

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**İKİ UÇLU BOZUKLUK TANILI HASTALAR,
BİRİNCİ DERECE AKRABALARI VE SAĞLIKLI
KONTROLLERDE SERUM BDNF
DÜZEYLERİNİN VE NÖROBİLİŞSEL
İŞLEVLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ŞEHNAZ NESLİHAN GÜRZ YALÇIN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYŞEGÜL ÖZERDEM

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR - 2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**İKİ UÇLU BOZUKLUK TANILI HASTALAR,
BİRİNCİ DERECE AKRABALARI VE SAĞLIKLI
KONTROLLERDE SERUM BDNF
DÜZEYLERİNİN VE NÖROBİLİŞSEL
İŞLEVLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ŞEHNAZ NESLİHAN GÜRZ YALÇIN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYŞEGÜL ÖZERDEM

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR - 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	3
<u>1.GİRİŞ VE AMAC</u>	5
1.1 İki Uçlu Bozukluk ve BDNF (Beyinden köken alan nörotrofik faktör, brain- derived neurotrophic factor)	
1.2 İki Uçlu Bozukluk ve Bilişsel Fonksiyonlar	
1.3 Amaç ve Hipotez	
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	8
2.1. İki Uçlu Bozukluk Tanım ve Sınıflandırma:	
2.2 İki Uçlu Bozukluğun Epidemiyolojisi:	
2.3 İki Uçlu Bozuklukta Sosyodemografik Özellikler	
<u>2.3.1 Yaş</u>	
<u>2.3.2 Cinsiyet</u>	
<u>2.3.3 Sosyal Değişkenler</u>	
<u>2.3.4 Mevsimsel Değişkenler</u>	
2.4 İki Uçlu Bozukluk İçin Risk Faktörleri	
2.5 İki Uçlu Bozukluk ve BDNF	

2.5.1 Beyinden köken alan nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor, BDNF)

2.5.2 Endofenotip Adayı Olarak BDNF

2.6 İki Uçlu Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozuklukları

2.6.1 Endofenotip Adayı Olarak Bilişsel İşlevlerdeki Bozulma

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....22

3.1.Örnekleme

3.2. Ölçüm Araçları:

3.2.1 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (Hamilton Depression Rating Scale-HDRS)

3.2.2 Young Mani derecelendirme ölçeği (Young Mania Rating Scale-YMRS)

3.2.3 İki uçlu Bozukluklar için Klinik genel değerlendirme ölçeği (Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder-BP-CGI)

3.2.4 İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi-İGD (the Global Assessment of Functioning Scale-Modified-GAF)

3.3 İşlemler:

3.3.1 Biyokimyasal işlemler:

3.3.2 Nörobilişsel Değerlendirme:

3.3.2.1 Winconsin Kart Eşleme Testi (Winconsin Card Sorting Test,
WCST)

3.3.2.2 Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)

3.3.2.3 Görsel Kopyalama (Visual reproduction)

3.3.2.4 Sayı Sembolleri (Digit Symbol)

3.3.2.5 İz Sürme (Trail Making Test A ve B)

3.3.2.6 Sayı Dizisi Testi (Digit Span)

3.3.2.7 Stroop Testi

3.3.2.8 İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant
Trigrams)

3.3.2.9 Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word
Association Test):

3.3.2.10 Kategori Akıcılık (Category fluency)

3.4. İstatistiksel İşlemler

4. BULGULAR:.....31

4.1. Sosyodemografik Özellikler

4.2. Yaş, Eğitim ve Cinsiyet İle İlgili Karşılaştırılmalı Veriler

4.3 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

4.4 Hasta Grubunun Sağaltım Durumu

4.5 Serum BDNF Düzeyi Verileri

4.5.1 Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

4.5.2 Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

4.5.3 Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin yaş ve eğitim süresi ile ilişkisi

4.5.4 Hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin klinik özellikler ile ilişkisi

4.5.5 Hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin serum lityum ve valproik asit düzeyleri ile ilişkisi

4.6 Nörobilişsel Test Sonuçları

4.6.1 Tüm grubun nörobilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması

4.6.2 Tüm grubun nörobilişsel test sonuçlarının serum BDNF düzeyleri, yaş ve eğitim süresi ile ilişkisi

5. TARTISMA:.....47

6. SONUC VE ÖNERİLER.....53

7. KAYNAKLAR.....54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İki Uçlu Bozukluk ve BDNF ile ilgili yapılmış olan çalışmalar

