanılı hastaların postmortem doku örnekleri (hipokampal doku) üzerinde inceleme yapılan böyle bir çalışmada NMDA reseptör sayısında bir azalmanın yanı sıra açık iyon kanallarının sayısında da bir azalma tespit edilmiştir [122]. Daha sonra aynı hipokampal dokuyu kullanan McCullumsmith ve arkadaşları da NMDAR-1 ve NMDAR-2A transkript ekspresyonunda önemli düşüşler bulmuştur [123].

Periferik dokularındaki NMDA Reseptör ve alt birimlerini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Loureiro ve arkadaşlarının yaptığı 2018 tarihli 166 ilk epizot psikoz hastası (51 bipolar bozukluk tanılı, 84 şizofreni spektrumu, 31 psikotik depresyon), 166 sağlıklı kontrol grubu ve 76 hasta kardeşlerinden oluşan grupların NMDAR1 (NMDAR-1) ve NMDAR2A (NMDAR-2A) plazma konsantrasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada NMDAR1 plazma konsantrasyonları Bipolar bozukluk tanılı hastalar, kardeşler ve kontroller arasında farklılık göstermiyorken, NMDAR2A

konsantrasyonları kardeşler ve kontrollerden anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır [124] .

Bipolar Bozukluk ile ilişkilendirilmesine rağmen kısıtlı çalışma bulunması nedeniyle bu çalışmada Bipolar Bozukluğun etyolojisinde NMDAR alt ünitelerinin (NMDAR1, NMDAR2A) düzeylerinin bipolar bozukluk tanılı hastaların ötimik döneminde ve kontrol gruplarında, periferik kanda değerlendirilmesini ve hastalığın olası patolojizyolojisindeki rolünü aydınlatmayı amaçladık.

1. 4. Bilirubininin Bipolar Bozuklukla İlişkisi

Yenidoğan hiperbilirubinemisi veya sarılık, artan konjuge olmayan bilirubin (UCB) seviyeleri nedeniyle nöronlarda ve mikrogliya gibi glial hücrelerde hasara neden olabilen yenidoğanın yaygın bir durumudur [125]. Yenidoğan döneminde bilirubin yükeklığı anlamına gelen neonatal hiperbilirubinemi (NHB), geçmişten günümüze değin beyin hasarı için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Vücuttaki hem metabolizmasının son ürünü olan bilirubin, anti-inflamatuvar özelliklere sahip endojen bir antioksidandır [126] fakat nörotoksin olduğu özellikle kernikterus tablosundan yola çıkılarak uzun yıllardır bilinmektedir. Bilirubin; beyin gelişimi sırasında nörojenez, miyelinizasyon ve sinaptogenez dahil olmak üzere birçok gelişim sürecini tehlikeye atabilir ve ‘kernikterus’ adı verilen ‘atetoid serebral palsy, yukarı bakış felci ve işitme bozuklukları’ klinik belirtileriyle giden tabloya yol açabilir [127]. Ancak birçok uzman görüşü, kernikterusun belirgin karakteristik klinik bulguları olmaksızın, minör nörolojik anormalliklerle giden daha az ciddi hasarlar için ‘bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon (BIND)’ terimini kabul ederek, kernikterustan daha yaygın olabileceğini öne sürmüştür [5, 6]. Bilirubin ile indüklenen nörolojik disfonksiyonun (BIND) moleküler mekanizması, hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamış bir konudur. Klinik olarak BIND, yenidoğan döneminden sonra gelişimsel gecikme, bilişsel bozulma, düzensiz yürütme işlevleri, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar olarak ortaya çıkabilir [5]. Erken bebeklik döneminde saptanan yüksek UCB seviyeleri, diğer obstetrik risk faktörleri dışlansa bile, daha sonraki ruhsal bozukluk tanılarıyla ilişkilendirilmiştir [128, 129]. Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi teşhisi alan 509 neonatal hiperbilirubinemili ve 509 yenidoğan döneminde sarılığı olmayan sağlıklı kontrol ile

yapılan bir çalışmada; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, neonatal hiperbilirubinemili bireylerde yatarak psikiyatrik bakım alma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [130].

Neonatal hiperbilirubinemi otopsilerde beyin dokusunda sarı renkli lekeler şeklinde görülmüş ve bazı şizofreni tanılı hastalarda yapılan otopsilerde de benzer beyin bölgelerinde doku anormalliklerine rastlanması bilirubinin nörotoksitesi de göz önünde bulundurulduğunda ruhsal hastalıklar için de yordayıcı olup olmadığı hususunda merak uyandırmış fakat çalışmalar özellikle de şizofreni hasta grubunda yoğunlaşmıştır. Şizofreni ve BB arasında fenomenolojik, biyolojik ve genetik özelliklerde önemli bir örtüşme olduğu, bu hastalıkların sürekli patolojik spektrum boyunca farklı noktaları temsil edebileceği düşünülmekte olduğundan, şizofreni için çalışılan ve ilişkilendirilen bilirubinin bipolar bozukluk için de bir biyobelirteç olabileceğini öngördük. Geçmişte yapılan çalışmaları taradığımızda, BB'nin merkezi sinir sistemi içinde ve ötesinde biyokimyasal değişikliklere yol açan sistemik bir hastalık olduğuna dair birçok kanıt bulunmaktadır [131].

Bilirubinin nörolojik hasar mekanizmasına gelecek olursak; lipofilik olup, kan-beyin bariyerini geçen unkonjuge bilirubinin, albümine bağlı olmayan (serbest bilirubin, Bf) küçük bir fraksiyonu tarafından oluşturulur [132]. Nöronlarda sinaptik aktivitenin sürdürülmesi için postsinaptik nöronun plazma zarındaki yüksek iletkenlikli katyon kanalından Ca^{+2} akışının sağlanması gereklidir. Bu kanalın açılması, protein kinaz-c aktivasyonu ile oluşan zarın depolarizasyonu veya glutamatın, zardaki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanmasıyla tetiklenir [7]. Unkonjuge bilirubinin sinir sistemi üzerindeki etkilerini; protein kinaz C aktivitesini inhibe ederek dolayısıyla da bu kanaldan Ca akışını engelleyerek, yaptığını gösteren çalışmalar vardır [7]. UCB nin nörotoksitesi için diğer bir mekanizma ise, astrositlerin UCB'ye maruz kalmasının, glutamat geri alımını azaltıp sinaptik aralıkta glutamatın varlığını arttırmasıdır. Bu durum, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasına (eksitotoksite) neden olur. Eksitotoksite, aşırı Na^{+} , Ca^{2+} , Cl^{-} ve su akışı nedeniyle nöronal hücre şişmesine neden olarak hem apoptoz hem de nekroz yoluyla hücre ölümünü tetikleyerek yine nörotoksiteye neden olabilir [7].

Unkonjuge bilirubin, potansiyel bir biyolojik belirteç olarak bir çok çalışmada araştırılmıştır. 2019 yılında yayınlanan bir derleme ise bu molekül ve

şizofreni arasındaki ilişki hakkında bugüne kadar yayınlanmış 14 çalışmayı bir araya getirmiştir. Bunlardan üçü; hayvan modellerinde unkonjuge hiperbilirubineminin etkilerini analiz ederken; altısı, artan unkonjuge bilirubinli hastalarda şizofreni insidansının arttığını göstermiştir; ikisi ise azalmış unkonjuge bilirubini olan hastalarda hastalık insidansının arttığını bildirmiştir; üç tanesi de artan şizofreni insidansını, biyopirinler olarak adlandırılan bilirubinin oksidatif ürününün artan atılımıyla ilişkilendirmiştir [133]. Bu derlemede mevcut olan çalışmalardan birinde 47 ilk atak psikoz ve 55 şizofreni tanılı hasta ile 68 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış; total bilirubin (TBIL) düzeyi açısından psikoz grupları arasında anlamlı fark tespit edilmezken, şizofreni tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bilirubin düzeyi olduğu bildirilmiştir [134]. Derlemenin içerdiği bir başka çalışmada ise bipolar bozukluk tanılı 155 hasta ile şizofreni tanılı 162 hastanın 95 psikiyatrik hastalığı olmayan kalp hastası ile karşılaştırılmış; total bilirubin düzeyinin kalp hastalığı olanlara göre, bipolar bozukluk tanılı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada; unkonjuge bilirubin yüksekliğiyle giden Gilbert tanısı araştırıldığında; şizofreni hastalarının 23'ünde (%5.6) ve BB'li hastaların 5'inde (%1.2) Gilbert tanısı olduğu tespit edilmiştir [135]. Bunu destekler nitelikte bazı veriler de, şizofreni tanısının; genel popülasyonun %10'una ulaşabilen oranlarda bulunan üridin 5'-difosfo-glukuroniltransferaz-1 enziminin yaygın bir genetik eksikliği olan Gilbert sendromu tanılı hastalar arasındaki prevalansının, toplum prevalansının iki katına ulaşabileceğini göstermiştir [136]. Şizofrenide oksidatif stres göstergelerinin çalışıldığı 55 şizofreni spektrumunda hastanın 51 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise total bilirubin düzeyi hasta grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur [137].

Total bilirubinini antioksidan özelliği göz önünde bulundurulduğunda şizofreni hastalarındaki bu düşük seviyeler şizofreni etyolojisinde yer alan antioksidan eksikliği hipoteziyle uyumludur. İkinci olarak, unkonjuge bilirubin nörotoksik olduğundan, antioksidan özelliklere sahip olan total bilirubinden farklı olarak, UCB'deki artış nispi bir antioksidan açığı ile sonuçlanacaktır [138].

Açıkça çelişkili bildirilen sonuçlar nedeniyle, şizofreni ile unkonjuge bilirubin arasındaki ilişkinin lineer olmadığı ve bunu açıklayan inflamatuvar bir işlev bozukluğu olduğu hipotezi kabul edilmiştir [133].

Ruh sağığı alanında bilirubin düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunun şizofreni tanılı hastalar üzerinde yapıldığı dikkat çekmektedir, bu çalışmalardan az bir kısmı bipolar bozukluk tanılı hastalarla sağılıklı kontrolleri karşılaştırmış olup bilirubin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulamamıştır [139, 140]. Miyaoka ve arkadaşlarının yaptığı bilirubinin oksidatif metabolitleri olan biyopirin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise depresyon tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür [141].

Kış depresyonunda ışığın, gece bilirubini üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada , depresyon tanılı hastalarda , sağılıklılarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük nokturnal total bilirubin düzeyleri tespit edilmiştir [142]. Yine ergenlerde majör depresif bozukluktan bipolar bozukluk tanısını öngörmek için periferik biyobelirteçleri araştıran bir çalışmada ise erkeklerde konjuge bilirubin (CB) düzeyi, bipolar bozukluk için koruyucu bir faktör iken, kadınlarda konjuge bilirubin düzeyi, bipolar bozukluk için risk faktörü olarak bildirilmiştir [143].

1994 yılında, Müller ve arkadaşları tarafından tanımlanan, psikiyatrik geçmişi olmayan 60 yaşındaki kadın hastanın konu edildiğı bir olgu bildiriminde, kan transfüzyonu sonrası hepatit B enfeksiyonunu takiben artan unkonjuge bilirubin (UCB) seviyeleri ile manik bir sendroma dönüşen ensefalopati arasında bir bağlantı gözlemlenmiş, hastada sadece hafif yükselmiş amonyum seviyeleri (49 $\mu\text{mol/L}$) ancak önemli ölçüde yükselmiş UCB seviyeleri mevcut imiş. Antipsikotik ilaç tedavisi ile, azalan karaciğer enzimleri ve UCB seviyeleri ile birlikte klinik olarak yanıt gözlenmiş [144]. Yine mani ile sonuçlanan bir hepatik ensefalopati durumunda, bilirubin ve glutamatın olası rolünü inceleyen bir olgu sunumunda; asetaminofen aşırı doz alımı sonrası karaciğer yetmezliğine bağılı unkonjuge bilirubin yüksekliğı olan hastada, UCB seviyeleriyle korele bir klinik seyir izlenmiş olup, UCB seviyelerinin düşüşü ile hastanın young mani skorlarının da azalma gösterdiği tespit edilmiştir [145]. UCB ye maruziyette astrositlere glutamat geri alımının azalması sonrası artan hücre dışı glutamatın, eksitotoksositeye neden olarak nöron hasarı yapması; bipolar bozukluk patofizyolojisindeki glutamatın, UCB ilişkili rolünü destekler niteliktedir.

1. 5. Biyokimyasal Belirteçleri ile Bilişsel Fonksiyonların İlişkisi

Bipolar bozukluk; dikkat, sözel öğrenme ve zihinsel esneklik gibi çeşitli bilişsel alanlardaki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bu eksiklikler hastalığın akut dönemlerinde artış gösterir ve hastalığın seyri boyunca kötüleşir. Literatürde bipolar bozukluğun ötimik döneminde bile olsa hastaların dikkat, yürütücü işlevler ve sözel bellekle ilgili alanlarda kalıcı bilişsel defisitlere sahip olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır [8, 9]. Bu çalışmalara göre, bozukluk saptanan alanlar arasında yürütücü işlevler, sözel öğrenme, bellek, çalışma belleği ve sürekli dikkat bulunmaktadır [72]. Bipolar bozukluk tanısı olup, ötimik, depresif ve manik atakta olan hastaları, sağlıklılarla bilişsel işlevler açısından karşılaştıran bir çalışmada; tüm hasta gruplarının, yürütücü işlevler, sözel bellek, seçici dikkat gibi bilişsel fonksiyonları değerlendiren görevlerden düşük puan aldığı görülmüştür [8]. Özellikle yürütücü işlevlerden zihinsel manipülasyon, soyutlama ve set değiştirmede eksiklikler saptanmıştır [73]. Ayrıca problem çözme becerisinde de bipolar bozukluk tanılı kişilerde bozulma eğilimleri olduğuna dair bulgu bulgular mevcuttur [75]. Bipolar bozukluk tanılı hastaların birinci derece akrabalarını içeren bazı araştırmalarda, hastalarda saptanan bilişsel fonksiyon bozukluklarının, birinci derece akrabalarında da var olduğu görülmüştür [10, 11].

Öncelikle ketamin gibi, NMDA antagonisti olan dissosiyatif anesteziklerin, şizofreninin hem negatif hem pozitif semptomlarına benzer semptomlar ortaya çıkarmasıyla glutamaterjik nörotransmisyonun disfonksiyonunu dair ilk kanıtlar ortaya çıkmış, NMDA reseptör hipofonksiyonunun; bilişsel fonksiyonlarda bozulmayı da içeren semptom kümesine yol açabileceği üzerinde de durulmuştur. NMDA reseptörü üzerindeki modülatör bölgesinde etki gösteren ajanlarla yapılan klinik çalışmalarda; Glisin, D-serin ve kısmi agonist D-sikloserinin, tipik antipsikotik alan şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği ve negatif semptomları azalttığı gösterilmiştir [13]. Yani bilişsel fonksiyonları iyileştiren bu NMDA agonizması; glutamaterjik sistemin bilişsel fonksiyonlarla ilişkisine kanıt niteliğindedir.

Şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, sol anterior singulat kortekste daha düşük glutamat seviyeleri bulunan bir MRS çalışmasında; hastalarda glutamat seviyeleri düştükçe bilişsel perfomanslarının da

kötüleştigi sonucuna ulaşılmıştır [14]. Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, 514 sağılıklı kişide, plazma AST, ALT seviyelerini plazma glutamat seviyeleri ile korele bulup, bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendiren bir çalışmada ise glutamat seviyelerinin bellek işlevleriyle önemli ölçüde negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir [15]. Bu bulgular her ne kadar çelişkili görölse de bilişsel işlevlerle glutamaterjik sistemin ilişkisi olduğunu ifade etmekdeir. Daha tutarlı sonuçlar elde edebilmek adına daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Önceki alışmalar, anormal bilirubin konsantrasyonunun bilişsel işlevi etkileyebileceğini göstermiştir. Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemisi (HB) olan bebeklerin 30 yıllık ileriye dönük bir izlem çalışmasında; ocuklukta HB vakalarının bir alt grubunda bulunan hastaların, çeşitli öğrenme güçlüklerinin yetişkinlikte de devam ettiğı gösterildi ve etkilenen HB deneklerinin %23'ü 30 yaşında devam eden bilişsel şikayetler bildirdiler; en sık olarak da okuma güçlüğü bildirilmiştir [146]. Örneğın, hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda serum bilirubin konsantrasyonunun Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi(minimental state examşnation) puanları ve Montreal Bilişsel Değerlendirme(Montreal Cognitive Assessment) (dikkat, gecikmeli hatırlama ve özet dahil) puanları ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir [147]. Başka bir çalışma, subkortikal iskemik vasküler hastalığı olan hastalarda, serum bilirubin konsantrasyonu ile çok sayıda bilişsel alandan kaynaklanan bilişsel işlev arasında pozitif bir ilişki bulmuştur [148]. Beyindeki anormal bilirubin konsantrasyonu, mikrogliya ve astrosit aktivasyonuna, bozulmuş miyelinizasyona ve nöronal hücre ölümüne neden olabilir. Ayrıca, Koreli yetişkinlerde serum total bilirubin (TBIL) konsantrasyonu, bilişsel bozulma ile ilgili olan lökoaraiosis(bir vasküler demans şekli) ile yakından ilişkilidir [149]. Bugüne kadar şizofreni hastalarında serum TBIL konsantrasyonu ile kognisyon arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcuttur . şizofreni hastalarında serum TBIL konsantrasyonunun sağılıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığını gösteren ve şizofreni hastalarında serum TBIL konsantrasyonu ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise SCH hastalarında serum TBIL konsantrasyonunun bilişsel bozulma ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu, TBIL konsantrasyonu ile anlık bellek skoru arasında doğrusal bir korelasyon olduğunu gösterildi [150]. İlk epizot psikoz (FEP) hastaları ile sağılıklı kontrol grubu arasındaki toplam plazma bilirubin seviyelerini ve bu seviyelerinin bilişsel fonksiyonlar, semptom şiddeti ve dup

(duration of untreated psychosis) ile ilişkisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada ilk atak psikozlu bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük plazma bilirubin seviyeleri gösterilmiş. Bilirubin düzeylerinin bilhassa, çalışma belleği ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur [151]. Şizofrenide serum total bilirubin seviyeleri ile bilişsel bozulma arasındaki ilişkide cinsiyet farklılıklarını araştıran bir çalışmada; bilişsel olarak normal hastalarla karşılaştırıldığında, erkek hastalarda bilişsel bozukluk grubunun daha düşük serum TBIL düzeylerine sahip olduğunu, ancak kadın hastalarda durumun böyle olmadığını bildirilmiş. Ayrıca, serum TBIL seviyeleri, erkek hastalarda bilişsel işlev ile bağımsız ve pozitif olarak ilişkiliyken, kadın hastalarda ise ilişkili bulunmamış [152]. Görüldüğü üzere bilişsel fonksiyonlarla bilirubin ilişkisini inceleyen çalışmalar, bilirubin düzeyi ile bilişsel fonksiyonlar arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu iddia ederek bunun NMDA reseptör hipofonksiyonuyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Endojen bir antioksidan olan bilirubin, süperoksiti (O_2^-) süpürerek NMDA reseptör eksitotoksitesini önleyebilir.

Literatür tarandığında ruh sağlığı alanında bilirubin düzeylerinin araştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunu şizofreni tanılı hastalar üzerinde yapıldığı dikkat çekmektedir. Bulgular ise birbiriyle tezat olup, kontrol gruplarıyla anlamlı farklılık tespit edildiğinden, ruhsal hastalıklardaki biyolojik süreçlerin bilirubin metabolizması ile ilgili olduğu hususunda fikir birliği sağlanmış gibi görünmektedir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Çalışmamızda ötimik dönemdeki BB hastalarının serum glutamat, NMDAR-1, NMDAR-2A, total bilirubin ve indirek bilirubin düzeylerinin bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisini değerlendirmeyi ve sonuçları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamız klinisyen tarafından katılımcılara uygulanan, üç farklı alanı (dikkat, yürütücü işlevler, görsel mekansal yapılandırma) değerlendirmeyi amaçlayarak seçilen üç nöropsikolojik testi içeren kesitsel bir çalışmadır. Belirlenen biyokimyasal parametreleri değerlendirmek amacıyla da bir tüp kan alınmıştır.

2. 2. Araştırmanın Evreni ve Süresi

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran DSM-V tanı ölçütlerine göre BB tanısı alan ve kabul edilme ölçütlerini karşılayan 88 ötimik hasta alınmıştır. Kontrol grubu herhangi bir psikiyatrik hastalığı ya da diğer tıbbi hastalığı olmayan, 18-65 yaş arasındaki sağlıklı gönüllülerden yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilerek, gönüllülük esasına göre seçilmiştir. 88 tane de sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

2. 2. 1. Hasta Seçme Kriterleri:

1. Son 3 aydır remisyonda olan ve HAM-D nin 7 veya altında, YMDÖ'nün 5 veya altında olması
2. 18-65 yaş arası olmak
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
4. Testleri anlayıp muhakeme edebilecek düzeyde entellektüel kapasite ve zekâ düzeyine sahip olmak

2. 2. 2. Hasta Dışlama Kriterleri:

1. Bilişsel işlevlerin ya da entellektüel düzeyin testleri anlamada yetersiz kalması, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, demans gibi hastalıkları olanlar
2. Alkol ve madde kötüye kullanımı (son 6 ay içinde)
3. Hastalığın herhangi bir döneminde olan kişiler.
4. Gebelik
5. Hepatobiliyer sistem ve pankreas hastalığı olanlar (Hepatit-Pankreatit-Kolesistit, maligniteler dahil)
6. Bilinen psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık eş tanısı olması
7. Fenobarbital kullanımı

2. 2. 3. Sağlıklı Kontrol Grubu Seçme Kriterleri:

1. Herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı veya diğer tıbbi hastalık eş tanısı olmayan

2. Ailesinde psikoz öyküsü bulunmayan
3. 18-65 yaş arası
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
5. Testleri anlayıp muhakeme edebilecek düzeyde entelektüel kapasite ve zeka düzeyine sahip olmak

2. 2. 4. Sağlıklı Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri:

1. Hepatobiliyer sistem ve pankreas hastalığı olanlar (Hepatit-Pankreatit-Kolesistit, maligniteler dahil)
2. Bilinen psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık tanısı olması
3. Alkol madde kötüye kullanımı (son 6 ay içinde)
4. Gebelik
5. Bilişsel fonksiyonların veya entellektüel kapasitenin testleri idrak etmede yetersiz olması, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, demans gibi hastalıkları olması
6. Fenobarbital kullanımı

2. 3. Ölçek Özellikleri

BB hastalarına ötimik dönemde olup olmadıklarını anlamak amacıyla yapılandırılmış görüşme sırasında Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Sosyodemografik bilgileri için sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Ayrıca üç tane nöropsikolojik test yapılmıştır.

2. 3. 1. Sosyo Demografik Veri Formu

Sosyodemografik bilgileri ile birlikte, hastalık öyküsü ile ilgili bilgiler (başlangıç yaşı, atak sayısı ve türü, hastalık süresi) kullanmakta olduğu ilaçlar, alışkanlıkları, eğitim düzeyi, medeni durumu gibi bilgiler klinisyen tarafından sorgulanarak doldurulmaktadır.

2. 3. 2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir ve klinisyen tarafından doldurulan yapılandırılmış bir ölçektir. Max Hamilton tarafından 1950'li yıllarda 17 maddeden oluşacak şekilde geliştirilmiştir. Çökkün duygudurum,

suçluluk duyguları, özkıym, uykusuzluk, iş ve aktivitelerde yetersizlik, retardasyon, ajitasyon, psişik ve somatik anksiyete, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, genital semptomlar, hipokondriyak belirtiler, içgörü ve kilo kaybı alt grupları bulunmaktadır. Bazı maddeler 0-4 puan, bazıları ise 0-2 puan aralığındadır. Alınabilecek toplan skor 0-53 aralığındadır. 0-6 puan depresyonun olmadığını, 7-17 puan hafif depresyonu, 18-24 puan orta depresyonu, 25 ve üzeri puan ise ağır depresyonu göstermektedir Ülkemizde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

2. 3. 3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

1970’li yıllarda geliştirilmeye başlanan, manik belirtileri izlemek ve şiddetini derecelendirmek amacıyla klinisyen tarafından uygulanan 11 maddelik bir ölçektir. 4 madde 0-8 puan aralığında, geri kalan 7 madde ise 0-4 puan aralığındadır. Alınacak toplam puan 0-60 şeklindedir. 7 puan altı ötimik olarak kabul edilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve ark. tarafından 2001 yılında yapılmıştır .

2. 3. 4. Stroop Testi TBAG formu

Stroop testi ilk olarak 1935 yılında deneysel bir görev için geliştirilmiştir . Çalışmamız da kullandığımız TBAG (Tübitak “Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu orijinal form ile Victoria formunun bir araya getirilmesiyle elde edilmiştir. Uygulama kolaylığı ve kısa sürede uygulanabilir oluşuyla klinikte de yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik testlerden bir tanesidir. Stroop etkisi; kelimenin basıldığı renk ile ifade ettiği rengin farklı oluşundan kaynaklanmaktadır. Stroop bozucu etkisi (interference); istenmeyen cevabı bastıramamaktan, kelimenin basılı olduğu rengi söylemenin, bir rengi ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun vakit alıyor olmasından doğmaktadır. Stroop testi; algısal süreçleri, taleplerin değiştiği durumlarda ve bir bozucu etki altındayken, olağan davranış düzeneğini bastırarak, alışlagelmiş olmayan bir davranışı oluşturabilme becerisini göstermektedir. Dikkati odaklamayı ve sürdürmeyi, tepki ketlemeyi, bozucu etkiye karşı koyabilmeyi ve bilgi işleme hızını değerlendiren özellikle frontal lobla yakından ilişkili bir testtir. Stroop testi toplamda 5 bölümden oluşmaktadır. 4 adet beyaz zemin üzerine basılmış kartlar mevcuttur. Her kartta 6 satır ve 4 sütun mevcuttur. 1. kartta siyah olarak yazılmış renk adları, 2. kartta ifade ettiği renkten farklı renge boyanmış renk adları, 3. kartta değişik renklerde

basılmış daireler, 4. kartta değişik renklerde basılmış nötr kelimeler bulunmaktadır. 1. bölüm 1. kartın okunması, 2. bölüm 2. kartın okunması, 3. bölüm 3. kartın renklerinin söylenmesi, 4. bölüm 4. kartın renklerinin söylenmesi, 5. bölüm ise 2. kartın renklerinin söylenmesi şeklindedir. Skorlaması beş ayrı bölüm için süre, düzeltme sayısı ve hata sayısı şeklindedir. Süre reaksiyon zamanını, bilgi işleme hızını, düzeltme dürtüselliği, hata dikkatsizliği göstermektedir. Sürenin uzaması, hata ve düzeltme sayılarının artması seçici dikkat ve bilgi işleme hızı başta olmak üzere yürütücü işlevlerde bozulma hakkında fikir vermektedir. Yürütücü işlev fonksiyonlarından olan dikkatin değerlendirilmesinde altın standart olarak görülmektedir (Macleod, 1992). Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması 1999 yılında yapılmıştır (Karakaş Sirel ve ark., 1999).

2. 3. 5. Wisconsin Kart Eşleme Testi

WKET ilk olarak Berg tarafından 1948 yılında geliştirildi. Uygulama kuralları zaman içinde değişerek günümüze kadar ulaştı. Heaton, 1981’de standartlaştırılmış bir kılavuz yayınlana kadar uygulama, puanlama ve terminolojide standardizasyon yoktu. 1993’te, Heaton ve ark. tarafından Wisconsin Kart Eşleme Testinin el kitabını hazırlanmıştır. Türk toplumu için uyarlanmış ve standardizasyon çalışmaları Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Bu test, muhakeme yeteneği ve değişen çevresel koşullara yanıt olarak bilişsel stratejileri değiştirme yeteneğini değerlendirmektedir. Soyut irdeleme, akıl yürütme ve kavram oluşturma becerisi ile karmaşık dikkat (dikkati sürdürme, devamlılık, kuruluma uygun davranışı sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme, enterferans/çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme) gibi frontal lob işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Sağ frontal lobda dorsolateralprefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir. Bu testte, 4 adet çok boyutlu uyaran kartı ve 64 erden toplam 128 adet iki deste tepki kartı bulunur. WKET, bir kart eşleştirme görev testidir. Her deneme için, dört uyaran kartından biriyle eşleştirilen bir yanıt kartı yerleştirilir. Görevde sunulan kartlar renk (kırmızı, mavi, sarı, yeşil), biçim (daire, üçgen, yıldız, artı) ve sayı (bir, iki, üç, dört) olmak üzere üç boyuta göre değişir. Her bir deneme için, katılımcılar uygulayıcı tarafından özel bir talimat verilmeksizin yanıt kartını dört uyarıcı karttan biriyle eşleştirir. Sıralama kuralı, kartın doğru şekilde eşleşmesi gereken boyuttur ve katılımcı, sıralama kuralını

deneme yanılma yoluyla tahmin eder. Örneğin iki mavi üçgeni olan bir yanıt kartı renk (mavi), biçim (üçgen) veya sayıya (iki) göre eşleştirilebilir. Her yanıttan sonra katılımcı, doğru sıralama kuralını oluşturmak için kullanılabilecek geri bildirim (yani 'doğru' veya 'yanlış') alır. Tipik, sıralama kuralı, art arda on doğru yanıttan sonra uyarı vermeden değişir (buna 'bir kategoriye tamamlama' denir) ve katılımcının bir sonraki kategori için yeni sıralama kuralını oluşturmak üzere yeniden başlaması gerekir. Görevin standart yönetiminde, sıralama kuralının sırası renk, biçim, sayı, renk, biçim, sayı şeklindedir. WKET, altı kategorinin tümü tamamlandığında veya 128 deneme tamamlandığında sona erer. WKET ilk olarak fiziksel kartlar kullanılarak manuel olarak yönetilen bir görev olarak geliştirildi; ancak, o zamandan beri bilgisayar formatına uyarlanmış ve hem fiziksel hem de elektronik formlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

2. 3. 6. Çizgi Yönü Belirleme Testi

Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) (Judgement of Line Orientation) Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978 yılında geliştirilmiştir. Çizgi yönünü belirleme testinin görsel-mekansal algılama (visuospatial perception), nesneleri tanıma, yön algısı, yönlenim ve mekânâ ilişkin üst düzey bilişsel süreçleri ölçtüğü kabul edilir. Sağ serebral hemisfer özellikle de sağ parietal lob görsel-mekansal algılama ile ilişkilidir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 2006 senesinde yapılmıştır. Testin başlangıç safhasında, beş alıştırma maddesi vardır, toplamda 30 test maddesi ihtiva etmektedir. Katılımcı alıştırma maddelerinden en az ikisine doğru cevap verirse test kısmına geçilir. Test kitapçığı spiral ciltli olup üst yarısında uyarıcı maddeler, alt yarısında ise her madde için aynı olan cevap seçenekleri mevcuttur. Hem alıştırma maddelerinin olduğu kısım hem de testin devamı, katılımcıya sunulurken, kitapçığın uyarıcı maddelerin bulunduğu üst yarısı masanın yüzeyiyle 45 derecelik açı yapacak şekilde masaya konulmalıdır. Katılımcılardan yarım daire şeklinde düzenlenmiş ve birbirinden 18 derece ayrılmış 11 çizgiden oluşan çizgiler demetinden eşleştirme yapmaları istenir. Çizgiler 1'den 11'e kadar sıralanmış ve her biri 3,8 santimetre uzunluğundadır. Üst kapaktaki çizgiler ise 1,9 cm uzunluğunda olup, katılımcıdan bu çizgilerin bahsedilen çizgiler demetindeki hangi ikisine ait olduğunu belirtmesidir. Test, bir kişinin uzaydaki çizgilerin açısını ve yönünü eşleştirme yeteneğini ölçer. Süre kısıtlaması olmayan testten sadece toplam puan elde edilmektedir.

