



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

BİPOLAR BOZUKLUK DEPRESİF EPİZOD VE UNİPOLAR DEPRESYON TANILI
HASTALARDA SERUM BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF)
DÜZEYLERİ

Dr. Ülkü SARIKAVAKLI

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2011



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

BİPOLAR BOZUKLUK DEPRESİF EPİZOD VE UNİPOLAR DEPRESYON TANILI
HASTALARDA SERUM BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF)
DÜZEYLERİ

Dr. Ülkü SARIKAVAKLI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. S. Saygın EKER

BURSA- 2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş ve Amaç.....	1
Gereç ve Yöntem.....	12
Bulgular.....	15
Tartışma ve Sonuç.....	20
Kaynaklar.....	25
Ekler.....	31
Ek 1,2.....	31
Ek 3.....	32
Ek 4.....	33
Ek 5.....	34
Ek 6.....	35
Ek 7,8.....	36
Ek 9,10,11.....	37
Ek 12.....	38
Teşekkür.....	42
Özgeçmiş.....	43

ÖZET

Bu çalışmanın amacı bipolar depresyon ve unipolar depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerden oluşan üç grup oluşturarak, serum BDNF düzeylerini belirlemek ve serum BDNF düzeyinin bipolar ve unipolar depresyon ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır. Bu amaçla psikiyatrik tedavi kullanmayan İki Uçlu Bozukluk- depresif epizod tanısı alan 11, Unipolar Depresyon tanısı alan 13 hasta ve 18 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların demografik bilgileri alınmış, vücut kitle indeksleri kaydedilmiştir. Hasta grubunun hastalık öyküleri alınarak Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan her iki hasta grubu arasında serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak her iki hasta grubu ve kontrol grubunun serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında hasta gruplarının BDNF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. HAM-D ile değerlendirilen depresyon şiddeti ile serum BDNF düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Yine hastalık başlangıç yaşı ve toplam atak sayısı ile serum BDNF düzeyi arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak serum BDNF düzeylerinin hem bipolar hem de unipolar depresyonda düştüğü tespit edilmiştir. Fakat bipolar ve unipolar depresyon arasında serum BDNF düzeyleri açısından bir fark bulunmamıştır. Serum BDNF düzeyinin bipolar ve unipolar depresyon ayırıcı tanısında kullanılacak bir belirteç olmadığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Bipolar depresyon, unipolar depresyon, BDNF

SUMMARY

Serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with the Diagnosis of Bipolar and Unipolar Depression

The aim of this study is to determine serum BDNF levels in patients with bipolar depression, unipolar depression and healthy controls and to investigate if we can use serum BDNF levels as tool for differential diagnosis between bipolar and unipolar depression. For this purpose drug-free 11 patients with bipolar disorder-depressive episode, 13 patients with unipolar depression and 18 healthy volunteers were included in the study. Demographic information and body mass index were documented for all volunteers. History of illness was recorded and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was applied to the patients.

There was no statistically significant difference of BDNF levels between two patient groups. However, if compared both groups of patients with the control group, serum BDNF levels were significantly lower in the patients. There was no correlation between serum BDNF levels and the severity of depression assessed by the HDRS. Also, we determined that there is no correlation between serum BDNF levels and the number of episodes or age of disease onset.

In conclusion lower serum BDNF levels have been determined in bipolar and unipolar depression. But there was no difference of serum BDNF levels between bipolar and unipolar depression. We considered that serum BDNF levels can not be used as a marker for the differential diagnosis of bipolar and unipolar depression .

Keywords: Bipolar depression, unipolar depression, BDNF

GİRİŞ

İki Uçlu bozukluk (İUB) tekrarlayan çökkünlük, taşkınlık ya da karma ataklarla giden ve bu ataklar arasında kişinin sağlıklı duyguduruma dönebildiği (ötimi) bir duygudurum bozukluğunu tanımlar (1).

İUB ile ilgili bilgiler Hipokrat dönemine kadar uzanır. Hipokrat'ın MÖ.400 yılında mani ve melankoliyi tanımlaması, duygudurum bozukluklarının tanımlanması açısından başlangıç olmuştur. MS I. yüzyılda Soranus yükselmiş duygudurumu ile melankolinin birbiriyle ilişkili olduğunu bildirmiş, mani ve melankoliyi ataklar halinde seyreden tek bir hastalık olarak tanımlamıştır (2). Daha sonra Kapadokyalı Areatus (M.S. yaklaşık 150) melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu gözlemlemiş ve aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını söylemiştir (3).

1854 yılında Jules Falret, bazı psikotik hastaların diğerlerinden farklı olarak kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini, hastalığın periyodik olarak tekrarladığını gözlemlemiş ve bu hastalıklara “Folie Circulaire” adını vermiştir. Aynı yıllarda Baillarger aynı durumu tanımlamak için “iki şekilli delilik” terimini kullanmıştır. Kraepelin 1895 yılında manik depresif hastalığı ilk tanımlayan kişidir (4). Hastalığın klinik görünümünü tanımlamış ve bir anlamda manik-depresif bozukluk spektrumunu geliştirmiştir (5). Karma durumları ilk tanımlayan kişi yine Kraepelin'dir. Bleuler; 1930'larda depresif ve manik dönemlerle giden bu hastalığı “affektif bozukluklar” olarak adlandırmıştır. 1938 yılında elektrokonvulzif sağıltımın bulunması ve depresyon üzerine olumlu etkisi, kafa travmaları sonrası mani ve depresyon benzeri tabloların gözlenmesi, dikkatleri bu hastalardaki subkortikal düzensizliğin önemine çekmiştir. Daha sonraki yıllarda nöroleptiklerin, antidepresan ilaçların ve ardından lityumun kullanıma girmesi; bu hastalıklarda birçok biyokimyasal kuramın öne sürülmesine neden olmuştur (6).

Major depresif bozukluğun (MDB) ve İUB'un ayrı iki hastalık olduğu ilk kez 1980 yılında Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition; DSM

III) resmi sınıflandırma kapsamına alınmıştır (7). DSM III-R (1987) ile birlikte affektif bozukluklar tanımı yerine halen tanı sınıflamalarında kullanılan duygudurum bozuklukları tanımı gündeme gelmiştir (8).

İUB epizodik ve yineleyici bir gidiş gösterir. Duygudurum atağı sayısı arttıkça döngü uzunluğunun (bir atağın başlangıcından sonraki atağın başlangıcına kadar geçen süre) kısalma eğilimi gösterdiği bilinmektedir (9). Bir manik atak ortalama 5-10 hafta, bipolar depresif atak 19 hafta, bipolar karma atak ise 36 hafta sürebilmektedir (4). Bununla beraber, İUB ile unipolar depresyon (UD) arasında hastalığın başlangıç yaşı, atak özelliği ve gidiş özellikleri açısından bazı önemli farklılıklar gözlenmektedir. İUB sıklıkla 20'li yaşlarda başlarken UD 40'lı yaşlarda başlamaktadır (2). Atak sayısı (10), hızlı döngü (yılda dört ya da daha fazla atak) (10), postpartum özellik bipolar depresyon (BD)'da UD'a göre daha fazla izlenmektedir (11). BD görece akut, UD sinsi başlamakla birlikte (12), UD'da atakların daha şiddetli yaşandığı gözlemlenmiştir (13). Yaşam boyu intihar girişimi İUB'da, MDB'a göre daha yüksek bulunmuştur (% 26'ya karşılık %14) (13). İUB'ta mizaç genellikle siklotimik, kişilik dışa dönüktür, UD'da ise mizaç distimik, kişilik içe dönüktür (14). Hipertimik kişilik İUB'lu hastalarda ve İUB'lu olanların ailelerinde daha sıklıkla izlenmektedir (15). İUB her iki cinsiyette eşit dağılım gösterirken, UD'un kadınlarda erkeklerden iki kat fazla olduğu gösterilmiştir (2).

Yakın zamana kadar İUB'un toplumun % 1'lik kısmını etkilediğine inanılıyordu. Ancak son araştırmalar İUB görülme sıklığının, alışılan klinik görünümü dışında kalanlarla birlikte ele alındığında % 5'e ulaştığını göstermektedir (16,17). İUB prevalansı cinsiyet farkı gözetmemekle birlikte (16), hızlı döngülü İUB kadınlarda daha sık görülmektedir (2,18).