Tablo 2: Hasta, 1.derece akraba ve Sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 3: Hasta grubunun klinik özellikleri

Tablo 4: Hastaların sağaltım durumu

Tablo 5: Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Tüm grupta cinsiyet ile BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Tüm grupta BDNF düzeyleri ile yaş ve eğitim yılı ilişkisi

Tablo 8: Hasta, birinci derece akraba ve kontrollerin nörobilişsel test sonuçları

Tablo 9: Tüm grupta BDNF düzeyleri, yaş ve eğitim süresi ile nörobilişsel test sonuçları ilişkisi

KISALTMALAR:

- BDNF:** Beyinden köken alan nörotrofik faktör (Brain-derived neurotrophic factor)
- ELISA:** Enzim ilintili immün test (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
- SCID-I:** DSM-IV-TR için yapılandırılmış klinik görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR)
- BP-CGI:** İki Uçlu Bozukluklar için klinik genel değerlendirme Ölçeği-BP-GKİ (Clinical Global Impression Scale for bipolar disorder)
- GAF-İGD:** İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi-İGD (the Global Assessment of Functioning Scale-Modified-GAF)
- DSM-IV-TR:** Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)
- ICD-10:** Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-10 (International classification of diseases-10)
- BTA:** Başka türlü adlandırılmayan
- YLD:** Hastalığa bağlı olarak kaybedilen yaşam yılı (Years lost due to disability)
- Trk-b:** Tropomiyozin ilişkili protein kinaz B
- fMRG:** Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
- MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme
- SPECT:** Tek (Single) Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
- PET:** Pozitron Emisyon Tomografi
- mRNA:** Mesajcı Ribonükleik Asit
- EKT:** Elektrokonvülsif tedavi
- IQ:** Zeka katsayısı (Intelligenz-Quotient)
- SKIP-TURK:** Türkiye İki Uçlu Bozukluklar Standardize Kayıt Programı
- HAMD-17:** Hamilton Depresyon Ölçeği 17 maddelik
- YMÖ:** Young Mani Ölçeği
- g:** Yerçekimi (Gravity)
- TMB:** Tetrametil Benzidin
- Nm:** Nanometre
- WAIS-R:** Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize Edilmiş (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised)
- SPSS:** Sosyal bilimler için istatistik paketi (Statistical Package for the Social Sciences)

TESEKKÜR:

“Yaşadıklarımın öğrendiğim bir şey var...”*

Hekimlik mesleğine beraber başladığım, bütün hayatı paylaştığım sevgili hayat arkadaşım, eşim Dr. M. Muhittin Yalçın’a her şey için teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan, hekimlik mesleğini seçmeme yardımcı olan annem ve babama tüm emekleri ve sevgileri için teşekkür ederim.

Bu çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen, asistanlık eğitimim boyunca örnek aldığım sevgili tez hocam Prof. Dr. Ayşegül Özerdem’e teşekkür ederim.

Bilimsel çalışma alanındaki yenilikçiliğini ve titizliğini örnek almaya çalıştığım sevgili hocam Prof. Dr. Zeliha Tunca’ya hem tez süreci hem de psikiyatri eğitimimdeki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Psikiyatri eğitimim sırasındaki destek ve katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Yıldız Akvardar, Prof. Dr. Beyazıt Yemez, Doç. Dr. Berna Akdede ve Doç. Dr. Elif Onur’a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatına birlikte başladığım sevgili arkadaşım Selma Polat’a desteği ve arkadaşlığı için teşekkür ederim.

Tezimin uygulanması aşamasında bana yardımcı olan asistan arkadaşlarım Dr. Başak Bağcı ve Dr. Yaprak Çilem Yalçın Arslan’a yardımları için teşekkür ederim.

Çalışmanın biyokimyasal analiz kısmındaki katkı ve emeklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı’ndan Prof. Dr. Halil Resmi’ye teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme sırasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Berna Akdede’ye teşekkür ederim.

Eğitimime katkılarından dolayı Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalları’ndaki tüm Öğretim Üyesi hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve klinik çalışan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında Psikiyatri Anabilim Dalı’nda birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına dostlukları için teşekkür ederim.

Psikiyatri uzmanlığına başlamamda ve yoluma devam etmemde bana ilham kaynağı olan bütün hastalarıma teşekkür ederim.