2. 4. Verilerin Toplanması ve İşlenmesi

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'ndan onay alındıktan sonra hasta ve kontrol grupları seçilmeye başlandı. DSM-5'e göre bipolar bozukluk tanısı almış, Selçuk Üniversitesi Psikiyatri polikliniğinde takipli, seksen sekiz ötimik hasta ve yapılan ruhsal durum muayenesi neticesinde herhangi bir ruhsal bozukluk tanısı almamış, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleşen sağlıklı kontroller gönüllük esasına dayanılarak ve sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalık belirtileri ve eğer atak dönemindeyse belirti şiddetinin araştırılması amacıyla Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği muayene eden hekim tarafından uygulandı. Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğine göre 7 puanın, Young Mani Derecelendirme ölçeğine göre de 5 puanın altında puan alan, ötimik hastalar; hastadan alınan anamnez, hastaya yapılan muayene sonrası son üç aydır remisyonda olduğu anlaşıldı ise çalışmaya dahil edildi.

2. 4. 1. Kan Alma İşlemi ve Örneklerin Saklanması

Yaklaşık olarak 12 saatlik açlığı takiben hastanın rutin kanlarından artan serum örnekleri kullanılarak çalışmaya alındı. Kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formu ile vakumlu ve jelli biyokimya tüpüne deneyimli hemşireler tarafından alınan kanlar daha sonra Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında oda sıcaklığında pıhtılaşması için bekletilen örnekler, iki saat içerisinde 1500 xg'de 10 dakika santrifüj edildi, santrifüj sonrası serum örnekleri ayrılarak analiz aşamasına kadar -80 °C'de; hasta ve kontrol gurunu olarak kaydedilerek muhafaza edildi . Çalışma günü -80°C'de saklanan serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek çözünmeleri sağlandı. Total bilirubin ve direk bilirubin düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve glutamat, NMDAR-1 ve NMDAR-2 seviyeleri ELISA test kitleri kullanılarak analiz edildi. Bütün örnekler bir kez çalışıldı. Daha sonra kan alınan her gönüllünün bilişsel işlevlerini değerlendirmek maksadıyla, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) ve Stroop testleri uygulandı.

2. 4. 2. Total Bilirubin, Direk Billirubin Analizi

2. 4. 2. 1. Direkt Bilirubin Analizi

Konjuge bilirubin ve δ -bilirubin (direkt bilirubin), asit tamponunda 3,5 Diklorofenil diazonyum tuzu ile direkt olarak reaksiyona girerek kırmızı renkli azobilirubini oluşturur. Oluşan kırmızı azo boyanın renk şiddeti direkt (konjuge) bilirubin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülebilir. Direkt Bilirubin düzeyleri Roche Cobas test kitleri kullanılarak Roche Cobas 8000 c701 otonalizöründe, spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir.

2. 4. 2. 2. Total Bilirubin Analizi

Kolorimetrik diazo yöntemi ile ölçülmüştür. Uygun bir çözme maddesinin varlığında total bilirubin, güçlü bir asidik ortamda 3,5-diklorofenil diazonyum ile birleşir. Oluşan kırmızı azo boyanın renk şiddeti total bilirubin ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülebilir. Total Bilirubin düzeyleri Roche Cobas test kitleri kullanılarak Roche Cobas 8000 c701 otonalizöründe, spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir.

2. 4. 3. Serumda Glutamat Analizi

Bu kit bir ELISA kitidir. Mikroplate, İnsan GLM antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan GLM eklenir ve kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş İnsan NDMAR2 Antikoru eklenir ve numunedeki GLM 'e bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş GLM antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkanır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve Human GLM miktarı ile orantılı olarak renk gelişir. Asidik stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.

Tüm reaktifler, standart çözeltileri ve numuneler talimatlara uygun olarak hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Çalışma, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyucuklarına 50ul standart eklendi. Örnek kuyucuklarına 40ul numune eklendi ve ardından numune kuyucuklarına 10ul İnsan GLM antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50ul

streptavidin-HRP eklendi. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Mikroplate 5 kez yıkama tamponuyla yıkandı. Her kuyucuğa 50ul substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50ul substrat solüsyonu B eklendi. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50ul Stop Solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya döndüğü görüldü. Stop solüsyonu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış Clariostar markalı bir mikroplate okuyucuda her kuyucuğun optik dansitesi okutuldu.

2. 4. 4. Serumda NMDA Reseptör Düzeylerinin Belirlenmesi

2. 4. 4. 1. Serum NDMAR1 Analizi

Bu kit bir ELISA kitidir. Mikroplate, İnsan OXGR1 antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan OXGR1 eklenir ve kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş İnsan OXGR1 Antikoru eklenir ve numunedeki OXGR1'e bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş OXGR1 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkanır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve Human OXGR1 miktarı ile orantılı olarak renk gelişir. Asidik stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.

Tüm reaktifler, standart çözeltileri ve numuneler talimatlara uygun olarak hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Çalışma, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyucuklarına 50ul standart eklendi. Örnek kuyucuklarına 40ul numune eklendi ve ardından numune kuyucuklarına 10ul İnsan OXGR1 antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50ul streptavidin-HRP eklendi. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Mikroplate 5 kez yıkama tamponuyla yıkandı. Her kuyucuğa 50ul substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50ul substrat solüsyonu B eklendi. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50ul Stop Solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya döndüğü görüldü. Stop solüsyonu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış Clariostar markalı bir mikroplate okuyucuda her kuyucuğun optik dansitesi okutuldu.

2. 4. 4. 2. Serum NDMAR2 Analizi

Bu kit bir ELISA kitidir. Mikroplate, İnsan NDMAR2 antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan NDMAR2 eklenir ve kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş İnsan NDMAR2 Antikoru eklenir ve numunedeki NDMAR2'e bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş NDMAR2 antikoru bağlanır. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkanır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve Human NDMAR2 miktarı ile orantılı olarak renk gelişir. Asidik stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.

Tüm reaktifler, standart çözeltileri ve numuneler talimatlara uygun olarak hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Çalışma, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Standart kuyucuklarına 50ul standart eklendi. Örnek kuyucuklarına 40ul numune eklendi ve ardından numune kuyucuklarına 10ul İnsan NDMAR2 antikoru eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50ul streptavidin-HRP eklendi. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Mikroplate 5 kez yıkama tamponuyla yıkandı. Her kuyucuğa 50ul substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50ul substrat solüsyonu B eklendi. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50ul Stop Solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya döndüğü görüldü. Stop solüsyonu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış Clariostar markalı bir mikroplate okuyucuda her kuyucuğun optik dansitesi okutuldu.

2. 5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri, IBM SPSS Statistics 22.0 programı aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenerek incelenmiştir. Dağılımı Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma sahip iki bağımsız grup kıyaslamalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grup kıyaslamalarında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde Ki-Kare, Continuity Correction testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi uygulanmıştır. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman Korelasyon analizi uygulanmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma sahip olanlarda ortalama $\pm$ standart sapma (SD), normal dağılıma sahip olmayanlarda medyan (min-

max) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında tamamlanarak, $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesinde analiz edilip raporlanmıştır.

3. BULGULAR

3. 1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 88 bipolar tanılı hasta, 88 kontrol olmak üzere toplam 176 kişi dahil edildi. Hasta grubu 46 erkek (%52,3), 42 kadından (%47.7) oluşurken, sağlıklı kontrol grubu 44(%50) erkek, 44(%50) kadından oluşmuştur. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,763$). Hastaların 40'ı bekar (%45,5), 43'ü evli (48,9), 5'i boşanmış ya da dul (%5,7) iken, sağlıklı kontrol grubunun 29'u bekar, 55'i evli, 4'ü boşanmış ya da dul idi. Medeni durum yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,189$). Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1

İki Gruba Ait Sosyodemografik Veriler

Sosyodemografik özellikler	Hasta (n=88)		Kontrol (n=88)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	46	52,3	44	50	0,763
Kadın	42	47,7	44	50	
Medeni Durum					
Bekar	40	45,5	29	33	0,189
Evli	43	48,9	55	62,5	
Boşanmış/Dul	5	5,7	4	4,5	

Not: Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta grubunun yaş ortalaması $34,90 \pm 8,97$ (min: 19, max:62) iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $34,67 \pm 9,78$ (min: 21, max:57), idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0,733$). Hastaların eğitim süresinin ortalaması $11,65 \pm 4,08$ yıl (min:5, max:18), kontrol grubunun eğitim süresinin ortalaması $12,33 \pm 4,11$ yıldır (min:5, max:18). Gruplar arası eğitim düzeyi bakımından istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p=0,269$). Grupların yaş ve eğitim düzeyi ortalamasına ilişkin veriler Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2

Grupların Yaş ve Eğitim Düzeyi Ortalamasına İlişkin Veriler

	Hasta (n=88)	Kontrol (n=88)	
	<i>Ortalama $\pm$ Ss</i>	<i>Ortalama $\pm$ Ss</i>	<i>p</i>
Yaş(yıl)	$34,90 \pm 8,97$	$34,67 \pm 9,78$	0,733
Eğitim Düzeyi (yıl)	$11,65 \pm 4,08$	$12,33 \pm 4,11$	0,269

Not: Ss:Standart sapma, Mann-whitney U testi kullanılmıştır, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastalarımız klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların %81,8 (n=72) i Bipolar tip I , %18,2 (n=16) si Bipolar tip II tanısı ile takip edilmekteydi. İlk dönemi mani olanlar, hasta grubunun yarısını (n:44, %50), depresyon olanlar %46,6 'sını (n=41) oluşturmaktaydı. Geriye kalan üç katılımcının ise başlangıç dönemi hipomani idi. Hastaların yarısından azında ailede psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu (n:39, %44,3). Hastaların kullandıkları ilaçlara baktığımızda, %40,9'u (n:36) lityum ve yeni kuşak antipsikotik kombinasyonu, %30,7'si (n:27) valproik asit ve yeni kuşak antipsikotik kombinasyonu, %2,3'ü (n:2) lityum monoterapisi, %6,8'i (n:6) lityum ve valproik asit kombinasyonu, %8'i (n:7) yeni kuşak antipsikotik monoterapi, %5,7'si (n:5) lamotrijin ve yeni kuşak antipsikotik kombini kullanıyordu. Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $22,26 \pm 7,94$ yıl ve ortalama hastalık süresi $12,63 \pm 7,83$ yıl şeklindeydi. Hastaların geçirdikleri toplam dönem sayısı ortalama 6,15 (min:3 max:25), bu dönemlerden toplam depresyon sayısı

ortalama 2,85 (min:0, max:13), toplam mani sayısı ortalama 2,62 (min:0, max:11) olarak saptandı. Hastaların remisyon süreleri ortalama 17,35 (min:6, max:110) ay idi, hastalar en azından son 6 aydır remisyonunda idi. Hastaların ortalama Young mani derecelendirme ölçeği puanı 0.284 ± 0.857 , ortalama Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği puanı 0.738 ± 1.29 idi. Sağlıklıların ise ortalama Young mani derecelendirme ölçeği puanı 0.034 ± 0.237 , ortalama Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği puanı 0.022 ± 0.213 idi. Hasta ve kontrol grubunda hiçbir katılımcı da ek psikiyatrik, diğer tıbbi durumlarla ilgili komorbidite ve son altı ay içerisinde alkol/madde kullanımı yoktu. (Tablo 3)

Tablo 3

Hastaların Klinik Özellikleri ile İlgili Veriler

	N / Ort.	% / Ss
Bipolar Tip 1	72	81.8
Bipolar Tip 2	16	18.2
Mani ile Başlangıç	47	53.4
Depresyon ile Başlangıç	41	46.6
Li+AP Kombinasyonu	36	40.9
VPA+AP Kombinasyonu	27	30.7
Toplam Manik Dönem	2.62	1.99
Toplam Depresyon	2.85	2.39
Toplam Dönem	6.15	3.53
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	22.26	7.94
Hastalık Süresi (yıl)	12.63	7.83
Remisyon Süresi (ay)	17.35	16.80

Not: Ort:Ortalama Ss:Standart sapma VPA:Valproik asit Li:Lityum
AP:Antipsikotik

Hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında başlangıç yaşları arasında fark tespit edilmemiş olmakla beraber; erkeklerde ortalama başlangıç yaşının (Ort.:21,28 Ss:7,38) kadınlara (Ort.:23,33 Ss:8,46) kıyasla daha erken olduğu görülmüştür. Toplam mani dönemi sayısı erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı daha yüksek; toplam depresyon dönemi sayısı ise kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Toplam episod sayısı açısından ise iki grup arası fark

bulunamamıştır. Hastalık süresi cinsiyet bakımından kıyaslandığında, yine anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4)

Hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında başlangıç yaşları arasında fark tespit edilmemiş olmakla beraber; erkeklerde ortalama başlangıç yaşının (Ort.:21,28 Ss:7,38) kadınlara (Ort.:23,33 Ss:8,46) kıyasla daha erken olduğu görülmüştür. Toplam mani dönemi sayısı erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı daha yüksek; toplam depresyon dönemi sayısı ise kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Toplam episod sayısı açısından ise iki grup arası fark bulunamamıştır. Hastalık süresi cinsiyet bakımından kıyaslandığında, yine anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4)

Yine hastalığın ilk dönem özellikleri cinsiyet açısından incelendiğinde; ilk hastalık dönemi mani olanların %59,6'sının erkek; %40,4'ünün kadın olduğu görülmüş olmakla beraber gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Bipolar tip 1 olanların %59,7' sini erkekler, bipolar tip 2 olanların ise %81,3' ünü kadınlar oluşturuyordu. Kadınların bipolar tip-2 bozukluk tanısı alma olasılığı erkeklerden daha yüksek, erkeklerin de bipolar tip-1 bozukluk tanısı alma olasılığının ise kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo 5)

Tablo 4

Hastaların Klinik Özellikler Bakımından Cinsiyet Farklılıkları

	Kadın (n:42)		Erkek (n:46)		p
	Median	Ort./Ss	Median	Ort./Ss	
Hastalık Başlangıç Yaşı	21.50	23.33/8.46	20.00	21.28/7.38	0.242
Toplam Manik Dönem Sayısı	2.00	2.04/1.52	2.50	3.15/2.22	0.042
Toplam Depresyon Dönemi Sayısı	2.50	3.23/2.43	2.00	2.50/2.33	0.016
Toplam Dönem Sayısı	0.00	3.13/4.21	3.00	3.08/3.73	0.886
Hastalık Süresi	9.00	11.76/7.27	12.00	13.43/8.31	0.313

