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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ

BİPOLAR BOZUKLUKTA EŞİK ALTI DEPRESİF BELİRTİLERİN BİLİŞSEL SÜREÇLERE VE BDNF DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Kübra SÖĞÜT

EDİRNE-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez araştırmam boyunca katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin Görgülü'ye, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cengiz Tuğlu'ya, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri; Prof. Dr. Erdal Vardar'a, Prof. Dr. Okan Çalıyurt'a, Doç. Dr. Bülent Sönmez'e, çalışmamın laboratuvar aşamasındaki yardımları için Dr. Öğr. Üyesi Orkide Palabıyık'a, çalışmamın istatistiksel analizini yapan Prof. Necdet Süt'e, değerli çalışma arkadaşlarıma, her zaman desteğiyle yanımda olan eşime ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **BİPOLAR BOZUKLUK** 3
- **EŞİKALTI DEPRESYON** 13
- **BİLİŞSEL İŞLEVLER** 14
- **NÖROTROFİK FAKTÖRLER** 19

GEREÇ VE YÖNTEMLER 22

BULGULAR 29

TARTIŞMA 44

SONUÇLAR 55

ÖZET 57

SUMMARY 59

KAYNAKLAR 61

EKLER

KISALTMALAR

BB : Bipolar Bozukluk

BDNF : Brain-derived Neurotropic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)

CRP : C-reactive Protein

DA : Dopamin

DDD : Duygudurum Dengeleyici

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı)

EAD : Eşik Altı Depresyon

HAM-D : Hamilton Depresyon Ölçeği

KAM : Kısa Akıl Muayenesi

KAS testi: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

MDB : Major Depresif Bozukluk

NE : Norepinefrin

SBST : Sözel Bellek Süreçleri Testi

SCID-5 : The Structured Clinical Interview for DSM-5 (DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme)

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

TÜBAP : Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği

5- HT : 5-hidroksitriptamin

GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB) ; ataklarla giden ataklar sırasında ciddi sosyal ve mesleki işlevsellik kaybına yol açan, ataklar arasında kişinin sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği, yaşam boyu süren kronik seyirli bir bozukluktur. BB, popülasyonun % 1 ila % 3'ünü etkilemektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm tıbbi hastalıklar içerisinde yeti yitimine neden olan altıncı sıradaki hastalık olarak tanımlanmıştır (2).

Psikiyatrik bozuklukları sınıflama sistemlerimizde işlevsellikte bozulma belirleyici bir özellik ve bu alandaki düzelme iyileşmeyi ölçen, ana tedavi hedeflerimizdendir. BB'de işlevsellikte bozulmanın altında yatan nedenler netleşmemiştir. Güncel bulgular, işlevsellikteki bozulmadan bilişsel bozuklukların sorumlu olabileceği yönündedir (3).

Bipolar bozukluk hastalarında bilişsel işlevlerde bozulmaların olabileceği uzun süredir bilinmekle beraber Kraepelinci görüşün de etkisiyle bu bozulmanın hastalık dönemlerine özgü, manik ve depresif belirtilere ya da motivasyonla ilgili etkenlere ikincil olarak gelişebileceği düşünülmekteydi. Fakat son yıllarda yapılan araştırmalarla bu bozulmaların hastalık dönemlerine özgü olmadığı, klinik belirtilerdeki düzelmeye rağmen ötimik dönemde de devam edebildiği ve hatta bozukluğun başlangıcında ve kişinin hasta olmayan akrabalarında da gözlendiği gösterilmiştir (4).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda bilişsel işlevlerle ilişkili araştırmaların sonuçları eşik altı belirtilerin varlığı dolayısıyla kafa karıştırıcıdır (5). Yapılan bir metaanalizde, ötimik BB tanılı hastaların bilişsel işlevleri değerlendirilmiş ve yürütücü işlevler, sözel bellek, dikkat alanlarında bozulmalar saptanmış ancak bu sonuçlara eşik altı duygudurum semptomlarının etkisi olabileceği ve bu alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (6).

Bipolar bozukluk patofizyolojisinin altında yatan nörokimyasal mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Duygudurum bozuklukları ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etiyolojisinde nörotrofik büyüme faktörlerindeki anormalliklerin rolü olabileceğine dair veriler giderek artmaktadır. Bu faktörler nöronlar arasındaki bağlantıyı, nöronal sağkalımı ve sinaptik etkinliği düzenlerler (7).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronal büyüme faktör ailesinin (nörotrofinler) bir üyesidir. BDNF; nöronal gelişimi, sağ kalımı, serotenerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmiyonu da içeren birçok sinaptik aktiviteyi kontrol eder (8). İmmatür nöronların büyümesi ve gelişmesini, yetişkin nöronların sağkalımını ve işlevlerini düzenler (9).

Manik ve depresif ataktaki hastalarla yapılan çalışmalarda serum BDNF düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (10). Ancak literatürde eşik altı depresif belirtilerin bilişsel süreçlere etkisini ve BDNF düzeyleri ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Ekonomik açıdan BB tanılı hastaların; işlevsellik düzeyinin arttırılması ve işgücü kaybının önlenmesi için; kalıntı belirtilerin tespiti, etkileri ve mekanizmasının bilinmesi önem arz etmektedir.

Araştırmamızın amacı; BB tanılı ötimik hastaları eşik altı depresif bulgular açısından değerlendirmek, eşik altı semptomatoloji, klinik özellikler, atak sıklığı gibi değişkenlerin bilişsel işlevlere etkisini belirlemek ve son olarak BB patofizyolojisinde ve bilişsel işlevler üzerinde etkisi olduğu düşünülen; BDNF düzeyleri ile bilişsel işlevler ve eşik altı depresif belirtiler arasındaki olası ilişkiyi tanımlamaktır.

Literatürde BB için bilişsel işlevler ve ilişkili faktörler, belirteçler üzerine yapılan tartışmalar güncelliğini korumaktadır, elde edeceğimiz verilerle literatüre bu alanda katkıda bulunmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

BİPOLAR BOZUKLUK

Tarihçe

Bipolar bozukluk; yaşam boyu manik, hipomanik ve depresif ataklar ile giden bir bozukluktur (11).

Günümüzde de kullanılan melankoli kelimesinin kökeni "melas" (siyah) ve "kole" (safra) kelimelerinden gelmektedir. Hipokrat döneminde; enerji azlığı, umutsuzluk, hüzün, sinirlilik gibi olumsuz duyguların bir arada görüldüğü klinik durumu tanımlamak için kullanılmıştır. Aynı dönemde, vücuttaki sarı safra miktarının artmasıyla ortaya çıkan coşkulu durumu ifade etmek için mani kelimesi kullanılmıştır. Mani kelimesinin, melankolideki gibi üzerinde uzlaşılmış bir kökeni olmasa da eski Yunanca'daki "Ania" ya da "Manos" kelimelerinden türemiş olabileceği düşünülmektedir (12).

Jules Falret, mani ve melankoli ataklarının aynı kişide farklı zamanlarda gözlenebildiğini fark etmiştir. 1882'de Kahlbaum siklotimi'den bahsetmiş Kraepelin 1895'de günümüz bipolar spektrum bozukluklarını "manik depresif psikoz" olarak tanımlamıştır (13).

1976'da Dunner bozukluğun bipolar 1 ve bipolar 2 olarak ikiye ayrılmasını önermiştir (14). DSM- III'de majör depresyon ve BB, affektif bozukluklar başlığında birlikte yer almıştır. Bu başlık DSM III-R'den itibaren duygudurum bozuklukları olarak yeniden isimlendirilmiştir. BB, 2013 yılında yayımlanan DSM-5'ten itibaren 'Bipolar ve ilişkili Bozukluklar' başlığı altında yer almaktadır (15).

DSM -5 Bipolar I Bozukluk Tanı Ölçütleri (15)

Bipolar I bozukluk tanısı koyabilmek için en az bir manik atak için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekmektedir. Mani atağı öncesinde ya da sonrasında hipomanik ya da depresif ataklar bulunabilir.

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

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

DSM-5 Manik Atak Tanı Ölçütleri (15)

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

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

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

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

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

DSM-5 Hipomanik Atak Tanı Ölçütleri (15)

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

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

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

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa söz konusu atak tanım olarak manik ataktır.

F. Bu dönem bir maddenin fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

DSM-5 Major Depresif Atak Tanı Ölçütleri (15)

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

1. Çökkün duygudurum neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu kişinin kendisi ya da başkalarınca gözlenir.
2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunur.

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

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

5. Neredeyse her gün, ajitasyon ya da yavaşlama.

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

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

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

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

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

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

Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, bipolar tip I için yaşam boyu % 1'lik bir yaygınlık olduğunu göstermektedir (16). 11 ülkeyi kapsayan geniş çaplı bir araştırmada, bipolar spektrum bozukluklarının yaşam boyu yaygınlığının % 2.4 olduğu; bu oranın bipolar tip I için % 0,6 ve bipolar tip II için % 0,4 olduğu tespit edilmiştir (17).

Bipolar bozukluk başlangıcının; etnik köken ve sosyoekonomik durumdan bağımsız olduğu, bipolar bozukluğunun yaygınlık oranlarının kadınlarda ve erkeklerde benzer olduğu, bipolar II bozukluğun ise kadınlarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir (18, 19).

Bipolar bozukluk, ortalama başlangıç yaşının yirmili yaşların başında olduğu bilinmekle birlikte semptomlar 20-30 yaş arasında da ortaya çıkabilmektedir. BB insidansının bimodal dağılım gösterdiği; hastalık başlangıcı için 15-24 ve 45-54 yaşlarında iki tepe noktası olduğu geniş bir popülasyon temelli kohort çalışması ile desteklenmiştir (20). Uzun süre tanı ve tedavi için başvurmayan hastalar olduğu göz önüne alındığında, BB için başlangıç yaşı tahminlerinin doğruluğu tartışmalıdır (21).

Bipolar bozukluk; nadiren de olsa ergenlik çağından önce ortaya çıkabilir. Bu durumda tabloyu; şizofreni, majör depresyon ve dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi diğer psikiyatrik bozukluklardan ayırt etmek zordur (22). Semptomlar ileri yaşlarda da ortaya

çıkabilmektedir. 60 yaşından sonra geçirilen manik atağın, ailede BB öyküsü ile ilişkili olma olasılığı düşüktür ve daha çok BB dışındaki tıbbi nedenlere ikincil geliştiği düşünülmektedir (23). BB'nin erken başlaması halinde, hastalığın şiddetli ve kötü seyrettiği, hızlı döngülülük, intihar düşüncesi ve madde kullanımı gibi komorbid durumların arttığı gösterilmiş (24).

Bipolar bozukluk için, tanı alana dek geçen süre ülkemizde yapılmış iki çalışmada ortalama 2.2 ve ortalama 11.3 yıl olarak bildirilmiştir (25).

Etiyoloji

Bipolar bozukluğun etiyolojisi ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına karşın hastalığın etiyolojisi kesin olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Hastalığın ortaya çıkmasında etkisi olduğu ileri sürülen etkenler şöyledir:

Biyolojik etkenler:

a. Genetik etkenler: Kalıtsal faktörlerin BB'de önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda; B tanılı hastaların ailelerinde duygudurum bozukluğu ve psikoz sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında da genlerin BB'ye yatkınlığı etkilediğine dair çarpıcı kanıtlar bulunmaktadır.

Bipolar probandın akrabalarında yaşam boyu BB geliştirme riski: genel popülasyonda % 0,5–1,5; birinci derece akrabalarda % 5-10; ve monozigotik ikizlerde % 40-70 olarak bulunmuştur. Monozigot ikizlerde eşhastalanma oranlarının yüksek olmasına rağmen % 100 olmayışı, etiyolojide genetik dışı faktörlerin de yer aldığını düşündürmektedir (26).

b. Nörotransmitter çalışmaları: Nörotransmiterler; uyku, iştah, uyarılma, cinsel işlev, endokrin işlevler, korku ve öfke gibi duygusal durumların düzenlenmesinde rol oynar (27). BB'de depresif ve manik ataklara etkili farmakolojik tedavilerin keşfi biyojenik aminlerin araştırılmasına öncülük etmiştir. Bunlardan birisi de norepinefrin (NE)'dir. İnsanlarda NE'nin merkezi sinir sistemindeki işlevlerini değerlendirmede metodolojik zorluklar bulunmaktadır. Bununla birlikte yapılan araştırmalar BB etiyolojisinde NE sistem anormalliklerinin varlığını desteklemektedir (28).

İn vivo çalışmalarda BB'de, plazma NE ve majör metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG) düzeylerinin unipolar depresif hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bipolar manik atakta, bipolar depresif atağa göre daha yüksek plazma NE ve NE metabolit düzeyleri ölçülmüştür (28).

Yapılan bir araştırmada; dürtüsellik, saldırganlık ve intihar girişimleri olan bir hasta grubunda, 5-hidroksiindoleasetik asit (5-HIAA) düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. BB manik ataktaki hastalarda ise serebrospinal sıvıda ölçülen 5-HIAA düzeyleri genellikle değişken ve tutarsız sonuçlar vermiştir (29).

Son zamanlarda ilgi çekici bir pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında, bipolar depresif ataktaki hastalarda, beynin raphe, hipokampus amigdala bölgelerinde 5-hidroksitriptamin (5- HT) 1A reseptör bağlanmasında düşüş olduğu bulunmuştur (30). Depresyonda 5-HT1A reseptör bağlanmasındaki azalmaya katkıda bulunabilecek faktörlerden biri, kortizol artışıdır. Postsinaptik 5-HT1A reseptörünün mRNA ekspresyonu, bazı beyin bölgelerinde kortikosteroid reseptör artışı ile inhibe edilmektedir, bu bulgunun depresyonda meydana gelen 5-HT1A reseptör bağlanmasındaki azalmayı açıklayabileceği düşünülmüştür (31).

Duygudurum bozukluklarında dopamin (DA) sisteminin rolüne işaret eden birkaç kanıt vardır.

Dopaminin ödül yolağı ile motivasyonel davranışlar üzerindeki etkisinden yola çıkarak, motivasyon kaybı yaşanan depresyon patofizyolojisinde DA eksikliğinin yeri olabileceği düşünülmektedir (32). Klinik çalışmalarda elde edilen en güçlü bulgu, beyin omurilik sıvısında azalmış homovanillik asit düzeyidir (ana DA metaboliti); aslında bu, depresyondaki en tutarlı biyokimyasal bulgulardan biridir (28).

Ayrıca, idiyopatik parkinson hastalığı olanların % 40'a varan bir kısmında depresyon meydana gelir ve bu durum motor semptomlardan önce ortaya çıkabilir (33).

Bir nörogörüntüleme çalışmasında, 16 asemptomatik BB-I tanılı hasta ve eşleştirilmiş sağlıklı kontrolün veziküler monoamin taşıyıcı proteinin (VMAT2) konsantrasyonları PET ile ölçülmüş ve bipolar hastaların talamus ve ventral beyin sapındaki VMAT2 bağlanması, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (34).

Merkezi kolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin ile yapılan bir çalışmada; fizostigminin manik vakalarda semptomları azalttığı ve ötimik bipolar hastalarda depresyonu indüklediği bulunmuştur. Bu veri de BB patofizyolojisinde kolinerjik sistemin rolü olabileceğini desteklemektedir (35).

c. Nöroendokrin sistemler: Nöroendokrin sistem değişiklikleri üzerine yapılan hayvan çalışmalarında geçici anne yoksunluğunun sonraki stres yanıtlarını değiştirdiği gösterilmiştir. Uzamış stresin nöronların işlevselliğini değiştirebileceği, sonuçta hücre ölümüne sebep olabileceği bilinmektedir. Erken çocukluk döneminde travma öyküsünün hipotalamik-hipofiz-

adrenal (HPA) aktivitesinde artış ve serebral kortekste yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Depresyondaki hiperkortizolemide rolü olabilecek faktörler; azalmış inhibitör serotonin tonusu, artmış norepinefrin, kortikotropin salgılatıcı hormon etkisi ve hipokampustan azalmış geribildirim olarak bildirilmiştir.

Depresyonda HPA aktivitesinde artış olduğu bilinmektedir. Bu aktivite artışı; idrarda serbest kortizol, tükürük kortizol düzeyleri ve geri bildirim inhibisyonunu ölçen testler ile desteklenmektedir. Geribildirim inhibisyonundaki bozukluk, HPA eksenini 24 saat boyunca baskılayan sentetik bir glukokortikoid olan dekzametazon verilmesiyle incelenir. Bu geri bildirim testleri depresyona özgü değildir. Mani, şizofreni, demans ve diğer psikiyatrik bozukluklarda da bozulabilir (36).

Hipotiroidili hastalarda depresif duygulanım, bilişsel bozukluklar ve nörovejetatif belirtiler görüldüğünden bu aks depresyon üzerine yapılan çalışmalara konu olmuştur. Depresyondaki hastaların %20-30'unda belirgin tiroid işlev bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada depresyon hastalarında BOS TRH düzeylerinin arttığı bulunmuştur (37). Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (38).

Büyüme hormonu; NE ve DA'nın uyarıcı etkisi ile ön hipofizden salgılanır. Bir nöropeptid olan somatostatin ve CRH ile büyüme hormonu salınımı inhibe olur. BOS somatostatin düzeylerinin; depresyonda azaldığı, manide arttığı gösterilmiştir (36).

Prolaktin salınımı serotonin ile uyarılır ve DA ile inhibe olur. Çoğu çalışmada depresyonda prolaktin sekresyonunda belirgin bir anormallik bulunmamıştır, ancak serotonin antagonistlerinin kullanımı sonucu prolaktin salgılanmasında değişiklikler olduğu bildirilmiştir (36).

Diğer etkenler: BB'de kalıtım önemli bir etken olmakla birlikte, hastalık seyrini etkileyebilecek çevresel faktörler de dikkate alınmalıdır. İntrauterin sigara maruziyeti, maternal viral enfeksiyonlar, baba yaşının ileri olması gibi perinatal faktörlerin BB riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Çocukluk dönemindeki travmatik yaşantılar da risk faktörü olarak tanımlanmış, ergenlik döneminde madde kullanımının BB'nin erken başlaması ve daha şiddetli seyretmesine yol açtığı bildirilmiştir (39).

Bipolar bozukluk riskiyle ilişkilendirilen tıbbi durumlar arasında; multipl skleroz, inme, sistemik lupus eritematozus ve endokrin bozukluklar yer almaktadır. Mevsim değişikliklerinin de BB'de atakların tetikleyicisi olabileceği belirtilmiştir (39) .

Bipolar Bozukluk Klinik Özellikleri ve Prognozu

Bipolar bozukluğu diğer duygudurum bozukluklardan ayıran temel özellik tekrarlayan depresif, hipomanik ya da manik ataklar ile giden döngüsel bir seyrinin olmasıdır. Bipolar I bozukluk, özgüven artışı, büyüklenme, konuşma miktarında artış, sinirlilik, uyku ihtiyacının azalması ve yükselmiş duygudurum belirtileri ile kendini gösteren manik atakların varlığı ile tanımlanır. Sanrılar ve halüsinasyonlar gibi psikotik belirtiler, manik ataklarda % 75'e varan oranlarda görülebilir. Manik ataklar, hastaneye yatmayı gerektirecek kadar psikososyal işlevselliği bozabilir. Bipolar II bozukluk ise, temel olarak depresyon atakları ile karakterizedir, ancak hastalık seyrinde maniden ziyade hipomanik ataklar görülür. DSM-5'e göre manik atak tanısının konabilmesi için semptomların en az 1 hafta, depresif atak tanısı için ise 2 haftadır mevcut olması gerekmektedir (40).

Bipolar bozukluğun büyük oranda depresyon atağı ile başladığı ve hastaların belirti başlangıcından ortalama on yıl sonra tanı alabildiği belirtilmektedir (42, 43). Hastaların çoğunlukla manik, hipomanik veya depresif atak yaşadığı bilinmekle birlikte; %10-20'lik bir kısım sadece manik ataklar yaşamaktadır (44). Yapılan bir çalışmada, majör depresif bozukluk nedeniyle hastaneye başvuran hastalar 15 yıl boyunca takip edilmiş ve çalışma sonucunda hastaların %46'sı manik veya hipomanik bir atak yaşayarak, BB tanısı almıştır (45).

Bipolar bozuklukta çoğunlukla depresif atak süresinin manik atağa göre daha uzun olduğu ve ortalama manik atak süresi 6 hafta iken, depresif atak süresinin 11 hafta olduğu belirtilmektedir (46). Hastaların bir kısmı diğerlerine göre daha sık ve şiddetli ataklar geçirmektedir. Hastaların son bir yıl içinde dört veya daha fazla sayıda atak geçirme (hızlı döngülülük) yaygınlığının %12-24 olduğu tahmin edilmektedir (47).

Bipolar bozukluk tip I tanılı hastaların ilaç tedavisi altındayken bile; bir yıllık süre içinde manik veya depresif atak geçirme oranının %37, iki yıllık süre zarfında % 60 ve beş yıllık süre zarfında % 73 olduğu belirtilmiştir (48).

Bipolar bozuklukta görülen depresif ataklar klinik özellikler açısından majör depresif bozukluktan bazı farklılıklar göstermektedir. BB tanılı hastalar, majör depresyona göre daha fazla sayıda ve daha uzun depresif ataklar yaşamaktadır. BB'de depresif ataklar majör depresyona göre daha erken yaşta başlamakta (49); psikomotor yavaşlama, değersizlik duyguları, belirgin anhedoni gibi melankolik semptomlar; hipersomni ve kurşun felci gibi atipik depresif semptomlar; geçmişte psikotik depresyon atağının olması; hastalık başlangıcındaki uykusuzluk, başkalarını suçlama eğilimi ve ağlama gibi özellikler majör depresyona göre daha sık gözlenmektedir (50).