İUB'da psikiyatrik yaşam boyu eş hastalanma sık görülmekle birlikte en sık alkol ve madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı, yeme bozuklukları, panik bozukluğu ve sosyal fobi görülür (19).

İUB'lu hastaların ilk duygudurum atakları %40-60 oranında çökkünlük dönemi şeklindedir. İUB'lu hastaların %40'dan fazlası ilk olarak MDB tanısı alır. Yanlış tanı oranının yüksekliği, İUB prevalansının gerçekte daha yüksek

olabileceğini ve birçok hastanın İUB yerine UD tanısıyla izlendiğini göstermektedir (20).

BD ile UD arasında klinik farklılıklar tanımlanmakla birlikte bu farklılıklar mutlak değildir. BD’da hipersomni, psikomotor retardasyon, iştah artması UD’dan daha fazla izlenmektedir (21,22). Yine, psikotik özellik, anksiyoz ve ajite depresyon da bipolar hastalarda UD hastalarına göre daha sık görülmektedir (23,24).

BD ve UD arasında tanımlanan farklılıklar olmakla beraber BD’un başta UD olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklar ile görülen semptomatik çakışmasından ve hastaların hipomani ve mani belirtilerini daha az bildirme, hekimlerin de daha az sorma eğiliminden dolayı İUB’un fark edilmesi güç olabilir (25). Bu nedenle hastaların ilk ruh sağlığı birimine başvuruları ile İUB tanısı koyulması arasında geçen süre ortalama 12 yıla kadar uzayabilmektedir (26).

İUB’da genetik geçişin önemi çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. İUB’lu probandların (bir ailede belirlenen ilk hasta) birinci derece akrabalarında İUB görülme oranı %4.1-14.6, UD görülme oranı ise %5.4-14 olarak saptanmıştır. UD’lu propandların birinci derece akrabalarında UD görülme oranı % 5.5- 28.4, İUB görülme oranı ise % 0.7- 8.1 olarak saptanmıştır (27).

Duygudurum bozuklukları için önerilen duyarlılaşma modeli (“kindling”) ilk epizodların genellikle bir çevresel stres sonrası ortaya çıkması, ancak daha sonraki epizodlarda stresör olmaksızın epizod ortaya çıkabileceği gözlemine dayanır. Bu kuramda, stresin beyinde çeşitli nörokimyasal sistemlerde uzun süreli bozulmalar ya da olası nöronal kayıp yaratarak, psikososyal stresörlere duyarlılık yarattığı düşünülmektedir (2).

Duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisi ile ilgili çalışmalarda nörotransmitter kuramları önemli yer tutmaktadır. Oysaki duygudurum bozuklukların ortaya çıkmasında monoaminerjik iletim ile ilgili değişikliklerin basamaklardan sadece birisi olduğu düşünülmektedir (28). Son yıllarda İUB etyopatolojisi; duygudurumun oluşmasında etkili beyin yapılarındaki nöroplastisite bozukluğuyla ve hücre hayatta kalım süresinde azalmayla

ilişkilendirilmektedir (29). İUB olan hastalarda görüntüleme ve postmortem çalışmaları beyinde yapısal anormallikler olduğunu göstermektedir. Beyinde saptanan değişimlerin nöronal atrofi ve hücre kaybıyla ilişkili olabileceği, nöroplastisitede bozulmanın İUB'nin etyopatolojisinde önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (28).

Nöroplastisite ile ilgili olarak etkin olduğu ileri sürülen maddeler arasında nörotrofik faktörler ilk sırada gelir. Yapılan çalışmalarda birçok psikiyatrik hastalığın, özellikle duygudurum bozukluklarının nörotrofinleri etkilediği gösterilmiştir (30-33). BDNF bu konuda en çok araştırılan nörotrofik etmen olmakla birlikte UD'u BD'dan ayırabilecek bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (33). Nörotrofik faktörler, nöronal ağların oluşumunda ve plastisitesinde önemli düzenleyicilerdir (34). Nörotrofik faktörler santral sinir sisteminde esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken, nörotransmitterlerin görev yaptıkları fonksiyonel olarak önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunurlar. Hücre ölümünde (apoptozis), programlanmasında ve yürütülmesinde de önemli rolleri vardır. Belli nöronlara spesifik nörotrofik faktörlerin endojen ya da eksojen nedenlere bağlı olarak eksikliği, o nöron veya nöron grubunun ölümü ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zincirini tetikleyen bir etken olabilir (35).

En önemli nörotrofik faktörler; beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, brain neurotrophic factor), sinir büyüme faktörü (NGF, nerve growth factor), nörotrofik faktör 3 (NT-3, neurotrophic factor 3), nörotrofik faktör 4 (NT-4, neurotrophic factor 4) ve nörotrofik faktör 5 (NT-5, neurotrophic factor 5)' dir (35).

Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz (Trk) reseptörleri ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. NGF Trk A reseptörüne bağlanırken, BDNF ve NT-4/5 Trk B reseptörüne, NT-3 ise Trk C reseptörüne bağlanmaktadır (36). P75 ise Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturur ve sinyal iletimini modüle eder (36).

Beyindeki nörotrofinlerin en bol bulunanı BDNF'dir. BDNF nöronların büyümesi, sinaptik fonksiyon ve nöral plastisitenin idamesi için önemli bir moleküldür (37). Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir (38). BDNF'nin en önemli işlevsel özellikleri: nöronları koruması ve nöron hayatta kalımını sağlamasıdır (39). BDNF kendi tirozin kinaz reseptörüne bağlanır ve Ras/ MAPK ve fosfotidil inozitol-3 kinaz/Akt yolak reaksiyonlarını kapsayan bir dizi büyüme ve hayatta kalımı tetikleyen hücre içi sinyal yollarını uyarabilir (40). Trk'nin ekstrasellüler kısmında nörotrofin için ligand-bağlayıcı bölge, sitoplazmik kısmında ise bir protein tirozin kinaz bulunur. BDNF Trk reseptörüne bağlandığında protein kinaz aktive olur ve Grb, Sos gibi birleşecek proteinleri yakınına çeker, bunu küçük bir G proteini olan Ras'ın aktivasyonu izler. Aktive olmuş Ras bir seri proteinin fosforilasyonunu başlatır. Raf adlı bir protein kinazı aktive eder, bu da başka bir protein kinaz olan MAP (Mitojen Aktivatör Protein) kinaz kinazı aktive eder. MAP kinaz kinaz da MAP kinaz adlı başka bir protein kinazı aktive eder. Bu da pek çok substrat proteinlerini fosforile etmek suretiyle önemli bir proapoptotik protein olan Bcl-2 ile ilişkili ölüm destekleyici protein (BAD: Bcl-2 associated death promotor protein) üretiminin durması ve temel antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. BAD apoptotik sürecin içinde yer almaktadır ve bu sürecin durması ve yavaşlaması hücrenin zarar görmesini engellemektedir. Bu etkilerin ortaya çıkmasında cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB-cAMP response element binding protein) önemli role sahiptir. Bu reseptörlerin uyarılmasının, yetişkinlerde nöral devrelerin yeniden düzenlenmesini sağlayan sinaptik plastisitede rolleri vardır (41). Olumsuz uyaran etkisi altında kalınması veya glukokortikoid verilmesi sonucunda hipokampal dentat girusta, CA1, CA3 bölgelerinde BDNF' yi kodlayan mRNA miktarında düşme gözlenirken, Trk B reseptörünü kodlayan mRNA oranında artma izlenmiştir (42). BDNF, noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların gelişimini destekleyip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (43).

Öğrenme ve bellek oluşumu santral sinir sisteminin dışardan ve içeriden gelen uyarılara karşı en etkili uyum biçimidir. Uzun dönemli potensiyasyon (LTP: Long Term Potentiation) öğrenme ve hafızayla ilişkili sinaptik güçlenme işlemi olarak tanımlanır, santral sinir sisteminin birçok yerinde, özellikle hipokampusta LTP'nin olduğu gösterilmiştir. LTP'nin oluşması nöroplastisite ve sinaptik plastisite ile ilişkili uyumsal bir yanıttır. LTP'nin oluşması için belirli bir eşik üzerinde BDNF gerektiği ve fazla miktarda BDNF'nin uzun süreli depresyonu engellediği bulunmuştur (44).