Not: Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Mann-whitney U testi kullanılmıştır, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 5

Hastaların klinik özellikler bakımından cinsiyet farklılıkları

	Kadın (n:42)		Erkek (n:46)		p
	n	%	n	%	
Mani dönemi ile başlangıç	19	40.4	28	59.6	0.210
Depresyon dönemi ile başlangıç	23	56.1	18	43.9	
Bipolar Tip 1	29	40.3	43	59.7	0.007*
Bipolar Tip 2	13	81.3	3	18.8	

Not: Ki-kare ve continuity correction testi kullanılmıştır. * $p < 0,05$

Hastaların remisyon öncesi son atak dönem özellikleri incelendiğinde; kadın hastalardan 24'ünün son atağının depresyon, 18'inin mani; erkeklerin 24'ünün son atağının mani, 21'inin depresyon ve birinin ise karma özellikli atak geçirdiği görülmüştür. (Tablo 6)

Tablo 6

Hastaların Son Atak Dönemi ile İlgili Veriler

	Kadın (n:42)	Erkek (n:46)
Son Atak Mani	18	24
Son Atak Depresyon	24	21
Son Atak Karma		1

3. 2. Bilişsel Fonksiyonlar

3. 2. 1. Grupların Test Puanlarının Karşılaştırılması

Stroop testinde, hasta ve sağlıklı kontrol grupların; her bölümü tamamlama süreleri, her bölümdeki hata sayıları ve bu hataları düzeltme sayıları belirlenerek değerlendirildi. Bölümleri tamamlama süreleri karşılaştırıldığında ilk bölümden itibaren tüm bölümleri tamamlama süreleri hastalarda daha uzun olup, gruplar arası

anlamli farklilik olduğu bulundu (1. bölüm bitirme süresi ($p=0,004$), 2. bölüm bitirme süresi ($p=0,000$), 3. Bölüm bitirme süresi ($p=0,000$), 4. Bölüm bitirme süresi ($p=0,001$), ve 5. Bölüm bitirme süresi ($p=0,002$)). Hata ve düzeltme sayıları açısından kıyaslama yapıldığında ise hiçbir bölümde anlamli farklilik tespit edilmedi. Cinsiyetler açısından kıyaslama yapıldığında, sağlıklı kontrol grubunda her iki cinsiyet arasından hiçbir skorda anlamli farklilik tespit edilmezken; hasta grubunda stroop-2 süresi erkeklerde anlamli oranda daha düşük bulunmuştur ($p=0,039$). (Tablo 7)

Tablo 7

Hasta ve Kontrollerin Stroop Testi Verileri

	Hasta (n=88)		Kontrol (n=88)		p
	Median	Min-max	Median	Min-max	
Stroop-1-süre (sn)	9,94	6,67-19,18	8,75	6,40-14,24	0,004
Stroop-1-hata	0	0-1	0	0-1	0,313
Stroop-1-düzeltilme	0	0-1	0	0-1	0,561
Stroop-2-süre (sn)	10,72	6,44-28,78	9,30	6,49-18,26	0,000
Stroop-2-hata	0	0-2	0	0-1	0,317
Stroop-2-düzeltilme	0	0-1	0	0-1	0,701
Stroop-3-süre (sn)	14,10	7,59-26-13	11,82	8,38-28,78	0,000
Stroop-3- hata	0	0-2	0	0-8	0,590
Stroop-3-düzeltilme	0	0-2	0	0-2	0,955
Stroop-4-süre (sn)	18,99	10,06-49,66	15,72	8,79-49,66	0,001
Stroop-4- hata	0	0-3	0	0-8	0,821
Stroop-4-düzeltilme	0	0-3	0	0-8	0,548
Stroop-5-süre (sn)	28,69	11,98-69,90	25,44	14,16-77,30	0,002
Stroop-5- hata	0	0-13	1	0-12	0,160
Stroop-5-düzeltilme	0	0-6	0	0-5	0,676

Not: Mann-whitney U testi kullanılmıştır, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamli kabul edilmiştir.

Bağımsız Gruplar t testine göre; kontrol grubunun Çizgi Yönü Belirleme Testi skor ortalamalarının, hasta grubunun ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamli derecede daha yüksek olduğu ($p=0,032$) bulundu. (Tablo 8) Cinsiyetler arası

kıyaslamada ise erkeklerin skor ortalamaları kadınlardan anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.002$). Bu anlamlı farklılık sağlıklı kontrol grubunda da devam etmekteydi. (Tablo 9)

Tablo 8

Hasta ve Kontrollerin Çizgi Yönü Belirleme Test Verileri

	Hasta (n=88)		Kontrol (n=88)		t	p
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
ÇYBT	19,64	6,30	22,00	4,80	2,783	0,006

Not: Bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 9

Cinsiyetlere göre Çizgi Yönü Belirleme Test Verileri

	Kadın (86)		Erkek (90)		t	p
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
ÇYBT	19.44	6.05	22.14	5.05	-3.219	0.002

Not: Bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma gruplarının Wisconsin kart eşleme test puanları karşılaştırıldığında; hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre; Toplam Tepki Sayısı, Toplam Yanlış Sayısı, Toplam Perseveratif Tepki Sayısı, Toplam Perseveratif Hata Sayısı, Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı, Toplam Perseveratif Hata yüzdesi, anlamlı ölçüde daha yüksek saptanırken; Tamamlanan Kategori Sayısı, Kavramsal Düzeyde Tepki Yüzdesi ise anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. WKET puanlarına ilişkin hasta ve kontrol gruplarının ortalamaları Tablo 8’de gösterilmiştir. Cinsiyetler açısından ve hastalığın tipi açısından kıyaslama yapıldığında, her iki grup arasında hiçbir skorda anlamlı farklılık tespit edilmedi. (Tablo 10)

Tablo 10

Hasta ve Kontrollerin Wisconsin Kart Eşleme Testi Verileri

	Hasta (n=88)		Kontrol (n=88)		p
	Median	Min-max	Median	Min-max	
Toplam Tepki	114,00	70-128	81,00	70-128	0,000
Toplam Yanlış	32,00	6-89	12,00	6-85	0,000
Toplam Doğru	70,00	39-92	68,00	43-100	0,267
Tamamlanan	6,00	0-6	6,00	1-6	0,000
Kategori					
Toplam Perseveratif Tepki	17,00	3-78	6,00	2-86	0,000
Toplam Perseveratif Hata	16,00	3-63	6,00	2-67	0,000
Toplam Perseveratif Olmayan Hata	14,50	0-59	6,00	1-39	0,000
Toplam Perseveratif Hata Yüzdesi	13,50	1-62	8,00	3-52	0,000
İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Tepki Sayısı	12,00	0-100	12,00	10-60	0,927
Kavramsal Düzeyde Tepki Sayısı	60,00	13-86	60,00	25-93	0,249
Kavramsal Düzeyde Tepki Yüzdesi	59,50	10-86	79,00	0-97	0,000
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	1,00	0-4	0,00	0-4	0,164
Öğrenmeyi Öğrenme	0,00	(-69)-19	0,00	(-15,70)-8	0,567

Not: Mann-whitney U testi kullanılmıştır, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu biyokimyasal parametreler bakımından karşılaştırıldığında; hasta grubunda kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük serum Glutamat ve NMDAR-2A reseptör düzeyleri saptandı. Ancak NMDAR-1, total bilirubin, direk bilirubin ve indirek bilirubin açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalık tipine göre kıyaslama yapıldığında ise bipolar tip-1 tanısı alanlar ile bipolar tip-2 tanısı alanlar arasında biyokimyasal parametreler açısından fark saptanmamıştır. (Tablo 11)

Tablo 11

Hasta ve Kontrollerin Wisconsin Kart Eşleme Testi Verileri

	Hasta (n=88)		Kontrol (n=88)		p
	Median	Min-max	Median	Min-max	
Glutamat (µg/ml)	21,04	8,35-139,13	31,96	7,99-130,05	0,001
NMDA-R1 (ng/ml)	3,27	0,76-23,80	3,92	1,67-17,56	0,139
NMDA-R2 (ng/ml)	12,54	4,85-57,10	26,10	10,18-79,15	0,000
Total Bilirubin(mg/dl)	0,30	0,07-1,83	0,31	0,90-1,73	0,993
Direk Bilirubin(mg/dl)	0,14	0,05-0,63	0,13	0,03-0,57	0,678
İndirekBilirubin (mg/l)	0,16	0,02-1,20	0,17	0,04-1,16	0,654

Not: Mann-whitney U testi kullanılmıştır, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Korelasyon analizlerinde, tüm gruplar dahil edildiğinde glutamat ile bilişsel fonksiyonlar arası anlamlı korelasyon tespit edilmiştir fakat hastalarda ayrıca incelendiğinde korelasyon saptanmamıştır. Sağlıklılarda ise serum glutamat düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı korelasyonun devam ettiği görülmüştür. NMDAR-2A serum düzeyleri için, tüm gruplar dahil edildiğinde, bilişsel fonksiyonlarla anlamlı korelasyon tespit edilmişken ayrı ayrı gruplarda incelendiğinde saptanmamıştır.

Yapılan Spearman korelasyon analizi sonucuna göre; tüm gruplar dahil edildiğinde (hasta+kontrol), serum glutamat düzeyi ile stroop 2, 3, 4 ve 5. bölüm tamamlama süreleri ve WKET toplam tepki, toplam yanlış, toplam perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata, perseveratif hata yüzdesi, değerleri ile

arasında zayıf negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. WKET kavramsal düzeyde tepki yüzdesi ile ise yine zayıf düzeyde olmakla beraber pozitif yönde korelasyon mevcut olduğu görülmüştür. (Tablo 12)

Tablo 12

Biyokimyasal parametreler ile nörobilişsel testler arasındaki ilişki

	Glutamat (µg/ml)	NMDAR-2A (ng/ml)
Stroop-2-süre (sn)	-0.184 *	-0.177*
Stroop-3-süre (sn)	-0.141	-0.166*
Stroop-4-süre (sn)	-0.163*	-0.216**
Stroop-5-süre (sn)	-0.175*	-0.211**
WKET Toplam Tepki	-0.237**	-0.282**
WKET Toplam Yanlış	-0.236**	-0.301**
Toplam Perseveratif Tepki	-0.237**	-0.285**
Toplam Perseveratif Hata	-0.226**	-0.286**
Toplam Perseveratif Olmayan Hata	-0.208**	-0.267**
Toplam Perseveratif Hata Yüzdesi	-0.204**	-0.279**
Kavramsal Düzeyde Tepki Yüzdesi	0.220**	0.284**

Not: Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. *:p<0.05; **:p<0.01

Yalnızca hasta grubu dahil edilerek yapılan korelasyon analizinde ise glutamat düzeyi ile bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 13). Yalnızca sağlıklı kontrol grubunda; glutamat düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasında ise wket toplam tepki puanı ile orta; toplam yanlış, toplam doğru, toplam perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata puanı ile zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 14).

Tüm gruplar dahil edildiğinde (hasta+kontrol) serum NMDAR-2A düzeyi ile stroop 2, 3, 4 ve 5. bölüm tamamlama süreleri ve wket toplam tepki, toplam perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata, perseveratif hata yüzdesi, değerleri ile arasında zayıf negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Serum NMDAR-2A düzeyi ile WKET toplam yanlış sayısı arasında ise orta düzeyde negatif

korelasyon mevcut iken WKET tamamlanmış kategori ve kavramsal düzeyde tepki yüzdesi ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (Tablo 12). Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında ayrı ayrı korelasyon yapıldığında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 13 ve Tablo 14).

Tablo 13

Hastalarda Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

	Glutamat (µg/ml)	NMDAR-2A (ng/ml)
Stroop-2-süre (sn)	-0.145	-0.064
Stroop-3-süre (sn)	-0.035	-0.025
Stroop-4-süre (sn)	-0.031	-0.076
Stroop-5-süre (sn)	-0.059	-0.073
WKET Toplam Tepki	-0.046	-0.076
WKET Toplam Yanlış	-0.093	-0.135
Toplam Perseveratif Tepki	-0.101	-0.124
Toplam Perseveratif Hata	-0.090	-0.119
Toplam Perseveratif Olmayan Hata	-0.057	-0.086
Toplam Perseveratif Hata Yüzdesi	-0.097	-0.148
Kavramsal Düzeyde Tepki Yüzdesi	0.118	0.151

Not: Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. *:p<0.05; **:p<0.01

Tablo 14

Kontrollerde Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

	Glutamat (µg/ml)	NMDAR-2A (ng/ml)
Stroop-2-süre (sn)	-0.131	-0.129
Stroop-3-süre (sn)	-0.154	-0.058
Stroop-4-süre (sn)	-0.191	-0.133
Stroop-5-süre (sn)	-0.201	-0.152
WKET Toplam Tepki	-0.305**	-0.192
WKET Toplam Yanlış	-0.232*	-0.144

Tablo 14 Devam

Toplam Perseveratif Tepki	-0.259*	-0.164
Toplam Perseveratif Hata	-0.238*	-0.169
Toplam Perseveratif Olmayan Hata	-0.215*	-0.116
Toplam Perseveratif Hata Yüzdesi	-0.182	-0.175
Kavramsal Düzeyde Tepki Yüzdesi	0.192	0.131

Not: Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. *:p<0.05; **:p<0.01

Normal dağılıma uyan çizgi yönü belirleme testinde (ÇYBT) ise Pearson korelasyon analizi kullanılmış olup; biyokimyasal parametreler ile arasında, tüm gruplar dahil edildiğinde de, hasta ve kontroller ayrı ayrı incelendiğinde de korelasyon tespit edilmemiştir. (Tablo 15, Tablo 16, Tablo 17)

Tablo 15

Tüm gruplarda Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

	Glutamat (µg/ml)	NMDAR-2A (ng/ml)
ÇYBT	0.052	0.148

Not: Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. *:p<0.05; **:p<0.01

Tablo 16

Hastalarda Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

	Glutamat (µg/ml)	NMDAR-2A (ng/ml)
ÇYBT	-0.009	0.050

Not: Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. *:p<0.05; **:p<0.01

Tablo 17

Kontrollerde Biyokimyasal Parametreler ile Nörobilişsel Testler Arasındaki İlişki

	Glutamat ($\mu\text{g/ml}$)	NMDAR-2A (ng/ml)
ÇYBT	0.078	0.121

Not: Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$

Biyokimyasal parametrelerin hasta grubunda, hastalığın klinik özellikleriyle ilişkisi olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde; glutamat düzeyinin, hastalığın başlama yaşı ile negatif korele ($r: -0.228$ $p < 0.05$) olduğu görülmüş olup, NMDAR-2A reseptör düzeyi ile hastalığın klinik özellikleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Biyokimyasal parametrelerin bipolar tip-1 tanılı hasta grubunda, hastalığın klinik özellikleriyle ilişkisi olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde ise glutamat düzeyinin, hastalığın başlama yaşı ile negatif korele ($r: -0.291$ $p < 0.05$) olduğu görülmüştür. NMDAR-2A düzeyleri ile klinik özellikler arasında ilişki saptanmamıştır.

Biyokimyasal parametrelerin bipolar tip-2 tanılı hasta grubunda, hastalığın klinik özellikleriyle ilişkisi olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde ise glutamat düzeyinin toplam depresyon ve toplam episod sayısı ile kuvvetli bir şekilde negatif korele olduğu; ve NMDAR-2A reseptör düzeyinin ise toplam depresyon sayısı ile orta kuvvette, toplam episod sayısı ile kuvvetli şekilde negatif korele olduğu görülmüştür (Tablo 18). Hastaların remisyon öncesi son atak dönemleri incelendiğinde ise son atağı depresyon ve mani olanlar arasında biyokimyasal parametreler ve nörobilişsel test performansları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Hastaların %40,9'u Lityum ve yeni kuşak antipsikotik kombinasyonu ve %30,7'si Valproik asit ve yeni kuşak antipsikotik kombinasyonu kullanmakta idi.