Bipolar bozuklukta kötü prognoz göstergeleri; erkek cinsiyet, erken başlangıç yaşı, ataklar arasında eşik altı belirtilerin olması, psikotik belirti varlığı, alkol ya da madde kullanım bozukluğu ek tanısının varlığı, hızlı döngülülük, ailede BB öyküsü ve hastalık öncesi işlevselliğin bozuk olması olarak belirtilmiştir (51).

Bipolar bozuklukta iyi prognoz göstergeleri; geç başlangıç yaşı, kısa süren hastalık atakları, özkıyım düşüncesinin az sayıda olması, eşlik eden daha az komorbid psikiyatrik ve tıbbi hastalık olması şeklinde bildirilmiştir (36). BB tanılı kişilerin yaşam süresinin BB tanısı almamış kişilerden kısa olduğu bilinmektedir. Erken ölüm nedenleri arasında; diyabet, kalp damar hastalıkları, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kazalar ve özkıyımın yer aldığı gösterilmiştir (52).

Bipolar bozuklukta geçirilen her atağın yeni bir atak geçirme riskini arttırdığı bilinmektedir. Hastalığın neden olduğu yeti yitimi ve kayıplar her atakla birlikte artmaktadır (43).

Angst tarafından yapılan bir çalışmada; 18 yıl süreyle takip edilen BB tanılı hastaların %95'inin hastalıklarının yinelediği saptanmıştır. Hastalığın neden olduğu maddi kayıplar son derece yüksektir. BB tanılı hastaların sağlık harcamaları; genel tıbbi hastalığa sahip hastalar, diyabet hastaları ve depresyon hastalarının harcamalarının iki katıdır (53).

Bipolar Bozukluk Tedavisi

Hastalığın tedavisinde koruyucu tedavi, akut dönem tedavisi kadar önemlidir. Depreşme ve yinelemelerin önlenmesi, eşikaltı belirtilerin tedavisi ve hastaların hastalık öncesi işlevsellik düzeylerine ulaşması koruyucu tedavinin temel hedefleridir. Bu amaçla duygudurum dengeleyici ilaçlar kullanılmaktadır (54).

Duygudurum dengeleyici (DDD) kavramı ilk kez 1980'lerde gündeme gelmiştir. İdeal DDD ilaç, mevcut atağın tedavisinde etkili olan, bununla birlikte mani ya da depresyon ucuna kaymayı engelleyen, güven aralığı geniş, yan etkisi az, her yaş grubunda kullanılabilen, etkin ve ucuz olandır (54).

Duygudurum dengeleyici ilaç olarak; lityum ve bazı antiepileptikler (valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) kullanılmaktadır.

Lityumun depresif ve manik ataklar üzerindeki tedavi edici etkisinin mekanizması netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte; hücre zarı, ikincil haberciler, nörotransmitter sistem ve hücre çekirdeği üzerinde çeşitli mekanizmalarla değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Antimanik etkinliği yaklaşık 1-3 haftada ortaya çıkar ve antimanik etkinliği antidepresan etkinliğinden

fazladır. Akut dönemde yüksek kan düzeyleri ile (kan düzeyi 1,5 mEq/L olduğunda) daha kısa sürede ve daha iyi tedavi yanıtı alınabileceğini gösteren çalışmalar vardır (43).

Akut mani tedavisinde lityum monoterapisi uygulanan hastaların %70-80'i tedaviye iyi yanıt verirken; hızlı döngülü seyir, psikotik mani, karma atak, madde kötüye kullanımı ile birliktelik durumunda lityuma yanıt oranı düşer (55). Lityumun antidepresan etkisi 3-6 haftada ortaya çıkmaktadır. Antidepresan etkinliğinin elde edilmesi için yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir (56).

Valproat; antiepileptik özelliği olan, yağ asidi ve karboksilik asitten oluşan bir ilaçtır. Gastrointestinal sistemden hızla emilir ve iki saat içinde plazmada en yüksek düzeye ulaşır. Valproatın antiepileptik ve DDD etki düzeneği tam olarak bilinmemektedir. Beyinde inhibitör bir nörotransmitter olan GABA (Gama aminobutirik asit)'nın etkinliğini arttırarak, limbik tutuşmayı önleyip mani belirtilerini ve epileptik nöbetleri engellediği bilinmektedir. Hayvan deneylerinde GABA düzeyinde azalmaya paralel olarak saldırganlık artışı olabileceği gösterilmiştir (57).

Karbamazepin ilk kez 1957 yılında keşfedilmiş, 1960'lı yıllarda temporal lob epilepsisinde 1980'lerden sonra ise BB'de kullanılmaya başlanmıştır. Karbamazepin barsaklardan emilir, 2-8 saat içinde plazmada en yüksek düzeye çıkar. Lityuma yanıt alınamayan, hızlı döngülü, disforik özellikte manik hastalarda ve ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olmayanlarda tercih edilebilir. Karbamazepinle yapılmış çalışmalardan birinde, 600-1600 mg/gün dozunda kullanımı sonrası terapötik kan düzeyine ulaşıldığında klinik düzelme olduğu gözlenmiştir (58).

Lamotrijin 1994 yılından beri antiepileptik olarak kullanılmaktadır. İlaç barsaklardan hızlı emilir, alındıktan 2-4 saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşır. Lamotrijin BB'de manik, depresif ataklarda ve koruma tedavisinde kullanılabilir (59). Lamotrijinin 2003 yılında BB tedavisinde FDA onayı almıştır (43).

Bipolar bozukluk atak dönemi ve koruyucu sağaltımda antipsikotik ilaçlar da tercih edilmektedir. Yapılan bir meta-analizde mani sağaltımında kullanılan 13 ilaç (DDD, antipsikotik) karşılaştırılmış ve antipsikotik ilaçların akut manide DDD'lerden daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre akut mani sağaltımında önerilen ilaçlar; olanzapin, risperidon ve haloperidoldür. Bunula birlikte, haloperidolle depresif kayma riski vardır, bu risk atipik antipsikotiklerde daha düşüktür (60).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, ikinci kuşak antipsikotiklerin, özellikle ketiapin ve olanzapinin bipolar bozukluğun sürdürüm ve koruma sağaltımında kullanılabileceği

öne sürülmektedir. Ketiapinin çökkünlüğü önleyici etkisinin lityuma yakın olduğu bilinmektedir. İkinci kuşak antipsikotikler BB sağaltımında önemli bir seçenek sunmakla birlikte; özellikle olanzapin, ketiapin ve klozapinin hiperlipidemiye yol açmaları ve glukoz tolerans testini bozmaları uzun dönemli kullanımları durumunda göz önünde bulundurulmalıdır (61). İkinci kuşak antipsikotiklerle yapılacak koruyucu sağaltımın maliyetinin de yüksek olacağı da bilinmelidir.

EŞİKALTI DEPRESYON

Bipolar bozuklukta duygudurumda sık ve ani dalgalanmalar görülebilir. Duygudurum belirtileri her zaman atak şiddetinde veya örüntüsünde olmayabilir. Hastaların; eşik altı depresyon döneminde ruhsal sıkıntı içinde olmaları, eşik altı mani bulguları olduğunda ise tedaviyi bırakmaları muhtemeldir. Bipolar hastaların % 30-60'ının sendromik olarak remisyonda olsa bile, sosyal ve mesleki potansiyellerini gerçekleştiremediği ve önemli kısmının bakıma muhtaç olduğu bilinmektedir (62).

Psikiyatrik bozuklukları sınıflama sistemleri olan DSM ve ICD (International Classification of Diseases)'nin her ikisinde de, depresyon tanısını karşılamayan kişiler için 'diğer' tanı kategorileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ise depresyon tanısını karşılamayan ancak depresyon bulguları olan hasta grubu 'minör, eşik altı, subklinik depresyon' şeklinde tanımlanmaktadır. DSM-5'te kişinin depresyon tanısı alması için bir çekirdek semptomu da içeren en az 5 tanı kriterini karşılaması gerekirken; eski tarihli bazı çalışmalarda eşik altı depresyon 4 ya da daha az kriterin daha hafif şiddette varlığı şeklinde tanımlanmıştır. Buna ek olarak, depresyon bulgularının klinik açıdan belirgin sıkıntıya yol açmaması gerektiği de belirtilmiştir (63).

Eşik altı depresyonun tanımlanması için yakın tarihli çalışmalarda sık kullanılan diğer bir yöntem de; herhangi bir depresyon ölçeğinden kesme noktası belirlemek şeklindedir. Yine semptomların majör depresyon örüntüsünde olmaması gerekmektedir (64).

Yapılan bir izlem çalışmasında; ötimik BB tanılı hastalar eşik altı semptomlar ve işlevsellik açısından incelenmiş ve işlevselliğin eşik altı semptomatoloji ile ters yönde ilişkisi olduğu saptanmıştır. Strejilevich ve ark. (65) tarafından yapılan çalışmada eşik altı depresyon kesme değerleri olarak HAM-D 5 ve 9 puan kabul edilmiş ve bu puanlar arası eşik altı depresyon olarak tanımlanmıştır.

Eşik altı depresyon bulgularının, depresyon tablosuna göre yaşam kalitesi üzerine etkisi daha küçük olsa da; sağlıklı grupla karşılaştırıldığında bu fark önemlidir (63). İşlevselliği düşüren bu tablo ülkeler için büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

Temur ve ark. (66) BB hastalarla yaptıkları çalışmada ise eşik altı depresyon; HAM- D puanı 7 ve 15 arasında olanlar şeklinde belirlenmiştir. Romera ve ark. (67) 2011 yılında, depresyonda normal işlevsellik düzeyi için optimal HAM-D kesme değerleri belirlemek üzere yaptıkları bir çalışmada, remisyon için önerilen 8'in altında HAM-D hedefinin yüksek olduğu belirtilmiş ve bu puanda kişilerin işlevselliklerinin kötü olduğu, HAM-D 5'in altındaki değerlerin iyilik halini değerlendirmede daha sağlıklı bir kesme değeri olabileceği vurgulanmıştır. Bonnin ve ark. (68) 2012 yılında yaptıkları çalışmada, eşik altı depresif bulgular ve yaşam kalitesi üzerine etkilerine ilişkin 103 BB tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiş, HAM-D skoru 4 puan ve üzerinde olan ancak depresyon tanı kriterlerini karşılamayan kişiler eşik altı depresyon grubu olarak tanımlanmıştır.

Eşik altı depresyon bulgularının tanınması; iyilik halinin daha iyi tanımlanması, işlevsellikteki bozulma düzeyinin tespiti ve tedavi değişikliklerinin erken aşamada yapılmasını sağlayacaktır. Eşikaltı depresyon tablosunun tespiti; BB'de sitokin düzeyleri ve bilişsel işlevler üzerine yapılan çalışmalarda karıştırıcı bir faktör olan eşik altı depresyonun göz önüne alınmasını sağlayacak ve bu yolla verilerin güvenirliğini arttıracaktır.

BİLİŞSEL İŞLEVLER

Biliş, bilme ve farkında olmanın zihinsel sürecidir (69). Bilişsel işlevler dikkat, bellek, dil, yürütücü işlevler, görsel-algısal işlevler ve motor işlevler gibi alanlardan oluşmaktadır.

Çoğu teorisyen beyni işlevsel birimlere ayırmıştır. Bazı araştırmacılar Broadmann alanlarına göre sınıflandırma yaparken bazıları beyni üç işlevsel alanda incelemektedir. Bu alanlara bakılacak olursa: beyin sapı ve retiküler aktive edici sistem uyanıklık ve dikkati sağlar, posterior korkeks algıları birleştirir ve dili oluşturur, frontal korkteks ise bir program oluşturur ve orkestra şefi gibi planları yönetir (70).

Dil işlevleri genel olarak sol hemisferde yerleşmiştir. Dil işlevleri üç seviyede gerçekleşir; birincisi fonolojik işlemlemedir. Sesli ve sessiz harfler frontal lob inferior giruslarında anlamlandırılır. İkincisi sözcüksel işlemlemedir. Sözcükler kişinin belleğindeki kelime veya sesler ile eşleştirilmektedir. Bu işlemin beynin sol temporal bölgesi tarafından yürütüldüğü gösterilmiştir. Üçüncüsü anlamsal işlemlemedir. Kelimeler anlamları ile eşleştirilir. Bu işlem de beynin sol temporal bölgesi tarafından gerçekleştirilir (70).

Yürütücü işlevlerin temel özelliği; biliş, davranış, duyguları koordine etme ve organizmanın hedefe yönelik hareket etmesini sağlamaktır. Yürütücü işlevler, geçmiş deneyimle şimdiki eylem arasında bağlantı kurmaya yardımcı olan bir dizi zihinsel süreçtir (hafıza, planlama, davranış) ve bu süreçler özellikle prefrontal korteks tarafından yönetilir (71).

Çalışma belleği ile ilgili işlemlerin sol frontal kortekste lokalize olduğu, anlık ve yakın belleğin oluşması ve bilgilerin saklanmasında ise hipokampusun rolü olduğu düşünülmektedir (70).

Bipolar Bozuklukta Remisyon Döneminde Gözlenen Bilişsel İşlev Bozuklukları

Bellek: Bellek; yeni öğrenilen bilginin kaydedilmesi ve depolanması, bilginin uzun ya da kısa bir süre saklanması, istenildiği zaman geri çağırılması ve hatırlanması süreçlerini kapsar. Bellek farklı anatomik bağlantıları olan üç bölümde incelenebilir. Anlık bellek, bilgileri saniyeler süresince saklamakta ve bu bilgiler üzerinde işlem yapabilmektedir. Yakın bellek dakikalardan günlere, uzak bellek ise aylardan yıllara kadar bir zaman dilimini kapsar. İşlem belleği ise, anlık ve yakın belleği bütünleştiren bir kavramdır. Bilgileri 3-5 saniye saklama kapasitesi olduğu düşünülmektedir (70). Öğrenme de bu süreçler ile iç içedir (72).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda iyilik döneminde saptanan bilişsel bozulmalardan biri sözel bellek bozukluğudur (73). Görsel bellek bozukluğu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (74). Sözel bellek becerilerinin değerlendirilmesinde bazı testler kullanılmaktadır. En sık kullanılan testler; Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test) ve Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi (California Verbal Learning Test)'dir.

Yürütücü işlevler: Yürütücü işlev bozukluğu başlığı altında; çalışan bellek, bilişsel esneklik, yanıt baskılama, planlama gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren bazı bilişsel becerilerde bozulmalar bildirilmiştir (75). Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop testi bu alanda en sık kullanılan testlerdendir. Stroop testi ile; seçici dikkat, frontal lob işlevlerinden olan yanıt baskılama yeteneği değerlendirilir (76).

Farklı beyin bölgelerindeki hasarların stroop testi performansına etkisini araştıran çalışmalar, sağ lateral prefrontal (77) ve sol dorsolateral prefrontal korteks işlevinin (78) stroop testi hata puanları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Sol medio-frontal korteks ise, stroop testi 5. basamağı ile ölçülen bozucu etki ile ilişkili bulunmuştur (78).

Bipolar Bozuklukta Klinik Özelliklerin Bilişsel Belirtilere Etkisi

Manik atağın bilişsel belirtilere etkisi: BB'de yürütücü işlev bozukluğunun manik hastalarda, depresif ve ötimik hastalardan daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. Hastalar, manik semptomlarının şiddetli olduğu dönemde çalışmalara alınamamaktadır. Bu durum verilerin ve bilişsel işlevlerin doğru yorumlanmasını etkilemekte ve belki de BB'de bilişsel performansın olduğundan daha iyi çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle manik atakta bilişsel bozulmanın bildirilenden daha şiddetli olabileceği düşünülmektedir (64).

Depresif atağın bilişsel belirtilere etkisi: Bipolar bozukluğun depresif atağında bilişsel işlevlerde bozulma meydana gelmektedir. Yapılan bir çalışmada, depresif ataktaki BB hastalarla ötimik hastalar karşılaştırılmış; depresif hastalarda ötimik hastalardan farklı olarak yürütücü işlev ve dikkat bozukluğu saptanmıştır (79).

Bilişsel işilevler açısından, depresif hastaların ötimik hastalar ile benzer olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı çalışmalar depresyon ve mani atakları arasında herhangi bir fark bulmazken, bazılarında bipolar depresyondaki bilişsel bozulmanın manik ataktan daha hafif şiddette olduğu bulunmuştur (80-82).

Geçirilmiş atak sayısının bilişsel belirtilere etkisi: Sözel bellek, dikkatin sürdürülmesi, yürütücü işlevler ve psikomotor hız alanlarındaki bilişsel bozulmaların geçirilmiş manik atak sayısıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (83).

İleri yaşta olan ve sık atak yaşayan BB tanılı hastalarda, genç ve hastalık seyri daha iyi olan BB hastalarına göre daha şiddetli bilişsel bozulmalar olduğunu gösteren çalışmalar vardır (84). Bir çalışmada birden fazla atak geçiren bipolar hastalarda, tek mani atağı geçirenlere göre belirgin ventrikül genişlemesi olduğu bulunmuştur (64). Kolur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5 yıldan az süredir BB tanısı olan ve en fazla 2 hastalık atağı geçiren bir grupla, 87 sağlıklı kontrol bilişsel belirtiler açısından karşılaştırılmış; bipolar hasta grubunda yürütücü işlevler ve dikkati sürdürmede kontrol grubuna göre belirgin bozulma olduğu tespit edilmiştir (85).

Geçirilmiş depresif atak sayısıyla bilişsel bozulma arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır, ancak bu ilişkinin gücü manik atakla olduğundan zayıftır (76).

Literatürde BB'de geçirilmiş atak sayısı ile bilişsel beceriler arasında herhangi bir ilişki olmadığı yönünde veriler de yer almaktadır (86).

Hastalık süresinin bilişsel belirtilere etkisi: Birçok çalışmada, hastalık süresinin uzunluğunun BB'de bilişsel bozulmalar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalık süresi ile; sözel bellek, yürütücü işlevler, psikomotor hız, çalışan bellek alanlarındaki bozulmanın ilişkili olduğu bulunmuştur (80).

Eşik altı depresyon belirtilerinin bilişsel belirtilere etkisi: BB hastalarında depresif atak sırasında, iyilik dönemine göre yürütücü işlev ve dikkat becerilerinde azalma olduğu bilinmektedir (80).

Yapılan bir çalışmada; depresyon atağında olan, sendromal düzeyde bir depresyonu olmamakla birlikte depresif belirtileri olan ve iyilik döneminde olan hastalar; nöropsikolojik performans açısından karşılaştırılmış ve gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı ancak her üç hasta grubunun kontrol grubuna göre nöropsikolojik testlerde daha kötü performans gösterdiği tespit edilmiş (87).

Bipolar bozuklukta bilişsel bozuklukları inceleyen çalışmaların büyük bir kısmında iyilik dönemi iyi tanımlanmamıştır. Bu nedenle, BB'de tespit edilen bilişsel bozuklukların hastalığın tam olarak iyileşmemesi ya da eşikaltı duygudurum belirtilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (88). Son dönemde yapılan çalışmalarda; eşikaltı duygudurum belirtileri dikkate alınarak iyilik dönemi daha iyi tanımlanmış ve bilişsel bozukluklar yine de tespit edilmiştir (89).

Hastalık başlangıç yaşının bilişsel belirtilere etkisi: BB'de hastalık başlangıç yaşıyla bilişsel bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada sözel bellek bozukluğuyla erken başlangıç yaşı arasında ilişki gösterilmiştir (90).

Bipolar bozukluk tip I ve II'nin bilişsel belirtilere etkisi: BB tip I ve tip II hastalarının bilişsel işlevlerini karşılaştıran çok az çalışma yapılmıştır. Torrent ve ark. (91) 2006 yılında yaptıkları çalışmada; 33 ötimik BB tip II, 38 ötimik BB tip I hasta ve 35 sağlıklı kontrolü nöropsikolojik performans açısından karşılaştırmıştır. Bu çalışmada BB II hastalarında, BB I grubuna görece daha hafif bilişsel bozulma olduğu tespit edilmiştir.

Bipolar bozukluk tip II hastalarında; psikomotor hız ve dikkat yetilerinde BB I hastalarıyla benzer şiddette bozulma saptanırken; stroop ve sözel bellek testlerinde BB II hastalarının performansı BB I hastalarından daha iyi, kontrol grubundan ise daha kötü olarak bulunmuştur (91).

Summers ve ark. (92) yaptıkları bir çalışmada; ötimik ve depresif hastalardan oluşan bir grupta, BB II hastalarının bellek, zeka düzeyi ve yürütücü işlev alanlarında BB I hastalarından daha kötü performans sergilediği saptanmıştır.

Tedavide kullanılan ilaçlar ve alkol ve madde kullanımının bilişsel belirtilere etkisi: BB tanılı hastaların büyük kısmı ötimik dönemde; antikonvülzanlar, lityum ve antipsikotik ilaçlar kullanmaktadırlar. Bazı çalışmalarda lityumun bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmesine rağmen, bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (76, 88). Bir çalışmada, serum lityum düzeyi ile sözel bellek test performansı arasında ters bir ilişki olduğu bulunmuştur (88).

Antikonvülzanlardan valproik asidin hafif dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisi olmadığı düşünülmektedir (88). Bir olgu bildiriminde lityum kesilip, valproat başlanan hastalarda bilişsel becerilerde düzelme olduğu bulunmuştur (93).