Bir nöronun yaşamına devam etmesi için gerekli olan en önemli gereksinim, o nöronun uyaran alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyaran almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir. Alınan uyarılarla beraber BDNF hem yeni sinaptik oluşumlara yol açmakta hem de pro-apoptotik protein olan BAD yapımını engellemektedir. BDNF transkripsiyonunda rol oynayan CREB proteini aynı zamanda antiapoptotik olan Bcl-2 seviyesini de arttırmaktadır (40).

Santral sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır. Halen serum BDNF düzeylerinin kaynağını açıklayan iki hipotez mevcuttur. Bunların ilki trombositlerdeki BDNF'nin, kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminden geldiğini öne sürer (45). Diğer hipotez ise, trombositlerinden salınan BDNF miktarının serumdaki BDNF miktarını yansıttığını ifade etmektedir (46).

Duygudurum bozuklukları dahil olmak üzere bir çok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde BDNF'nin rolü araştırılmaktadır. MDB bunların içinde en yoğun olarak çalışılan bozukluktur. Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları: nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksitatuvar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre değişiklikleri ve nöroenezin ikincil olarak baskılanmasını içermektedir. Depresyonun

nörotrofin hipotezine göre, BDNF; nöroplastisiteyi modüle etmesi, hücre ölüm döngülerini inhibe etmesi ve hücre hayatta kalımını sağlayan proteinleri arttırması nedeniyle büyük öneme sahiptir (47). Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve santral BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (48). Depresyondaki BDNF ile ilgili çalışmalar hayvan depresyon modellerinde BDNF düzeylerinin düşük bulunması ve antidepresan ilaçların bu düşüklüğü normale döndürdüğünün gösterilmesiyle hız kazanmıştır.

Antidepresanların BDNF düzeylerine etkisi ve etki mekanizmaları yoğun olarak çalışılmaktadır. BDNF geninin depresyonla ilişkisi ve tedaviye yanıtın bu genle ilişkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmaktadır. Bunlara ek olarak klinik çalışmalarda depresif hastaların BDNF düzeyleri ve bu düzeyleri etkileyen etmenler halen araştırılmaktadır. Depresyonda BDNF düzeylerinin değiştiğini gösteren birçok araştırma vardır. Karege ve ark. (49) MDB olan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla serumda BDNF düzeylerinin düşük olduğunu göstermiş ve bu düşüklüğün depresyon şiddetiyle ters orantılı olduğunu bulmuşlardır. Shimizu ve ark. (50) MDB olan ancak daha önce antidepresan tedavi almamış hastalarla, antidepresan tedavi alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda serum BDNF düzeylerini karşılaştırmışlar ve daha önce antidepresan ilaç kullanmamış hastaların serum BDNF düzeylerini diğer iki gruptan düşük düzeyde bulmuşlardır. Bir önceki çalışmayla uyumlu olarak serum BDNF düzeyleri ile belirtilerin şiddeti arasında ters orantı olduğunu saptamışlardır (50). Bu sonuçlar, geniş örneklem grubunun katıldığı bir başka çalışmada da gösterilmiş ve depresyonu olan hastalarda serum BDNF düzeyi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (51). Sen ve ark. (52) depresif hastalarda serum BDNF düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı meta-analizlerinde depresyonu olan hastalarda BDNF düzeylerinin düşük olduğunu ve antidepresan tedavi sonucunda kontrollerle kıyaslanabilir düzeyde yükseldiğini göstermektedirler. MDB olan hastalarda düşük serum BDNF düzeyi tutarlı biçimde gösterilmiş bir bulgu olarak kabul edilmektedir. MDB’da

düşük serum BDNF düzeylerinin saptanmasıyla beraber BDNF geninin bazı polimorfizmlerinin de bu hastalıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu çerçevede BDNF val66met polimorfizmi en çok araştırılan ve en çok veriye sahip olunan polimorfizmdir. Bu polimorfizmle depresyon ilişkisini değerlendiren çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalar val66met polimorfizmiyle bu hastalık arasında anlamlı ilişki gösterirken, bazı çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koyamamaktadır (53).

Depresyonun tedavisinde kullanılan antidepresanların farelerde süregelen kullanımı sonunda limbik sistemlerde, özelliklede hipokampusta BDNF ekspresyonunda artış izlenmiştir (54).

Bu alanda ilk klinik çalışma ülkemizde Gönül ve ark. (55) tarafından yapılmış ve antidepresan tedavinin BDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Aydemir ve ark. (56) venlafaksin ile tedavi edilen 10 hastada serum BDNF düzeyine bakmışlar ve hastalardaki iyileşmeye paralel olarak serum BDNF düzeyinde kontrollerle kıyaslanabilir yükselme saptamışlardır. Brunoni ve ark.'nın (57) antidepresan tedavilerin BDNF düzeylerine etkisini değerlendirdikleri meta-analiz çalışmaları sonucunda serum BDNF düzeylerinin antidepresan tedaviyle normale döndüğü bildirmiştir. Bu çalışmada tedavi sonrasındaki düzelmenin de nöroplastik değişim sonucu elde edildiğini ileri sürmüşlerdir. Elde edilen bu verilere karşın trisiklik antidepresan ya da seçici serotonin geri alım inhibitörü gibi bazı antidepresanların kronik kullanımının BDNF mRNA düzeylerini arttırmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

İUB'da serum BDNF düzeylerini değerlendiren ilk çalışma Cunha ve ark. (58) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ilaç tedavisi almakta olan İUB'lu hastaların manik ve depresif dönemlerine ait serum BDNF düzeyleri, ötimik İUB'lu hastalar ile sağlıklı gönüllülere göre düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada serum BDNF düzeylerinin manik ve depresif belirtilerin şiddeti ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir ve hastalık şiddetinin BDNF düzeylerinin düşüklüğüyle değerlendirilebileceği öne sürülmüştür.

Duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların, duygudurum düzenleyicilerin ve atipik antipsikotiklerin BDNF

düzeylerini arttırdığı ileri sürülmektedir (50). Klinik araştırmalarda olgu gruplarında ilaç kullanımının olması kısıtlayıcı bir faktördür. Bu kısıtlılığını ortadan kaldırmak ve ilaç tedavilerinin BDNF düzeylerine etkisini değerlendirmek amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. Machado-Vieira ve ark. (59) ilaç tedavisi almayan manik dönemdeki hastalarda serum BDNF düzeylerini araştırmıştır. Araştırma sonucunda serum BDNF düzeylerinin düşüklüğünün hastalığın şiddetiyle ters orantılı olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Bu araştırmaların sonucunda, ilaç tedavisinden bağımsız olmak üzere atak dönemindeki İUB'lu hastalardaki BDNF düşüklüğünün gösterilmesi nedeniyle, serum BDNF düzeylerinin duygudurum dönemlerine özgü bir belirteç olabileceği hipotezi öne sürülmektedir. Serum BDNF düzeylerindeki düşüklüğün duygudurum dönemine özgü olup olmadığını değerlendirmek amacıyla İUB'lu ötimik hastalarda BDNF düzeyleri araştırılmıştır. Monteleone ve ark. (60) UD, İUB I ve İUB II tanısı olan hastalarla yaptıkları çalışmada bu hastaların ötimik dönemde bile serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu göstermişlerdir.

Hastalık döneminden bağımsız olarak BDNF düzeylerinin düşüklüğünün gösterilmesi, bu düşüklüğün duygudurum dönemlerinden daha çok hastalığa özgü olabileceği fikrini akla getirmektedir. BD ve UD'u olan hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında serum BDNF düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, BD hastalarında BDNF düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (33). Belirtilerin şiddetiyle BDNF düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada UD'u olan hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Araştırmacılar elde edilen sonuçlardan yola çıkarak BD ve UD ayırıcı tanısında serum BDNF düzeylerinin kullanılabileceğini öne sürmektedirler (33).