Tedaviler açısından karşılaştırıldığında; herhangi bir biyokimyasal parametre veya bilişsel fonksiyon test puanları, anlamlılık göstermemiştir.

Tablo 18

Bipolar Tip 2 Tanılılarda Biyokimyasal Parametreler ile Klinik Özellikler Arasındaki İlişki

	Glutamat (µg/ml)	NMDA-R2 (ng/ml)
Toplam Depresyon Sayısı	-0.695**	-0.548*
Toplam Episod Sayısı	-0.796**	-0.718**

Not: Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. *:p<0.01; **:p<0.01

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanılı hastalarda, bilişsel fonksiyonlar ile birtakım biyokimyasal parametrelerin (glutamat, NMDAR-1, NMDAR-2A reseptör düzeyleri, total bilirubin, direk bilirubin ve indirek bilirubin) ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız neticesinde hasta grubunda, serum glutamat ve NMDAR-2A reseptör düzeylerinin daha düşük olduğunu, bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile glutamat ve NMDAR-2A reseptör düzeylerinin ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamız; görülebildiği kadarıyla glutamat ve NMDAR-2A reseptör düzeyleri ve bilişsel fonksiyonları birlikte değerlendiren ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır.

Çalışma sonuçlarımız incelendiğinde bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda serum glutamat ve NMDAR-2A reseptör düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. NMDAR-1 reseptör ve bilirubin düzeyleri açısından ise fark saptanmamıştır. Şimdiye kadar klinik ve prelinik araştırmalardan elde edilen kanıtlar, bipolar bozukluk patofizyolojisinde santral sinir sisteminde temel eksitator nörotransmitter olan glutamatın rol oynadığını destekler niteliktedir. Çoğunluğu şizofreni üzerine, daha azı ise bipolar bozukluk üzerine odaklanan araştırmalar; incelemelerini magnetik

rezonans spektroskopisi ile beyinde, beyin omurilik sıvısında, serum/plazmada ve postmortem beyin dokusu gibi çeşitli vücut bölümlerinde çeşitli yöntemlerle yapmış olup; glutamat, NMDA reseptör alt birimleri ve NMDA reseptör ilişkili proteinlerin transkriptlerinin değişiklik gösterdiğini saptamışlardır. Bu bulgular da, hastalığın patofizyolojisinde, glutamat-NMDA reseptör işlev bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bunlar ışığında çalışmamızda, bipolar bozukluk hastalarında ötimik dönemde, sağlıklı katılımcılarla karşılaştırarak, serum N-Metil-D-Aspartat Reseptör alt birimlerinin düzeyleri, glutamat ve bilirubin düzeyleri ölçülmüştür. Bipolar bozuklukta belirtilen biyokimyasal parametrelerin düzeyleri belirlenmiş, hastalığın kendisinin ve klinik belirtilerinden olan bilişsel fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Glutamaterjik disfonksiyon hipotezi ilk olarak psikoz tanılı hastalarda gündeme gelmişse de, BB ve şizofreni hastalığının ortak etyopatogenezi ve paylaştığı pek çok semptom kümesi göz önüne alındığında, aynı spektruma dahil edilmesi görüşünün benimsenmesinden mütevellit bipolar bozuklukta da incelenmiş, anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Glutamatın santral sinir sistemindeki düzeylerinin bir yansıması olarak düşünülen serum seviyeleri; hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu veriler, giriş bölümünde tartışıldığı gibi, bipolar bozukluğu olan hastaların prefrontal korteksinde hipoglutamaterjik işlev görüşü ile uyumludur. Bununla birlikte, serum düzeylerinin belirli beyin bölgelerindeki glutamat düzeylerini ne ölçüde yansıttığı, santral sinir sistemi dışı organların serum düzeyini ne ölçüde etkilediği açık değildir. Düşük glutamat seviyelerinin birincil bir nöronal sayıyı veya sinaptik açığı yansıtmadığı veya bunların ikincil telafi edici adaptasyonlar olup olmadığı da netlik kazanmamış bir diğer husustur.

4. 1. Bipolar Bozukluk ve Hastalığın Klinik Özellikleri ile Sosyodemografik Bulguların Değerlendirilmesi

Sosyodemografik verileri incelediğimizde; hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu açısından fark gözlenmemiştir. Özellikle de kişilerin eğitim düzeyleri nöropsikolojik test performansını etkileyebilmektedir [153]. WKET, stroop ve ÇYBT başarıları eğitim seviyesi ile çoğunlukla doğru orantılı bir seyir izlemektedir.

Çalışmamızdaki iki grubun eğitim seviyeleri arası anlamlı fark olmaması, bu bağımsız değişkenin etkisini azaltmaktadır.

Katılımcılarımız; erkek ve kadın olarak cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, hastalık başlangıç yaşları, toplam atak sayıları açısından iki grup arası fark tespit edilmemiştir. Bu; bizim örneklemimize benzeyen, bipolar tip 1 veya tip 2 tanısı almış 211 kişiden oluşan, erkek ve kadın hastaları başlangıç yaşı, hastalığın seyri, intihar girişimi sayısı, komorbidite oranları açısından inceleyen ve erkekler ile kadınlar arasında, başlangıç yaşları, toplam episod sayısı açısından fark bulmayan başka bir çalışmayla da uyumludur [154]. Bu çalışmada değerlendirilmeyen bir klinik özellik olarak, bizim çalışmamızda hastalık süresi açısından da kıyasalama yapılmış, cinsiyetler arası fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hastalığın ilk dönem özellikleri, cinsiyet açısından incelendiğinde; ilk hastalık dönemi mani olanların %59.6'sının erkek; %40,4'ünün kadın olduğu görülmüş olmakla beraber gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Bipolar tip 1 olanların %59,7' sini erkekler, bipolar tip 2 olanların ise %81.3' ünü kadınlar oluşturmaktadır. Kadınların bipolar tip-2 bozukluk tanısı alma olasılığı erkeklerden daha yüksek, erkeklerin de bipolar tip-1 bozukluk tanısı alma olasılığı ise kadınlardan daha yüksektir. Benzer şekilde; bipolar tip I veya tip II tanısı olan ama çoğunluğun bipolar tip-1 (%76.14) tanılılardan oluştuğu 500 kişilik bir çalışmada da; bipolar hastanın klinik özellikleri, cinsiyet açısından karşılaştırılmıştır. Bu geniş ve çeşitli örneklemli çalışmada; kadınların bipolar tip-2 bozukluk tanısı alma olasılığı erkeklerden, erkeklerin de bipolar tip-1 bozukluk tanısı alma olasılığının kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmış; hastalığın başlangıç döneminin mani ya da depresyon olmasıyla ilgili ise cinsiyetler arası farklılık tespit edilememiştir [155]. Bizim çalışmamız da, bu çalışmaya benzer şekilde; %81.8 ile çoğunluğu bipolar tip-1 tanılı hastalardan oluşan bir örneklem içeriyordu [155]. Bu çalışmada; her ne kadar yaşam boyu depresyon veya mani ataklarının sayısı, cinsiyete göre farklılık göstermemişse de, literatürle uyumsuz bulmuşlar, geçmiş epizotların tam sayısını belirlememiş olmalarının kısıtlılığıyla açıklamışlardır. Çalışmamız literatürle uyumlu şekilde; toplam mani dönemi sayısını erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı daha yüksek; toplam depresyon dönemi sayısını ise kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek saptamıştır [156-158].

4. 2. Serum Glutamat, NMDAR-1, NMDAR-2A ve Bilirubin Düzeylerinin Hasta ve Sağlıklılarda İncelenmesi

Öncelikli olarak şizofreni hastalığının patofizyolojisinde öne çıkan hipoglutamaterjik hipotez, bilişsel yıkımla giden klinik gidişata bir çare bulunması maksadıyla ele alınmıştır. Bipolar bozukluğun ötimik döneminde dahi saptanan bilişsel yıkım da; şizofreni ile aynı spektrumda olabileceği düşünülen BB için pekala hipoglutamaterjik hipotezle açıklanabilir.

Çalışmamızın, bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın artık şizofreni gibi bipolar bozuklukta da hastalığın bir klinik özelliği olarak kabul edilip, çaresizlikle yaklaşılmasının aksine bilişsel fonksiyonları glutamaterjik, sistem üzerinden iyileştirebilecek müdahaleleri destekleyebileceğini düşünmekteyiz.

Özellikle son yıllarda glutamaterjik sistemin, bipolar bozukluk ve depresyonun da içinde yer aldığı bir dizi psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Bipolar bozukluk tanılı ötimik hastalar ile akrabalarında psikiyatrik bozukluk bulunmayan, sağlıklıları içeren çalışmamızda da; hasta ve kontrol grubu biyokimyasal parametreler bakımından karşılaştırıldığında glutamat ve NMDAR-2A düzeyleri, hasta grubunda kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. NMDA-R1 ve bilirubin düzeyleri açısından ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hastalık tipine göre kıyaslama yapıldığında ise bipolar tip-1 tanısı alanlar ile bipolar tip-2 tanısı alanlar arasında biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

Literatür tarandığında glutamat seviyesi ölçümleri farklı vücut bölümlerinde (plazma, serum, BOS, postmortem beyin dokusu veya manyetik rezonans spektroskopisi ile beyinde) yapılmıştır. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda,

sağlıklı kontrollere kıyasla plazma glutamat seviyelerinin değişmediğini, arttığını ya da azaldığını bulan çalışmalar literatürdeki yerini almıştır [93].

Altamura ve arkadaşları (1993), Hoekstra ve arkadaşları (2006) sırasıyla; depresyon ve mani-ötimi dönemindeki hastalarda, kontrol grubuna kıyasla artmış plazma glutamat seviyeleri bulmuştur [87, 88]. 2007 yılında ise, ilk atak psikoz hastalarını (21 şizofreni, 15 bipolar bozukluk, 14 tanımlanmamış psikoz) sağlıklı kontrol grubu ile plazma glutamat seviyeleri açısından karşılaştıran bir başka çalışmada; hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük glutamat seviyeleri bulunmuştur. Bu grupların her birinde, hastaların, ataktan sonraki 1 yıllık takibinde glutamat seviyeleri giderek kontrol grubunun kan düzeylerine doğru yaklaşmıştır [89]. 2021 yılında, 83 bipolar bozukluk manik epizod hastasının dahil edildiği, Norashikin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; plazma glutamat, glisin ve alanin seviyeleri çalışılmış ve sağlıklı kontrollere göre bipolar bozukluk hastalarında anlamlı olarak daha yüksek glutamat, glisin ve alanin seviyeleri saptanmıştır [159].

Postmortem beyin dokusundan alınan frontal korteks örnekleri üzerinde yapılan bir çalışma da bipolar bozukluğu olan hastaların frontal kortekslerinde daha yüksek glutamat seviyeleri göstermiştir [90].

Bir başka çalışma ise BOS'ta glutamat seviyelerini ölçen, bipolar bozukluk ve unipolar depresyon hastalarının olduğu karışık bir grubu içeren araştırma da; hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük glutamat seviyeleri bularak literatürdeki yerini almıştır [93]. Şizofreni, Huntington Koresi tanılı ve lumbal disk hernisi olan hastaların dahil edildiği, BOS ve serumda glutamat düzeylerinin eş zamanlı ölçüldüğü, küçük örneklemli bir çalışmada; santral sinir sistemini etkileyen şizofreni ve huntington koresi olan hastaların BOS'larında anlamlı ölçüde düşük glutamat seviyeleri gösterilmiştir [160].

Proton MRS çalışmaları, glutamaterjik fonksiyonun invaziv olmayan, in vivo değerlendirmelerini sağladıkları için bu alanda önemlidir. Bugüne kadarki MRS çalışmaları, glutamat ile ilgili çelişkili sonuçlar vermiştir. Alanda, bipolar bozukluk hastalarında beyin glutamat düzeylerinin arttığını, azaldığını ya da sağlıklı

kontrollerden farklı olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bipolar tanılı ebeveynlerin, bipolar bozukluk için yüksek riskli kabul edilen çocukları yanı sıra bipolar tanılı çocuklarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; bipolar tanısı alan çocuklarda; MRS ile anterior singulat kortekste, sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış glutamat düzeyleri bildirmiştir [94]. Major depresyon tanılı 19 hastanın, 18 sağlıklı kontrol ile kıyaslandığı başka MRS çalışmasında ise depresyon tanılılarda yine anterior singular kortekste glutamat seviyelerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir [95]. 1180 hasta ve 1066 sağlıklı kontrolü içeren, 49 MRS çalışmasının incelendiği bir gözden geçirme yazısında; depresyonlu hastaların medial frontal kortekslerinde azalmış glutamaterjik metabolit seviyeleri bulunmuştur [161]. Toplam 647 şizofreni hastası ve 608 sağlıklı kontrolü içeren, 28 çalışmanın incelendiği bir araştırmada; glutamat ile ilgili meta-analiz, 9 çalışmayı incelemiş, frontal bölgedeki glutamat seviyesini, hastalarda kontrollere göre daha düşük bulmuş sonuç olarak, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında glutamaterjik seviyelerin yaşla birlikte progresif olarak azaldığı sonucuna ulaşmıştır [162]. Buna ek olarak, şizofreni hastalarında, hastalığın erken (ilaç kullanmamış) fazında genel olarak artmış bir glutamin seviyesi bulmuşlardır. Aslında buna paralel olarak, sinaptik boşluğa salınan glutamat miktarının, bulgularımızla uyumlu olacak şekilde azalması beklenir.

Bipolar bozuklukta, azalmış glutamat reseptör aktivitesi, azalmış glutamat düzeylerinin altında yatan olası bir mekanizma olabilir, çünkü NMDA reseptör antagonistlerinin enjeksiyonu da, artan glutamin seviyelerine ve azalan glutamat seviyelerine yol açar.

Glutamat; merkezi sinir sisteminin başlıca eksitatör nörotransmitteridir, hücre içinde (nöronlarda ve glial hücrelerde) ve hücre dışında bulunur, birçok fizyolojik beyin fonksiyonunda önemli rol oynar. Kan glutamat seviyeleri, santral sinir sistemindeki hücre dışı glutamat konsantrasyonunu yansıtabilir, keza serum ve beyin glutamat düzeyleri (beyin omurilik sıvısında ölçüldüğü üzere) birbiriyle ilişkili bulunmuştur [97]. Bu amino asit, kan beyin bariyeri yoluyla beyinden kana geçer, ancak kandan beyine geçişi minimaldir. Bu nedenle, kan hücreleri ve periferik organlar, plazma glutamatının birincil kaynağını oluştursa da, glutamatın SSS'den çıkışı, belirli patolojik durumlarda gösterildiği üzere, plazmadaki genel glutamat konsantrasyonuna da önemli ölçüde katkıda bulunur [89].

Metabolik ve nörotransmitter havuzlarındaki glutamatın oranı, analizimiz için kritik öneme sahiptir. Ölçtüğümüz glutamatın santral sinir sisteminin hangi kısmını yansıttığı, metabolik havuz kaynaklı mı yoksa SSS’de nörotransmitter olan glutamatın bir yansıması mı olduğu net bir şekilde bilinmemektedir.