*Ataol Behramoğlu

ÖZET:

İKİ UÇLU BOZUKLUK TANILI HASTALAR, BİRİNCİ DERECE AKRABALARI VE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM BDNF DÜZEYLERİNİN VE NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: İki uçlu bozukluk manik ve depresif ataklarla karakterize kronik bir hastalıktır. Etiyolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. Nörotrofinler ve nörobilişsel işlevler iki uçlu bozukluk için olası endofenotip adaylarıdır. Bu çalışmanın amacı ötimik hastalarda, onların birinci derece akrabalarında ve sağlıklı kontrollerde endofenotip adayları olarak serum BDNF düzeylerini ve nörobilişsel fonksiyonları incelemektir.

Yöntem: İki uçlu bozukluk tanılı ötimik durumda olan 30 hasta ve onların 19 birinci derece akrabası ve 24 cinsiyet, yaş ve eğitim olarak hastalarla eşleştirilmiş sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Serum BDNF seviyeleri sandviç-ELİSA kiti kullanılarak ölçüldü. Hastalar DSM-IV-TR için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I), Young Mani Ölçeği (YMÖ), Hamilton Depresyon Ölçeği-17 (HDÖ-17), İki Uçlu Bozukluklar için klinik genel değerlendirme Ölçeği-BP-GKİ (BP-CGI), İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği -İGD (GAF) ile değerlendirildi. Nörobilişsel değerlendirme için geniş nörobilişsel test bataryası kullanıldı. İstatistiksel analizi için Kruskal-Wallis, Mann Whitney-U, Ki-kare, Spearman ve Pearson korelasyon analizleri kullanıldı.

Bulgular: Serum BDNF düzeyleri üç grup arasında bir fark göstermiyordu. Hem hastalar hem de birinci derece akrabaları dikkat, yürütücü ve sözel bellek işlevlerinde sağlıklı kontrollere göre daha kötü bir performans gösterdiler. Birinci derece akrabaların nörobilişsel test skorları hastalarla sağlıklı kontrollerin skorlarının arasındaydı. Tüm grupta BDNF düzeyleri ile nörobilişsel test sonuçları arasında bir ilişki yoktu.

Tartışma: Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki serum BDNF düzeyi ötimik durumdaki iki uçlu bozukluk tip I hastalarını birinci derece akrabalarından ve sağlıklı kontrollerden ayırmamaktadır. Ancak bazı nörobilişsel işlevler hastalarla birinci derece akrabaları sağlıklı kontrollerden ayırabilmektedir. Endofenotipin hastalık döneminin yanı sıra iyilik döneminde de varolması beklendiği için BDNF, iki uçlu bozukluk için endofenotip olma ölçütlerini karşılamamaktadır. Tersine nörobilişsel işlevlerdeki bozulma ötimik

hastalarda ve onların birinci derece akrabalarında gösterildiği için iki uçlu bozukluk için daha uygun bir endofenotip adayıdır.

Anahtar kelimeler: Beyinden köken alan nörotrofik faktör, iki uçlu bozukluk, nörobilişsel fonksiyon, ötimik.

SUMMARY:

COMPARISON OF SERUM BDNF LEVELS AND NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER, FIRST DEGREE RELATIVES AND HEALTHY CONTROLS

Objective: Bipolar disorder is a chronic illness characterized by manic and depressive relapses. Its etiology is still unknown. Neurotrophins and neurocognitive functions are possible endophenotype candidates for bipolar disorder. The aim of this study is to examine serum BDNF levels and neurocognitive functions in euthymic patients and their first degree relatives in comparison to healthy controls as candidates of phenotypes.

Method: Thirty euthymic patients with bipolar disorder type I, their first degree relatives (n=19) and 24 sex, age and education-wise matched healthy controls were enrolled in the study. Serum BDNF levels were measured using a sandwich-ELISA kit. Patients were evaluated with Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID-I), Young Mania Scale (YMRS), Hamilton Depression Scale-17 (HAM-D 17), Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder (BP-CGI) and Global Assessment of Functioning Scale (GAF). A large neurocognitive battery was used for neurocognitive assessment. Kruskal Wallis, Mann Whitney-U, chi-square, Spearman and Pearson correlation analysis were used for statistical analysis.

Results: Serum BDNF levels showed no difference among the three groups. Both patients and their first degree relatives performed poorer on the attention, executive and verbal memory functions compared to healthy controls. The first degree relatives scored between the patients and healthy controls on these neurocognitive tests. There was no correlation between BDNF levels and neurocognitive test results in the whole group.