Karbamazepin ve yeni antikonvülzanların BB'de bilişsel işlevler üzerine etkileri hakkında bilgimiz kısıtlıdır. Bir çalışmada; karbamazepin, lityum, okskarbazepin, lamotrijin, valproat ve topiramat kullanan BB tanılı hastaların bilişsel becerileri karşılaştırılmıştır. Araştırmanın sonuçlarına göre okskarbamazepin ve lamotrijinin en az, topiramatın en fazla bilişsel yan etkisi olduğu; lityumun orta derecede bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (94).

Antipsikotik kullanan BB tanılı hastaların bilişsel becerileri inceleyen testlerde daha düşük performans gösterdiği yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Antipsikotik kullanımının; sözel bellek bozukluğu, düşük IQ ve psikomotor yavaşlama ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (95). Bununla birlikte antipsikotik kullanımın bilişsel performansa olumsuz bir etkisi olmadığını tespit eden çalışmalar da vardır (96).

Yukarıda sözü geçen çalışmalar; BB'de tedavi için kullanılan ilaçların ötimik hastalardaki bilişsel bozulmalarla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir, ancak bu durumun BB'de remisyondaki bilişsel bozulmaları tek başına açıklayamayacağı düşünülmektedir (88). Örneğin bazı çalışmalarda, hiç ilaç kullanmayan hastaların bilişsel becerileri ilaç kullananlarla benzer bulunmuştur (96).

Yüksek dozda ilaç kullanımı, manik atakta bilişsel bozulmanın şiddetlenmesine neden olabilir. Ancak, kullanılan ilaçlar semptomları yatıştırmak yoluyla bilişsel işlevleri iyileştirebilir (94).

Bipolar Bozukluk tanılı hastalarda alkol ve madde kullanımına sık rastlanmaktadır (97). Alkol ve madde kullanımının bilişsel bozulmalara yol açtığı bilinmektedir. Alkol kullanan BB tanılı hastalarda bilişsel işlevdeki bozulmanın, kullanmayanlardan daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. Ancak BB'de bilişsel bozulmadan tek başına alkol ya da madde kullanımı sorumlu tutulamaz (88).

NÖROTROFİK FAKTÖRLER

Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların gelişimi ve sağ kalımında büyük öneme sahiptir. Hücre ölüm döngüleri üzerine inhibitör etkileri olduğu bilinmektedir. Bu işlevi hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanıp, hücre içi sinyal sistemini düzenleyerek meydana getirirler (98).

Nöronlar; farklılaşmak, yaşamak ve nöroplastisite için nörotrofik faktörlere ihtiyaç duymaktadır. İlk bulunan nörotrofik faktör, nöron büyüme faktörüdür. Nöron büyüme faktörü; nöronlar tarafından salgılanır ve akson terminallerine ulaştıktan sonra retrograd taşıma ile taşınır (99).

Nörotrofik faktörler içinde en iyi bilinenler; Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöron büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3) ve 4 (NT-4)'tür (98).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, sinirlerin gelişimini sağlayan küçük dimerik bir proteindir. Beyin gelişim sürecinde nöronların farklılaşmasını ve büyümesini sağlar. Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini sağlar ve nöronal plastisiteye katkıda bulunur (98).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, özellikle beynin hipokampus ve korteks bölgesindeki nöronlar tarafından salgılanmaktadır. Sinaptik iletim, hücresel uyarılabilirlik üzerine etki ederek öğrenme üzerine sinaptik değişiklikleri modüle eder (100).

Bazı hayvan modellerinde akut ve kronik stresin BDNF ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur. Hayvanlarda kronik stres limbik beyin yapılarında atrofiye neden olmaktadır. Bu duruma; nöronal aktivitede ve adaptasyonda önemli rolleri olan glukokortikoid, mineralokortikoid ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir. Proapoptotik ve antiapoptotik proteinler arasındaki denge, hipokampal nöron sağkalımı açısından büyük öneme sahiptir. BDNF antiapoptotik bir protein olan Bcl-2'yi arttırıcı etki gösterir (101).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörü kodlayan gende sıklıkla ‘Val’ ve ‘Met’ polimorfizmi gözlenmektedir. Bu polimorfizm sonucu, BDNF’nin hücre içi iletim ve salınımını değişmektedir. Met alleline sahip kişilerin hipokampuslarının doğuştan itibaren görece küçük olduğu ve hipokampal bellek işlevlerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bunun sonucunda hipokampusun strese duyarlılığında artış meydana gelebileceği düşünülmektedir (102).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Bipolar Bozukluk

Psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde BDNF’nin rol aldığı yönünde hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır.

Yapılan bir çalışmada tedavi almayan BB manik ataktaki hastalarda serum BDNF düzeylerinde azalma ve semptom şiddetiyle BDNF düzeyleri arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (103).

Serum BDNF düzeyleri majör depresif atakta, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktür ve antidepresan tedaviler bu düzeyleri artırabilir (67). BB tedavisinde sık kullanılan DDD ilaçlar olan; lityum ve valproatın, hem normal hem de indüklenmiş mani tablosundaki sıçanlarda hipokampal BDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (104).

Monteleone ve ark. (105) yaptıkları bir çalışmada; ötimik depresyon ve BB tanılı hastalar ile majör depresyon hastaları, serum BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve tüm hasta gruplarında sağlıklı gruba göre BDNF düzeylerinde azalma tespit edilmiştir.

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda serum BDNF düzeylerindeki düşüşün majör depresyondakinden daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (106).

Lin (107), BB ve BDNF düzeyleri üzerine yapılmış çalışmaları incelediği metaanalizinde; manik ve depresif atak hastalarının BDNF düzeylerinin sağlıklılara göre daha düşük olduğu, ötimik dönemde ise hastalar ve sağlıklar arasında bir fark bulunmadığını göstermiştir. Yine bu metaanalizin sonucunda, hastalarda manik atak döneminde düşük olan serum BDNF düzeylerinde tedavi sonrasında belirgin artış olduğu tespit edilmiştir.

Sen ve ark. (108) tarafından yapılan bir metaanaliz sonucunda depresif hastalarda azalmış olan BDNF düzeylerinin antidepresan tedavi sonrasında arttığı bulunmuştur.

Sonuç olarak; BB’de BDNF düzeylerinde değişimler olduğu bilinmektedir. Ancak patofizyolojideki rolü kesinlik kazanmamıştır.

Bilişsel İşlevler ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Sağlıklı kişilerde serum BDNF düzeyi ile bellek arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde, biliş ve BDNF düzeyi arasındaki ilişkinin duygudurum, sosyodemografik özellikler, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaşam tarzı gibi faktörlerden etkilenebileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (109, 110).

Mora ve ark. (111) tarafından yapılan çalışmada; BDNF düzeyleri, yürütücü işlevler ve sözel bellek ile anlamlı derecede ilişkili saptanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

ÖRNEKLEM

Araştırmamıza; 01.12.2020- 01.05.2021 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Polikliniği'ne başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre BB için tanı ölçütlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Sağlıklı gönüllü grubuna cinsiyet ve yaş özellikleri açısından hasta grubuna benzerlik gösteren, SCID-5'e göre psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan kişiler dahil edildi. Sağlıklı gönüllü grubu, Trakya Üniversitesi akademik ve idari personeli, 01.12.2020-01.05.2021 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı polikliniğine başvuran ve serviste yatarak tedavi gören hastaların kan bağı olmayan yakınları (eşi, bakıcısı) ile oluşturuldu.

Bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kişiler arasında serum BDNF düzeyi ve bilişsel işlevlerin karşılaştırılmasına ilişkin literatürde herhangi bir veri bulunmadığından gruplar arasında karşılaştırılacak parametreler açısından orta derecede (0.5) bir etki büyüklüğünü test etmek için %5 yanılma payı, %80 güç değeri ve gruplara 2/1 dağıtım oranı ile 96 hasta (48 eşik altı depresif bozukluk hastası) ve 48 sağlıklı gönüllü alınması gerektiği hesaplandı.

Araştırmanın dahil edilme ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı onaylayan 93 BB tanılı hasta ve 48 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler çalışma hakkında sözel olarak ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Tüm katılımcılardan etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış ''Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu'' aracılığıyla yazılı onamları alındı (Ek-3).

Eşik altı depresyonu olan grup, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BB polikliniğinden takip edilmekte olan, araştırmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan, çalışmaya katılmayı kabul eden, HAM-D skorları 4 ve 8 puan (4 ve 8 dahil) arasında olan 49 BB tanılı hasta seçilerek oluşturuldu. EAD olmayan hasta grubu ise, karşılaştırılacak parametreler açısından orta derecede (0.5) bir etki büyüklüğü, %5 yanılma payı, %80 güç değeri elde etmek için; HAM-D skoru <4 puan olan 44 BB tanılı hastadan oluştu.

Araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 29.06.2020 tarih ve TÜTF-BAEK 2020/234 sayılı protokolle onaylandı (Ek-1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için maddi destek alındı (TÜBAP No:2020/137) (Ek2) .

Bipolar Bozukluk Hastaları İçin Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

-18-65 yaş arası olan

-DSM-5 Kriterlerine göre BB tanısı alanlar

-Çalışma esnasında en az 3 aydır ötimik (YMRS < 4, HAMD < 9) olan

-Alkol, madde kullanım bozukluğu tanısı olmayan

-Tanı alan demans, epilepsi, ağır kafa travması, zeka geriliği tanısı, son 1 yılda EKT öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Sağlıklı Gönüllülerden Oluşan Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

- 18-65 yaş arası olan

-SCID-5 e göre psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan

-Alkol, madde kullanım bozukluğu tanısı olmayan

-Tanı alan demans, epilepsi, zeka geriliği tanısı, ağır kafa travması olmayan Kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

İŞLEM

Çalışmaya katılan hastaların psikiyatrik muayeneleri Trakya Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı polikliniğinde yapıldı. Hastalardan muayene sırasında alınan bilgiler ve tıbbi kayıtları kullanılarak sosyodemografik veri formu dolduruldu (Ek 4). Hastaların ötimik dönemde olup olmadığını belirlemek için Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulandı (Ek 5,6).

Bipolar bozukluk hastalarında EAD varlığını saptamak için HAM-D puanları hesaplandı. Literatürde; eşik altı depresyon varlığını saptamak için ortak kanı olmaması nedeniyle, BB hastalarında eşik altı depresyon varlığı üzerine yapılan çalışmalar dikkate alınarak HAM-D kesme değerleri belirlendi.

Çalışmamızda; EAD için alt sınırı Bonnin ve ark.(112) gibi HAM-D 4 puan olarak, üst sınırı ise Strejilevich ve ark.(65) gibi HAM-D 9 puan olarak belirledik. HAM-D 4 puan ve 8 puan arasında olan (4 puan ve 8 puan dahil olacak şekilde), depresyon tanı kriterlerini karşılamayan, BB tanılı ötimik dönemdeki hastalar eşik altı depresyon bulguları olan hastalar olarak tanımlandı. HAM-D puanı 3 ve altında olan kişiler eşik altı depresif belirtisi olmayan hasta grubuna alındı.

Çalışmalarda eşik altı depresyon hastalarının örneklem olarak seçiminde bazı riskler bulunmaktadır. Çalışmaya alınan kişilerin son depresyon atağının iyileşme döneminde olması

ihtimalini minimalize etmek adına, çalışmamıza en az 3 aydır tanı kriterlerini karşılayan manik, hipomanik ya da depresif bulgusu olmayan hastalar dahil edilmiş ve HAM-D skorları mevcut bulguların en az 2 haftadır devam ediyor olmasına göre hesaplanmıştır.

Analizlerde HAM-D puanı ve bilişsel beceriler ile serum BDNF düzeyi arasındaki ilişkinin hesaplanması planlandı.

Bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarının bilişsel işlevlerini değerlendirmek için oluşturduğumuz batarya (stroop testi, sözel bellek süreçleri testi, sayı dizisi testi, kontrollü kelime çağrışım testi, saat çizme testi) psikiyatrik muayeneyi yapan hekim tarafından uygulandı.

Klinik görüşme ve bilişsel test bataryası uygulandıktan hemen sonra, bütün katılımcılardan 1 defa kan alınıp serum BDNF düzeylerine bakıldı. BB grubundaki hastaların ayrıca; ilaç kan düzeyi (lityum, valproik asit), lökosit, TSH, B12 vitamini düzeylerine bakıldı. Serum B12 vitamini düzeyi bilişsel becerileri etkileyebileceğinden; serum B12 vitamini düzeyi için alt sınır belirlenerek, serum B12 vitamini düzeyi düşük olan kişilerin gruplar arası dağılımı (EAD olan ve olmayan gruplar) incelendi.

Literatürde eğitim düzeyinin kontrollü kelime çağrışım (KAS) testi sonuçlarını etkileyebileceği belirtildiğinden tüm katılımcılar eğitim düzeyine göre (eğitim≤8 yıl ile eğitim> 8 yıl) iki gruba ayrılarak KAS testi performansı ve eğitim düzeyi arasındaki ilişki incelendi.

Araştırmaya katılan hastaların tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formunda tüm katılımcıların; yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, medeni hali, çalışma durumu, sigara, alkol ve madde kullanımı, metabolik hastalık öyküsü, BB grubu için ayrıca; manik atak sayısı, depresif atak sayısı, hastalık süresi, yatış sayısı, geçmiş psikotik dönem öyküsü, kullanılan DDD tipi ve antipsikotik ilaç çeşidi değerlendirildi.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hastalardaki depresyon şiddetini derecelendirmek için kullanılan 17 soruluk bir ölçektir. Son 2 hafta içinde yaşanan depresyon semptomları bu ölçek ile sorgulanır. Kullandığımız diğer ölçekler gibi tanı koydurmaz. Ölçek puanı hesaplanır ve 0-8 puan depresyon olmadığını, 9-15 puan hafif derecede depresyonu, 16-28 puan orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri puan ağır derecede depresyonu gösterir. Ölçeğin geçerlik ve güvenirliği Akdemir ve ark. (113) tarafından yapılmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young mani derecelendirme ölçeği, hastalardaki manik semptomların şiddeti ölçmek için kullanılan, klinisyen tarafından doldurulan 11 soruluk bir ölçektir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Karadağ ve ark. (114) tarafından yapılmıştır.

Stroop Testi TBAG Formu

Stroop Testi, beynin frontal bölge faaliyetlerini yansıtan nöropsikolojik bir testtir. Testin uygulama süresi yaklaşık 10 dakikadır. Stroop testi beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Toplamda 4 uyarıcı kart kullanılır.

Stroop Testi, siyah puntoyla basılmış renk isimlerinin olduğu birinci kartın okunduğu birinci bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin olduğu ikinci kartın okunduğu ikinci bölüm; farklı renklerde basılmış dairelerin olduğu ve renklerinin söylendiği üçüncü bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin olduğu dördüncü karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği dördüncü bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu ikinci karttaki kelimelerin renginin söylendiği beşinci bölüm olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır.

Her bölüm için tamamlama süresi, tepkilerdeki hatalar ve yapılan düzeltmeler hesaplanır (115). Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda meydana gelmekte, stroop bozucu etkisi (interference) olarak bilinen durum ise, renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasıdır. Stroop etkisi; bilişsel esnekliği, dikkat ve davranışı kaydırabilme yeteneklerini ve algısal kurulumu gerektirmektedir (116).

Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Karakaş ve ark. (117) tarafından yapılmıştır.

Sayı Dizisi Testi

Sayı Dizisi Testi, Wechlers yetişkinler için zeka testi bataryasının bir alt ölçeğidir. İleriye ve geriye doğru sayıların sırayla söylenmesi ile iki bölüm şeklinde uygulanır. Deneğin ulaştığı en yüksek basamak not edilir. Ve bu test puanı olarak değerlendirilir. Bu test dikkat, öğrenme, kısa süreli bellek ve işlem belleğin değerlendirilmesinde kullanılır. Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır (118).

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Bu testin amacı sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Sözel bellek süreçleri testinde (SBST) 15 kelimelik liste kullanılmaktadır. Her bir deneme için skor doğru olarak hatırlanabilen kelime sayısıdır ve bu şekilde kayıt edilir. İlk denemede, testi uygulayan kişi, aralarında bir saniye boşluk bırakarak 15 kelimelik A listesini okur. Deneğin ilk denemede hatırladığı kelime sayısı o deneğin (listedeki kelime sayısı üzerinden) anlık bellek skoru olarak kayıt edilir. Tam öğrenme deneğin listedeki 15 kelimenin hepsini söylemesi durumudur (119).

40 dakika sonra geç hatırlama aşamasına geçilir. Denekten, az önce okuduğumuz ve öğrenmiş olduğu kelimeleri hatırlaması (kendiliğinden hatırlama) ve söylemesi istenir. Hatırlanan kelime sayısı geç öğrenme olarak kaydedilir. Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır (119).

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi

Bu testin amacı, verilen bir harfle başlayan sözcüklerin öngörülen zaman içinde geri çağrılmasını ve böylece sözel akıcılığı değerlendirmektir. En sık F, A, S harfleri kullanılır, ülkemizde yapılan geçerlilik güvenirlik çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır (120). Bu çalışmada toplam hatırlanan sözcük sayısı değerlendirilmeye alınmıştır.

Saat Çizme Testi (SÇT)

Saat çizme testi, kişilerin görsel uzamsal becerileri ile yürütücü işlevlerini değerlendirmeye yarar. SÇT, ilk olarak hemisferik ihmal olgularını değerlendirmek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (121). Ancak, son 20 yılda yapılan pek çok çalışmada demans tablosunu saptamada işlevsel bir tarama testi olarak kullanılmaktadır. Saat çizme testinde birçok puanlama yöntemi bulunmaktadır. Manos ve Wu yönteminin kognitif bozulması olan kişileri sağlıklı bireylerden ayırt etmede duyarlılık ve özgüllüğünün Shulman yönteminden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (122).

Saat Çizme Testi'nin uluslararası literatürde en yaygın kullanıma sahip skorlama yöntemlerinden olan Manos ve Wu ile Shulman yöntemleri'nin 50 yaş ve üzeri kişilerde geçerlik ve güvenirlik testleri yapılmıştır (122).

Manos ve Wu yönteminde 10 puan üzerinden bir değerlendirme yapılmakta olup, saatin 11:10 olması istenir. Şeffaf bir daire şablonu, sekiz eşit dilime bölünür ve bunun üzerinden değerlendirme yapılır. Puanlama yapılırken; 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 ve 11 rakamları eğer doğru saat dilimi içinde yer alıyorsa her bir doğru rakam için 1 puan verilir. Kısa çizgi ile yapılmış 11

rakamını işaret eden akrep için bir puan ve uzun çizgi ile yapılmış 2 rakamını işaret eden yelkovan için bir puan verilir (122).

Kan Örneklerin Alınması

Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerden, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan hemşireler tarafından aç karnına öğleden önce 08:00-10:30 saatleri arasında toplam 10 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra Trakya Üniversitesi Biyofizik Laboratuvarında +4 ºC'de 10 dakika süreyle 3000 devirde santrifüj edildi ve oluşan serumlar eppendorf tüplerine bölünerek enzim linked immun sorbent assay (ELISA) kiti ile çalışılacağı zamana kadar -80°C de derin dondurucuda (Aucma DW-86L630, Shanghai, China) bekletildi.

Serumda BDNF Düzeyinin Ölçülmesi

-80°C 'de saklanan serum örneklerinde BDNF düzeyi ELISA yöntemi ile kit kullanılarak (Human BDNF, Thermo Fisher Scientific, Invitrogen Cat. No. EH42RB, USA) üretici firmanın talimatları doğrultusunda ölçüldü. Çalışma öncesinde -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri ve kit prosedürüne uygun olarak muhafaza edilen tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Standart hazırlığında tüpler 1-8 arasında numaralandırıldı. Standartlar seri dilüsyon yöntemi ile hazırlandı. Seri dilüsyon için 720 µl Diluent A ana stok standarta ekleyerek 400 ng / ml konsantrasyona getirildi. Ana stoktan 40 µl BDNF standardı 960 µl Dilüent A içeren bir tüpe 16 ng / ml standart oluşturacak şekilde eklendi. Nihai Konsantrasyonlar tüp 1 – 16 ng / ml, tüp 2 – 6.4 ng / ml, tüp 3 – 2.56 ng / ml, tüp 4 – 1.02 ng / ml, tüp 5 – 0.41ng / ml, tüp 6 - 0.16 ng / ml, tüp 7 – 0.66 ng / ml, tüp 8 - 0.0 (boş) olacak şekildedir (Şekil 1). Serum örneklerinde en uygun konsantrasyonun elde edilebilmesi için 1:1, 1:10, 1.100 dilüsyon aralıklarında ön çalışma yapıldı. En uygun konsantrasyonun 1:1 dilüsyonda olduğuna karar verildi.

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

sıcaklığında 45 dakika hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. Tekrar 300 µL yıkama solüsyonu ile 4 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Konsantrasyonları belirlemek için her kuyucuğa 100 µL TMB Substrate eklendi. Kuyucuklardaki sıvının rengi maviye oluncaya kadar karanlık ortamda oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de ELISA rEADer cihazında (Bio Tek Instruments, Inc, USA) absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 2 'da verilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar Ortalama± Std.Sapma, Medyan (Minimum – Maksimum) ya da sayı (%) olarak ifade edildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk test ile incelendi. Niceliksel verilerin gruplar (BB ile sağlıklı kontrol), (B12<180 ile B12≥180), (Eğitim≤8 yıl ile Eğitim>8 yıl) arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson, Yates ya da Fisher ki-kare niceliksel değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı, anlamlı farklılık bulunduğunda çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Dunn testi kullanıldı. Niceliksel değişkenler arasındaki ilişkileri incelemede Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamızda 93 BB tanılı ötimik dönemde olduğu tespit edilen hasta, cinsiyet ve yaş özellikleri açısından hasta grubuna benzerlik gösteren SCID-5 e göre psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan 48 sağlıklı gönüllü yer almıştır. Tüm katılımcıların serum BDNF düzeyleri, BB grubundaki hastaların ayrıca ilaç kan (lityum, valproik asit), lökosit, CRP, TSH, B12 vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Tüm katılımcılar için sosyodemografik veri formu doldurulmuş ve bilişsel işlevleri ölçmek için; KAS, SBST, sayı dizisi, saat çizme ve stroop testlerinden oluşan test bataryası uygulanmıştır.