Glutamaterjik sisteme dair üzerinde en çok çalışılan konu ise iyonotropik glutamat reseptörleridir. Burada da araştırmaların büyük kısmının postmortem beyin dokuları üzerinde olduğu dikkat çekmektedir. Bipolar bozukluk tanılı hastaların postmortem hipokampal doku örneği üzerinde inceleme yapan böyle bir çalışmada; NMDA reseptör sayısında bir azalmanın yanı sıra açık iyon kanallarının sayısında da bir azalma tespit edilmiştir [122]. McCullumsmith ve arkadaşları da söz edilen çalışmadaki aynı hipokampal dokuyu kullanarak yaptıkları çalışmalarında NMDAR-1 ve NMDAR-2A transkript ekspresyonunu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük seviyeler bulmuşlardır [123]. Daha sonra 17 şizofreni, 17 bipolar bozukluk, 17 kontrol grubun postmortem beyin dokusu üzerinde yapılan bir araştırmada; bipolar bozukluk tanılı olanların anterior singulat korteksinde NMDAR-2A alt birim mRNA'sını içeren GABA nöronlarının azaldığı bulunmuştur [163].

Periferik dokuda NMDA reseptör düzeylerini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Loureiro ve arkadaşlarının yaptığı 2018 tarihli 166 ilk psikotik atak hastası (51 bipolar bozukluk tanılı, 84 şizofreni spektrumu, 31 psikotik depresyon), 166 sağlıklı kontrol grubu ve 76 psikotik hasta kardeşlerinden oluşan üç grubun, NMDAR-1 ve NMDAR-2 plazma konsantrasyonları karşılaştırılmış; NMDAR-1 reseptör düzeyleri bipolar bozukluk tanılı hastalar, psikotik hastaların kardeşleri ve kontroller arasında farklılık göstermiyorken, psikotik hastaların NMDAR-2 konsantrasyonları, kardeşler ve sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır [124]. Periferik kanda NMDA reseptörlerini çalışan ilk çalışma olma niteliğinde olan 2018 yılındaki bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızda bulduğumuz bulgularla uyumludur. Çalışmamızda, hasta grubunu kontrol grubuyla kıyasladığımızda anlamlı ölçüde daha düşük serum NMDAR-2A reseptör düzeyleri saptanmıştır. Ancak NMDAR-1 düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilmemiştir. Görüldüğü üzere bulgularımız literatürün büyük çoğunluğunu ifade eden, NMDA reseptör düzeylerinde azalma olduğu bulgusuyla da uyumlu olup; bahsi geçen son çalışmayla reseptör alt tipleri bakımından da örtüşmektedir. 1180 hasta ve 1066 sağlıklı kontrolü içeren 49 çalışmanın incelendiği bir gözden geçirme yazısında

da; depresyonlu hastaların prefrontal korteksinde de benzer şekilde birimlerinin NMDR-2A ve NMDA-2B reseptörü alt protein ekspresyonunda azalmalar gözlenmiştir [161].

Çalışmamızda, hasta grubunda kontrollere kıyasla total bilirubin, direk bilirubin ve indirek bilirubin açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Unkonjuge bilirubin, potansiyel bir biyolojik belirteç olarak bir çok çalışmada araştırılmıştır. Yazında, psikiyatrik hastalıklarda bilirubin düzeylerini araştıran çalışmalara bakıldığında; büyük çoğunluğunun şizofreni tanılı hastalarda yapıldığı açıkça görülmektedir. Hasta grubumuzdaki hastaların tanısını oluşturan bipolar bozukluk tanılı katılımcıları içeren çalışmaların sayısı oldukça azdır ve çoğunluğu şizofreni tanılı hastalarla kıyaslanmış olup şizofreni tanılılarda, bipolar tanılılara kıyasla bilirubin düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır. Bipolar bozukluk tanılı hastalarla sağlıklıların karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma olup bilirubin düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır [139, 140].

2019 yılında yayınlanan bir derlemede bilirubin ve şizofreni arasındaki ilişki hakkında bugüne kadar yayınlanmış 14 çalışmayı bir araya getirmiştir; altısı, artan unkonjuge bilirubinli hastalarda şizofreni insidansının arttığını göstermiş; ikisi ise azalmış unkonjuge bilirubini olan hastalarda hastalık insidansının arttığını bildirmiştir; üç tanesi de artan şizofreni insidansını, biyopirinler olarak adlandırılan bilirubinin oksidatif ürününün artan atılımıyla ilişkilendirmiştir [134]. Başka bir çalışmada; unkonjuge bilirubin yüksekliğiyle giden Gilbert tanısı araştırıldığında; şizofreni hastalarının 23'ünde (%5.6) ve BB'li hastaların 5'inde (%1.2) Gilbert tanısı olduğu tespit edilmiştir [135]. Bazı veriler de, şizofreni tanısının; genel popülasyonun %10'una ulaşabilen oranlarda bulunan üridin 5'-difosfoglukuroniltransferaz-1 enziminin yaygın bir genetik eksikliği olan Gilbert sendromu tanılı hastalar arasındaki prevalansının, toplum prevalansının iki katına ulaşabileceğini göstermiştir [136]. Bu çalışmaların büyük çoğunlu şizofreni hasta grubunu bipolar bozukluk tanılı hastalarla karşılaştırıp anlamlı farklılıklar bulmuştur; sağlıklı kontrol içermemişlerdir veya da BB tanılılar ile sağlıklılar arası farklılık tespit edememişlerdir. Ayrıca bilirubin yüksekliğiyle giden Gilbert tanısı toplumun çok küçük bir kısmında bulunduğu göz önünde bulundurulduğunda, nispeten küçük örneklemimizde rastlanmaması beklenir niteliktedir.

Açıkça çelişkili bildirilen sonuçlar nedeniyle, şizofreni ile bilirubin arasındaki ilişkinin mevcut bulgularla net bir şekilde açıklanmasının mümkün olmadığı görülmektedir. Bunu açıklamaya çalışan, inflamatuvar bir işlev bozukluğu olduğu hipotezi göz önünde bulundurularak, bipolar bozuklukta da araştırılmayı hakettiği aşıkardır fakat bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

4. 3. Biyokimyasal Belirteçler ile Bilişsel Fonksiyonların İlişkisi

Literatür gözden geçirildiğinde; bipolar bozukluk tanılı hastalarda yürütücü işlevleri değerlendirilmek için en yaygın kullanılan test olan Wisconsin Kart Eşleme testini biz de çalışmamızda bilişsel fonksiyonları değerlendirmek maksadıyla uyguladık. WKET puanları karşılaştırıldığında; hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılıklar saptanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre; Toplam Tepki Sayısı, Toplam Yanlış Sayısının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum hasta grubundaki bireylerin test sırasında daha fazla hatalı tepki verdiğini göstermektedir. Hastaların sağlıklılara göre dikkati sürdürme becerisinin daha zayıf olduğunu ifade eden bir alt kategoridir. Hastalarda Tamamlanan Kategori Sayısının anlamlı olarak daha düşük olması da bu beceriyi gösteren başka bir alt skordur.

Hasta grubumuzda tamamı ötimik olan kişilerde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Toplam Perseveratif Tepki Sayısı, Toplam Perseveratif Hata Sayısı, Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı, Toplam Perseveratif Hata yüzdesi alt başlık puanları da anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır. Bu; yazında da değinilen; bipolar bozukluğun remisyon döneminde dahi saptanan yönetici işlev bozuklukları olduğu bulgusuyla uyumludur. Zihinsel işlemleri değiştirme, yeni durumlara uyum sağlama yeteneği olan mental esneklik becerisi ile; zihinsel işlemleri kullanarak bilgileri değiştirme ve yeniden düzenleyerek problem çözme yeteneği olan zihinsel manipölasyon becerilerinden, her ikisinin de, hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulmuş olduğunu ifade eder. Perseveratif hata sayısının çok oluşu ise, bireyin, belirli kurallara göre eşleştirme yaparken, kuralın değiştiği bir noktada yeni bir kurala uyum sağlama; yani set değiştirme yeteneğinin zayıf olduğunu gösterir.

Tüm bunlar, literatürde çalışmaların büyük çoğunluğunun katkısı ile öne çıktığı şekliyle yönetici işlev bozukluğuna işaretir.

Tamamlanan Kategori sayısı ile Kavramsal Düzeyde Tepki Yüzdesi, hastalarda sağlıklılara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Tamamlanan kategori sayısının düşüklüğü, kişinin kategoriler arasında geçiş yapma ve yeni kurallara uyum sağlama konusunda zorluk yaşadığını gösterir. Hastaların bilişsel esneklik ve yönetici işlev becerilerinde zayıflık olduğunu gösteren bir başka bulgudur. Kavramsal düzeyde tepki yüzdesi terimi, katılımcının kartları doğru bir şekilde eşleştirme becerisini yansıtır. Daha düşük kavramsal düzeyde tepki yüzdesi, kişinin kavramları doğru bir şekilde tanımlama, sınıflandırma ve ilişkilendirme yeteneğinde zayıflık olduğunu gösterir.

WKET puanları, cinsiyetler ve hastalığın tipi açısından kıyaslandığında, gruplar arasında hiçbir skorda anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için kullandığımız diğer bir nöropsikolojik test ise Stroop Testi olup, test sonuçları değerlendirildiğinde; hastalardan oluşan grup, stroop testinde bulunan beş bölümü kontrollere göre daha uzun sürede tamamlamışlardır. Bu durum hastaların bilgi işleme hızının düşük olduğunu ifade eder. Bilgi işleme hızında bir zorlanma olan hastalar, istenmeyen cevapları bastıramaz ve odaklanmış dikkatini koruyamaz, bu sebeple de görevleri daha uzun sürede tamamlarlar.

Çalışmamızda görsel uzamsal becerileri değerlendirmek için ise çizgi yönü belirleme testi kullanıldı. Kontrol grubunun, Çizgi Yönü Belirleme Testi skor ortalamalarının, hasta grubunun ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Bu daha önce de bipolar bozukluk tanılı hastalarda uzamsal dikkat ve görsel algı becerilerinde zorluklar olduğunu gösteren literatürle uyumludur [164]. Cinsiyetler arası kıyaslamada ise erkeklerin skor ortalamaları kadınlardan anlamlı ölçüde yüksekti. Bu anlamlı farklılık sağlıklı kontrol grubunda da devam etmekteydi. 2004 yılında, 74 bipolar tanılı hastanın sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı, aynı zamanda bipolar bozukluk nörobilişsel performansta cinsiyet farklılıkları konusunu ele alan ilk çalışma olma niteliği taşıyan bir araştırmada da; erkeklerin görsel uzamsal çalışma belleği ölçümlerinde kadınlardan daha iyi performans gösterdiğini saptanmıştır [165].

19 ar kişilik, bipolar tanılı, bipolar tanılıların psikiyatrik tanısı olmayan akrabaları ve ailesi ile kendinde psikiyatrik tanı olmayanların dahil edildiği, üç gruplu bir çalışmada; yürütücü işlevleri değerlendirmek amacıyla WKET, dikkati ve bilgi işleme hızını değerlendirmek amacıyla Stroop, görsel uzamsal becerileri değerlendirmek amacıyla ÇYBT testlerini de içeren değerlendirme araçları kullanılmıştır. Bu yönüyle çalışmamızla benzerlik teşkil eden bu araştırmada da hem hasta grubunun hem de birinci derece akrabalarının kontrol grubuna kıyasla, mevzu bahis bilişsel fonksiyonlar açısından, önemli ölçüde düşük performans gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada cinsiyetler açısından kıyaslamaya yer verilmemiştir [166].

Üç aydır remisyonda olan 15 bipolar bozukluk tanılı ergen ile 15 sağlıklı kontrolün yürütücü işlevler açısından değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların, yürütücü işlevler ve görsel uzamsal beceri görevlerinde sağlıklılarla göre önemli ölçüde kötü performans gösterdikleri bulunmuştur. Aynı çalışmadaki diğer bir sonuç ise, istenmeyen cevabı bastırma yeteneğinin (inhibitör kontrol yeteneği) hastalarda anlamlı derecede zayıf olduğudur [167]. Hasta grubumuzun, sağlıklılarla karşılaştırdığımızda, stroop testinin bozucu etkisini yansıtan stroop-5 süresi ve WKET testinin perseveratif olmayan hata sayısı açısından sağlıklılarla karşılaştırıldığında daha kötü performans sergiliyor olmaları da; ötimik dönemde dahi olsa bipolar bozukluk tanılı hastaların daha istenmeyen cevabı bastırma becerilerinin zayıfladığını gösterir. Bu; davranışsal görevlerle ölçülen dürtüsellikle bağlantılı, tepki ketleme gibi nörobilişsel süreçlerin de bipolar bozukluğu olan hastalarda, ötimik dönem de dahil olmak üzere hastalığın tüm evrelerinde bozulduğu bugusuyla tutarlı olarak bizim çalışmamızda da gösterilmiştir [74]. Ötimik BB hastalarına yönelik 45 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde; yanıt inhibisyon eksikliğinin, BB'nin en belirgin bilişsel endofenotipi olabileceğini göstermiştir [11].

Biyokimyasal parametreler ile bilişsel fonksiyonların ilişkisine gelecek olursak; Tüm gruplar dahil edildiğinde (hasta+kontrol) serum NMDAR-2A düzeyi ile stroop 2, 3, 4 ve 5. bölüm tamamlama süreleri ve WKET toplam tepki, toplam perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata, perseveratif hata yüzdesi alt kategorileri arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Serum NMDAR-2A düzeyi ile WKET toplam yanlış sayısı arasında ise biraz daha güçlü negatif korelasyon saptanmıştır. WKET tamamlanmış kategori ve kavramsal düzeyde tepki yüzdesi alt puanları ile pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Hasta ve sağlıklı

kontrol gruplarında ayrı ayrı korelasyon yapıldığında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bundan yola çıkarak da bilişsel fonksiyonları biyokimyasal parametrelerin doğrudan etkilediğinden ziyade hastalığın klinik antiteleriyle ilgili olarak dolaylı yoldan etkiliyor olabileceği düşünülmektedir.

Katılımcılar, serum NMDAR-2A düzeyleri arttıkça bilişsel fonksiyonlarda daha iyi performans göstermişlerdir; yani NMDAR-2A reseptör düzeylerinin artışı bilişsel performansı olumlu etkilenmektedir.

Öncelikle ketamin gibi, NMDA antagonisti olan dissosiyatif anesteziklerin, şizofreninin hem negatif hem pozitif semptomlarına benzer semptomlar ortaya çıkarmasıyla glutamaterjik nörotransmisyonun disfonksiyonunu ima eden ilk kanıtlar ortaya çıkmış, şizofreninin NMDA reseptörü hipofonksiyonundan kaynaklanabileceği hipotezi incelenmiştir. Hipotezi test etmek için de bir dizi klinik deney, NMDA reseptörü üzerindeki modülatör bölgesinde etki gösteren ajanların klinik semptomlarla bağlantısı incelemiştir. Glisin, D-serin ve kısmi agonist D-sikloserinin, tipik antipsikotik tedavisinin yanına eklenmesinin, şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği ve negatif semptomları azalttığı gösterilmiştir [13]. Bilişsel fonksiyonları iyileştiren NMDA agonizması, serum NMDAR-2A seviyelerinin bilişsel fonksiyonlarla pozitif korele olduğu bulgularımızı da açıklamaktadır.