İUB'nin başlangıç dönemindeki hastaların, tekrarlayan ataklara ve uzun hastalık süresine sahip olan hastalara göre daha olumlu klinik gidiş gösterdiğine ilişkin bildirimler vardır (61). İlk atak İUB'lu hastaların yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında beyin bölgelerinde minimal değişimler saptanırken (62), tekrarlayan ataklara ve uzun hastalık süresine sahip İUB

olgularda belirgin değişim olduğu gösterilmiştir (63). Klinik gidişteki bu değişimin BDNF ile ilişkisi olabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur. İlaç tedavisi almayan ilk atak İUB olguların değerlendirildiği bir çalışmada serum BDNF düzeyleri düşük saptanmış ve bu olguların bir yıl süreyle ilaç tedavisi altında izlendiğinde BDNF düzeylerinin hızla normale döndüğü gösterilmiştir (64). Kauer-Sant'Anna ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada ilk atak İUB hastaları ve tekrarlayan ataklara sahip İUB hastaların BDNF düzeyleri değerlendirildiğinde ilk atak İUB hastalarda BDNF düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tekrarlayan ataklarla BDNF düzeylerindeki düşüklüğün daha belirgin olması, bu nedenle nöron ve gliaların sayı ve boyut olarak azalarak beynin ilişkili bölgelerinde hacim azalmasına yol aması ve buna bağlı İUB hastalarının beyinlerinde gözlenen yapısal değişikliklerin ortaya çıkacağı düşüncesini desteklemektedir (66).

Çalışmaların çoğu İUB'da atak dönemlerinde ve ötimik dönemlerde BDNF düzeylerinde değişimler olduğu ve ilaç tedavilerinin bu değişimleri normale döndürdüğü yönündedir. BDNF'nin İUB'da duygudurum dönemlerine özgü bir belirteç mi yoksa hastalığa özgü bir değişken mi olduğu konusu oldukça tartışmalıdır. BDNF'nin bu hastalığın ortaya çıkışındaki rolü halen araştırılmaktadır. Ancak BDNF'nin İUB etyopatolojisinde önemli rol oynadığı üzerinde görüş birliği mevcuttur.

BD ve UD arasında tanımlanan farklılıklar olmakla beraber BD'un başta UD olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklar ile görülen semptomatik çakışmasından ve hastaların hipomani ve mani belirtilerini daha az bildirme, hekimlerin de daha az sorma eğiliminden dolayı İUB'nin fark edilmesi ve tanı konması güç olabilir (25). BD hastalarının UD gibi tedavi edilmeleri tedavi direnci, döngü hızlanması, manik kayma ve yeti yitimine neden olabilmektedir (67). BDNF'nin depresyonun nöroplastisite hipotezinde rol oynadığı üzerinde görüş birliği mevcuttur. BD ve UD'un etyopatolojisinin farklılık gösterebileceğini ve BDNF serum düzeylerinin UD ve BD'da farklılık gösterebileceğini düşünmekteyiz. Literatür verileri göz önünde bulundurularak BD'da BDNF serum düzeyinin UD'dan anlamlı düzeyde

düşük olabileceğini düşündük. Bu çalışmadaki amacımız BD hastalarındaki serum BDNF düzeylerini, UD'u olan hastalar ve kontrol grubuyla karşılaştırarak, bu biyolojik belirtecin BD ve UD ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler, 15.01.2011-17.09.2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, “Bipolar Bozukluk Depresif epizod” tanısı (Ek 1,2,4) ve “Yineleyici (Unipolar) Majör Depresif Bozukluk” tanısı (Ek 3,4) alan ve çalışma ölçütlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Çalışmaya 11 BD hastası, 13 UD hastası alındı. Aynı yaş grubundan 18 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı (2011-2/13, 11 Ocak 2011).

Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri (Ek-7)

Çalışmaya; 18-65 yaş arasında olan, Bipolar Bozukluk Depresif Epizod veya Unipolar Depresif Bozukluk tanısı alan, en az dört haftadır psikotrop ilaç kullanmayan, başka bir psikiyatrik ve sistemik hastalığı olmayan kişiler alındı. Çalışmaya alınmadan önce hasta ve kontrol grubundan araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri(Ek-8)

Çalışmaya katıldığı anda ve 4 hafta öncesine kadar psikotrop ilaç kullananlar, iki uçlu bozukluk ve yineleyici depresyon dışında eşlik eden başka eksen-1 ve eksen-2 tanısı olanlar, alkol/madde kullanımı ve ilaç bağımlılığı öyküsü olanlar, sistemik hastalığı olanlar, vücut kitle indeksi 18,5’den küçük, 40’dan büyük olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulanan Form ve Ölçekler

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollerin sosyodemografik bilgileri alınmıştır. Hasta ve kontrollerle araştırmacı tarafından Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı’ya (DSM-IV-TR) göre yarı

yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme yapılmış ve hastalardan depresif bozukluğun öyküsü alınmıştır. Hastalara depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır.

A. Sosyodemografik Bilgiler (Ek-9)

Bu formla çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin; cinsiyeti, yaşı, medeni durumu, öğrenim durumu, sigara kullanma durumu ile ilgili bilgiler alınmıştır.

B. Hastalık Öyküsü (Ek-10)

Bu formla çalışmaya alınan tüm hastaların; hastalık başlangıç yaşı, toplam atak sayısı, BD hastalarının ilk atağı ile ilgili bilgiler alınmıştır.

C. Fizik Muayene (Ek-11)

Bu formla çalışmaya alınan hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümlerinin bilgileri alınmıştır.

D. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek-12)

Hamilton (68) tarafından geliştirilen Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) en yaygın kullanılan klinisyenin uyguladığı depresyon değerlendirme ölçeğidir. Klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, üreme organları ile ilgili belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır. 0-7puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif

derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (69). En yüksek 53 puan alınır. Ölçeğin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark. (70) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ölçeğin 17 maddelik versiyonu kullanılmıştır.

Laboratuvar Parametreleri

Hasta ve kontrol grubundan antekübital venden kan örnekleri alındı. Elde edilen serumlar çalışma zamanına kadar – 80 °C’de saklandı. BDNF, Enzyme-Linked ImmunoSorbentAssay (ELISA) kiti (Boster Biological Technologies, China) kullanılarak çalışıldı ve BDNF değerleri ng/ml olarak elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ve/veya Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri saptamak için Pearson Korelasyon testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

15.01.2011-17.09.2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, çalışma ölçütlerini karşılayan “Bipolar Bozukluk- Depresif epizod” tanısı alan 11 hasta (Kadın=6, Erkek=5), “Yineleyici(Unipolar) Majör Depresif Bozukluk” tanısı alan 13 hasta (Kadın=10, Erkek=3) çalışmaya alındı. Ayrıca çalışma ölçütlerini karşılayan 18 sağlıklı gönüllü (Kadın=7, Erkek=11) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri Tablo 1, 2, 3, 4’te belirtilmiştir.

Tablo-1: Grupların Cinsiyet Yönünden Karşılaştırılması

	BD GRUBU	UD GRUBU	KONTROL GRUBU
ERKEK	5 (% 45,5)	3 (%23,1)	11 (%61,1)
KADIN	6 (%54,1)	10 (%76,1)	7 (%38,9)
TOPLAM	11 (%100)	13 (%100)	18 (%100)

Tablo-2: Grupların Yaş Dağılımı

GRUP	ORTALAMA± SD	MİN-MAX
BD	31±7,1	22-43
UD	37,8±9,0	25-52
KONTROL	34,5±5,8	23-44

Tablo-3: Grupların Eğitim Durumu Yönünden Karşılaştırılması

	BD GRUBU	UD GRUBU	KONTROL GRUBU
İLKOKUL	3 (%27,3)	6 (%46,2)	3 (%16,7)
ORTAOKUL	2 (%18,2)	2(%15,4)	4 (%22,2)
LİSE	4 (%36,4)	3 (%23,1)	7 (%38,9)
YÜKSEKOKUL	2 (% 18,2)	2 (%15,4)	4 (%22,2)

Tablo-4: Grupların Medeni Durum Yönünden Karşılaştırılması

	BD GRUBU	UD GRUBU	KONTROL GRUBU
BEKAR	3 (%27,3)	3 (%23,1)	4 (%22,2)
EVLİ	8 (%72,8)	10(%76,9)	14 (%77,8)

Çalışmaya alınan her iki hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, eğitim, medeni durum ve sigara kullanma alışkanlığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

BD grubunun vücut kitle indeksi $25,2 \pm 3,1$, UD grubunun $28,3 \pm 6,4$, kontrol grubunun ise $26,8 \pm 4,6$ olarak saptanmış ve aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 5’de UD hastalarının hastalıkla ilgili özellikleri, tablo 6,7’de BD hastalarının hastalıkla ilgili özellikleri yer almaktadır.