Kan örnekleri, sosyodemografik veri formu ve bilişsel test sonuçları analiz edilerek elde edilen bulgular aşağıda yer almaktadır.

Bipolar bozukluk grubundaki 93 hasta HAM-D: 0-3 ve 4-8 puan olacak şekilde ikiye ayrıldığında; EAD olan hasta grubunda 49, EAD olmayan hasta grubunda ise 44 kişi olduğu saptandı.

Bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,398). BB hasta grubunda 53 (%57) kadın ve 40 (%43) erkek, kontrol grubunda ise 23 (%47,9) kadın ve 25 (%52,1) erkek bulunmaktaydı. EAD olan hasta grubunda; 27 (%55) kadın ve 22 (%45) erkek bulunurken, EAD olmayan hasta grubunda; 26 (%59) kadın, 18 (%41) erkek bulunmaktaydı (p=0,8).

Bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,291). BB grubunun yaş ortalaması 41,2 ± 11,4 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 39,1 ± 11,4 idi. EAD olan grubun yaş ortalaması 40,7 ± 11,6 iken, EAD olmayan grubun yaş ortalaması 41,8 ± 11,3 olarak bulundu. EAD olan ve olmayan gruplar arasında da yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,638).

Bipolar bozukluk tanılı tüm hastalar ve kontrol grubu eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubunun eğitim düzeyi daha yüksek bulundu (p<0,001). BB

grubunda ilköğretim düzeyinde eğitim alan kişi sayısı fazla iken, kontrol grubunda üniversite düzeyinde eğitim alan kişi sayısı daha fazla idi.

Eşikaltı depresyonu olan ve olmayan gruplar arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,56). Eşik altı depresyonu olan gruptaki hastaların; % 32,7'sinin ilköğretim, % 44,9'unun lise ve % 22,4'ünün ise üniversite düzeyinde eğitim aldığı, eşik altı depresyonu olmayan grupta ise hastaların; %43,1'inin ilköğretim, %36,4'ünün lise ve % 20,5'inin ise üniversite düzeyinde eğitim aldığı tespit edildi.

Kontrol grubunda evli olma oranı BB grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p=0,012). Medeni durum açısından; EAD olan ve olmayan gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı (p=0,256).

Kontrol grubunda çalışan kişi sayısı BB grubundan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p<0,001). Kontrol grubunda 42 kişi (% 87,5) çalışırken, 6 (% 12,5) kişinin çalışmadığı; BB grubunda ise 30 (% 32,3) kişi çalışırken 63 (% 67,7) kişinin çalışmadığı tespit edildi. Çalışma durumu açısından EAD olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,562). Eşik altı depresyonu olan hasta grubunda 14 kişi (% 28,6) çalışırken, 35 kişinin (% 71,4) çalışmadığı EAD olmayan gruptaki hastaların 16'sının (% 36,4) çalıştığı, 28 'inin (% 63,6) çalışmadığı tespit edildi.

Soygeçmişte psikiyatrik bozukluk varlığı açısından BB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,126). Ancak BB grubunda kontrol grubundan, EAD olan grupta ise EAD olmayan gruptan daha yüksek oranda soygeçmişte psikiyatrik bozukluk bulunmakta idi. BB grubunda %50,5 ve kontrol grubunda %35,4 oranında, EAD olan grupta % 51 ve EAD olmayan grupta % 50 oranında soygeçmişte psikiyatrik bozukluk olduğu saptandı. Kontrol grubunda, % 41 ile soygeçmişte en yüksek oranda anksiyete bozukluğu olduğu saptandı. BB ve kontrol gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bipolar bozukluk ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri

		Bipolar Bozukluk (N=93) n (%)	**Kontrol (N=48) n (%)**	**p**

Yaş		41,2 ± 11,4	39,1 ± 11,4	0,291
VKİ		29,3 ± 5,5	25,8 ± 3,7	<0,001**
Cinsiyet	Kadın	53 (57)	23 (47,9)	0,398
	Erkek	40 (43)	25 (52,1)	
Eğitim	İlköğretim	35 (37,6)	2 (4,2)	<0,001**
	Lise	38 (40,8)	15 (31,3)	
	Üniversite	20 (21,5)	31 (64,6)	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	30 (32,2)	42 (87,5)	<0,001**
	Çalışmıyor	63 (67,7)	6 (12,5)	
Medeni Durum	Bekar	46 (49,4)	13 (27,1)	0,018*
	Evli	47 (50,6)	35 (72,9)	
Soygeçmişte Psikiyatrik Bozukluk	Var	47(50,5)	17 (35,4)	0,126
	Yok	46 (49,5)	31 (64,6)	

VKİ: Vücut kitle indeksi.
Ki-Kare Testi, *p<0,05; ** p<0,001.

Eşik altı depresyonu olan hasta grubunun birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü (%72) EAD olmayan hasta grubuna (%59) göre daha yüksek oranda idi, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,53). Soygeçmişte psikiyatrik bozukluk olarak; EAD olan hastalarda %72 ve EAD olmayan hastalarda %54 ile en yüksek oranda duygudurum bozuklukları (DDB) bulunmakta idi. Soygeçmişte psikotik bozukluk öyküsü EAD olan grupta (%28) EAD olmayan (%22) gruptan daha yüksek oranda tespit edildi. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan BB gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırması Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan bipolar bozukluk gruplarının sosyodemografik verileri

		EAD olmayan N=44 n(%)	**EAD olan N=49 n (%)**	**p**
Yaş		41,8 ± 11,3	40,7 ± 11,6	0,638
Cinsiyet	Kadın	26 (59)	27 (55)	

	Erkek	18 (41)	22 (45)	0,859
Eğitim	İlköğretim	19 (43,2)	16 (32,7)	0,56
	Lise	16 (36,3)	22 (44,9)	
	Üniversite	9 (20,5)	11 (22,4)	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	16(36,4)	14 (28,6)	0,562
	Çalışmıyor	28 (63,6)	35 (71,4)	
Medeni Durum	Bekar	25 (56)	21 (42,8)	0,256
	Evli	19 (44)	28 (57,2)	
Soygeçmişte Psikiyatrik Bozukluk	Var	22 (50)	25 (51)	>0,05
	Yok	22 (50)	24 (49)	
Soygeçmişte Psikiyatrik Bozukluk Çeşidi	Anksiyete bozuklukları	4 (18,2)	-	0,095
	DDB	12 (54,5)	18 (72)	
	Psikotik Bozukluklar	5 (22,8)	7 (28)	
	Diğer	1 (4,5)	-	

EAD: Eşik altı depresyon; **DDB:** Duygudurum bozukluğu.
Ki-Kare Testi.

Bipolar bozukluk grubunda sigara tüketim oranı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p=0,006). BB grubundaki hastaların %63'ü, kontrol grubundakilerin %37,5'i sigara tüketmekteydi. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan gruplar arasında ise sigara tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,542). EAD olan hasta grubunun sigara tüketim oranı %67,3, EAD olmayan grubun ise %59 idi.

Eşik altı depresyonu olan ve olmayan hastalar arasında; ilk atak tipi ve hastalık başlangıç yaşı açısından da anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0,05). EAD olan hastaların % 61,2'sinde ve EAD olmayan hastaların % 56,8'inde ilk atak depresyon şeklinde görülmekteydi. Hastalık başlangıç yaşı medyan (min-maks) değerleri EAD olan hasta grubunda 23 (14 -50) bulunurken, EAD olmayan hasta grubunda ise 24 (14-42) bulundu.

Eşik altı depresyonu olan hasta grubunda yaşam boyu manik veya depresif atak sayısı ve toplam hastalık süresi eşik altı depresyonu olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p> 0,05).

Eşik altı depresyonu olan ve olmayan gruplar arasında son atak tipi açısından anlamlı fark yoktu (p=0,09). EAD olan ve olmayan hastaların çoğunluğunun son atak tipi mani idi. EAD olan hastaların %61,3'ünün ve EAD olmayan hastaların %79,5'inin son atağının mani olduğu tespit edildi.

Ataklar arası belirti durumuna göre EAD olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, EAD olan grubun %53 oranla ataklar arası kısmi iyilik halinde olduğu, EAD olmayan grubun ise %86 oranla ataklar arası tam iyilik halinde olduğu saptandı (p<0,001).

Eşik altı depresyonu olan ve olmayan gruplar arasında yaşam boyu psikotik bulgu (sanrı, varsanı) öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,409). Yaşam boyu psikotik bulgu öyküsü EAD olan hasta grubunda %85,7 oranında bulunurken, EAD olmayan hasta grubunda %93,2 oranında tespit edildi.

İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte, EAD olan hasta grubunda yaşam boyu özkıyım girişimi öyküsü oranı (%32), EAD olmayan hasta grubuna (%27) göre daha yüksek bulundu (p=0,735). Eşik altı depresyonu olan ve olmayan BB gruplarının klinik özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Eşik altı depresyonu olmayan ve olan bipolar bozukluk gruplarının klinik özellikleri

		EAD olmayan (N=44) n (%)	**EAD olan (N=49) n (%)**	**p**
Sigara Kullanımı	Var	26 (59)	33 (67,3)	0,542
	Yok	18 (41)	16 (32,7)	
Diabetes Mellitus	Var	5 (11,3)	8 (16,3)	0,697
	Yok	39 (88,7)	41 (83,7)	
İlk Atak Tipi	Mani	19 (43,1)	19 (38,7)	0,826
	Depresyon	25 (66,9)	30 (61,3)	
Son Atak Tipi	Mani	35 (79,5)	30 (61,3)	0,9
	Depresyon	9 (20,5)	19 (38,7)	
Ataklar Arası Belirti Durumu	Tam iyilik halinde	38 (86)	22 (47)	<0,001**
	Kısmi iyilik halinde	6 (14)	27 (53)	
Yaşam Boyu Psikotik Bulgu	Var	41 (93,2)	42 (85,7)	0,409
	Yok	3 (6,8)	7 (14,3)	
Yaşam Boyu Özkıyım Girişimi	Var	12 (27)	16 (32)	0,735
	Yok	32 (73)	33 (68)	

EAD: Eşik altı depresyon.
Ki-Kare Testi, ** p<0,001.

Eşik altı depresyonu olan gruptaki hastalar EAD olmayan gruba göre anlamlı olarak daha kısa süredir remisyonda idi (p< 0,001). Eşik altı depresyonu olan gruptaki hastaların remisyon süresi medyan (min-maks) değeri 4 (3 -192) ay iken eşik altı depresyonu olmayan gruptaki hastaların 24 (3 -108) ay idi.

Eşik altı depresyonu olan gruptaki hastaların vücut kitle indeksi medyan (min-maks) değeri 28,5 (20-45) kg/m^2 iken EAD olmayan gruptaki hastaların 29 (20 -41) kg/m^2 idi. Vücut kitle indeksi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,96). EAD olan ve olmayan BB grupların klinik verilerinin medyan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Eşik altı depresyonu olmayan ve olan bipolar bozukluk gruplarının klinik verilerinin medyan değerleri

	EAD olmayan (N=44) Medyan (min-maks)	**EAD olan (N=49)** Medyan (min-maks)	**p**
VKİ	28,5 (20 - 45)	29 (20 - 41)	0,963
Hastalık Başlangıç Yaşı	24 (14 - 42)	23 (14 - 50)	0,775
Toplam Hastalık Süresi (Ay)	192 (24 -480)	180 (12 -468)	0,243
Remisyon Süresi (Ay)	24 (3 - 108)	4 (3 - 192)	<0,001**
Toplam Hastaneye Yatış Sayısı	3 (0 - 13)	3 (0 - 16)	0,692
Yaşam Boyu Manik Atak Sayısı	3 (1 - 9)	3 (1 - 20)	0,796
Yaşam Boyu Depresif Atak Sayısı	1 (0 - 10)	2 (0 - 15)	0,124
Yaşam Boyu Lityum Kullanım Süresi (Ay)	72 (10 - 312)	84 (12 - 276)	0,390
Yaşam Boyu Valproat Kullanım Süresi (Ay)	60 (5 - 192)	84 (2 - 204)	0,532
Yaşam Boyu Lityum ve Valproat Birlikte Kullanım Süresi (Ay)	90 (72 - 108)	72 (24 - 204)	0,597

VKİ: Vücut kitle indeksi; **EAD:** Eşik altı depresyon.
Ki-Kare Testi, ** p<0,001.

Eşik altı depresyonu olan, EAD olmayan ve kontrol grupları bilişsel test performansları açısından karşılaştırıldığında; bilişsel testlerin çoğunda (stroop testinin tüm basamaklarında süre puanı, stroop testi 2 ve 4. basamak düzeltme puanı, stroop testi 4 ve 5. basamak hata puanı, sözel bellek süreçleri testi, sayı dizisi testi, KAS testi toplam kelime sayısı puanı) üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar olduğu görüldü.

Üçlü analizlerde EAD olan grubun; KAS testi toplam kelime sayısı, SBST tüm basamakları, stroop testi 2, 3, 4 ve 5. basamak süre puanı, stroop testi 4 ve 5. basamak hata

sayısı performansı EAD olmayan gruptan daha kötü olmakla birlikte bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0,05).

Kontrol grubunun; KAS testi toplam kelime sayısı, stroop testi 1. basamak süre, stroop testi 2 ve 4. basamak düzeltme, stroop testi 5. basamak hata puan performansları EAD olmayan gruptan; EAD olmayan grubun ise EAD olan gruptan daha iyiydi (p<0,05).

Kontrol grubunun; sayı dizisi testi (ileri ve geri basamaklarında), SBST (anlık bellek, tanıma, geç bellek, toplam öğrenme), KAS testi toplam kelime sayısı, stroop testinin tüm basamaklarında süre puanı, stroop testi 2 ve 4. basamak düzeltme sayısı ve stroop testi 4 ve 5. basamak hata sayısı performansları EAD olan ve olmayan gruplardan daha iyi bulundu (p<0,05).

Bunun dışındaki bilişsel testlerde (saat çizme testi, KAS testi perseverasyon sayısı, stroop testi 3 ve 5. basamak düzeltme sayısı, stroop testi 2 ve 3. basamak hata sayısı) üç grup arasında fark saptanmadı.

Kontrol grubu, EAD olan ve olmayan grupların bilişsel test verilerinin medyan değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Kontrol grubu, eşikaltı depresyonu olan ve olmayan grupların bilişsel test verilerinin medyan değerleri

	Kontrol (N=48) Medyan (min-maks)	**EAD olmayan (N=44)** Medyan (min-maks)	**EAD olan (N=49)** Medyan (min-maks)	**p**	**p***
Saat çizme testi puanı	10 (9 - 10)	10 (5 - 10)	10 (5 - 10)	>0,05	-
Sayı dizisi ileri puanı	4 (1 - 5)	2 (1 - 5)	2 (1 - 5)	<0.001**	0.002* (K– EAD olmayan) <0.001** (K – EAD olan) 0.310 (EAD olmayan-EAD olan)

Sayı dizisi geri puanı	3 (1 - 5)	2 (1 - 4)	2 (1 - 4)	<0.001**	<0.001** (K– EAD olmayan) <0.001** (K – EAD olan) 0,218 (EAD olmayan-EAD olan)
SBST anlık bellek puanı	10 (5 - 15)	7 (2 - 14)	7 (1 - 13)	<0.001**	<0.001** (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,99 (EAD olmayan-EAD olan)
SBST toplam öğrenme puanı	144 (94 - 150)	128,5 (65 - 149)	120 (49 - 148)	<0.001**	<0.001** (K– EAD olmayan) <0.001**(K– EAD olan) 0,486 (EAD olmayan-EAD olan)
SBST geç bellek puanı	15 (6 - 15)	12 (6 - 15)	11 (2 - 15)	<0.001**	<0.001** (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,671 (EAD olmayan-EAD olan)
SBST tanıma sayısı puanı	15 (11 - 15)	14 (8 - 15)	13 (8 - 15)	<0.001**	0,001** (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,568 (EAD olmayan-EAD olan)
KAS testi toplam kelime sayısı puanı	64 (32 - 95)	45 (12 - 84)	44 (6 - 86)	<0.001**	<0.001** (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) >0,05 (EAD olmayan-EAD olan)
KAS testi perseverasyon sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 3)	0 (0 - 3)	>0,05	-
Stroop testi 1. basamak süre (saniye)	9 (6 - 18)	10 (6 - 29)	12 (8 - 58)	<0.001**	0,029* (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,04* (EAD olmayan-EAD olan)
Stroop testi 1. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	>0,05	-
Stroop testi 1. basamak hata sayısı	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	>0,05	-
Stroop testi 2. basamak süre (saniye)	9 (6 - 20)	10 (6 - 30)	12 (7 - 24)	<0.001**	0,021* (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,079 (EAD olmayan-EAD olan)
Stroop testi 2. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	<0.001**	>0,05 (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) <0.001** (EAD olmayan-EAD olan)

Tablo 5 (devamı). Kontrol grubu, eşikaltı depresyonu olan ve olmayan grupların bilişsel test verilerinin medyan değerleri

	Kontrol (N=48) Medyan (min-maks)	**EAD olmayan (N=44)** Medyan (min-maks)	**EAD olan (N=49)** Medyan (min-maks)	**p**	**p***
Stroop testi 2. basamak hata sayısı	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)	>0,05	-
Stroop testi 3. basamak süre (saniye)	11 (8 - 32)	15 (8 - 37)	16 (8 - 40)	<0.001**	<0.001** (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,09 (EAD olmayan-EAD olan)

Stroop testi 3. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 1)	0 (0 - 4)	0 (0 - 3)	>0,05	-
Stroop testi 3. basamak hata sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0 (0 - 4)	>0,05	-
Stroop testi 4. basamak süre (saniye)	13 (9 - 36)	18,5 (13 - 37)	22 (15 - 56)	<0.001**	<0.001** (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,1 (EAD olmayan-EAD olan)
Stroop testi 4. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 4)	0 (0 - 2)	<0.001**	0,14 (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,05 (EAD olmayan-EAD olan)
Stroop testi 4. basamak hata sayısı	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	0 (0 - 3)	0,02*	>0,05 (K– EAD olmayan) 0,04* (K– EAD olan) 0,06 (EAD olmayan-EAD olan)
Stroop testi 5. basamak süre (saniye)	22 (12 - 120)	30 (15 - 58)	36 (15 - 129)	<0.001**	<0.001** (K– EAD olmayan) <0.001** (K– EAD olan) 0,1 (EAD olmayan-EAD olan)
Stroop testi 5. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 4)	0 (0 - 5)	1 (0 - 4)	>0,05	-
Stroop testi 5. basamak hata sayısı	0 (0 - 4)	0 (0 - 5)	0 (0 - 10)	0,008*	0,05 (K– EAD olmayan) 0,01* (K– EAD olan) >0,05 (EAD olmayan-EAD olan)

KAS: Kontrollü kelime çağrışım testi; **SBST:** Sözel bellek süreçleri testi; **EAD:** Eşikaltı depresyon, **K:** Kontrol grubu.
Kruskal-Wallis testi*p<0,05; ** p<0,001.

Bilişsel test performansları açısından karşılaştırıldığında; BB grubu bilişsel testlerin büyük kısmında kontrol grubundan daha kötü performans gösterdiği görüldü.

Bipolar bozukluk ve kontrol grubunun saat çizme testi performansları benzerdi (P=0,09). BB grubunun; sayı dizisi testi (ileri ve geri basamaklarında), SBST (anlık bellek, tanıma, geç bellek, toplam öğrenme), KAS testi toplam kelime sayısı, stroop testi süre performansları kontrol grubundan kötüydü ve tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0,001).

Bipolar bozukluk grubunun; KAS testi perseverasyon sayısı, stroop testi (1, 2, 3 ve 4. basamak) hata sayısı, stroop testi (1, 3 ve 5. basamak) düzeltme sayısı performansı kontrol grubundan daha kötü olmakla birlikte bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0,05). Bipolar bozukluk ve kontrol gruplarının bilişsel test verilerinin medyan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Bipolar bozukluk ve kontrol gruplarının bilişsel test verilerinin medyan değerleri

	Bipolar Bozukluk (N=93) Medyan (min-maks)	**Kontrol (N=48) Medyan (min-maks)**	**p**

Saat çizme testi puanı	10 (5 - 10)	10 (9 - 10)	0,097
Sayı dizisi ileri puanı	2 (1 - 5)	4 (1 - 5)	<0,001*
Sayı dizisi geri puanı	2 (1 - 4)	3 (1 - 5)	<0,001*
SBST anlık bellek puanı	7 (1 - 14)	10 (5 - 15)	<0,001*
SBST toplam öğrenme puanı	126 (49 - 149)	144 (94 - 150)	<0,001*
SBST geç bellek puanı	12 (2 - 15)	15 (6 - 15)	<0,001*
SBST tanıma sayısı puanı	14 (8 - 15)	15 (11 - 15)	<0,001*
KAS testi toplam kelime sayısı puanı	44 (6 - 86)	64 (32 - 95)	<0,001*
KAS testi perseverasyon sayısı	0 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0,496
Stroop testi 1. basamak süre (saniye)	11 (6 - 58)	9 (6 - 18)	<0,001*
Stroop testi 1. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0,151
Stroop testi 1. basamak hata sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0,313
Stroop testi 2. basamak süre (saniye)	12 (6 - 30)	9 (6 - 20)	<0,001**
Stroop testi 2. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0,014*
Stroop testi 2. basamak hata sayısı	0 (0 - 3)	0 (0 - 1)	0,192
Stroop testi 3. basamak süre (saniye)	15 (8 - 40)	11 (8 - 32)	<0,001**
Stroop testi 3. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 4)	0 (0 - 1)	0,165
Stroop testi 3. basamak hata sayısı	0 (0 - 4)	0 (0 - 2)	0,64
Stroop testi 4. basamak süre (saniye)	21 (13 - 56)	13 (9 - 36)	<0,001**
Stroop testi 4. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 4)	0 (0 - 2)	<0,001**
Stroop testi 4. basamak hata sayısı	0 (0 - 3)	0 (0 - 1)	0,135
Stroop testi 5. basamak süre (saniye)	32 (15 - 129)	22 (12 - 120)	<0,001**
Stroop testi 5. basamak düzeltme sayısı	1 (0 - 5)	0 (0 - 4)	0,266
Stroop testi 5. basamak hata sayısı	0 (0 - 10)	0 (0 - 4)	0,002*

KAS: Kontrollü kelime çağrışım testi; **SBST:** Sözel bellek süreçleri testi; **EAD:** Eşikaltı depresyon, **K:** Kontrol grubu.
Mann-Whitney Testi, *p<0,05; ** p<0,001.