Conclusion: The results of this study show that serum BDNF level does not separate patients with bipolar disorder I either from their first degree relatives or from healthy controls when they are euthymic whereas some neurocognitive functions seem to be able to differentiate patients and first degree relatives from healthy controls. Given that an endophenotype is expected to exist during well being as well as during ill periods, BDNF doesn't seem to meet the criteria for being an endophenotype for bipolar disorder. However,

decline in neurocognitive functions can be more appropriate endophenotype candidate for bipolar disorder due to its existence in the euthymic patients and in their first degree relatives.

Key words: Brain-derived neurotrophic factor, bipolar disorder, neurocognitive function, euthymic.

1.GİRİS VE AMAC

İki uçlu bozukluk, manik ve depresif dönemlerle karakterize, ataklarla seyreden, kronik bir hastalıktır. Bu bozukluk kişilerde belirgin bilişsel işlev kaybına, yaşam kalitesinde azalmaya ve sosyal işlevlerde bozulmaya neden olur.

İki uçlu bozukluğun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Psiko-sosyal etkenler kadar biyolojik etkenlerin de hastalık oluşumunda önemli rolleri olduğu 1960'lı yıllarda başlayan araştırmalarla kanıtlanmıştır. Bu yıllardaki öncü nörotransmitter varsayımı psikiyatrik hastalıkların nedenlerini açıklamada yetersiz kalmış, 1990'lı yıllardan sonra nöron yaşamını doğrudan etkileyen "beyin plastisitesi" kuramı araştırılmaya başlanmıştır[1].

Duygudurum bozuklukları ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etyolojisinde nörotrofik büyüme faktörlerindeki anormalliklerin rolü olabileceğine dair veriler giderek artmaktadır[2-5]

1.1 İki uçlu bozukluk ve BDNF (Beyinden köken alan nörotrofik faktör, brain-derived neurotrophic factor)

Beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF), nöronal büyüme faktör ailesinin (nörotrofinler) bir üyesidir. Bu aile içinde *BDNF*, *sinir büyüme faktörü*, *nörotrofin-3*, *nörotrofin-4/5*, *nörotrofin-6* ve *nörotrofin-7* bulunur[6, 7].

Bu faktörler, nöronlar arasındaki bağlantıyı, nöronal sağkalımı ve sinaptik etkinliği düzenlerler. BDNF, nöronal gelişimi, sağkalımı ve serotenerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmiyonu da içeren birçok aktiviteyi kontrol eder[8].

İki uçlu bozuklukta BDNF ile ilgili yapılan çalışma verileri giderek artmaktadır.

Manik[9] ve depresif dönemdeki[10] hastalarla yapılan çalışmalarda serum BDNF düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir[11]. Ayrıca iki uçlu depresyon hastalarında tek uçlu depresyon hastalarına göre serum BDNF düzeylerinde daha fazla bir azalma olduğu ve bu farkın iki hastalığın ayırımında kullanılabileceği söyleyen çalışmalar da vardır[12].

Son dönemde yapılan bir meta-analizde ise ötimik dönemdeki hastalarla sağlıklılar arasında bir fark olmadığı bulunmuştur[13]. BDNF ile yapılan çalışma verileri daha çok hastalık döneminde olan hastalarla yapılmıştır ve sonuçlar bu dönemde BDNF düzeyinin tutarlı biçimde azaldığı yönündedir. Ötimik dönemdeki hastalarla yapılan çalışma sayısı ise daha azdır.

1.2 İki Uçlu Bozukluk ve Bilişsel Fonksiyonlar

İki uçlu bozukluğun birçok bilişsel fonksiyonu etkilediği bilinmektedir. Birden çok dönem geçirenlerde tek bir manik dönem geçirenlere göre etkilenme daha belirgindir[14].

Son dönemde yapılan birçok çalışmada hastalarda hastalık dönemlerinin yanı sıra hastalık belirtilerinin olmadığı yani ötimik dönemde bile kalıcı bilişsel işlev bozukluklarının olduğu gösterilmiştir[15].

Bilişsel bozuklukların, hastalık durumundan bağımsız olduğunun gösterilmeye başlanmasıyla birlikte artık, iki uçlu bozuklukta bilişsel etkilenmenin bir endofenotip adayı olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda özellikle *yürütücü işlevler*[16, 17], *dikkat*[18, 19] ve *sözel bellek*[16, 19] bozukluğunun iki uçlu bozukluk için endofenotip adayları olabileceği düşünülmektedir.