Tüm gruplar dahil edildiğinde (hasta+kontrol), serum glutamat düzeyinin, stroop 2, 3, 4 ve 5. bölüm tamamlama süreleri ve WKET toplam tepki, toplam yanlış, toplam perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata, perseveratif hata yüzdesi değerleri ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir. WKET kavramsal düzeyde tepki yüzdesi ile ise pozitif yönde korelasyon mevcut idi. Yalnızca hasta grubu dahil edilerek yapılan korelasyon analizinde ise glutamat düzeyi ile bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken sağlıklı kontrol grubunda glutamat düzeyleri ile arasında ise wket toplam tepki puanı, toplam yanlış, toplam doğru, toplam perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata puanı ile negatif korelasyon saptanmıştır. Kısacası analizlerde, tüm gruplar dahil edildiğinde daha yüksek glutamat düzeyleri olanların daha iyi bilişsel performansı gösterdiği saptanmıştır. Anlamlılığın sağlıklı grupta da devam ediyor oluşu, önceki çalışmalarda yer etmemiş bir husus olduğundan değer taşımaktadır. Ayrıca, bu,

bilişsel fonksiyonlardaki bozulmaya hastalığın dolaylı etkisinden ziyade doğrudan glutamat düzeylerinin etkisi olabileceğini de akla getirmektedir. Şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, sol anterior singulat kortekste daha düşük glutamat seviyeleri bulunan bir MRS çalışmasında; hastalarda düşük glutamat seviyelerinin, bozulmuş bilişsel kontrol işleviyle ilişkisi saptanmış [14] olup sonuçlarımızda örtüşmektedir. Seçici dikkat ve dikkatin sürdürülebilirliği ile ilişkilendirilen beyin bölgesi olan anterior singulat kortekste glutamat düşüklüğü, stroop testini uygulayarak saptadığımız bilişsel bozulmayı açıklamaktadır. Fakat herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, 514 sağlıklı kişide, plazma AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz) seviyelerini plazma glutamat seviyeleri ile korele bulup, bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendiren bir çalışmada ise glutamat seviyelerinin bellek işlevleriyle önemli ölçüde negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir [15]. Bu bulgu, çalışmamızla karşıtlık oluşturuyor olsa da sağlıklı bir grupta periferik kandaki glutamat düzeyleriyle bilişsel fonksiyonlar arası korelasyon bulunmuş olaması bakımından benzerlik teşkil etmektedir. Çelişkili bu sonuçlar, daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu göstermektedir. Çizgi yönü belirleme testi (ÇYBT) puanlarında ise biyokimyasal parametreler ile arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

5. SONUÇLAR

(1) BB hastaları bir grup olarak cinsiyetleri eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre hem yürütücü işlevler hem dikkat hem de görsel uzamsal beceriler açısından daha zayıf bilişsel performans göstermişlerdir.

(2) Cinsiyetler arası farklılık yalnızca görsel uzamsal becerilerle alakalı ortaya çıkmış, erkekler kadınlardan daha iyi performans göstermiştir.

(3) Serum glutamat ve NMDAR-2A düzeyleri, BB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük seviyelerde bulunmuştur.

(4) Glutamat ve NMDAR-2A reseptör düzeyleri arttıkça hastaların daha iyi bilişsel performans gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

(5) NMDAR-1 ve bilirubin düzeyleri açısından gruplar arası fark tespit edilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Akiskal, H.S., *Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders*. Bipolar disorder, 2002. **5**: p. 1-95.
2. Basso, L.A., I.I.d.L. Argimon, and A. Arteché, *Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies*. Trends in psychiatry and psychotherapy, 2013. **35**: p. 99-105.
3. Vigo, D., G. Thornicroft, and R. Atun, *Estimating the true global burden of mental illness*. The Lancet Psychiatry, 2016. **3**(2): p. 171-178.
4. Young, A.H. and M.F. Juruena, *The neurobiology of bipolar disorder*. Bipolar Disorder: From Neuroscience to Treatment, 2021: p. 1-20.
5. Johnson, L. and V.K. Bhutani. *The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction*. in *Seminars in perinatology*. 2011. Elsevier.
6. Wusthoff, C.J. and I.M. Loe. *Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015. Elsevier.
7. Ostrow, J.D., et al., *Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity*. Trends in molecular medicine, 2004. **10**(2): p. 65-70.
8. Martínez-Arán, A., et al., *Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder*. American Journal of Psychiatry, 2004. **161**(2): p. 262-270.
9. Thompson, J.M., et al., *Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder*. The British Journal of Psychiatry, 2005. **186**(1): p. 32-40.
10. Arts, B., et al., *Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives*. Psychological medicine, 2008. **38**(6): p. 771-785.
11. Bora, E., M. Yucel, and C. Pantelis, *Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives*. Journal of affective disorders, 2009. **113**(1-2): p. 1-20.
12. Zubieta, J.-K., et al., *Cognitive function in euthymic bipolar I disorder*. Psychiatry research, 2001. **102**(1): p. 9-20.
13. Coyle, J.T., G. Tsai, and D.C. Goff, *Ionotropic glutamate receptors as therapeutic targets in schizophrenia*. Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders, 2002. **1**(2): p. 183-189.
14. Falkenberg, L.E., et al., *Impact of glutamate levels on neuronal response and cognitive abilities in schizophrenia*. Neurolmage: Clinical, 2014. **4**: p. 576-584.
15. Kamada, Y., et al., *Impact of plasma transaminase levels on the peripheral blood glutamate levels and memory functions in healthy subjects*. BBA clinical, 2016. **5**: p. 101-107.
16. Ben-Noun, L., *Family dynamics in biblical times: Joseph as a family psychotherapist*. History of Psychiatry, 2003. **14**(2): p. 219-228.
17. Angst, J. and A. Marneros, *Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth*. Journal of affective disorders, 2001. **67**(1-3): p. 3-19.
18. López-Muñoz, F., et al., *A history of the pharmacological treatment of bipolar disorder*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(7): p. 2143.
19. Oral, T., *İki uçlu bozukluk*. WPA Serisi. 2002, İstanbul: CSA Medikal Yayın Ajansı. 441-503.
20. Işık, E., *Depresyon ve bipolar bozukluklar*. 2003, Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 5-11.
21. Apa., *Diagnostic criteria from dsM-iv-tr*. 2000, American Psychiatric Pub.
22. Apa, D., *Statistical manual of mental disorders (DSM-5 R G)*. . 2013, American Psychiatric Pub.

23. Merikangas, K.R., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Archives of general psychiatry, 2007. **64**(5): p. 543-552.
24. Rowland, T.A. and S. Marwaha, *Epidemiology and risk factors for bipolar disorder*. Therapeutic advances in psychopharmacology, 2018. **8**(9): p. 251-269.
25. Bellivier, F., et al., *Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups*. American Journal of Psychiatry, 2003. **160**(5): p. 999-1001.
26. Strakowski, S.M., M.P. DelBello, and C.M. Adler, *Bipolar disorder in youth: Presentation, treatment, and neurobiology*. 2014: Oxford University Press, USA.
27. BJ, S. and S. VA, *Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry*: . 2008, : Lippincott Williams & Wilkins.
28. Vega, P., et al., *Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women*. Women's Health, 2011. **7**(6): p. 663-676.
29. Kaplan, B.J., *Kaplan and sadock's synopsis of psychiatry. Behavioral sciences/clinical psychiatry*. . Tijdschrift voor Psychiatrie,, 2016. **58**: p. 78-79.
30. Blanco, C., et al., *Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions–III*. Journal of psychiatric research, 2017. **84**: p. 310-317.
31. Gonzalez, R., *The relationship between bipolar disorder and biological rhythms*. The Journal of clinical psychiatry, 2014. **75**(4): p. 17289.
32. Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Vol. 2. 2007: Oxford university press.
33. Post, R.M., et al., *Further Evidence of a Cohort Effect in Bipolar Disorder: More Early Onsets and Family History of Psychiatric Illness in More Recent Epochs*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2016. **77**(8): p. 3215.
34. Patel, N.C., et al., *Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization*. Bipolar disorders, 2006. **8**(1): p. 91-94.
35. Stringaris, A. and E. Youngstrom, *Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2014. **53**(6): p. 609-611.
36. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2014: Nobel Tıp Kitabevleri.
37. Craddock, N. and P. Sklar, *Genetics of bipolar disorder*. The Lancet, 2013. **381**(9878): p. 1654-1662.
38. Özcan, S. and E. Abay, *Bipolar bozuklugun genetigi/Genetics of bipolar disorder*. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2004. **5**(3): p. 163.
39. Sanacora, G., et al., *Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders*. Nature reviews Drug discovery, 2008. **7**(5): p. 426-437.
40. Küçükibrahimoğlu, E., et al., *The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine-or S-citalopram-treated female patients with major depression*. European journal of clinical pharmacology, 2009. **65**: p. 571-577.
41. Sobczak, S., A. Honig, and W. Riedel, *Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research*. Acta neuropsychiatrica, 2000. **12**(3): p. 69-72.
42. Anand, A., et al., *Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(7): p. 1108-1114.

43. Daban, C., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder*. Psychiatric Clinics, 2005. **28**(2): p. 469-480.
44. Berk, M., et al., *Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2007. **116**: p. 41-49.
45. Lener, M.S., et al., *Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine*. Biological psychiatry, 2017. **81**(10): p. 886-897.
46. Modabbernia, A., et al., *Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies*. Biological psychiatry, 2013. **74**(1): p. 15-25.
47. Kempton, M.J., et al., *Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder*. Archives of general psychiatry, 2008. **65**(9): p. 1017-1032.
48. Phillips, M.L., C.D. Ladouceur, and W.C. Drevets, *A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder*. Molecular psychiatry, 2008. **13**(9): p. 833-857.
49. Houenou, J., et al., *Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses*. Journal of affective disorders, 2011. **132**(3): p. 344-355.
50. Öngür, D., W.C. Drevets, and J.L. Price, *Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. **95**(22): p. 13290-13295.
51. Chakrabarti, S., *Thyroid functions and bipolar affective disorder*. Journal of thyroid research, 2011. **2011**.
52. Agid, O., et al., *Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. Molecular psychiatry, 1999. **4**(2): p. 163-172.
53. Daruy-Filho, L., et al., *Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2011. **124**(6): p. 427-434.
54. Garno, J.L., et al., *Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder*. The British Journal of Psychiatry, 2005. **186**(2): p. 121-125.
55. Shapero, B.G., et al., *Kindling of life stress in bipolar disorder: Effects of early adversity*. Behavior Therapy, 2017. **48**(3): p. 322-334.
56. Post, R.M., *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. The American journal of psychiatry, 1992.
57. Weiss, R.B., et al., *Kindling of life stress in bipolar disorder: comparison of sensitization and autonomy models*. Journal of abnormal psychology, 2015. **124**(1): p. 4.
58. Goldstein, B.I., et al., *Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature*. The Journal of clinical psychiatry, 2009. **70**(8): p. 9049.
59. Barichello, T., et al., *Exposure to perinatal infections and bipolar disorder: a systematic review*. Current molecular medicine, 2016. **16**(2): p. 106-118.
60. Sanacora, G., G. Treccani, and M. Popoli, *Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders*. Neuropharmacology, 2012. **62**(1): p. 63-77.
61. Akiskal, H.S., et al., *Switching from 'unipolar' to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients*. Archives of general psychiatry, 1995. **52**(2): p. 114-123.
62. Merikangas, K.R., et al., *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. Archives of general psychiatry, 2011. **68**(3): p. 241-251.

63. Perry, D.C., et al., *Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis*. Journal of neurosurgery, 2016. **124**(2): p. 511-526.
64. Turvey, C., et al., *Long-term prognosis of bipolar I disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1999. **99**(2): p. 110-119.
65. Cansız, A., et al., *Evaluation of mortality causes among patients with bipolar disorder in a specialized mood clinic*. Journal of Clinical Psychiatry, 2018. **21**(4): p. 389-396.
66. Schaffer, A., et al., *Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2015. **49**(9): p. 785-802.
67. Mur, M., et al., *Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit*. Journal of Clinical Psychiatry, 2007. **68**(7): p. 1078-1086.
68. Martínez-Arán, A., et al., *Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome*. Bipolar disorders, 2004. **6**(3): p. 224-232.
69. Geddes, J.R., et al., *Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. American Journal of Psychiatry, 2004. **161**(2): p. 217-222.
70. Karakaş, S., M. Irak, and B. Bekçi, *Sağlıklı insanda bilgi işleme süreçleri: Biliş ve üst-biliş*. Beyin ve Nöropsikoloji: Temel ve Klinik Bilimler Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: p. 31-53.
71. Stahl, S.M., *Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder*. 2000: Cambridge university press.
72. CANKORUR, V.Ş., et al., *Tek İlaçla Remisyonadaki Bipolar Bozukluk Hastalarında Bilişsel İşlevler: Bir İzlem Çalışması*.
73. Robinson, L.J., et al., *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2006. **93**(1-3): p. 105-115.
74. Powers, R.L., et al., *Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history*. Bipolar disorders, 2013. **15**(8): p. 876-884.
75. Olley, A.L., et al., *Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2005. **7**: p. 43-52.
76. Torrent, C., et al., *Cognitive impairment in bipolar II disorder*. The British Journal of Psychiatry, 2006. **189**(3): p. 254-259.
77. Depp, C.A., et al., *Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects*. Journal of affective disorders, 2007. **101**(1-3): p. 201-209.
78. Goswami, U., et al., *The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2009. **120**(6): p. 456-463.
79. Berk, M., *Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2009. **12**(4): p. 441-445.
80. Martino, D.J., et al., *Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2008. **109**(1-2): p. 149-156.
81. Yüksel, C. and D. Öngür, *Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders*. Biological psychiatry, 2010. **68**(9): p. 785-794.

82. Parkin, G.M., et al., *Glutamate transporters, EAAT1 and EAAT2, are potentially important in the pathophysiology and treatment of schizophrenia and affective disorders*. World journal of psychiatry, 2018. **8**(2): p. 51.
83. Shigeri, Y., R.P. Seal, and K. Shimamoto, *Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs*. Brain research reviews, 2004. **45**(3): p. 250-265.
84. Bozic, M. and J.M. Valdivielso, *Functional distribution and regulation of the NMDAR in the kidney, heart and parathyroid gland*. The NMDA Receptors, 2017: p. 51-68.
85. Martí, S.B., et al., *Metabotropic glutamate receptor 3 (GRM3) gene variation is not associated with schizophrenia or bipolar affective disorder in the German population*. American journal of medical genetics, 2002. **114**(1): p. 46-50.
86. Moghaddam, B. and B.W. Adams, *Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats*. Science, 1998. **281**(5381): p. 1349-1352.
87. Altamura, C., et al., *Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression*. European Neuropsychopharmacology, 1995. **5**: p. 71-75.
88. Hoekstra, R., et al., *Bipolar mania and plasma amino acids: increased levels of glycine*. European neuropsychopharmacology, 2006. **16**(1): p. 71-77.
89. Palomino, A., et al., *Decreased levels of plasma glutamate in patients with first-episode schizophrenia and bipolar disorder*. Schizophrenia research, 2007. **95**(1-3): p. 174-178.
90. Hashimoto, K., A. Sawa, and M. Iyo, *Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders*. Biological psychiatry, 2007. **62**(11): p. 1310-1316.
91. Levine, J., et al., *Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients*. Biological psychiatry, 2000. **47**(7): p. 586-593.
92. Pangalos, M., et al., *Effect of psychotropic drugs on excitatory amino acids in patients undergoing psychosurgery for depression*. The British Journal of Psychiatry, 1992. **160**(5): p. 638-642.
93. Frye, M.A., et al., *Low cerebrospinal fluid glutamate and glycine in refractory affective disorder*. Biological psychiatry, 2007. **61**(2): p. 162-166.
94. Singh, M., et al., *Brain glutamatergic characteristics of pediatric offspring of parents with bipolar disorder*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2010. **182**(2): p. 165-171.
95. Auer, D.P., et al., *Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study*. Biological psychiatry, 2000. **47**(4): p. 305-313.
96. Weiss, F., et al., *The role of NMDA receptors in bipolar disorder: A systematic review*. Bipolar Disorders, 2023.
97. Alfredsson, G., F. Wiesel, and A. Tylec, *Relationships between glutamate and monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and serum in healthy volunteers*. Biological psychiatry, 1988. **23**(7): p. 689-697.
98. Niswender, C.M. and P.J. Conn, *Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease*. Annual review of pharmacology and toxicology, 2010. **50**: p. 295-322.
99. Orgován, Z., G.G. Ferenczy, and G.M. Keserű, *Allosteric molecular switches in metabotropic glutamate receptors*. ChemMedChem, 2021. **16**(1): p. 81-93.
100. Traynelis, S.F., et al., *Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function*. Pharmacological reviews, 2010. **62**(3): p. 405-496.
101. Chen, S. and E. Gouaux, *Structure and mechanism of AMPA receptor—auxiliary protein complexes*. Current opinion in structural biology, 2019. **54**: p. 104-111.
102. Meador-Woodruff, J. and J. Kleinman, *Neurochemistry of schizophrenia: glutamatergic abnormalities*. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. New York, NY: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: p. 717-728.