Eşik altı depresyonu olan ve olmayan gruplar saat çizme testi puanları açısından benzerdi (p=0,746). EAD olan hastalar sayı dizi testinde (ileri ve geri basamakları) , EAD olmayan hastalardan daha kötü performans gösterdi (p=0,04). EAD olan hastaların; SBST anlık bellek (p=0,533), toplam öğrenme (p=0,12), tanıma (p=0,17) ve uzun süreli bellek (p=0,19) puanları EAD olmayan gruptan daha düşük olmakla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Eşik altı depresyonu olan grupta KAS testi toplam kelime sayısı EAD olmayan gruptan daha düşük bulundu. EAD olan grupta KAS testi toplam kelime sayısı medyan (min-maks) değeri 44 (6-86) iken EAD olmayan hasta grubunda 45 (12-84) idi (p=0,832). KAS testi perseverasyon puanları açısından ise EAD olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,776).

Stroop testinin büyük bölümünde EAD olan hastaların performansı EAD olmayanlardan daha kötü bulundu. EAD olan grubun: stroop 1. basamak süre (p=0,013); stroop 2. basamak süre (p=0,023) ve düzeltme sayısı (p=0,001); stroop 3. basamak süre (p=0,012), stroop 3. basamak hata sayısı (p=0,037); stroop 4. basamak süre (p=0,014) ve düzeltme sayısı(p=0,033); stroop 4. basamak hata sayısı (p=0,041); stroop 5. basamak süre (p=,020) puanları EAD olmayan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü saptandı.

Stroop testi 1, 3 ve 5. basamak düzeltme sayıları ile stroop testi 1, 2 ve 5. basamak hata sayıları açısından EAD olan ve EAD olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p> 0,05). Eşik altı depresyonu olan ve olmayan BB gruplarının bilişsel test verilerinin medyan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Eşik altı depresyonu olmayan ve olan bipolar bozukluk gruplarının bilişsel test verilerinin medyan değerleri

	EAD olmayan (N=44) Medyan (min-maks)	**EAD olan (N=49) Medyan (min-maks)**	**p**
Saat çizme testi puanı	10 (5 - 10)	10 (5 - 10)	0,746
Sayı dizisi ileri puanı	2 (1 - 5)	2 (1 - 5)	0,041*
Sayı dizisi geri puanı	2 (1 - 4)	2 (1 - 4)	0,041*
SBST anlık bellek puanı	7 (2 - 14)	7 (1 - 13)	0,533

SBST toplam öğrenme puanı	128,5 (65 - 149)	120 (49 - 148)	0,121
SBST geç bellek puanı	12 (6 - 15)	11 (2 - 15)	0,190
SBST tanıma sayısı puanı	14 (8 - 15)	13 (8 - 15)	0,170
KAS testi toplam kelime sayısı puanı	45 (12 - 84)	44 (6 - 86)	0,832
KAS testi perseverasyon sayısı	0 (0 - 3)	0 (0 - 3)	0,776
Stroop testi 1. basamak süre (saniye)	10 (6 - 29)	12 (8 - 58)	0,013*
Stroop testi 1. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0,255
Stroop testi 1. basamak hata sayısı	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	0,178
Stroop testi 2. basamak süre (saniye)	10 (6 - 30)	12 (7 - 24)	0,023*
Stroop testi 2. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 0)	0 (0 - 2)	0,001**
Stroop testi 2. basamak hata sayısı	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)	0,289
Stroop testi 3. basamak süre (saniye)	15 (8 - 37)	16 (8 - 40)	0,012*
Stroop testi 3. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 4)	0 (0 - 3)	0,242
Stroop testi 3. basamak hatas ayısı	0 (0 - 1)	0 (0 - 4)	0,037*
Stroop testi 4. basamak süre (saniye)	18,5 (13 - 37)	22 (15 - 56)	0,014*
Stroop testi 4. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 4)	0 (0 - 2)	0,033*
Stroop testi 4. basamak hata sayısı	0 (0 - 2)	0 (0 - 3)	0,041*
Stroop testi 5. basamak süre (saniye)	30 (15 - 58)	36 (15 - 129)	0,020*
Stroop testi 5. basamak düzeltme sayısı	0 (0 - 5)	1 (0 - 4)	0,239
Stroop testi 5. basamak hata sayısı	0 (0 - 5)	0 (0 - 10)	0,584

KAS: Kontrollü kelime çağrışım testi; **SBST:** Sözel bellek süreçleri testi; **EAD:** Eşikaltı depresyon, **K:** Kontrol grubu.
Mann-Whitney testi, *p<0,05; ** p<0,001.

Eşik altı depresyonu olanların %95,9'u, EAD olmayanların %97,7'si halen DDD ilaç kullanmakta idi. Kullanmakta oldukları DDD ilaç çeşidi açısından karşılaştırıldığında, EAD olan hasta grubunda lityum kullanımı (%51) daha fazla iken, EAD olmayan grupta sodyum valproat (%48) kullanımı daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,066).

EAD olan hasta grubunda yaşam boyu lityum daha yüksek oranda kullanılırken, EAD olmayan grupta sodyum valproat daha fazla kullanılmaktaydı. Yaşam boyu lityum (p=0,058) veya valproat (p=0,532) kullanımı açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Eşik altı depresyonu olan hastaların %81,6'sı ve EAD olmayan hastaların ise %88,6'sı halen atipik antipsikotik ilaç kullanılmaktaydı. Eşik altı depresyonu olan grupta (%55,6) yaşam boyu antidepresan kullanımı EAD olmayan gruptan (%44,4) yüksek bulundu.

Bipolar bozukluk grubundaki hastaların tümü kan lityum düzeyine göre sınıflandırıldığında (kan lityum düzeyi <0,6 mmol/L ve kan lityum düzeyi ≥ 0,6 mmol/L) ; kan lityum düzeyi ≥ 0,6 mmol/L olan grubun, stroop testi 4. basamak süre puanı (p=0,022) ile stroop testi 5. basamak süre (p=0,025) puanları, lityum düzeyi <0,6 mmol/L olan gruptan daha

yüksekti ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi. Bunun dışında herhangi bir bilişsel test puanı ile kan lityum düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bipolar bozukluk grubundaki hastaların tümü kan valproat düzeyine göre sınıflandırıldığında ise (kan VPA düzeyi <66 mg/L, kan VPA düzeyi ≥ 66 mg/L); SBST anlık bellek (p=0,046) ve SBST toplam öğrenme puanı (p=0,050) kan VPA düzeyi ≥ 66 mg/L olanlarda daha yüksek; stroop testi 5. basamak düzeltme sayısı (p=0,026) ve stroop testi 5. basamak hata sayısı (p=0,012) ise VPA düzeyi <66 mg/L olan BB tanılı hastalarda daha yüksek saptandı ve tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi. Bunun dışında herhangi bir bilişsel test puanı ile kan valproat düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Eşik altı depresyonu olan ve olmayan hastaların serum CRP, TSH, B12 vitamini düzeyleri benzer bulundu. EAD olan grupta serum CRP medyan (min-maks) değeri 3,10 (1,1-22) mg/L iken EAD olmayan hasta grubunda ise 3,11 (2,9-17,1) mg/L idi ve iki grup serum CRP değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0,446). EAD olan hastalarda TSH medyan (min-maks) değeri 2,3 (0,3-8,5) µIU/ml iken, EAD olmayan hastalarda 1,9 (0,1-12,2) µIU/ml tespit edildi (p=0,472). Kan B12 vitamini düzeyleri EAD olan hasta grubunda EAD olmayan gruptan daha yüksek saptandı ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,244).

Serum B12 vitamini düzeyi bilişsel işlevleri etkileyebileceğinden, serum B12 vitamini 180 pg/ ml altında olan kişilerin gruplar arası dağılımı değerlendirildi. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan hastalar, serum B12 vitamini düzeylerine göre incelendiğinde (serum B12 vitamini <180, serum B12 vitamini ≥180) istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,8). Eşik altı depresyonu olan ve olmayan gruplarda serum B12 vitamini düzeyinin karşılaştırması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Eşik altı depresyonu olmayan ve olan gruplarda serum B12 vitamini değerlerinin karşılaştırması

		EAD olmayan (N=44) n(%)	**EAD olan (N=49) n(%)**	**p**
Serum B12 vitamini düzeyi	<180 pg/ml	15 (34)	19 (38,7)	0,8
	>=180 pg/ ml	29 (66)	30 (61,3)	

EAD: Eşikaltı depresyon.
Ki-Kare Testi.

Bipolar bozuluk ve kontrol gruplarının serum BDNF düzeyleri arasında da EAD olan ve olmayan grupların serum BDNF düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Eşik altı depresyonu olan ve olmayan BB gruplarının karşılaştırması Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Eşik altı depresyonu olmayan ve olan bipolar bozukluk gruplarının kan BDNF, CRP, TSH, B12 vitamini, Lityum, Vaproat değerleri

	EAD olmayan (N=44) Medyan(min-maks)	**EAD olan (N=49)** Medyan(min-maks)	**p**
BDNF düzeyi (ng/ml)	14,4 (6 - 41,1)	15,6 (5,7 - 39,7)	0,299
CRP (mg/L)	3,1 (0,3 - 17,1)	3,1 (1,2 - 23)	0,526
TSH (µIU/ml)	1,9 (0,1 - 12,2)	2,3 (0,3 - 8,5)	0,472
B12 (pg/ml)	225 (86 - 651)	195 (68 - 529)	0,244
Lityum düzeyi (mmol/L)	0,7 (0,3 - 1,3)	0,6 (0,3 - 1)	0,154
Valproat düzeyi (mg/L)	66 (17 - 103)	66 (38 - 118)	0,918

EAD: Eşikaltı depresyon; **BDNF:** Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; **CRP**: C-reactive protein; **TSH:** Tiroid stimülan hormon.
Mann-Whitney testi.

Serum BDNF düzeyi ve stroop, sözel bellek süreçleri, saat çizme, KAS, sayı dizisi testleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tüm BB hasta grubunda; serum TSH düzeyi arttıkça hastalık başlangıç yaşının küçüldüğü (p=0,048) tespit edildi. Bunun dışında herhangi bir klinik özellik ile serum TSH düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bipolar bozukluk grubunda bilişsel test performansı kötüleştikçe serum CRP düzeyinin arttığı görüldü. Tüm BB tanılı hastalarda; serum CRP düzeyi ile bilişsel test puanlarının ilişkisine bakıldığında; saat çizme testi puanı (p=0,003), SBST anlık bellek (p=0,001), SBST toplam öğrenme puanı (p=0,02), KAS testi toplam kelime sayısı (p=0,001) ile serum CRP düzeyi arasında ters yönde; stroop testi 1. basamak süre (p=0,026), stroop testi 2. basamak süre (p=0,009), stroop testi 3. basamak hata sayısı (p=0,04), stroop testi 4. basamak süre (p=0,019), stroop testi 5. basamak süre (p=0,012) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Bipolar bozukluk ve kontrol grubundaki katılımcıların tümü (n=141) eğitim süresine göre sınıflandırıldığında (eğitim süresi <=8, eğitim süresi >8) KAS testi toplam kelime sayısında sekiz yıl ve daha uzun süre eğitim almış kişilerde anlamlı şekilde daha yüksek puanlar saptandı (p<0,001). KAS testi perseverasyon sayılarında iki grup arasında fark saptanmadı (p=0,07). BB hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların tümünün (n=141) eğitim süresi ve KAS testi puanlarının karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Bipolar bozukluk ve kontrol grubu birleştirilerek oluşturulan katılımcıların tümünün eğitim süresi ve KAS testi puanları

Eğitim Süresi	**8 yıl ve daha az eğitim alanlar (N=37)** medyan (min-maks)	**8 yıldan daha çok eğitim alanlar (N=103)** medyan (min-maks)	**P**
KAS testi toplam kelime sayısı	34 (6-75)	57 (12-95)	<0,001 **
KAS testi perseverasyon sayısı	0 (0-3)	0 (0-3)	0,07

KAS: Kontrollü kelime çağrışım testi.
Mann-Whitney testi, ** p<0,001.

TARTIŞMA

Klinik pratikte oldukça yaygın bir durum olan depresyon tablosunun aksine, mevcut sınıflandırma sistemlerinde tanı kriterlerini karşılamayan eşik altı formlar daha az araştırılmıştır. Eşik altında kalan hastalık tabloları tanı sistemleri tarafından belirlenen klinik eşiği karşılayanlardan ayrıştıkları için genellikle biyolojik (görüntüleme ve genetik) çalışmalara dahil edilmezler (63). BB'de ve EAD'de BDNF ve sitokin düzeylerinin araştırıldığı, bilişsel becerilerin ölçüldüğü araştırmalar bulunmakla birlikte; EAD durumuna göre bilişsel becerilerin serum BDNF düzeyi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır.

Judd ve ark. (123) genel popülasyonda eşik altı depresif bulguların 1 yıllık yaygınlığının % 8,4 olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, genel popülasyonda EAD formlarının yüksek oranda bulunduğunu göstermektedir. EAD'nin kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bonnin ve ark. (112) eşik altı semptomatolojiyi çalışmamızda olduğu gibi HAM-D puanlarına göre belirledikleri araştırmalarında; EAD olan 57, EAD olmayan 46 BB tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllüyü değerlendirmiş ve EAD olan grubunda kadın oranının (% 49,1), EAD olmayan gruptaki kadın oranından (%47) daha yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca eşik altı depresyon hastalarıyla yapılan 6 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede; 6 çalışmanın 5'inde eşik altı depresyonun kadınlarda daha çok görüldüğü belirtilmiştir (63). Majör depresyonun kadınlarda daha fazla görüldüğü epidemiyolojik çalışmalar ile desteklenmektedir (124). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde EAD olan hasta grubunda kadın oranı erkek oranından yüksek bulunmuştur.

Bipolar bozuklukta eşik altı semptomlar mani ya da depresyon yönünde gelişebilir. Bauer ve ark. (125) 43 BB tanılı hasta ile yaptığı 1 yıllık takip çalışmasında, takip süresince

hastaların günlük işlevsellik düzeyinin manik semptomlarla ilişkili değilken, depresif semptomlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Altshuler ve ark. (126), eşik altı depresif semptomları olan BB tanılı hastalardan oluşan bir örneklemle yaptıkları çalışmada, hastaların işlevsellik düzeyinin depresyonun şiddeti ile ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Sosyal bir varlık olan insan depresyon tablosu içinde iken; istenç kaybı, karamsarlık, içe kapanma gibi nedenlerle günlük yaşamında bazı işlevsellik kayıpları yaşayabilir. Minor depresyonu olan hastaların; işsizlik, bekar olma ve düşük sosyoekonomik statüye sahip olma oranlarının sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu bilinmektedir (127). Ancak literatürde aksi yönde veriler de bulunmaktadır. Avustralya'da yapılan bir çalışmada ekonomik durumun eşik altı depresyon varlığıyla ilişkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (128). Araştırmamızda ise; BB grubunun eğitim düzeyi ve çalışan kişi oranının kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur. Hamilton Depresyon Ölçeği puanı 8 veya altında olan BB tanılı hastalar iyilik döneminde olarak tanımlansalar da, eşik altı semptomların varlığı işlevselliğin önünde önemli bir engel teşkil eder. Eşik altı depresif belirtilerin konsantrasyonu etkileyebileceği, yorgunluğu artırabileceği, motivasyonu azaltabileceği ve sosyal geri çekilmeye neden olarak sosyal ilişkileri zayıflatabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (112).

225 BB tanılı hastayla yapılan bir takip çalışmasında; eşik altı semptomları olan hastalar, eşik altı semptomu olmayanlarla karşılaştırılmış ve eşik altı bulgusu olan hastaların; eğitim düzeyleri ve çalışma durumları daha düşük, boşanma oranları daha yüksek, yaşam boyu intihar girişimlerinin daha fazla olduğu bulunmuştur (129). Bu çalışmada HAM-D 8 ve 14 puan arasında olan kişiler eşik altı depresyon grubu olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda, çalışma durumu açısından EAD olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki EAD grubu (HAM-D 4 ve 8 puan arası) daha hafif depresif bulgulara sahip olduğundan EAD olan ve olmayan grupların çalışma durumları benzer bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda, EAD olan hasta grubunda yaşam boyu özkıyım girişimi öyküsü oranının EAD olmayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. Bunun nedeni özkıyım düşüncesi ve özkıyım girişimin daha çok depresif ataklarda görülmesi olabilir. 2012 yılında yapılan bir çalışmada eşik altı semptomu (depresif ya da manik) olan hastaların geçmiş intihar girişimi öyküsünün eşik altı semptomu olmayanlarla benzer olduğu belirtilmiştir (112). Bu çalışmada eşik altı depresif bulgusu olanlar dışında eşik altı manik bulgusu olan hastalar da yer aldığından geçmiş intihar girişimi öyküsü açısından fark saptanmamış olabilir.

Literatürde birçok araştırmada BB tanılı hastaların birinci derece yakınlarında hastalanma oranının genel popülasyondan yüksek olduğu; anne, baba ve kardeşler arasında hastalanma riskinin benzer olduğu bildirilmiştir (130). Literatürle uyumlu şekilde; BB hastalarında soygeçmişte ruhsal bozukluk öyküsünün kontrollerden yüksek olduğunu tespit ettik.

Birinci derece akrabalarda BB öyküsünün, BB için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (36). Çalışmamızda, EAD grubunun birinci derece akrabalarında ruhsal bozukluk bulunma oranı, EAD olmayan hasta grubundan daha yüksek bulundu. 2003 yılında BB tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, hastalığı erken başlayanların soygeçmişinde ruhsal bozukluk öyküsünün hastalığı geç yaşta başlayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir, aynı araştırmada bipolar hastaların; anne ve babalarında duygudurum bozukluğu yaygınlığının genel toplumdan yüksek olduğu belirtilmiştir (131). Biz de bu araştırma ile benzer şekilde; EAD olan hasta grubunda, EAD olmayan hasta grubuna göre hastalık başlangıç yaşının daha erken, soygeçmişte duygudurum bozuklukları bulunma oranının daha yüksek olduğunu bulduk ve soygeçmişinde psikiyatrik hastalık olan BB hastalarında EAD bulgularının görülmesi daha mümkün olduğundan, bu hastaların EAD bulguları açısından dikkatle izlenmesinin faydalı olabileceği sonucuna vardık.

Psikiyatrik bozukluklarda alkol ve madde kullanım oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir (132). Bilişsel performans ve serum BDNF düzeylerini etkileyebileyeceği için araştırmamıza alkol ya da madde kullanım bozukluğu olan kişiler dahil edilmedi. Ancak sigara tüketimi açısından değerlendirildiğinde; BB grubunda yaşam boyu sigara tüketimi, kontrollerden; EAD olan hastaların sigara tüketimi ise EAD olmayan gruptan daha yüksek oranda saptandı.

Bipolar bozukluğun kadınların %75'i, erkeklerin ise %67'sinde depresyon şeklinde başladığı, depresif atakların tedavi edilmezse 6 – 13 ay, manik atakların ise 3 ay devam ettiği bildirilmiştir (36). 2011 yılında İbiloğlu ve ark. (133) tarafından BB ve MDB tanılı hastalarla yapılan çalışmada, BB tanılı hastaların ilk hastalık ataklarının çoğunlukla depresyon şeklinde başladığı ifade edilmiştir. Biz de araştırmamızda literatürle uyumlu şekilde, EAD olan ve EAD olmayan hastaların ilk hastalık atağının çoğunlukla depresyon şeklinde görüldüğünü bulduk.

Literatürde, eşik altı depresif belirtilerin eşik altı hipomanik belirtilerden daha yaygın olduğu, nüksün önemli bir nedeni olduğu ve intihar riskini arttırabildiği belirtilmiştir (134). Eşik altı depresif belirtilerin yükü, psikososyal işlevselliğin ötesine geçerek hastaların yaşam

kalitesini düşürebilir (112). Araştırmamızda EAD olan grubun ataklar arası kısmi iyilik halinde olduğu, EAD olmayan grubun ise yüksek oranla ataklar arası tam iyilik halinde olduğu saptandı.