Tablo-5: UD Hastalarının Hastalıkla İlgili Özellikleri

	ORTALAMA $\pm$ SD	MİN-MAX
Hastalık Başlangıç Yaşı	$26,3 \pm 5,6$	19-37
Toplam Atak Sayısı	$4,3 \pm 6,2$	2-25
HAM-D	$21,9 \pm 5,8$	15-33

Tablo-6: BD Hastalarının Hastalıkla İlgili Özellikleri

	ORTALAMA± SD	MİN-MAX
Hastalık Başlangıç Yaşı	23,4±7,5	13-37
Toplam Atak Sayısı	6,4±5,1	2-17
HAM-D	22,1±5,7	16-32

Tablo-7: BD Hastalarının İlk Atak Özellikleri

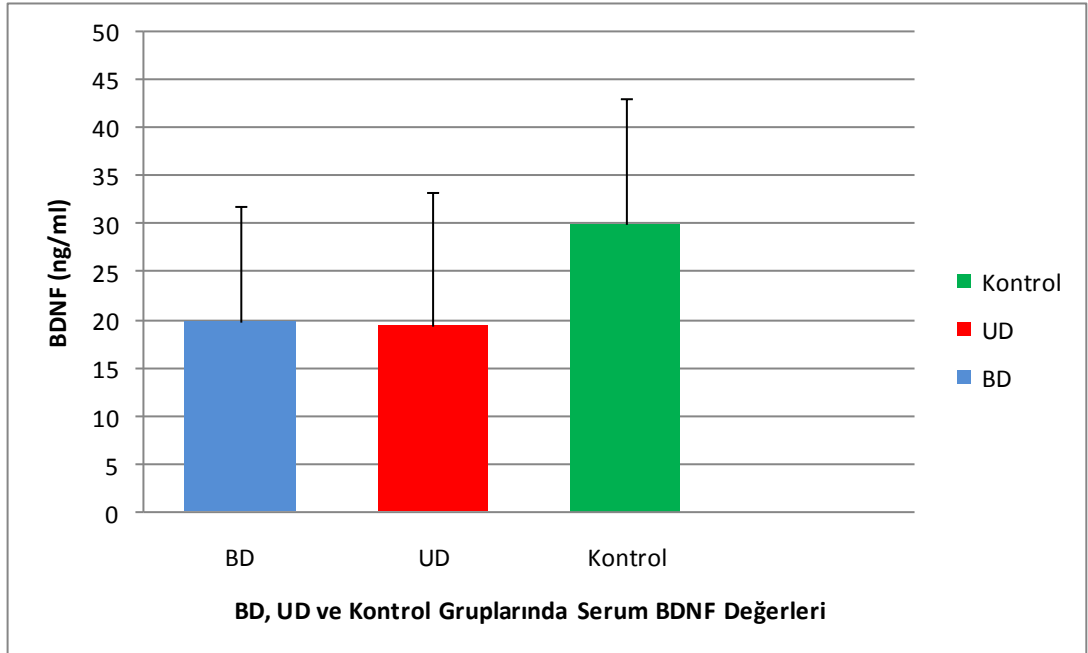
MANİ	DEPRESYON	HİPOMANİ	KARMA
4 (%36,4)	4 (%36,4)	1 (%9,1)	2 (%18,2)

Hastalık başlangıç yaşı açısından UD ve BD grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak toplam atak sayısı değerlendirildiğinde BD grubunda UD grubundan atak sayısı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,011$). HAM-D düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. BD grubunda hastalardan 4(%36,4)'ünün ilk atağının manik, (%36,4)'ünün depresif, 1(%9,1)'inin hipomanik, 2(%18,2)'sinin karma atak olduğu tespit edilmiştir.

Hasta grupları ve kontrol grubunun serum BDNF düzeyleri Tablo 8'de belirtilerek Şekil 1'de her üç grubun BDNF değerleri karşılaştırılmıştır. BDNF serum düzeyleri BD ve UD grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p=0,012$). Hasta grupları serum BDNF düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında BD ve UD hastaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo-8: BD, UD ve kontrol gruplarında BDNF serum değerleri

GRUP	BDNF(ng/ml) ORTALAMA± SD	BDNF MİN-MAX
BD	19,9±11,9	2,4 - 40,8
UD	19,4±14,4	5,7-62,6
KONTROL	30,0±12,8	9,1-55,5



Şekil-1: BDNF düzeylerinin BD, UD ve Sağlıklı Kontroller Arasında Dağılımı.
BD: Bipolar depresyon, **UD:** Unipolar depresyon

Hasta ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından serum BDNF düzeyleri ile korelasyon saptanamamıştır. Yine hasta grubunda (BD+UD, n=24) ve kontrol grubunda BDNF düzeyleri ile sigara içiciliği arasında korelasyon saptanamamıştır.

Her iki hasta grubunda BDNF ve HAM-D değerleri açısından korelasyon saptanamamıştır. Ayrıca toplam atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Patofizyolojisinde biyolojik faktörlerin rol oynadığı bilinen BD ve UD hastalarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımız çalışmamızda, depresyonun biyolojik etyolojisinde yeri olduğu kabul gören BDNF parametresinin BD ve UD ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir parametre olup olmayacağını araştırdık. Bu çalışmada her iki hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin kontrol grubundan düşük olduğu, fakat UD ve BD grupları arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

Literatürde serum BDNF düzeylerindeki değişikliğin BD ve MDB patofizyolojisinde yer alıp alamayacağı ile ilgili birçok yayın mevcuttur. Serum BDNF düzeylerinin BD, UD ayırıcı tanısında tanı testi olarak kullanımını araştıran bir çalışmaya rastlanmıştır. Ancak bu çalışmada hastaların hepsi psikotrop ilaçlar kullanmaktadır. Klinik araştırmalarda olgu gruplarında ilaç kullanımının olması kısıtlayıcı bir faktördür. Literatürde antidepresan ilaçların, duygudurum düzenleyicilerin ve atipik antipsikotiklerin BDNF düzeylerini arttırdığı yönünde çalışmalar vardır (50, 55-57,64, 71, 72). Bu verilere karşın ilaçlı ve ilaçsız hastalarda BDNF düzeyleri açısından fark bulamayan çalışmalar da mevcuttur (28). Çalışmaların çoğunda İUB ve UD'da BDNF düzeylerinde değişimler olduğu ve ilaç tedavilerinin bu değişimleri normale döndürdüğü yönünde veriler olması nedeniyle çalışmamıza ilaç kullanmayan hastaları almayı tercih ettik. Çalışmamızda serum BDNF düzeyleri açısından BD ($19,9 \pm 11,9$) ve UD ($19,4 \pm 14,4$) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır ama her iki hasta grubunun BDNF düzeyleri kontrol ($30,0 \pm 12,8$) grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Literatürde ilk kez Karege ve ark. (46) MDB olan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla serumda BDNF düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Bunu takip eden diğer bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir (50, 60, 72, 73). Sen ve ark. (52) yaptıkları meta-analizde depresif hastalar ve sağlıklı kontrollerde serum BDNF düzeylerini inceleyen 11 çalışmayı ele almışlar

(366 hasta, 382 kontrol) ve depresif hasta grubunda kontrollere kıyasla serum BDNF seviyelerinin düşük olduğuna işaret etmişlerdir.

İUB'da serum BDNF düzeylerini değerlendiren ilk çalışma Cunha ve ark. (58) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ilaç tedavisi almakta olan hastalarda İUB manik dönemde ve İUB depresif dönemde serum BDNF düzeylerinin, ötimik hastalara ve sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu saptamışlardır. Monteleone ve ark. (60) , UD, İUB I ve İUB II tanısı olan hastalarla yaptıkları çalışmada bu hastaların ötimik dönemde bile serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu göstermişlerdir. Kapczinski (74) ise BDNF ve İUB arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmalarını değerlendiren makalesinde, serum BDNF düzeylerinin depresif ve manik dönemde azalırken ötimik dönemde normale döndüğünü belirtmiştir .

Fernandes ve ark. (33) BD hastalarının serum BDNF düzeylerini UD hastalarından düşük bulmuşlardır. Bu bulgu bizim çalışmamızla uyuşmamaktadır. Ancak çalışma bulgumuz BD'da BDNF'nin kontrol grubundan düşük olması literatür verileri ile uyumludur (58). Fernandes ve ark. (33) UD ve kontrol grubu arasında ise BDNF düzeyleri açısından fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızın verisi UD grubunun serum BDNF düzeylerinin kontrol grubundan düşük olması ise literatür verileri ile uyumludur (50, 52, 60, 72, 73).