103. Dwivedi, Y. and G.N. Pandey, *Glutamatergic neurotransmission abnormalities and schizophrenia*. Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume I: Conceptual Issues and Neurobiological Advances, 2011: p. 287-304.
104. Hardingham, G.E. and H. Bading, *Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders*. Nature Reviews Neuroscience, 2010. **11**(10): p. 682-696.
105. Moriyoshi, K., et al., *Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor*. Nature, 1991. **354**(6348): p. 31-37.
106. Kew, J.N. and J.A. Kemp, *Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology*. Psychopharmacology, 2005. **179**: p. 4-29.
107. Hashimoto, K., et al., *Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2013. **263**: p. 367-377.
108. Paoletti, P., *Molecular basis of NMDA receptor functional diversity*. European Journal of Neuroscience, 2011. **33**(8): p. 1351-1365.
109. Vyklicky, V., et al., *Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels*. Physiological research, 2014. **63**: p. S191.
110. Sobolevsky, A.I., C. Beck, and L.P. Wollmuth, *Molecular rearrangements of the extracellular vestibule in NMDAR channels during gating*. Neuron, 2002. **33**(1): p. 75-85.
111. Gonda, X., *Basic pharmacology of NMDA receptors*. Current pharmaceutical design, 2012. **18**(12): p. 1558-1567.
112. Mony, L., et al., *Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential*. British journal of pharmacology, 2009. **157**(8): p. 1301-1317.
113. Yamakura, T. and K. Shimoji, *Subunit-and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel*. Progress in neurobiology, 1999. **59**(3): p. 279-298.
114. Laurie, D.J., et al., *Regional, developmental and interspecies expression of the four NMDAR2 subunits, examined using monoclonal antibodies*. Molecular Brain Research, 1997. **51**(1-2): p. 23-32.
115. Das, S., et al., *Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A*. Nature, 1998. **393**(6683): p. 377-381.
116. Nowak, L., et al., *Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones*. Nature, 1984. **307**(5950): p. 462-465.
117. Wu, L.-J. and M. Zhuo, *Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain*. Neurotherapeutics, 2009. **6**(4): p. 693-702.
118. Mattson, M.P., *Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders*. Neuromolecular medicine, 2003. **3**: p. 65-94.
119. Malenka, R.C., Nicoll, and R. A, *Long-term potentiation--a decade of progress?* Science, 1999. **285**(5435): p. 1870-1874.
120. Lüscher, C. and R.C. Malenka, *NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD)*. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2012. **4**(6): p. a005710.
121. MacDonald, J., I. Mody, and M. Salter, *Regulation of N-methyl-D-aspartate receptors revealed by intracellular dialysis of murine neurones in culture*. The Journal of Physiology, 1989. **414**(1): p. 17-34.
122. Scarr, E., et al., *Decreased hippocampal NMDA, but not kainate or AMPA receptors in bipolar disorder*. Bipolar Disorders, 2003. **5**(4): p. 257-264.
123. McCullumsmith, R.E., et al., *Decreased NR1, NR2A, and SAP102 transcript expression in the hippocampus in bipolar disorder*. Brain research, 2007. **1127**: p. 108-118.

124. Loureiro, C.M., et al., *Low plasma concentrations of N-methyl-D-aspartate receptor subunits as a possible biomarker for psychosis*. Schizophr Res, 2018. **202**: p. 55-63.
125. Brites, D., *The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation*. Frontiers in pharmacology, 2012: p. 88.
126. Thakkar, M., J. Edelenbos, and S. Doré, *Bilirubin and ischemic stroke: rendering the current paradigm to better understand the protective effects of bilirubin*. Molecular Neurobiology, 2019. **56**: p. 5483-5496.
127. Ahdab-Barmada, M. and J. Moossy, *The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: diagnostic problems*. Journal of neuropathology and experimental neurology, 1984. **43**(1): p. 45-56.
128. Soorani-Lunsing, I., H.A. Woltil, and M. Hadders-Algra, *Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain?* Pediatric Research, 2001. **50**(6): p. 701-705.
129. Bhutani, V.K. and R. Wong. *Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND)*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015. Elsevier.
130. Dalman, C. and J. Cullberg, *Neonatal hyperbilirubinaemia—a vulnerability factor for mental disorder?* Acta Psychiatrica Scandinavica, 1999. **100**(6): p. 469-471.
131. Castaño-Ramírez, O.M., et al., *Inflammatory markers in the staging of bipolar disorder: a systematic review of the literature*. Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed.), 2018. **47**(2): p. 119-128.
132. Vodret, S., et al., *Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia*. Scientific reports, 2015. **5**(1): p. 16203.
133. Dornelles, E.P., J.G. Marques, and S. Ouakinin, *Unconjugated bilirubin and schizophrenia: a systematic review*. CNS spectrums, 2019. **24**(6): p. 577-588.
134. Pae, C.-U., et al., *Decreased plasma antioxidants in schizophrenia*. Neuropsychobiology, 2004. **50**(1): p. 54-56.
135. Semnani, Y., et al., *Alteration of serum bilirubin level in schizophrenia*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2010. **14**(4): p. 262-267.
136. Bosma, P.J., et al., *The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**(18): p. 1171-1175.
137. Solberg, D.K., et al., *A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia*. Acta neuropsychiatrica, 2019. **31**(4): p. 202-212.
138. Radhakrishnan, R., et al., *Association between unconjugated bilirubin and schizophrenia*. Psychiatry research, 2011. **189**(3): p. 480-482.
139. Reddy, R., M. Keshavan, and J.K. Yao, *Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia*. Schizophrenia research, 2003. **62**(3): p. 205-212.
140. Gama Marques, J., I. Pedro, and S. Ouakinin, *Unconjugated bilirubin and acute psychosis: a five years retrospective observational and controlled study in patients with schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2019. **23**(4): p. 281-285.
141. Miyaoka, T., et al., *Urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases in patients with psychiatric disorders*. European neuropsychopharmacology, 2005. **15**(3): p. 249-252.
142. Oren, D.A., et al., *Effects of light on low nocturnal bilirubin in winter depression: a preliminary report*. Biological psychiatry, 2002. **51**(5): p. 422-425.
143. Wu, X., et al., *Peripheral biomarkers to predict the diagnosis of bipolar disorder from major depressive disorder in adolescents*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2022. **272**(5): p. 817-826.

144. Müller, N., U. Klages, and W. Günther, *Hepatic encephalopathy presenting as delirium and mania: The possible role of bilirubin*. General hospital psychiatry, 1994. **16**(2): p. 138-140.
145. Mortier, P., et al., *Hepatic encephalopathy resulting in mania, a possible role of bilirubin and glutamate?* 2019.
146. Hokkanen, L., J. Launes, and K. Michelsson, *Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study*. PeerJ, 2014. **2**: p. e294.
147. Chu, Z., et al., *The relationship between serum albumin, bilirubin and cognitive impairment in patients with mild cognitive impairment*. The Journal of Practical Medicine, 2015: p. 2818-2821.
148. Zhou, X., et al., *Relationship between serum bilirubin, uric acid and cognition impairment in patients with subcortical ischemic vascular disease*. Chinese Journal of Neurology, 2014: p. 305-310.
149. Park, B.-J., et al., *Association between serum total bilirubin level and leukoaraiosis in Korean adults*. Clinical biochemistry, 2012. **45**(4-5): p. 289-292.
150. Yin, X.L., et al., *Association between decreased serum TBIL concentration and immediate memory impairment in schizophrenia patients*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 1622.
151. Becklén, M., et al., *Plasma bilirubin levels are reduced in first-episode psychosis patients and associates to working memory and duration of untreated psychosis*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 1-10.
152. He, S., et al., *Sex differences between serum total bilirubin levels and cognition in patients with schizophrenia*. BMC psychiatry, 2021. **21**(1): p. 396.
153. Pennington, B.F. and S. Ozonoff, *Executive functions and developmental psychopathology*. Journal of child psychology and psychiatry, 1996. **37**(1): p. 51-87.
154. Kawa, I., et al., *Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation*. Bipolar disorders, 2005. **7**(2): p. 119-125.
155. Baldassano, C.F., et al., *Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants*. Bipolar disorders, 2005. **7**(5): p. 465-470.
156. Tondo, L. and R.J. Baldessarini, *Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders*. American Journal of Psychiatry, 1998. **155**(10): p. 1434-1436.
157. Angst, J., *The course of affective disorders: II. Typology of bipolar manic-depressive illness*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1978. **226**: p. 65-73.
158. Roy-Byrne, P., et al., *The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1985.
159. Nasru, W.N.W., et al., *Alteration of plasma alanine, glutamate, and glycine Level: A potentiate manic episode of bipolar disorder*. The Malaysian Journal of Pathology, 2021. **43**(1): p. 25-32.
160. Kim, J., et al., *Reduction of cerebrospinal fluid glutamic acid in Huntington's chorea and in schizophrenic patients*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1980. **228**: p. 7-10.
161. Moriguchi, S., et al., *Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies*. Molecular psychiatry, 2019. **24**(7): p. 952-964.
162. Marsman, A., et al., *Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies*. Schizophrenia bulletin, 2013. **39**(1): p. 120-129.
163. Woo, T.-U.W., J.P. Walsh, and F.M. Benes, *Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger rna-containing neurons that express the n-methyl-d-aspartate receptor subunit nr2a in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder*. Archives of general psychiatry, 2004. **61**(7): p. 649-657.

164. Dittmann, S., et al., *Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients*. Bipolar disorders, 2008. **10**(8): p. 877-887.
165. Bücker, J., et al., *Sex differences in cognitive functioning in patients with bipolar disorder who recently recovered from a first episode of mania: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM)*. Journal of affective disorders, 2014. **155**: p. 162-168.
166. Frantom, L.V., D.N. Allen, and C.L. Cross, *Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2008. **10**(3): p. 387-399.
167. Lera-Miguel, S., et al., *Early-onset bipolar disorder: how about visual-spatial skills and executive functions?* European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2011. **261**: p. 195-203.



ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA ÖTİMİK DÖNEMDE SERUMDAKİ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER İLE BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ

Dr. Merve ÇOLAK

Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ/KONYA 2023

Amaç: Çalışmamızın amacı ötimik dönemdeki bipolar bozukluk hastalarını, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak, bilişsel fonksiyonlar ile serum glutamat, NMDAR-1, NMDAR-2A, total bilirubin ve unkonjuge bilirubin düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza ötimik dönemdeki 88 hasta ve 88 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bilişsel fonksiyonlar, Wisconsin kart eşleme testi, Stroop testi ve Çizgi yönü belirleme testi uygulanarak değerlendirilmiştir. Serum glutamat, NMDAR-1, NMDAR-2A, total bilirubin ve unkonjuge bilirubin düzeyleri biyokimya laboratuvarında hesaplanmıştır.

Bulgular: : Hasta grubunda Wisconsin kart eşleme testi, Stroop testi ve Çizgi yönü belirleme testi performanslarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede kötü olduğu saptandı. Yine hasta grubunda serum glutamat, NMDAR-2A değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Ayrıca serum glutamat, NMDAR-2A düzeyleri yükseldikçe nörobilişsel test skorlarında iyileşme olduğuna dair korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda ötimik bipolar hastalarda glutamaterjik hipofonksiyon olduğu aynı zamanda bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar olduğu ve bunların birbiri ile korele olduğu belirlendi. Ayrıca katılımcıların glutamat ve NMDAR-2A serum düzeyleri düştükçe bilişsel fonksiyonların bozulduğu görüldü. Tüm bu parametreleri santral sinir sisteminin daha spesifik alanlarını yansıtacak şekilde, uzunlamasına seyirde değerlendirecek daha geniş örneklemlili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, bilişsel fonksiyon, glutamat, bilirubin, NMDA

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN BIOCHEMICAL MARKERS IN SERUM AND COGNITIVE FUNCTIONS IN THE EUTHYMIC PERIOD IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

Merve ÇOLAK

Department of Mental Health and Diseases

DISSERTATION OF EXPERTISE IN MEDICINE/ KONYA 2023

Objective: The aim of our study is to evaluate the relationship between cognitive functions and serum glutamate, NMDAR-1, NMDAR-2A, total bilirubin and unconjugated bilirubin levels by comparing bipolar disorder patients in the euthymic period with the healthy control group.

Methods: Our study included 88 patients in the euthymic period and 88 healthy controls. Cognitive functions were evaluated using the Wisconsin card matching test, the Stroop test, and the Line direction determination test. Serum glutamate, NMDAR-1, NMDAR-2A, total bilirubin and unconjugated bilirubin levels were calculated in the biochemistry laboratory.

Results: Wisconsin card matching test, Stroop test and Line direction determination test performances were found to be significantly worse in the patient group compared to the control group. Again, serum glutamate and NMDAR-2A values were found to be significantly lower in the patient group compared to the control group. In addition, as serum glutamate and NMDAR-2A levels increased, a correlation was found that improved neurocognitive test scores.

Conclusion: As a result of our study, it was determined that euthymic bipolar patients had glutamatergic hypofunction and also cognitive functions were impaired and these were correlated with each other. In addition, it was observed that cognitive functions deteriorated as the glutamate and NMDAR-2A serum levels of the participants decreased. New studies with larger samples are needed to evaluate all these parameters in a longitudinal course, reflecting more specific areas of the central nervous system.

Key words: Bipolar disorder, cognitive function, glutamate, bilirubin, NMDA

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 08.12.2022-E.414847



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2022/22

Toplantı Tarihi :06.12.2022

Karar Sayısı 2022/492 S.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Alparslan CANSIZ'ın "Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Ötimik Dönemde Serumdaki Biyokimyasal Belirteçler ile Bilişsel Fonksiyonların İlişkisi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 22.11.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç. Dr. Alparslan CANSIZ'ın "Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Ötimik Dönemde Serumdaki Biyokimyasal Belirteçler ile Bilişsel Fonksiyonların İlişkisi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Merve ÇOLAK, Sedat ABUŞOĞLU, Büşra ECER.

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından (çalışmanın yapılacağı kurum) izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Merve ÇOLAK

Doğum Tarihi ve Yeri: 11.03.1991 / Borçka

Adres: İhsaniye mahallesi, Alparslan sokak Gökem apartmanı No: 14/3
Selçuklu/KONYA

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi

Görev Yerleri: Konya Numune Hastanesi, Acil Sevis, Pratisyen, Yozgat
Bozok Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Selçuk Üniversitesi
Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Dernek Üyelikleri: Türkiye Psikiyatri Derneği

Yabancı Dil: İngilizce