Literatürde, geçmiş psikotik bulguların hem psikososyal işlevsellik hem de bilişsel beceriler üzerinde olumsuz etkisi olduğunu bildiren (135) ve geçmiş psikotik bulguların bu alanlarda herhangi bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (136). Çalışmamızda EAD olan ve olmayan gruplar arasında yaşam boyu psikotik bulgu öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Depresyon belirtilerinin kişilerin ekonomik düzeyi dışında, sağlık harcamaları üzerine de önemli etkileri bulunmaktadır; sağlık hizmeti kullanım açısından yapılan bir incelemede, BB hastalarının ortalama bir hastanın sağlık bakım maliyetlerinin üç ila dört katını kullandıkları, en yüksek harcamanın bipolar depresyon atağında yapıldığı tespit edilmiştir (137). Eşik altı semptomu olan (depresif ya da manik) hastaların remisyon süresinin eşik altı semptomu olmayanlardan belirgin şekilde daha kısa olduğu ve olumsuz yaşam olaylarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (129). Araştırmamızda EAD olmayan gruptaki remisyon sürelerinin, EAD olan gruptan daha uzun olduğu tespit edildi. EAD olan hastaların remisyon süresinin kısa olması, tedavi ve bakım maliyetlerini arttırmaktadır.

Eşik altı depresyonla ilişkili sosyal ve mesleki bozulmalar açık bir şekilde gösterilmesine rağmen, EAD için tedavi seçenekleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Tedavi seçenekleri psikososyal ve farmakolojik müdahaleler arasında değişmektedir. Çalışılan psikososyal / psikoterapötik müdahaleler arasında çoğunlukla kişilerarası terapi ve bilişsel davranışçı terapi yer almaktadır (138).

Genel olarak BB tedavisinde DDD ilaçlar, antikonvülzanlar ve bazı antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır (57). 138 BB tanılı hastayla yapılan bir takip çalışmasında, eşik altı (depresyon ya da mani) gruptaki hastalarda, ötimik hastalardan daha fazla ilaç değişimi yapıldığı tespit edilmiştir. Eşikaltı bulgusu olan hastaların, DDD ve antidepresan kullanımları manik ve depresif hastalar kadar fazla iken, lamotrijin ve topiramat gibi DDD kullanımlarının daha az olduğu bildirilmiştir (139). Çalışmamızda, hastalar yaşam boyu kullandıkları DDD açısından değerlendirildiğinde; EAD olan hasta grubunda yaşam boyu lityum, EAD olmayan grupta ise valproat en yüksek oranda kullanılan DDD idi. Çalışmamızda EAD olan hasta grubunda yaşam boyu depresif atak sayısı ve yaşam boyu lityum kullanım süresi, EAD olmayanlara göre daha fazla bulundu; EAD grubunda hastalık seyrinde depresyon tablosunun baskın olması lityum gibi antidepresan özelliği olan bir DDD'nin daha fazla kullanılmasına neden olmuş olabilir.

Bipolar depresyonun mevcut tedavilere yetersiz yanıt verdiğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Frankle ve ark. (140) bipolar depresyonu olan 165 hastanın geriye dönük bir incelemesinde, antidepresan alan ve almayanlar arasında depresif atak süresinde fark olmadığını bildirmiştir. Yanıt oranlarında veya yanıt hızında BB ve majör depresyon hastaları arasında herhangi bir fark olmadığı yönünde araştırmalar da bulunmaktadır (88, 89).

Eşik altı depresyonu olan ve olmayan grupta şimdiki antipsikotik kullanımına bakıldığında her iki grupta da en yüksek oranda atipik antipsikotik kullanılmaktaydı. EAD olan ve olmayan grupların DDD ve antipsikotik kullanımlarının benzer olması bu faktörlerin, çalışmamızda bilişsel beceriler ve BDNF düzeyi üzerinde karıştırıcı faktör olmasını engellemiş olabilir.

Yürütücü işlevlerin temel özelliği; biliş, davranış, duyguları koordine etme ve organizmanın hedefe yönelik hareket etmesini sağlamaktır (71). İşlem belleği, bilişsel esneklik, yanıt baskılama becerisi, planlama gibi beceriler yürütücü işlevler başlığı altında yer almaktadır. Stroop testi ve sözel akıcılık testi bu işlevleri ölçmede kullanılan testlerdir (76). Araştırmamızda; stroop testinin 5 basamağında da EAD olan hastalar test basamaklarını, EAD olmayanlardan daha geç sürede tamamladı, stroop testi 2. ve 4. basamak düzeltme sayıları, stroop 3 ve 4. basamak hata sayıları da EAD olan grupta EAD olmayan gruba göre daha fazlaydı. Stroop 1. ve 2. basamak hata sayısı, stroop 5. basamak düzeltme ve hata sayısı puanları EAD olan grupta olmayanlardan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatürde stroop testi düzeltme ve hata puan güvenirliğinin süre puanına göre daha az olduğu yönünde veriler bulunmaktadır (117). Araştırmamızda EAD olan ve olmayan gruplar arasında stroop testi süre puanları açısından belirgin fark olmasına rağmen, düzeltme ve hata puanları açısından tutarlı fark bulmamamızın nedeni bu olabilir. Araştırmamızda stroop testi sonuçları yorumlanacak olursa; EAD olan grubun psikomotor hız, seçici dikkat ve yanıt baskılama becerileri EAD olmayan hastalardan daha kötü bulundu.

Yapılan bir araştırmada; sağlıklı gönüllü ve BB hastalarında (ötimik, manik ve depresif ataklarda) stroop test performansı sırasındaki nöronal aktiviteler incelenmiş ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında tüm bipolar hastalarda mevcut duygudurum durumundan bağımsız bir şekilde sol orbitofrontal kortekste (OFC) azalan aktivite tespit edilmiştir (141). Depresif bipolar hastalarda sol ventral prefrontal kortekste (PFC) aktivitede artış gözlenirken, manik ataktaki bipolar hastalarda sağ ventral PFC'de aktivitede azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte, semptomların şiddeti ile bu ventral PFC anormalliklerinin büyüklüğü arasında herhangi bir korelasyon bildirilmemiştir. İlaçların, stroop testi sonuçlarında gruplar arası farklılıklara

katkıda bulunmuş olabileceği söylenmiş ancak, yapılan analizlerde bipolar hastalarda bu ilaçların anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiş (142).

Stroop testinin basamak tamamlama süreleri reaksiyon süresi hakkında da fikir vermektedir. Çalışmamızda kontrollerin; stroop testi süre, hata ve düzeltme test performansları BB grubundan daha iyiydi. Dolayısıyla; kontrolllerin reaksiyon süresinin BB grubundan, EAD olmayanların ise EAD olan gruptan daha kısa olduğu sonucuna vardık.

Araştırmamızda BB grubunun ilaç kullanıyor olması ve kontrollerin psikiyatrik ilaç kullanımı olmayışı; BB grubundaki bilişsel bozulmada ilaç kullanımının rolü olabileceğini düşündürebilir. Ancak yapılan bir araştırmada ilaç kullanımının stroop test performansı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (142).

Öğrenme ve bellek zaman içinde meydana gelir; dikkat, öğrenme ve hatırlama dahil olmak üzere bir dizi farklı süreç içerir. Bu süreçler birbirinden farklıdır, ancak aynı zamanda birbiriyle ilişkili ve birbirine bağımlıdır. Bellek, zaman açısından kısa ve uzun süreli bellek, içerik açısından ise açık ve örtük bellek olarak incelenir. Depresyonda otomatik süreçlerin etkilenmemesi nedeniyle örtük bellek sorunlarının olmadığı belirtilmektedir. Açık bellek için ise hatırlama gerekir ve hipokampus yapılarını içeren limbik sistem bu süreçte önemli rol oynar (42). SBST, sözel öğrenme ve açık belleği ölçmektedir. Biz de araştırmamızda EAD olmayan grubun SBST (anlık bellek, toplam öğrenme, geç bellek ve tanıma puanları) performansının EAD olanlardan daha iyi olduğunu bulduk. EAD bulguları olan grupta açık bellek sorunları olması literatürdeki veriler ile uyuşmaktadır (42). BB'de sözel bellek sorunlarının iyilik döneminde de sürdüğü bilinmektedir (73). Araştırmamızda BB grubunun sözel öğrenme ve açık bellek performansı kontrol grubundan daha kötü bulundu.

Saat çizme testi, frontal lobun planlama yetisi hakkında fikir vermektedir. Demans ya da bilişsel bozulma tablolarında erken bulgulardan birinin saat çizme testinde bozulma olduğu bilinmektedir (143). Bilişsel işlevleri değerlendirmede karıştırıcı faktör olabileceğinden araştırmamıza demans tanısı olan kişiler dahil edilmedi. Çalışmamızda BB grubu birçok bilişsel testte kontrol grubundan daha kötü performans sergilemesine rağmen; BB ve kontrol grupları, saat çizme testi puanları dolayısıyla planlama yetileri açısından benzerdi. Bu da BB bozuklukta birçok bilişsel işlev alanında bozulma olmasına rağmen, planlama becerisinde belirgin bozulma olmadığını düşündürmektedir.

Alvarez ve ark. (144) tarafından yapılan bir çalışmada sözel akıcılık performansı ile frontal korteks işlevleri arasında ilişki saptanmıştır. Katılımcılarda sözel akıcılık performansını değerlendirirken KAS testini kullandık. Çalışmamızda, BB grubunun sözel akıcılık performansı

kontrol grubundan daha kötü bulunmasına rağmen EAD olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Bu durum sözel akıcılık performansına, EAD dışında bir faktörün etkisi olabileceğini düşündürdü. Analizlerimizi BB ve kontrol gruplarını, eğitim süresine göre sınıflayarak tekrarladığımızda (eğitim süresi =<8, eğitim süresi >8), sekiz yıldan az eğitim almış kişilerde sözel akıcılık performansının daha kötü olduğunu bulduk.

180 kişi ile yapılan bir araştırmada sözel akıcılık; hayvan sayma, kontrollü kelime çağrışım testi (KAS testi), ardışık kategori adlandırma testi gibi nörobilişsel testler ile ölçülmüş ve KAS testi puanları ile eğitim düzeyi arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (120). Literatürde akıcılık testinin tüm başlıklarında düşük ve yüksek eğitim düzeyleri arasında farklılık olduğunu, düşük eğitim düzeyinde her bir harf için söylenen kelime sayısının yüksek eğitim düzeyinden daha az olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (120).

Sayı dizisi testinin ileri basamağında basit dikkat hakkında sonuçlar elde edilirken, geri basamağında ise, kişinin kendisine söylenen karmaşık sayıları, geriye doğru tekrarlayabilmesi istenir ki bu da zihinsel iz sürme gerektirdiğinden karmaşık dikkat ve işlem belleği hakkında bilgi vermektedir (145, 146). BB tanılı hastalar, birinci derece akrabaları ve sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, BB grubunun sayı dizisi geri basamağında anlamlı şekilde daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır (146). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde BB grubunun sayı dizisi testinde kontrol grubundan, EAD olan hastaların EAD olmayan hastalardan daha kötü performans gösterdiğini bulduk (147). Dolayısıyla BB grubunun karmaşık dikkat ve işlem belleği performanslarının kontrol grubundan, EAD olanların ise EAD olmayanlardan daha kötü olduğu sonucuna ulaştık.

Duygudurum dengeleyici ilaçların bilişsel işlevler üzerine çeşitli etkileri olduğu bilinmektedir (148). Çalışmamızda EAD olan ve olmayan gruplar kan lityum ve valproat düzeyleri ile kullanım süreleri açısından benzerdi. Analizlerimizde kan lityum ve valproat düzeyi ile bilişsel işlevler arasında ilişki saptanmadı. Bu durum olası bir karıştırıcı faktörü ortadan kaldırarak, EAD'nin bilişsel işlevler üzerine etkisini daha net değerlendirmemizi sağlamış olabilir.

Literatürde lityumun bellek ve psikomotor hız ölçüm testlerinde performans düşüklüğü ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte (148), lityum kullanımı ile nöropsikolojik test performansı arasında ilişki olmadığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (149). Shaw ve ark. (150) çalışmalarında; lityumun kelime akıcılığı, bellek ve psikomotor hız üzerindeki etkisini değerlendirmek için BB tanılı 20 hastayı; 5 hafta boyunca haftalık aralıklarla lityum düzeyi ve bilişsel beceriler açısından takip etmiş ve çalışmanın 1. haftasında tüm katılımcılar

olağan lityum düzeylerinde tutulmuş; 2. ve 3. haftada plasebo uygulamasına geçilmiş son olarak 4. ve 5. haftada ise katılımcıların başlangıçtaki lityum düzeylerine geri dönülmüştür. Çalışma boyunca kelime akıcılığı, dikkat, konsantrasyon, bellek ve psikomotor hızı değerlendiren bir dizi test uygulanmış ve hastaların ötimik olduğundan emin olmak için birkaç duygudurum ölçeği uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda, katılımcıların lityum ile tedavi edildikleri dönemde, plasebo aldıkları döneme kıyasla; psikomotor hız, bellek ve sözel akıcılık alanlarında önemli bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızdaki BB tanılı hastaları kan lityum düzeyine göre sınıflandırdığımızda (kan lityum düzeyi <0,6 mmol/L ve kan lityum düzeyi ≥ 0,6 mmol/L) ; kan lityum düzeyi ≥ 0,6 olan grubun, stroop testi 4. ve 5. basamak performansının lityum düzeyi < 0,6 olan gruptan daha kötü olduğunu saptadık. Kan lityum düzeyi <0,6 ve ≥ 0,6 mmol/L olan grupların diğer bilişsel test performansları benzer olmasına rağmen stroop testi 4 ve 5. basamaklarda fark olması; lityumun 0,6 mmol/L ve üzerindeki kan düzeylerinde seçici dikkat ve yanıt baskılama becerilerinde kısmi bir bozulma yaptığını düşündürmektedir.

Bipolar bozukluk hastalarında artan serum valproat konsantrasyonu ile kısa süreli bellek ve işlem belleğinin kötüleştiği bildirilmiştir (145). Stoll ve ark. (151) tarafından BB örnekleminde yapılan bir çalışmada lityumdan valproata geçilen hastalarda bilişsel ve motivasyonel iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. Araştırmamızda BB tanılı hastalar, kan valproat düzeyine göre sınıflandırıldığında (kan VPA düzeyi <66 mg/L, kan VPA düzeyi ≥ 66 mg/L) ; VPA düzeyi ≥ 66 olanların sözel bellek ve öğrenme performansı daha iyi; VPA düzeyi < 66 olanların ise stroop testi 5. basamak düzeltme ve hata sayıları daha yüksek yani dikkat, reaksiyon süresi ve frontal baskılama becerilerinin daha kötü olduğu tespit edildi. Kan valproat düzeyi ≥ 66 mg/L olan hastaların: dikkat, reaksiyon süresi, frontal baskılama becerisi, sözel öğrenme ve bellek performansının kan valproat düzeyi < 66 mg/L olanlardan daha iyi olması; valproatın 66 mg/L üzerindeki kan düzeylerinde bilişsel bozulmalara karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini ve BB'de terapotik hedef olarak belirlenebileceğini düşündürmektedir.

Eşik altı depresyonu olan ve olmayan gruplar arasında kan TSH ve serum B12 vitamini düzeyleri arasında fark saptamadık. Bu parametreler bilişsel becerileri etkileyebileceğinden gruplar arası farklılık olmayışı sonuçlarımızın güvenirliğini arttırmaktadır.

BDNF, beynin farklı bölgelerinde anıların depolanmasında rol oynasa da özellikle hipokampusla ilgili öğrenme süreçleri için önemli rol oynamaktadır (152). Yapılan çalışmalarda BB tanılı hastalarda manik veya depresif ataklar sırasında BDNF düzeyi tutarlı şekilde düşük bulunmaktadır (103, 153). Ancak ötimik dönemdeki hastalarda BDNF düzeyini daha düşük ve farksız bulan araştırmalar da bulunmaktadır (105, 107). Bu farklılık BDNF

düzeyinin plazma ya da serumdan ölçülmesi, kullanılan kitlerin farklılık göstermesi, örneklem büyüklüklerinin farklılaşması ya da sigara kullanımı, ek tıbbi hastalıklar gibi faktörlerin etkisi nedeniyle meydana gelmiş olabilir (154). Biz araştırmamızda hasta grupları ve kontrollerde BDNF düzeylerinin benzer olduğunu bulduk.

Lin ve ark. (107) yaptıkları metaanalizde manik atak sırasında BB tanılı hastaların BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu ancak ötimik dönemde BDNF düzeylerinin artarak sağlıklı kontrollerle benzer düzeye yükseldiğini göstermiştir. Araştırmamızda BB grubunda, HAM-D puanları ve serum BDNF düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Çalışmamızda BB grubu ötimik dönemde olduğundan serum BDNF düzeyleri sağlıklı bireylerle benzer bulunmuş olabilir.

2012 yılında yapılan bir çalışmada depresyon şiddeti ve geçirilmiş atak sayısı ile BDNF düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (155). Bununla birlikte literatürde BDNF düzeyi ve depresyon şiddeti, uyku bozuklukları, depresif atak sayısı ve disosiyatif bulgular arasında korelasyon tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır (156).

Araştırmamızda hasta grubunun serum BDNF düzeylerinin geçmiş hastalık özellikleri (hastalık başlangıç yaşı, hastaneye yatış sayısı, yaşam boyu toplam hastalık atakları ve tipleri, psikotik dönem varlığı) ve EAD ile olan ilişkisine bakıldı ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Serum BDNF düzeyleri; diyet, alerjenlere maruziyet (157) ve gonadal hormonlardan (158) etkilenebilir. Çalışmamızın kan alım aşamasında katılımcıların diyet içerikleri incelenmemiş, kadınların (BB ve kontrol grupları) menstural döngüleri dikkate alınmamıştır. Bu durum nedeniyle çalışmamızın BDNF sonuçları etkilenmiş olabilir. Ayrıca bu durum, BB grubumuzun ötimik dönemde olması ve ötimik dönemde serum BDNF düzeylerinin etkilenmemesi ile de açıklanabilir.

Literatürde depresyon hastalarında serum BDNF düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma vardır. Oral (159) tarafından yapılan çalışmada katılımcılar yürütücü işlevler, kısa ve uzun süreli bellek, işlem belleği ve dikkat performansları açısından incelendiğinde; depresyon hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışma, depresif atakta azalmış BDNF düzeylerinin bilişsel süreçlerini etkileyerek sözel bellekte bozulmalara neden olabileceği belirtilmiş ve serum BDNF düzeyi ile prefrontal işlevler arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Araştırmamızda BB grubunda; serum BDNF düzeyi ile stroop testi 1. basamak süre puanı arasında ters yönde ilişki saptadık. Serum BDNF düzeyi ile stroop testinin diğer basamakları, sözel bellek süreçleri, saat çizme, KAS ve sayı dizisi testleri arasında ilişki saptanmadı. Stroop testi 1. basamağının

okuma performansı açısından diğer test basamaklarından daha net bilgi verdiği düşünülmektedir (117). Çalışmamızda BB grubu bilişsel testlerde kontrol grubundan daha kötü performans göstermesine rağmen serum BDNF düzeyinin sadece stroop testi 1. basamak performansı ile ilişkili olması, serum BDNF düzeylerinin okuma performansını ölçmede bir seçiciliği olabileceğini düşündürmektedir.

Serum CRP düzeyi ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkinin yönü kesin olarak bilinmemekle birlikte; merkezi sinir sistemindeki vasküler inflamatuar süreçlerle ilişkili olması muhtemeldir. Dickerson ve ark. (157) 107 BB tanılı hasta örneklemiyle yaptığı araştırmada CRP düzeyi ile bilişsel beceriler arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada araştırmamızda olduğu gibi bilişsel beceriler ve serum CRP ölçümlerini etkileyebilecek bazı faktörler dikkate alınmıştır. Bunlardan bazıları alkol madde kullanım bozuklukları, epilepsi ve zeka geriliği gibi faktörlerdir. Bu çalışmada diyet ve alerjene maruz kalma gibi CRP düzeylerine etkide bulunabilecek faktörleri ölçememeleri kısıtlılık olarak belirtilmiştir. Biz de araştırmamızda Dickerson ve ark. (157) gibi; SBST, KAS testi, stroop testi performansı gibi bilişsel test performansları iyileştikçe yani sözel öğreme, açık bellek, sözel akıcılık, seçici dikkat, psikomotor hız ve frontal lobun yanıt baskılama performansı arttıkça serum CRP düzeyinin azaldığını saptadık. Serum CRP düzeyi açısından EAD olan ve olmayan hasta grupları arasında fark saptamadık. Bu durum BB'de serum CRP düzeyinin, bilişsel beceriler ile ilişkili iken EAD varlığından etkilenmediğini düşündürmektedir. Eşikaltı depresyon bulguları olan hastalar çoğunlukla çalışmalara dahil edilmezler ancak EAD belirtileri bilişsel işlevler ve serum BDNF düzeyleri üzerinde karıştırıcı bir faktördür. Çalışmamızın güçlü yanları EAD olan ve olmayan grupların; yaş, cinsiyet, klinik özellikler, kullanılan DDD ve antipsikotik ilaçlar, kan TSH, B12 vitamini ve CRP düzeyleri açısından benzer olması, bilişsel işlevler ve serum BDNF düzeyi üzerinde etkisi olabilecek birçok faktörün değerlendirilmesi, EAD belirtilerinin bilişsel işlevler ve BDNF düzeyi üzerine etkisini araştıran ilk araştırma olmasıdır.