İUB'un başlangıç dönemindeki hastaların, tekrarlayan ataklara ve uzun hastalık süresine sahip olan hastalara göre daha olumlu klinik gidiş gösterdiğine ilişkin bildirimler vardır (61). İlk atak İUB hastaların yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında beyin bölgelerinde minimal değişimler saptanırken (62), tekrarlayan ataklara ve uzun hastalık süresine sahip İUB'lu olgularda belirgin değişim olduğu gösterilmiştir (63). Klinik gidişteki bu değişimin BDNF'yle ilişkisi olabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur. Kauer-Sant'Anna ve ark'nın (65) yaptığı çalışmada ilk atak İUB hastaları ve tekrarlayan ataklara sahip İUB hastalarının BDNF düzeyleri değerlendirildiğinde ilk atak hastalarda BDNF düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada geçmiş depresif atak sayısı ile serum BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Lee ve

ark.(73) UD hastalarının tek depresif atak geçirenlere kıyasla düşük serum BDNF seviyeleri olduğunu tespit etmişlerdir. Sözeri ve ark. (75) yaptıkları çalışmada depresif hastalarda kontrol grubundan düşük serum BDNF düzeyleri saptamışlardır ama hastalarda atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hem BD grubunda, hem de UD grubunda serum BDNF düzeyleri ile toplam atak sayısı arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir.

Fernandes ve ark.'nın (76) yaptığı bir meta-analizde ise BD'da serum BDNF düzeylerinin değerlendirildiği beş çalışma (107 hasta, 118 kontrol) ele alınmış ve hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin düşük olduğuna, BDNF düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı arasında korelasyon olmadığına işaret etmişlerdir. Bu meta-analiz verileri ile uyumlu olarak çalışmamızda hem BD hem de UD grubunda hastalık başlangıç yaşı ve serum BDNF düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Literatürde depresyon şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu yönünde çalışmalar (49, 50, 58) bulunduğu gibi korelasyon olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur (33, 60, 75) Bizim çalışmamızda da HAM-D puanı ile serum BDNF düzeyleri arasında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda sigara içen UD ve BD hastaları ile sigara içmeyen hastalar arasında serum BDNF düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. BDNF'deki değişikliklerin bazı bağımlılık davranışlarını düzenlediği yönünde yayınlar vardır (77, 78). BDNF, bağımlılık gelişimine katkıda bulunan nöroadaptasyonla ilişkili olup bağımlılık ile yakından ilgili dopamin ve serotonin düzeylerini etkileyebilmektedir (79, 80). BDNF'nin nikotin bağımlılığı ile ilişkisine değinen çalışmalar vardır ancak bu çalışmalarda ek psikiyatrik hastalık değerlendirilmeyerek yalnızca nikotin bağımlıları ve kontrol gruplarında BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda sigara bağımlılarında serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur ve sigara bırakılması ile BDNF düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (81-82). Literatürde psikiyatrik hastalığı olanlarda sigara içiciliği ve BDNF ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmıştır. Zhang ve ark.'nın (83)

yaptığı bu çalışmada 139 erkek şizofren (102 sigara içen, 37 sigara içmeyen) hasta çalışmaya alınmış ve sigara içen hastalarda serum BDNF düzeyleri içmeyenlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve nikotinin nörotropin salımında artışa neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların tümü en az bir yıldır nöroleptik kullanmaktadır. Bizim çalışmamızda ilaçsız hastalar değerlendirilmiştir ve literatürde İUB ve UD'da sigara içiciliği ve serum BDNF düzeylerini değerlendiren bir çalışma olmadığından sigara ile serum BDNF düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığı yönündeki verimizin değerli olduğu düşüncesindeyiz.

Araştırmamızdaki kısıtlılıklardan biri olgu sayısının az olmasıdır. İkinci kısıtlılığımız serumda BDNF düzeylerine bakmış olmamızdır. Serumdaki BDNF'nin kaynağının tam olarak neresi olduğu bilinmemektedir. BDNF 'nin kan beyin bariyerini geçtiği (84) gösterilmiş olmakla birlikte trombositler ve endotel hücreleri de olası kaynaklar arasındadır. Beyin ve serumdaki BDNF seviyelerinin ratlarda görülen matürasyon ve yaşlanma sürecinde benzer değişikliklere uğruyor oldukları bildirilmiş olup, serum BDNF seviyelerinin beyindeki BDNF değişikliklerini yansıtır olabileceği düşünülmektedir (45, 46). Diğer kısıtlılığımız ise kadın hastalardan kan alırken menstrüel siklusun hangi fazında oldukları göz önünde bulundurulmamıştır. Çünkü gonadal hormonların, özellikle östrojenin BDNF 'yi etkilediği gösterilmiştir (85, 86).

Bu çalışmadaki üstünlüğümüz hastaların en az dört haftadır ilaç kullanmamalarıdır. Bu şekilde psikotrop ilaçların BDNF üzerindeki etkileri dışlanmıştır. Literatürde ilaçsız BD ve UD hastalarının serum BDNF düzeylerini karşılaştıran benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu anlamda çalışma verilerimizin önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak patofizyolojilerinde farklılık olduğu düşünülen BD ve UD arasında serum BDNF düzeyleri açısından bir fark bulunamamıştır. Bu veri BD ve UD hastalarında serum BDNF düzeylerinin farklılık göstereceği, bu biyolojik belirtcin BD ve UD ayırıcı tanısında kullanılabileceği hipotezimizi çürütmektedir. Literatürde ilaç tedavisinin dışlanarak yapıldığı bu tarz bir çalışma olmadığı için bu verinin önemli olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca hem

UD, hem de BD hastalarının serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollerden düşük bulunması hem İUB'da hem de UD'da nöronal plastisitenin azaldığını gösterebilir. Psikiyatride anahtar konulardan biri tanımızı doğrulamak için güvenilir bir biyolojik belirtecin gerekliliğidir. Hem İUB hem de depresyonda görülen biyolojik değişikliklerin araştırılması, hem bu hastalıkların patofizyolojisini anlamamıza hem de bazı biyolojik belirteçlerin bulunmasına yol açmaktadır. Henüz elimizde İUB varlığını gösteren, yatkınlığını ölçen ve UD'dan ayıran kesin bir biyolojik belirteç yoktur. Ama bu konuda yapılacak çalışmalar BD'u daha iyi anlamamızı ve risk altındaki bireyleri fark edip uygun tedavi stratejileri ile tedavi direnci, döngü hızlanması, manik kayma ve yeti yitimini en aza indirmemizi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Casona GB, Dell Osso L, Frank E, Miniati M, Fagiolini A. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and assessment methodology. *J Affect Disord* 1999; 54: 319-28.
2. Sadock B, Sadock V (eds). Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. In: Akiskal HS. Mood disorders. 8th edition. Volume 1. Philadelphia USA: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. 1559-1717.
3. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001; 67: 3-19.
4. Oral T(editör). İki uçlu bozukluk. 1inci baskı. İstanbul: WPA Serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı; 2002.
5. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clinic Psychopharmacol* 1996; 16: 4-14.
6. Işık E (editör). Duygudurum Bozuklukları. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1inci baskı. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası; 2003. 465-509.
7. Goodwin FK, Jamison KR (eds). Manic- Depressive Illness. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1990.
8. Gelder M, Mayou R, Cowen P (eds). Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 4th edition. New York: Oxford University Press; 2001.
9. Sachs GS. Treatment- resistant bipolar depression. *Psychiatry North Am* 1996; 19: 215-35.
10. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg A. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 225-31.
11. Freeman MP, Keck PE. Postpartum depression with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 652-60.
12. Akiskal HS. The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions. *J Affect Disord* 2004; 84: 107-15.
13. Mitchell P, Malhi G. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 2004; 6: 530-9.
14. Janowsky DS, Morte S, Hong L. Myers Briggs Type Indicator and Tridimensional Personality Questionnaire differences between bipolar patients and unipolar depressed patients. *Bipolar Disord* 1999; 2: 98-108.
15. Chiaroni P, Hantouche EG, Gouvenet J. Hyperthymic and depressive temperaments study in controls, as a function of their familial loading for mood disorders. *Encephale* 2004; 30: 509-14.
16. Szadoczky E, Papp Z. The prevalence of major depressive and bipolar disorder in Hungary. *J Affect Disord* 1998; 50: 155-62.
17. Angst J, Gamma A, Benazzi F. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73: 133-46.
18. Angst J, Sellaro R. Historical perspective and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445-57.

19. Frye MA, Calabrese JR, Hirschfeld R, Reed M. Health resource utilization in bipolar depression compared to unipolar depression and healthy controls. *CNS Spectr* 2006; 11: 704-10.
20. Tomruk N, Saatçioğlu Ö, Erım R, Alpay N. Bipolar I bozukluk ve antidepresana bağılı mani/hipomani klinik özelliklerinin karşılaştırılması. *Düşünen Adam Psikiyatr ve Nörol Bilimler Derg* 2010; 23: 85-91.
21. Cueller AK, Johnson S. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 307-39.
22. Judd L, Akiskal HS. The long term naturel history of the weekly symptomatic status of bipolar 1 disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-7.
23. Parker G, Roy K, Wilhelm K. The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *J Affect Disord* 2000; 59: 217-24.
24. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clinical Psychiatry* 2001; 62: 212-6.
25. Ghaemi SN, Sacks GS, Chiou AM. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52: 135-44.
26. Manning JS, Ahmed S. Mood disorders in family practice: beyond unipolarity to bipolararity. *J Clin Psychiatry* 2002; 4: 142-50.
27. Gershon ES. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control propands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1157-67.
28. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stres-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116-27.
29. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 578–93.
30. Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007; 420: 45–8.
31. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, Gama CS, Yatham L, Berk M. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatrica* 2009; 21: 272–4.
32. De Oliveira GS, Cereser KM, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, Fries GR, Stertz L, Aguiar B, Pfaffenseller B, Kapczinski F. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1171–4.
33. 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 Psychiatr Res* 2009; 43: 1200–4.
34. Lindsay RM, Wiegand SJ, Atlar CA, DiStefano PS. Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends Neurosci* 1994; 17: 182–90.

35. Stahl SM (eds). Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
36. Green LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signaling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 579-87.
37. D'Sa, Duman RS, Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002; 4: 183-94.
38. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J et al. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990; 9: 2459-64.
39. Nottebohm F. Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neurosci* 2002; 22: 624-8.
40. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407: 802-9.
41. Doksat MK. EvrimSEL Perspektiften Depresyon ve Sitokinler. *Klin Psikofarmakol Bul* 2003; 13: 97-108.
42. Nibuya M, Takahashi M, Russell DS. Chronic stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1999; 267: 81-4.
43. Horch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neurosci* 2004; 15: 117-29.
44. Aicardi G, Argilli E, Cappello S, Santi S et al. Induction of long term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 15788-92.
45. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 115-23.
46. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factors in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002; 328: 261-4.
47. Yulug B, Ozan E, Gonul AS, Kilic E et al. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Res Bull* 2009; 78: 267-9.
48. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251-61.
49. Karege F, Perret G, Bondolfi G et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Psychiatry Res* 2002; 109: 143-8.
50. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-75.
51. Huang TL, Lee CT, Liu YL et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 521-5.
52. Sen S, Duman R, Sanacora G et al. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: metaanalyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527-32.

53. Aydemir Ö, Deveci A. Stres ile ilişkili duygudurum bozukluklarında BDNF ölçümleri: Klinik çalışmaların gözden geçirilmesi. *Türk Psikiyatr Derg* 2009; 385-91.
54. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15: 7539-47.
55. Gönül AS, Akdeniz F, Taneli F ve ark. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 381-6.
56. Aydemir Ö, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261-5.
57. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F et al. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int Neuropsychopharmacol* 2008; 28: 1-12.
58. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett*, 2006; 398:215–9.
59. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 142-4.
60. 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: 95–100.
61. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1106–11.
62. Yatham LN, Lyoo IK, Liddle P et al. A magnetic resonance imaging study of mood stabilizer and neuroleptic-naïve first-episode mania. *Bipolar Disord* 2007; 9: 693–7.
63. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, Kim N, Dunner DL, Renshaw PF. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 65–74.
64. Palomino A, Gonzalez-Pinto A, Aldama A et al. Decreased levels of plasma glutamate in patients with first-episode schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2007; 95: 174–8.
65. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ ve ark. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early and late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 447-58.
66. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 578 –93.
67. Bowden CL. A different depression; clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Aff Disord* 2005; 84: 117-23.

68. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
69. Williams BW. A Structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978;45: 742-7.
70. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg* 1996; 4: 251-9.
71. Tramontina J, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett* 2009; 452: 111–3.
72. Göka E, Göka S, Aydemir C ve ark. Bipolar Bozukluk manik epizotta BDNF düzeyleri ve tedavi ile değişimi. *Klin Psikofarmakol Bul* 2009; 19: 8-13.
73. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Aff Disord* 2007;101:139-44.
74. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1101-13.
75. Sözeri-Varma G, Enli Y, Toker-Uğurlu T, Alaçam H, Kalkan-Oğuzhanoğlu N. Decreased serum BDNF levels in major depressive patients. *Neurol, Psychiatry and Brain Res* 2011; 17: 84-8.
76. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kunz M, Gomes FA, Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatry Res* 2011 45: 995-1004.
77. Hall FS, Drögonova J, Goeb M, Uhl GR. Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 1485-90.
78. Kim DJ, Roh S, Kim Y, Yoon SJ, Lee HK, Han CS, Kim YK. High concentrations of plasma brain-derived neurotrophic factor in methamphetamine users. *Neurosci Lett* 2005; 388: 112-5.
79. McGough NN, He DY, Logrip ML, Jeanblanc J, Phamluong K, Luong K, Kharazia V, Janak PH, Ron D. RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. *J Neurosci* 2004; 24: 10542-52.
80. Matsushita S, Kimura M, Miyakawa T, Yoshino A, Murayama M, Masaki T, Higuchi S. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 24: 1609-12.
81. Bhang SY, Choi SW, Ahn JH. Changes in plasma brain-derived neurotrophic factor levels in smokers after smoking cessation. *Neurosci Lett* 2010; 468: 7-11.
82. Kim TS, Kim DJ, Lee H, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in chronic smokers following unaided smoking cessation. *Neurosci Lett* 2007;423: 53-7.

83. Zhang XY, Xiu MH, Chen da C, Yang FD, Wu GY, Lu L, Kosten TA, Kosten TR. Nicotine dependence and serum BDNF levels in male patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 2010; 212: 301-7.
84. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacol* 1998; 37: 1553-61.
85. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol* 2006; 27: 404-14.
86. Jezierski MK, Sohrabji F. Region- and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 85: 77–84.

EKLER

EK-1. Bipolar I Bozukluğu DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

- A.** En az bir manik ya da karma bir dönem vardır.
- B.** Depresif dönem geçirilmiştir ya da ilerde ortaya çıkacağı varsayılmaktadır.
- C.** Duygudurum dönemleri şizoaftif bozukluğa uymamaktadır.
- D.** Belirtiler sosyal, iş ya da diğr önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.
- E.** Belirtiler bir maddenin ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağılı değildir.

EK-2. Bipolar II Bozukluğu DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

- A.** En az bir major depresif dönemin ya da geçirilmiş major depresif dönem öyküsünün varlığı
- B.** En az bir hipomanik dönemin ya da geçirilmiş hipomanik dönem öyküsünün varlığı
- C.** Manik ya da karma bir dönemin geçirilmemiş olması
- D.** A ve B ölçütlerindeki duygudurum belirtileri şizoaftif bozukluğa uymaz.
- E.** Belirtiler sosyal, iş ya da diğr önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.

EK-3. Reküran (Yineleyici) Majör Depresif Bozukluk DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A.İki ya da daha fazla Majör Depresif Epizodun olması.

Not: Epizodların ayrı epizodlar olarak kabul edilebilmesi için, Majör Depresif Epizod için tanı ölçütlerinin karşılanmadığı en az ardışık iki aylık bir dönem bulunmalıdır.