Bununla birlikte araştırmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. BB grubumuzun geçmiş hastalık bilgileri retrospektif olarak incelendiğinden bazı depresif ataklar hastalar tarafından belirtilmemiş olabilir. Her ne kadar bu durumun etkilerini minimalize etmeye çalışsak da; belki de çalışma döneminde son depresyon atağının iyileşme döneminde olması riski nedeni ile kişilerin EAD bulguları bulunmaktadır. Kan lityum ve valproat düzeyini etkileyebilecek; ek ilaç kullanımı, karaciğer ve böbrek metabolizma farklılıkları incelenmemiştir. Kan lityum, valproat düzeyi ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi yorumlarken temkinli davranmak gerekir. Bilişsel testlerin uygulanması sırasında yanlı davranılmış olabilir.

Hastaların hangi grupta olduğunu bilmeyen kör bir uygulayıcı varlığı, bilişsel testlerin uygulanması esnasında yanlı davranılmasının önüne geçebilirdi. Örneklem boyutunun küçük olması, verilerinin bir kısmının özbildirimle elde edilmesi, serum BDNF düzeyini etkileyebilecek; diyet, egzersiz, gonadal hormonlar, tıbbi hastalıkların ve ilaç kullanımları gibi değişkenlerin incelenmemiş olması da diğer kısıtlılıklarımızdandır.

SONUÇLAR

Araştırmamızda BB tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grupları; demografik veriler, klinik özellikler, bilişsel işlevler, kullanılan tedaviler açısından incelenmiştir. Tüm katılımcıların serum BDNF düzeyi ve BB grubunun ayrıca; ilaç kan düzeyi (lityum, valproik asit), lökosit, TSH, B12 vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Bilişsel işlevlere etkisi olduğu gösterilmiş olan eşik altı depresif belirtilerin incelenmesi amacıyla BB grubu, HAM-D puanına göre ikiye ayrılmış (HAM-D: 0-3, HAM-D: 4-8) ve bilişsel işlevler üzerine etkisi olduğu düşünülen çeşitli faktörler üzerine analizler gerçekleştirilmiştir.

1. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan grupların; toplam atak sayıları, hastalık başlangıç yaşları ve hastalık sürelerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.
2. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan grupların ilk hastalık atağının çoğunlukla depresyon olduğu saptandı.
3. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan hasta grubunun her ikisinin de ağırlıkla son duygudurum atağının mani olduğu saptandı.
4. Eşik altı depresyonu olan hasta grubunda; EAD olmayan hasta grubuna göre soygeçmişte psikiyatrik bozukluk, özellikle de duygudurum bozuklukları bulunma oranının daha yüksek olduğu görüldü.
5. Eşik altı depresyonu olan grubun ataklar arası kısmi iyilik halinde olduğu, EAD olmayan grubun ise yüksek oranla ataklar arası tam iyilik halinde olduğu saptandı.
6. Eşik altı depresyonu olan hasta grubunda yaşam boyu lityum, EAD olmayan grupta ise valproat en yüksek oranda kullanılan DDD idi.

7. Araştırmamızda uygulanan bilişsel test bataryası (stroop testi, sözel bellek süreçleri testi, sayı dizisi testi, kontrollü kelime çağrışım testi, saat çizme testi) verileri ışığında; birçok test alt başlığında EAD olan grubun EAD olmayanlardan, BB grubunun ise kontrol grubundan daha kötü performans gösterdiği bulundu.
8. Stroop testi sonuçları değerlendirildiğinde; psikomotor hız, seçici dikkat ve yanıt baskılama becerileri açısından; EAD olan grubun EAD olmayanlardan, BB grubunun ise kontrollerden daha kötü performans gösterdiği bulundu.
9. KAS testi performanslarına bakıldığında; BB grubunun sözel akıcılık performansı kontrol grubundan daha kötü bulunmasına rağmen EAD olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durum sözel akıcılık performansına, EAD dışında bir faktörün etkisi olabileceğini düşündürdü. Analizlerimizi BB ve kontrol gruplarını, eğitim süresine göre sınıflayarak tekrarladığımızda (eğitim süresi =<8, eğitim süresi >8), sekiz yıldan az eğitim almış kişilerde sözel akıcılık performansının daha kötü olduğu bulundu.
10. Sayı dizisi testi açısından; BB grubunun karmaşık dikkat ve işlem belleği performanslarının kontrol grubundan, EAD olanların ise EAD olmayanlardan daha kötü olduğu sonucuna ulaşıldı.
11. İlaç kan düzeyleri (valproat, lityum) ve bilişsel işlevlerin ilişkisi incelendiğinde; lityumun 0,6 mmol/L ve üzerindeki kan düzeylerinde seçici dikkat ve yanıt baskılama becerilerinde kısmi bir bozulma yaptığı düşünüldü. Kan valproat düzeyi > 66 mg/L olanların; dikkat, reaksiyon süresi ve frontal baskılama becerilerinin daha iyi olduğu tespit edildi.
12. Hasta grupları ve kontrollerin serum BDNF düzeyleri benzer bulundu. Bu durumun, BB grubumuzun ötimik dönemde olması ve ötimik dönemde serum BDNF düzeylerinin etkilenmemesinden kaynaklandığı düşünüldü.
13. KAS testi, SBST stroop testi performansı gibi bilişsel test performansları iyileştikçe yani sözel öğreme, açık bellek, sözel akıcılık, seçici dikkat, psikomotor hız ve frontal lobun yanıt baskılama performansı arttıkça serum CRP düzeyinin azaldığı bulundu.

ÖZET

Bipolar bozukluk kronik, tekrarlayıcı bir hastalıktır. Ataklar sırasında ve sonrasında çeşitli kayıplara yol açabilir. Atakların etkin tedavi edilmesi hastaların işlevsellik düzeylerini arttırmaktadır. Ancak eşik altı bulgular işlevselliğin kazanılmasının önünde engel oluşturmaktadır. Bipolar bozuklukta atak ve iyilik dönemlerinde bilişsel bozulmalar olduğu birçok çalışma ile desteklenmektedir. Ancak eşik altı depresyon nedeniyle bilişsel işlevlere ilişkin bulgular kafa karıştırıcıdır. Bu çalışmada; eşik altı depresif belirtilerin, bilişsel işlevler ve serum BDNF düzeyi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmamıza, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanı kriterlerini karşılayan 93 hasta ve 48 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla oluşturduğumuz test bataryası [stroop testi, sözel bellek süreçleri testi, sayı dizisi testi, kontrollü kelime çağrışım testi (KAS testi) , saat çizme testi] uygulandı. Tüm katılımcılardan kan alındı ve serum BDNF düzeylerine bakıldı. Bipolar bozukluk grubundaki hastaların ayrıca; ilaç kan düzeyi (lityum, valproik asit), lökosit, TSH, B12 vitamini düzeylerine bakıldı.

Bipolar bozukluk grubumuz, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanlarına göre eşik altı depresyonu olan ve olmayan gruplara ayrıldı. Bipolar bozukluk hastaları klinik remisyonda olmasına rağmen, bilişsel test bataryamızın birçok ölçümünde sağlıklı kontrollerden daha düşük performans gösterdi. Eşik altı depresyonu olan grubun; dikkat, sözel öğrenme ve bellek, frontal yanıt baskılama becerisi, bilişsel esneklik performansları eşik altı depresyonu olmayan gruptan daha kötü bulundu.

Araştırmamızda bipolar bozukluk ve kontrol grupları arasında BDNF düzeylerinin benzer olduğunu bulduk. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan gruplar arasında serum BDNF düzeyi açısından fark saptamadık. Bipolar bozukluk grubunda; sözel öğrenme, açık bellek, sözel akıcılık, seçici dikkat, psikomotor hız ve frontal lobun yanıt baskılama performansı arttıkça serum CRP düzeyinin azaldığını saptadık.

Bu araştırma bilişsel işlevler üzerine eşik altı depresyonun etkisini araştıran ve bu faktörlerin serum BDNF düzeyi ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda; eşik altı depresyonu olan, olmayan ve kontrol grupları arasında sosyodemografik, klinik özellikler ve bilişsel işlevler açısından bazı farklar bulundu. Eşik altı depresyonu olan ve olmayan grupların serum BDNF düzeylerinin benzer olması, ötimik dönemde serum BDNF düzeyinin değişmediği yönündeki bulguları desteklemektedir. Bunun yanı sıra, eşik altı depresyonu grubu ötimik dönemde olmasına rağmen bilişsel işlevlerinin eşik altı depresyonu olmayan gruptan daha kötü olması, bu grubun gerçek bir iyilik halinde ve iyi bir işlevsellik düzeyinde olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, eşik altı depresif belirtiler, BDNF, bilişsel beceriler, yürütücü işlevler

THE EFFECT OF SUBTHRESHOLD DEPRESSIVE SYMPTOMS ON COGNITIVE FUNCTIONS AND BDNF LEVEL IN BIPOLAR DISORDER

SUMMARY

Bipolar disorder is a chronic, relapsing illness. It can lead to various losses during and after attacks. Effective treatment of episodes increases the functionality level of patients. However, sub-threshold findings constitute an obstacle to the acquisition of functionality. It is supported by many studies that there are cognitive impairments in bipolar disorder during attacks and recovery periods. However, the findings are confusing due to sub-threshold findings. The aim of this study was to research the effects of subthreshold depressive symptoms on cognitive functions and serum BDNF levels. Our study included 93 patients who applied to the outpatient clinic of Trakya University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and met the diagnostic criteria for bipolar disorder according to DSM-5 diagnostic criteria, and 48 healthy controls. Sociodemographic data form, Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale, test battery (stroop test, verbal memory processes test, digit span test, controlled word association test, clock drawing test) were applied to the participants to evaluate cognitive functions. Blood was obtained from all participants and serum brain-derived

neurotrophic factor levels were examined. Unlike the control group, the patients in the bipolar disorder group also; blood mood stabilizer level (lithium, valproic acid), leukocyte, TSH, vitamin B12 levels were measured.

The bipolar disorder group is divided into groups with and without subthreshold depression according to their Hamilton Depression Rating Scale scores. Although bipolar patients were in clinical remission, they performed worse than healthy controls on many measures of our cognitive test battery. The group with subthreshold depression; attention, verbal learning and memory, frontal response suppression, cognitive flexibility performances were found to be worse than the non- subthreshold depression group.

In our study, we found that BDNF levels were similar between the bipolar and control groups. We found no difference in serum BDNF levels between groups with and without subthreshold depression. In the bipolar disorder group; we found that while verbal learning, explicit memory, verbal fluency, selective attention, psychomotor speed and response suppression performance of the frontal lobe increased, serum CRP level decreased.

This study is the first to research the effect of subthreshold depression on cognitive functions and to examine the relationship of these factors with serum BDNF levels. In our study; some differences were found between the groups with and without subthreshold depression in terms of sociodemographic, clinical features and cognitive functions. The fact that the serum BDNF levels of the groups with and without subthreshold depression were similar supports the findings that serum BDNF levels do not change in bipolar disorder patients in the euthymic period. In addition, the fact that the cognitive functions of the subthreshold depression group were worse than the non- subthreshold depression group despite being in remission, suggesting that this group is not in a real well-being and at a good functionality level.

Keywords: Bipolar disorder, subthreshold depression symptoms, cognitive functions, BDNF, executive function

KAYNAKLAR

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry 2007;64(5):543-52.

2. Organization WH. The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope. 2001.

3. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. J Affect Disord 2009;116(1-2):37-42.

4. Ece U, ÖZER S. Bipolar Bozuklukta Nörobilişsel İşlevler. Turkiye Klinikleri J Psychiatry2013;6(2).

5. Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry 2006;188:366-73.

6. Bonnín Cdel M, González-Pinto A, Solé B, Reinares M, González-Ortega I, Alberich S, et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. J Affect Disord 2014;160:50-4.

7. Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, Jones BE, Jackson C, Wiegand SJ, et al. Efficacy of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. J Neurochem 1994;63(3):1021-32.

8. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002;25(6):295-301.

9. Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, Jones BE, Jackson C, Wiegand SJ, et al. Efficacy of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. J Neurochem 1994;63(3):1021-32.

10. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, Faull RN, Malhotra AK. Neurocognition as a Stable Endophenotype in Bipolar Disorder and Schizophrenia. J Nervous Mental Dis 2006;194(4):255-60.

11. De la Fuente-Tomás L, Sierra P, Sanchez-Autet M, Arranz B, García-Blanco A, Safont G, et al. A clinical staging model for bipolar disorder: longitudinal approach. Translational Psychiatry 2020;10(1):1-9.

12. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. J Affect Disord 2001;67(1-3):3-19.

13. Benjamin James Sadock VAS, Pedro R. Kaplan Sadock Davranış bilimleri/klinik psikiyatri. Ankara: Güneş Kitabevi; 2016. 347-8 p.

14. Dunner D, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. Biological Psychiatry 1976;11(1):31-42.

15. AP B. Ruhsal bozuklukların tanımsal ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5) tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.

16. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol 1995;30(6):279-92.

17. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch General Psychiatry 2011;68(3):241-51.

18. Benazzi F. Gender differences in bipolar–II disorder. European Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006;256(2):67-71.

19. Yeloğlu ÇH. Önemli bir ruh sağliği sorunu: bipolar bozukluk. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg 2017;8(30):41-54.

20. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. European Neuropsychopharmacol 2005;15(4):425-34.

21. Joyce K, Thompson A, Marwaha S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. Int J Bipolar Disord 2016;4(1):19.

22. Geller B, Williams M, Zimerman B, Frazier J, Beringer L, Warner KL. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. J Affective Disord 1998;51(2):81-91.

23. McDonald WM, Nemeroff CB. The diagnosis and treatment of mania in the elderly. Bulletin of the Menninger Clinic. 1996;60(2):174.

24. Carter TDC, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. J Psychiatric Res 2003;37(4):297-303.

25. Gültekin BK, Kesebir S, Tamam L. Türkiye'de Bipolar Bozukluk. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2013;6(2):199-209.

26. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. The Lancet 2013;381(9878):1654-62.

27. Üngüren E. Beynin Nöroanatomik ve Nörokimsayal Yapısının Kişilik ve Davranış Üzerindeki Etkisi. Journal of Alanya Faculty of Business/Alanya Isletme Fakültesi Derg 2015;7(1).

28. Manji H, Potter W. Bipolar Disorder: Biological Models and Their Clinical Application. 1997.

29. Shiah IS, Yatham LN. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. Bipolar Disord 2000;2(2):77-92.

30. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. Biological Psychiatry 1999;46(10):1375-87.

31. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. World Psychiatry 2003;2(3):136.

32. Albayrak EÖ, Ceylan ME. Depresyon etiyolojisinde nörobiyolojik etkenler. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Derg 2004;17(1):27-33.

33. Scappa S, Teverbaugh P, Ananth J. Episodic tardive dyskinesia and parkinsonism in bipolar disorder patients. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 1993.

34. Zubieta J-K, Huguelet P, Ohl LE, Koeppe RA, Kilbourn MR, Carr JM, et al. High vesicular monoamine transporter binding in asymptomatic bipolar I disorder: sex differences and cognitive correlates. Am J Psychiatry 2000;157(10):1619-28.

35. Hariri AG, ÖZER GU. Bipolar Duygulanım Bozukluklarında Hızlı Döngülü Kavramı. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Derg 2001;14(1):17-23

36. Benjamin James Sadock VAS, Pedro Ruiz. Kaplan Sadock Davranış Bilimleri Klinik Psikiyatri. 11 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016. p. 347-86

37. Akdemir D. Bipolar affektif bozukluğun nörobiyolojisi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2002;9:110-7.

38. Roy A, Wolkowitz OM, Bissette G, Nemeroff CB. Differences in CSF concentrations of thyrotropin-releasing hormone in depressed patients and normal subjects: negative findings. Am J Psychiatry 1994;151(4):600-2.

39. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar Disord Nature Rev Dis Primers 2018;4(1):1-16.

40. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. New England J Med 2020;383(1):58-66.

41. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. Bipolar Disord 2016;18(5):389-403.

42. Luborsky L, Bachrach H. Factors influencing clinician's judgments of mental health: Eighteen experiences with the Health-Sickness Rating Scale. Arch General Psychiatry 1974;31(3):292-9.

43. Eroglu MZ, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi/Long-term Treatment in Bipolar Disorder. Psikiyatride Guncel Yaklasimlar 2010;2(2):206.

44. Sadock BJ SV, Ruiz P. Duygudurum Bozuklukları Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences Clinical Psychiatry Ankara:: Güneş Tıp Kitabevi; 2016. 347-86 p.

45. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. Am J Psychiatry 2001;158(8):1265-70.

46. Coryell W, Endicott J, Keller M. Outcome of patients with chronic affective disorder: a five-year follow-up. Am J Psychiatry 1990.

47. Cruz N, Vieta E, Comes M, Haro JM, Reed C, Bertsch J. Rapid-cycling bipolar I disorder: course and treatment outcome of a large sample across Europe. J Psychiatric Res 2008;42(13):1068-75.

48. Gitlin M, Swendsen J, Heller T, Hammen C. Relapse and Impairment in Bipolar Disorder. Am J Psychiatry 1995;152(11):1635-40.

49. Andreasen N, Grove W, Endicott J, Coryell W, Scheftner W, Hirschfeld R, et al. The phenomenology of depression. Psychiatry Psychobiology 1988;3(1):1-10.

50. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. Bipolar Disorders 2008;10(1p2):144-52.

51. Turvey C, Coryell W, Solomon D, Leon A, Endicott J, Kelle M, et al. Long-term prognosis of bipolar I disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 1999;99(2):110-9.

52. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. JAMA Psychiatry 2013;70(9):931-9.

53. Angst J. Comorbidity of mood disorders: a longitudinal prospective study. The British Journal of Psychiatry 1996;168(S30):31-7.

54. Goodwin GM, Young AH. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. J Psychopharmacol 2003;17(4 Suppl):3-6.

55. Schou M. Forty years of lithium treatment. Arch General Psychiatry 1997;54(1):9-13.

56. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. Am J Psychiatry 1998;155(1):30-5.

57. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2010;2(2):206-36.

58. Ballenger J, Post R. Carbamazepine in Manic-Depressive Illness: A New Treatment. Am J Psychiatry 1980;137(7):782-90.

59. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. Drugs 2001;61(10):1407-14.

60. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2011;378(9799):1306-15.

61. Yatham LN. Atypical antipsychotics for bipolar disorder. Psychiatric Clinics. 2005;28(2):325-47.

62. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 2001;103(3):163-70.

63. Rodríguez MR, Nuevo R, Chatterji S, Ayuso-Mateos JL. Definitions and factors associated with subthreshold depressive conditions: a systematic review. BMC Psychiatry 2012;12(1):1-7.

64. Bora İE, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğası ve önemi. Türk Psikiyatri Dergisi 2008;19(1):81-93.

65. Strejilevich S, Martino DJ, Murru A, Teitelbaum J, Fassi G, Marengo E, et al. Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica 2013;128(3):194-202.

66. Depresyon E. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Hastaların Depresyon, Eşikaltı Depresyon ve İyilik Dönemlerinin Nöropsikolojik Açıdan Karşılaştırılması. J Med 2016;38(2):28-36.

67. Romera I, Pérez V, Menchón JM, Polavieja P, Gilaberte I. Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning. Psychiatry Res 2011;186(1):133-7.

68. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Rosa AR, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. J Affect Disord 2012;136(3):650-9.

69. Benjamin James Sadock VAS, Pedro Ruiz. Ksaplan Sadock Davranış Bilimleri Klinik Psikiyatri. 11 ed. Bozkurt A, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016 2016. 1113-14 p.

70. Benjamin James Sadock VAS, Pedro Ruiz. Kaplan Sadock Davranış Bilimleri Klinik Psikiyatri. 11 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016. p. 1471

71. King S, Stone JM, Cleare A, Young AH. A systematic review on neuropsychological function in bipolar disorders type I and II and subthreshold bipolar disorders-something to think about. CNS Spectrums 2019;24(1):127-43.

72. Post RM, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. Development Psychopathol 2006;18(4):1181-211.

73. Cavanagh J, Van Beck M, Muir W, Blackwood D. Case–control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. British J Psychiatry 2002;180(4):320-6.

74. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch S. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. Psychological Med 2004;34(5):823-32.

75. Zubieta J-K, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. Psychiatry Res 2001;102(1):9-20.

76. Bora E, Vahıp S, Akdenız F. Bipolar bozuklukta bilişsel belirtilerin doğasi ve önemi. Turk Psikiyatri Dergisi 2008;19(1):81-93.

77. Vendrell P, Junqué C, Pujol J, Jurado MA, Molet J, Grafman J. The role of prefrontal regions in the Stroop task. Neuropsychologia 1995;33(3):341-52.

78. Dao-Castellana M, Samson Y, Legault F, Martinot J, Aubin H, Crouzel C, et al. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. Psychological Med 1998;28(5):1039-48.

79. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. Bipolar Disord 2007;9(1-2):114-25.

80. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2004;161(2):262-70.

81. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. Biological Psychiatry 2000;48(7):674-84.

82. Gruber S, Rathgeber K, Bräunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with major depression. J Affective Disord 2007;104(1-3):61-71.

83. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. Arch General Psychiatry 1998;55(1):41-6.

84. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. Bipolar Disord 2001;3(3):106-50.

85. Kolur U, Reddy Y, John J, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. British J Psychiatry 2006;189(5):453-8.

86. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first-and multi-episode bipolar affective disorders. J Affective Disord 2006;93(1-3):185-92.

87. Temur Y, Güleç G, Akarsu Ö, Yenilmez Ç. A Neuropsychological comparison of patients diagnosed as bipolar disorder in depression, subtheshold depression and euthymic periods. Osmangazi Tıp Dergisi 2016;38(2):28-36.

88. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. Bipolar Disord 2005;7(3):216-35.

89. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affective Disord 2006;93(1-3):105-15.

90. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. Bipolar Disord 2007;9(5):468-77.

91. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. British J Psychiatry 2006;189(3):254-9.

92. Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. Psychological Med 2006;36(12):1799.

93. Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A, Mayer PV. Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. J Clin Psychiatry 1996;57(8):356.

94. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. Medscape General Med 2006;8(3):46.

95. Bearden CE, Glahn DC, Caetano S, Olvera RL, Fonseca M, Najt P, et al. Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder. Bipolar Disorders 2007;9:145-59.

96. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. Am J Psychiatry 2006;163(2):286-93.

97. Chengappa KR, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. Bipolar Disorders 2000;2(3):191-5.

98. Gürpinar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2007;17(2):100.

99. Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, nöroplastisite, nörogenesis ve nörotrofik faktörler. Klinik Psikiyatri Derg 2002;5(4):51-6.

100. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. Behav Pharmacol 2007;18(5-6):391-418.

101. Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2009;1(1):36-44.

102. Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. Cmaj 2009;180(3):305-13.

103. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. Biological Psychiatry 2007;61(2):142-4.

104. Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Martins MR, Valvassori SS, Réus GZ, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. Life Sci 2006;79(3):281-6.

105. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. Bipolar Disord 2008;10(1):95-100.

106. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis. J Psychiatric Res 2009;43(15):1200-4.

107. Lin P-Y. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. Neurosci Letters 2009;466(3):139-43.

108. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. Biological Psychiatry 2008;64(6):527-32.

109. Kim A, Fagan AM, Goate AM, Benzinger TL, Morris JC, Head D, et al. Lack of an association of BDNF Val66Met polymorphism and plasma BDNF with hippocampal volume and memory. Cognitive Affective Behav Neurosci 2015;15(3):625-43.

110. Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, et al. Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2011;35(8):1836-40.

111. Mora E, Portella MJ, Piñol-Ripoll G, López R, Cuadras D, Forcada I, et al. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. European Psychiatry 2019;60:97-107.

112. Bonnin C, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Sole B, Reinares M, Rosa A, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. J Affective Disord 2012;136(3):650-9.

113. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Derg 1996;4(4):251-9.

114. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Derg 2001;13(2):107-14.

115. Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları [BILNOT Battery Handbook: research and development studies for neuropsychological tests]. Ankara, turkey: eryılmaz Offset Matbaacılık; 2006.

116. Burke DM, Light LL. Memory and aging: The role of retrieval processes. Psychological Bull 1981;90(3):513.

117. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. Klinik Psikiyatri. 1999;2(2):75-88.

118. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı Türk Nöroloji Dergisi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi İstanbul, Ufuk Mat. 1996.

119. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi, Bir ön çalışma. Nöropsikiyatri Arşivi 1992;29(4):196-206.

120. Tumaç A. Normal Deneklerde, Frontal Hasarlara Duyarlı Bazı Testlerde Performansa Yaş ve Eğitimin Etkisi (tez). Edirne:1997.

121. Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK, Polk MJ. Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. Psychological Soc Sci 1999;54(5):328-33.

122. Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG. Saat Çizme Testinin İki Farklı Puanlama Sisteminin Türkiye Normları ve Geçerlik-Güvenirlik Çalışması. Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Derg 2018;24(2).

123. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL. What is Subsyndromal Symptomatic Depression (SSD)? Past, Present and Future of Psychiatry: (In 2 Volumes): World Scientific; 1994. p. 295-9.

124. Accortt EE, Freeman MP, Allen JJ. Women and major depressive disorder: clinical perspectives on causal pathways. J Women's Health 2008;17(10):1583-90.

125. Bauer MS, Kirk GF, Gavin C, Williford WO. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. J Affective Disord 2001;65(3):231-41.

126. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63(9):807-11.

127. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? J Clin Psychiatry 1994;55:18-28.

128. Goldney RD, Fisher LJ, Dal Grande E, Taylor AW. Subsyndromal depression: prevalence, use of health services and quality of life in an Australian population. Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol 2004;39(4):293-8.

129. De Dios C, Ezquiaga E, Agud J, Vieta E, Soler B, García-López A. Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. J Affective Disord 2012;143(1-3):160-5.

130. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R, et al. The familial transmission of bipolar illness. Arch General Psychiatry 1987;44(5):441-7.

131. Erkiran M, Kahraman E, Evren C, Tomruk N, Karamustafalioğlu N, Alpay N. Ergen ve erişkin başlangıçlı manide aile yüklülüğü: Karşılaştırmalı bir çalışma. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2003;6(3):129-34.

132. Karakuş G, Evlice YE, Tamam L. Psikiyatri kliniğinde yatan hastalarda alkol ve madde kullanım bozukluğu sıklığı. Cukurova Med J 2012;37(1):37-48.

133. İbiloğlu O, Çayköylü A. Bipolar-I, bipolar-II ve majör depresif bozuklukta ayrışan sosyodemografik, klinik ve mizaç özellikleri. Türk Psikiyatri Dergisi 2011;22(3):159-65.

134. Jiménez E, Arias B, Mitjans M, Goikolea J, Ruíz V, Brat M, et al. Clinical features, impulsivity, temperament and functioning and their role in suicidality in patients with bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 2016;133(4):266-76.

135. Levy B, Medina AM, Weiss RD. Cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder with and without psychosis during early remission from an acute mood episode: a comparative longitudinal study. Comprehensive Psychiatry 2013;54(6):618-26.

136. Sánchez-Morla EM, López-Villarreal A, Jiménez-López E, Aparicio AI, Martínez-Vizcaíno V, Roberto R-J, et al. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. Psychological Med 2019;49(8):1299-307.

137. Bryant-Comstock L, Stender M, Devercelli G. Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. Bipolar Disord 2002;4(6):398-405.

138. Barkham M, Shapiro DA, Hardy GE, Rees A. Psychotherapy in two-plus-one sessions: Outcomes of a randomized controlled trial of cognitive–behavioral and psychodynamic–interpersonal therapy for subsyndromal depression. J Consult Clin Psychol 1999;67(2):201.

139. MacQueen GM, Marriott M, Begin H, Robb J, Joffe RT, Young LT. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders 2003;5(5):349-55.

140. Frankle W, Perlis R, Deckersbach T, Grandin L, Gray S, Sachs G, et al. Bipolar depression: relationship between episode length and antidepressant treatment. Psychological Med 2002;32(8):1417-23.

141. Blumberg HP, Leung H-C, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state-and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Arch General Psychiatry 2003;60(6):601-9.

142. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams SC, et al. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. Bipolar Disord 2006;8(1):28-39.

143. Can SS, Kizil ETÖ, Varli M, Turan E, Atli T. Demans Hastalarinda Üç Farkli Saat Çizme Testinin Türkçe Uyarlamalarinin Psikometrik Özellikleri/Psychometric Properties of the Turkish Versions of Three Different Clock Drawing Tests in Patients with Dementia. Noro-Psikyatri Arsivi 2010;47(2):91.

144. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol Review 2006;16(1):17-42.

145. Steen NE, Aas M, Simonsen C, Dieset I, Tesli M, Nerhus M, et al. Serum concentrations of mood stabilizers are associated with memory, but not other cognitive domains in psychosis spectrum disorders; explorative analyses in a naturalistic setting. Int J Bipolar Disord 2016;4(1):1-8.

146. Duman T, Ateşçi F, Topak OZ, Şendur İ, Tümkaya S, Özdel O. Bipolar bozukluk hastaları ve birinci derece yakınlarında zihin kuramı ve yürütücü işlevler. Klinik Psikiyatri Dergisi 2019;22:396-407.

147. Nicol Ferrier I, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. Bipolar Disord 2004;6(4):319-22.

148. Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. Psychopharmacology 2003;170(3):225-34.

149. Rubinsztein J, Michael A, Paykel E, Sahakian B. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. Psychological Med 2000;30(5):1025-36.

150. Shaw ED, Stokes PE, Mann JJ, Manevitz AZ. Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. J Abnormal Psychol 1987;96(1):64.

151. Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A, Mayer PV. Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. J Clin Psychiatry 1996;57(8):356-9.

152. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. Reviews: BDNF and memory formation and storage. The Neuroscientist 2008;14(2):147-56.

153. Eker SS, Sarikavakli Ü, Cangür S, Akkaya C. Serum BDNF düzeyleri yineleyici majör depresif bozuklukla iki uçlu bozuklugun depresif ataklarini ayirmada belirleyici olabilir mi?/Can serum level of BDNF be used as a biomarker in distinction between the depressive episodes of bipolar disorder and recurrent major depressive disorder? Anadolu Psikiyatri Derg 2017;18(2):108.

154. Bus B, Molendijk ML, Penninx B, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. Psychoneuroendocrinology 2011;36(2):228-39.

155. Dell'Osso L, Del Debbio A, Veltri A, Bianchi C, Roncaglia I, Carlini M, et al. Associations between brain-derived neurotrophic factor plasma levels and severity of the illness, recurrence and symptoms in depressed patients. Neuropsychobiology 2010;62(4):207-12.

156. Sözeri-Varma G, Enli Y, Aydın E, Toker-Uğurlu T, Alaçam H, Kalkan-Oğuzhanoğlu N. Relationship between serum BDNF levels and cognitive functions, cortisol levels in depressive disorder? Psychiatry Behav Sci 2012;2(2):58-65.

157. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. J Affective Disord 2013;150(2):456-9.

158. Lee B-H, Kim H, Park S-H, Kim Y-K. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. J Affective Disord 2007;101(1-3):239-44.

159. Oral E, Canpolat S, Yildirim S, Gulec M, Aliyev E, Aydin N. Cognitive functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. Brain Research Bull 2012;88(5):454-9.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/234	
	PROTOKOL ADI	Bipolar Bozuklukta Eşik Altı Depresif Belirtilerin Bilişsel Süreçlere ve BDNF Düzeyi Üzerine Etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 11/03**		**Tarih:29.06.2020**
	Fakültemiz Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ'nün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Kübra SÖZER'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof.Dr. Ahmet TEZEL

EK 2: TÜBAP Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.12.2020-E.197113

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı

Sayı : E-59803669-604.99-197113 28.12.2020
Konu : Sözleşme

Sayın Doç. Dr. Yasemin GÖRGÜLÜ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Kübra SÖZER'in "Bipolar Bozuklukta Eşik Altı Depresif Belirtilerin Bilişsel Süreçlere ve BDNF Düzeyi Üzerine Etkisi" başlıklı tıpta uzmanlık projesinin, 7 (yedi) ay süre ve 35.598,00 TL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 16.12.2020 tarih ve 2020/15 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 8. maddesinin 4. bendi uyarınca düzenlenen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafımızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Osman Nuri HATİPOĞLU
Rektör Yardımcısı

Ek:Protokol sözleşmesi (2 sayfa)

BELGENİN ASLI
ELEKTRONİK İMZALIDIR
29/12/2020

e-imzalıdır

Belge Doğrulama Kodu :*BE8RKPAC8* Pin Kodu :42702 Belge Takip Adresi : https://ebys.trakya.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?
Adres : Trakya Üniversitesi Rektörlüğü İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı Balkan Yerleşkesi Edirne 22030
Telefon : 2842234210 Faks : 2842235507
e-Posta:idamali@trakya.edu.tr Web:http://imdb.trakya.edu.tr/
Kep Adresi : trakyauni@hs01.kep.tr
Bilgi için : Cennet ŞAHİN
Unvanı : Bilgisayar İşletmeni

Ek 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun …… tarih ve …….. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD…….) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Eşik Altı Depresif Belirtilerin Bilişsel Süreçlere ve BDNF Düzeyi Üzerine Etkisi
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Yükselme – çökkünlük atakları ile seyreden bir bozukluk olan iki uçlu bozukluk hastalarının, eşik altı çökkünlük bulgularının şiddetinin ölçülmesi ve sağlıklı gönüllüler ile birlikte tüm katılımcıların; dikkat, hafıza, planlama gibi yeteneklerini ve sinirlerin büyümesinden sorumlu olarak değerlendirilen Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör(BDNF) ve bağışıklık sisteminin kandaki belirteçlerin düzeylerinin karşılaştırılması.
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Yasemin Görgülü, Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırmanın amacı: Araştırmamızın amacı; bipolar bozukluk tanılı ötimik hastaları eşik altı depresif bulgular açısından değerlendirmek, eşik altı semptomatoloji, klinik karakteristikler, atak sıklığı gibi değişkenlerin nörokognitif fonksiyonlara etkisini belirlemek ve son olarak bipolar bozukluk patofizyolojisinde ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğu düşünülen; bdnf düzeyleri ile nörokognitif fonksiyonlar ve eşik altı depresif belirtiler arasındaki muhtemel ilişkiyi tanımlamaktır. Literatürde bipolar bozukluk için kognitif fonksiyonlar ve ilişkili faktörler, belirteçler üzerine yapılan tartışmalar güncelliğini korumaktadır, elde edeceğimiz verilerle literatüre bu alanda katkıda bulunmayı amaçladık.

- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Tez çalışması

- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01/06/2020 tarihinde başlayıp 1 yıl sürmesi planlanılmaktadır.
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:**

- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Öykü ve ruhsal durum muayenesi,boy ve kilo ölçümü, kan alınması ve klinik ölçekler ve nörokognitif testlerin uygulanması.
-
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırmanın deneysel kısmı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD laboratuarında kimyager Orkide Palabıyık tarafından yürütülecektir. Elde edilen verilen bilgisayar programı yardımı ile değerlendirilecektir.

- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Tüm gönüllülere aynı işlem uygulanacaktır
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** İki uçlu bozukluk tanısı ile Trakya Universitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve iyilik dönemine sahip hastalar çalışmaya dahil edilecektir.
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Doğrudan bir yarar yoktur
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Sorulan soruları yanıtlaması, kan örneği vermesi.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Kan alımı sırasında iğne giriş yerinde cilt altında kan birikimi ve ağrı riski bulunmaktadır.

- **Risklere karşı alınan önlemler:** Kan alımı esnasında istenmeyen bir durum olduğunda hemen müdahale edilecektir. Kişi istediği zaman çalışmadan çekilebilecektir. Cilt altında kan birikimi ve ağrı tıbbi müdahale gerektirmeyen kendiliğinden kısa sürede geçen bir durumdur.

- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Alternatif yöntem uygulanmayacaktır. Tüm gönüllülere aynı işlem uygulanacaktır
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Yapılacak işlemler kişide kalıcı bir hasara neden olmamaktadır
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Gönüllülere ödeme yapılmayacaktır.

- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Gönüllünün çalışmadan çekilmek istemesi dışında katılımının sona erdirilmesini gerektirecek bir neden bulunmamaktadır.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Talep eden gönüllülere çalışmanın neticesi ile ilgili bilgi verilecektir.
-
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Kübra Sözer, Araştırma Görevlisi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 05535362188
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:** Kan tetkikinde belirtilen kan değerleri incelenecektir.

- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**

  "……(Araştırmanın açık adı)" araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb…);

  ☐ **Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.**

  ☐ **İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.**

  ☐ **Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

EK 4: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

1) Ad/ Soyad: HT: Var Yok

2) Dosya No: DM: Var Yok

3) Tarih:

4) Cinsiyet: Yaş: VKİ:

5) Öğrenim Durumu: İlköğretim / Lise / Yüksekokul / Üniversite

6) Çalışabilirlik: Çalışıyor Çalışmıyor Emekli

7) Medeni Durum: Bekar / Evli

8) Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:

1)Yok

2)Var => 1)Derece: Anne-Baba-Çocuk / 2)Derece: Kardeş- Dede-Anneanne-Babaanne-Torun / 3.Derece: Amca-Hala-Dayı-Teyze-Yeğen / 4.Derece: Kuzenler

**Ne Olduğu (Anksiyete Bozukluğu, Duygudurum Bozukluğu, Psikoz Ve Diğer):

9) Tıbbi Hastalık Öyküsü (otoimmun hastalıklar, akut infeksiyon, malignite, kronik inflamasyon):

1)Yok

2)Var **Ne Olduğu? otoimmun hastalıklar, akut infeksiyon, malignite, kronik inflamasyon **İlaç?:

10) Sigara: 1) Var 2) Yok

11) Alkol kullanım bozukluğu tanısı : 1)Var 2) Yok

12) Madde Kullanımı (Son 6 Ay İçinde Kullanım): 1)Yok 2)Var

KLİNİK BİLGİLER (BU BÖLÜM KONTROL GRUBU İÇİN UYGULANMAZ)

13) Başlangıç Yaşı:

14) Toplam Hastalık Süresi (Yıl):

15) Son Ataktan Bu Yana Remisyonda Kalma Süresi:

16) Toplam Hastaneye Yatış:

17) İlk atak Manik: Depresif: Hipomanik:

18) Toplam Epizod Sayısı: Manik: Depresif: Hipomanik:

19) Ataklar Arası Belirti durumu:

1)Ataklar Arası Tam Düzelme 2) Tam Düzelme Olmayan(Kısmi İşlevsellik) 3)Ataklar Arası İşlevsellik Kötü

20) Geçmiş Psikotik Özellik Öyküsü: 1)Var 2) Yok

21) Geçmiş Suicid Öyküsü: 1)Var 2) Yok

22) Duygudurum Dengeleyici Alıyor Mu?

1) Hayır

2) Evet ** Ne Olduğu? □ Şimdiki Ddd: 1)Li 2) Vpa 3)Kbz 4) Li+Vpa 5) Li+Kbz 6) Lamotrijin 7) Lamotrijin+Li 8) Lamotrijin + Vpa

23) Şimdiki Ddd Süresi (Yıl):

24) Geçmiş DDD 1)Li 2) Vpa 3)Kbz 4) Li+Vpa 5) Li+Kbz 6) Lamotrijin 7) Lamotrijin+Li 8) Lamotrijin + Vpa

25) Geçmiş ddd süresi (yıl)….

26) Şu An Kullanılan Antipsikotik : 1)Tipik Ap 2) Atipik Ap 3. Atipik +Tipik Ap

27) Antidepresan kullanımı (hayat boyu): 1)var 2) yok

28) Son 2 haftalık süre içinde antiinflamatuar ilaç kullanma 1)Var 2) Yok

29) Son 4 haftalık süre içinde antibiyotik kullanma 1) Var 2) Yok

30) İmmunsupresif tedavi alma durumu 1) Var 2)Yok

31) Tanı alan demans, epilepsi, ağır kafa travması, son 1 yılda ekt öyküsü 1) Var 2) Yok

**Ne olduğu :

EK 5: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hastanın Adı : ..... Hasta No : .....

Doktorun Adı : ..... Doğum Tarihi : .....

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Her maddede, hastayı en iyi tanımlayan cevabı belirleyen numarayı seçin.

	I. Visit			II. Visit			III. Visit		
	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL
1. DEPRESİF RUH HALİ (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik) 0= Yok. 1= Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor. 2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3= Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor. 4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.									
2. SUÇLULUK DUYGUSU 0= Yok. 1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor. 2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor. 3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk delüzyonları gösteriyor. 4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.									
3. İNTİHAR 0= Yok 1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2= Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor. 3= İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor. 4= İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).									
4. UYKUYA DALAMAMAK 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor. 1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor. 2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.									
5. GECEYARISI UYANMAK 0= Herhangi bir sorunu yok. 1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor. 2= Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir. (Herhangi bir neden olmaksızın).									
6. SABAH ERKEN UYANMAK 0= Herhangi bir sorunu yok. 1= Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor. 2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.									
7. İŞ VE AKTİVİTELER 0= Herhangi bir sorunu yok. 1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2= Aktivite,hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve karasızlığı ile gösterir. (Kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hisseder) 3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin. 4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirin.									
8. RETARDASYON (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma) 0= Normal konuşma ve düşünce. 1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor. 4= Tam stupor.									
Puan=									

	I. Visit			II. Visit			III. Visit		
	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL
9. AJİTASYON 0=Yok 1=Yerinde duramama. 2=Eller, saçlar v.b. ile oynama. 3=Ayakta dolaşma, sakin oturamama. 4=Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.									
10. PSİŞİK ANKSİYETE 0=Güçlük yok. 1=Subjektif gerilim ve irritabilite. 2=Küçük şeylerden kaygı duyma. 3=Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor. 4=Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.									
11. SOMATİK ANKSİYETE 0=Yok. 1=Hafif 2=Orta 3=Şiddetli 4=Çok şiddetli Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler : Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.									
12. SOMATİK SEMPTOMLAR-Gastrointestinal 0=Yok. 1=İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2=Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor, Gastrointestinal semptomlar için ilaç veya barsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.									
13. SOMATİK SEMPTOMLAR-Genel 0=Yok. 1=Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi. 2=Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.									
14. GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar) 0=Yok. 1=Hafif 2=Şiddetli									
15. HİPOKONDRİASİS 0=Yok. 1=Evhamlılık 2=Sağlıkla ilgili evhamlar 3=Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb. 4=Hipokondriak delüzyonlar.									
16. ZAYIFLAMA (A ya da B'yi işaretleyiniz) A. Anamneze göre değerlendirirken: 0=Kilo kaybı yok. 1=Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı. 2=Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollarda. 0=Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı. 1=Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı. 2=Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.									
17. DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ 0=Hasta ve depresyonda olduğunun farkında. 1=Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahata ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2=Hasta olduğunu kabul etmiyor.									

Bütün maddelerin tamamen cevaplandığını kontrol ediniz. Toplam puan:

Düşünceler:

Değerlendirme: 0-7= Depresyon yok 8-12= Hafif depresyon 13-17= Orta depresyon 18-29= Major depresyon 30-52=Major depresyondan daha ağır

EK 6: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

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

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

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

4) Uyku

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

5) İritabilite

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık
atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı
0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

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

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

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

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

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