B. Bu epizodlar Şizoaffektif Bozukluk olarak daha iyi açıklanmazlar.

C. Daha önce bir manik, mikst ya da hipomanik epizod geçirilmemiştir.

EK-4. Major depresif epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerin beşinin veya daha fazlasının bulunması; belirtilerden en az birinin (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da zevk alamama olması gerekir .

(1) ya hastanın kendi bildirmesi, ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen hergün gün boyu süren depresif duygudurum

(2) hemen her gün yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı belirgin ilgi azalması ya da zevk almama

(3) perhizde olmadığı halde önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma ya da iştahta hemen her gün artma ya da azalma olması

(4) hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma

(5) hemen her gün psikomotor retardasyon veya ajitasyon olması

(6) hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı

(7) hemen her gün değersizlik ya da aşırı, uygun olmayan suçluluk duyguları

(8) hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da karasızlık olması

(9) yineleyici ölüm düşünceleri, yineleyici intihar düşünceleri ya da bununla ilişkili bir tasarısı olması

B. Bu belirtiler bir karma nöbet (mikst) belirtilerini karşılamamaktadır.

C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu belirtiler bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

E. Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz.

EK-5. Manik Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. En az bir hafta süren (hastaneye yatmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) olağandışı ve sürekli yükselmiş taşkın ya da irritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritabl ise dördü) bulunur:

- (1) Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyözite
- (2) Uyku gereksiniminde azalma
- (3) Her zamankiden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama
- (4) Fikir uçuşmaları
- (5) Çelinebilirlik
- (6) Amaca yönelik etkinlikte artış ya da psikomotor ajitasyon
- (7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Bu belirtiler bir karışık nöbet (mikst) belirtilerini karşılamamaktadır

D. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarını zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetlidir veya psikotik özellikler gösterir.

E. Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

EK-6. Hipomanik Epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün devam eden sürekli yükselmiş, taşkın ya da irritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması

B. Aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritabl ise dördü) bulunur

- (1) Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyöze
- (2) Uyku gereksiniminde azalma
- (3) Her zamankiden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama
- (4) Fikir uçuşmaları
- (5) Çelinebilirlik
- (6) Amaca yönelik etkinlikte artış, ya da psikomotor ajitasyon
- (7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Nöbet sırasında kişinin nöbet olmadığı döneme göre belirgin derecede işlevselliğinde değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarının gözlenebilir düzeydedir.

E. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetli değildir veya psikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

EK-7. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18–65 yaş arası olma
2. Görüşmeyi sürdürebilecek düzeyde bilişsel işlevselliğe sahip olma
3. DSM-IV-TR' ye göre Bipolar Bozukluk Depresif Epizod tanı kategorisinin ölçütlerini karşılıyor olma
4. DSM-IV-TR' ye göre Unipolar Depresif Bozukluk tanı kategorisinin ölçütlerini karşılıyor olma
5. Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayanlar
6. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayanlar
7. Vücut kitle indeksi 18,5 ile 40 arasında olanlar
8. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onam vermiş olmak

EK-8. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

1. Unipolar Depresif Bozukluk hastaları için:
 - a. Çalışmaya katıldığı anda ve 4 hafta öncesine kadar psikotrop ilaç kullanıyor olma
 - b. Alkol/madde kullanımı
 - c. Genel tıbbi duruma bağlı depresyon
 - d. İlaç bağımlılığı
2. Bipolar Bozukluk Depresif Epizod hastaları için:
 - a. Çalışmaya katıldığı anda ve 4 hafta öncesine kadar psikotrop ilaç kullanıyor olma
 - b. Alkol/madde kullanımı
 - c. İlaç bağımlılığı
3. Kontrol grubu için:
 - a. Psikiyatrik hastalık ve/veya psikiyatrik tedavi öyküsü olanlar
 - b. Birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanlar
4. Ek eksen–1 ve eksen–2 tanısı olanlar
5. Sistemik hastalığı olanlar
6. Vücut kitle indeksi 18,5'dan küçük, 40'dan büyük olan hastalar
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmayacaktır.

EK-9. Sosyodemografik Bilgiler

Adı ve Soyadı:

Dosya numarası:

Cinsiyet: Erkek ☐ Kadın ☐

Yaş (Yıl):

Eğitim Düzeyi: Okur yazar değil ☐ İlkokul mezunu ☐

Ortaokul mezunu ☐ Lise mezunu ☐ Yüksek okul mezunu ☐

Medeni Durumu: Evli ☐ Bekar ☐

Sigara kullanma durumu: Evet ☐ Hayır ☐

EK-10. Hastalık Öyküsü

Hastalık Başlangıç Yaşı:

Tanı: Unipolar Depresyon ☐ Bipolar depresyon ☐

Bipolar ise ilk atak: Manik ☐ Depresif ☐ Mixt ☐ Hipomanik ☐

Toplam Atak Sayısı: Manik: Depresif: Mixt: Hipomanik:

EK-11. Fizik Muayene

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi:

EK-12. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

1. Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
 0. Yok
 - 1.Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor
 - 2.Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor
 - 3.Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor
 - 4.Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor
2. Suçluluk duyguları
 - 0.Yok
 - 1.Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor
 - 2.Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor
 - 3.Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları
 - 4.Kendisini ihbar veya itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor
3. İntihar
 0. Yok
 - 1.Hayatı yaşamaya değer bulmuyor
 - 2.Keşke Ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor
 - 3.İntiharı düşünüyor veya bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor
 - 4.İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir)
4. Uykuya dalamamak
 0. Bu konuda zorluk çekmiyor
 - 1.Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi
 - 2.Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayetçi
5. Gece yarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi

2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)

6. Sabah erken uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok

1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor

2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor

7. Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok

1. Aktiviteleriyle, işiyle veya boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor

2. Aktivitelerine, işine veya boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş, bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor veya başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)

3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere veya servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 3 puan verilir

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

0. Düşünceleri ve konuşmaları normal

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediyor

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor

4. Tam stuporda

9. Ajitasyon

0.Yok

1.Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor

2.Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısıyor

10. Psikik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok

1.Subjektif gerilim ve irritabilite

2.Küçük şeylere üzüleniyor

3.Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor

4.Korkularını daha sorulmadan anlatıyor

11.Somatik anksiyete (Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.)

0.Yok

1.Hafif

2. Ilımlı

3.Şiddetli

4.Çok şiddetli

12.Somatik semptomlar

0. Yok

1.Ekstremiteelerde, sırtta veya başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma

2.Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir

13. Gastrointestinal semptomlar

0. Yok

1.İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor

2.Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları veya gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor

14.Genital semptomlar (Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok

1.Hafif

2.Şiddetli

3.Anlaşılamadı

15. Hipokondriyaklık

0. Yok

1.Kuruntulu

2.Aklını sağlık konularına takmış durumda

3.Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor

4.Hipokondriyaklık delüzyonları

16. Zayıflama (A veya B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesi (Anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok

1.Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı

2.Kesin (hastaya göre) kilo kaybı

B. Psikiyatrist tarafından yapılan hastanın haftada bir tartıldığı kontrollerinde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama

1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama

17. Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde

1.Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahat ihtiyacı olduğuna bağlıyor

2.Hasta olduğunu kabul etmiyor

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Doç. Dr. Aslı Sarandöl, Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu, Doç. Dr. Cengiz Akkaya ve Doç. Dr. S. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan Nöroloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezime sağladığı katkıları için Prof. Dr. Emre Sarandöl'e, Biyokimya Anabilim Dalı üyesi Araş. Gör. Dr. Ebru Açıkgöz ve Biyoistatistik Anabilim dalı üyesi Araş. Gör. Dr. Şengül Cangür'e, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Psikiyatri kliniği ve polikliniği hemşire ve personeline,

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Hayat arkadaşım canım eşime,

Hayatımın neşe ve güç kaynağı olan canım oğlum Ahmet'e teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Osmaniye’de doğdum. İlköğrenimini Osmaniye Ülkü İlkokulu’nda tamamladım. Ortaokul ve lise eğitimimi Bahçeli Lisesi’nde tamamladım. 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yüksek öğrenime başladım ve 2000 yılında mezun olarak tıp doktoru diplomasını aldım. 2001 yılında Kütahya Emet Devlet Hastanesi’nde çalışma hayatına başladım. 2002-2003 yılları arasında Kütahya Tavşanlı Devlet Hastanesi’nde, 2003-2006 yılları arasında Bandırma Devlet Hastanesi’nde çalıştım.

Ocak 2007 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.