1.3 Amaç ve Hipotez:

Bu çalışmanın birincil amacı iki uçlu bozukluk hastaları, onların birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerde serum BDNF düzeyleri arasındaki farkı saptamaktır. İki uçlu bozukluk patofizyolojisine uygun olarak hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin akraba ve sağlıklı kontrollerden daha düşük olacağı varsayılmıştır. Eğer, BDNF bir endofenotip adayı ise hastalık döneminden bağımsız olarak hasta grubunda diğer gruplara göre serum düzeyinin daha düşük çıkacağı, hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarda ise genetik etkilenmeye bağlı olarak sağlıklı kontrollerden daha düşük, hasta grubundan daha yüksek bir serum BDNF düzeyi saptanacağı hipotezlenmiştir.

Çalışmanın ikincil amacı ise hasta, onların birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki nörobilişsel işlev farklılıklarını ortaya koymaktır. Hasta grubunda hastalıktan bağımsız olarak birinci derece akraba ve kontrollere göre bilişsel fonksiyonlarda belirgin bir bozulma olması beklenmektedir. Birinci derece akraba grubunda ise genetik etkilenmeye bağlı olarak hasta grubundan daha iyi, kontrollerden daha kötü bir bilişsel performans saptanması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İki Uçlu Bozukluk Tanım ve Sınıflandırma

İki uçlu bozukluk, manik ve depresif dönemlerle karakterize, ataklarla seyreden, kronik bir hastalıktır. Bu bozukluk kişilerde belirgin bilişsel işlev kaybına, yaşam kalitesinde azalmaya ve sosyal işlevlerde bozulmaya neden olur.

Tanım olarak iki uçlu bozukluklar; depresif, manik/hipomanik veya karma dönemler olarak sınıflandırılan duygudurum dönemleriyle karakterizedir. İki uçlu bozukluk tip I mani/karma ve depresif dönemlerle seyrederken, iki uçlu bozukluk tip II de ise hipomani ve depresif dönemler vardır. Duygudurum bozuklukları kişinin her zamanki duygudurumdan farklı bir dönemin olduğu, haftalar ya da aylar sürebilen, ataklar halinde gelen hastalık dönemleriyle karakterize ve işlevselliğin bozulduğu bozukluklardır. İki uçlu bozukluklarda iki temel sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır: DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği 2000) ve ICD-10 (Dünya Sağlık Örgütü 1992).

DSM-IV-TR’de bu dönemler için tanı ölçütleri ve iki uçlu bozukluk tanısının nasıl konulacağı ayrıntılı olarak açıklanmıştır[20]. Bu dönemlerin kendilerinin tanısız kodları yoktur ve ayrı tanı almazlar. Ancak bozukluğun tanısının koyulmasında önemlidirler. İki uçlu bozukluklar DSM-IV-TR’de 6 kategoride ele alınır.

1. İki uçlu Bozukluk Tip I

- İki uçlu Bozukluk Tip I, Tek Manik dönem
- İki uçlu Bozukluk Tip I, En son dönem Hipomanik
- İki uçlu Bozukluk Tip I, En son dönem Manik,
- İki uçlu Bozukluk Tip I, En son dönem Mikst
- İki uçlu Bozukluk Tip I, En son dönem Depresif
- İki uçlu Bozukluk Tip I, En son dönem Belirlenmemiş

2. İki uçlu Bozukluk Tip II

3. Siklotimik Bozukluk

4. BTA İki uçlu Bozukluk

5. Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu

6. BTA Duygudurum Bozukluğu

İki uçlu bozukluğun tanısının konmasında önemli olan her bir duygu durum dönemi için tanı ölçütleri DSM-IV’de ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.

DSM-IV-TR’ye göre *major depresif dönem* tanı ölçütleri şunlardır:

- A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.
- (1) Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. Ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygu durum.
 - (2) Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma(ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)
 - (3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. Ayda, vücut kilosunun %5’inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.
 - (4) Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) olması
 - (5) Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)
 - (6) Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması
 - (7) Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)
 - (8) Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da karasızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir)
 - (9) Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması
- B. Bu belirtiler bir karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
- C. Bu belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

- D. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E. Bu belirtiler Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu belirtiler iki aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

DSM-IV-TR'ye göre *manik dönem* tanı ölçütleri şunlardır:

- A. En az bir hafta süren (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre), olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması.
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum iritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:
- (1) Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite
 - (2) Uyku gereksiniminde azalma (örn sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hissederek)
 - (3) Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 - (4) Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı
 - (5) Distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkatsiz, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)
 - (6) Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon
 - (7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. Elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)
- C. Bu belirtiler karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
- D. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

DSM-IV-TR'ye göre *karma dönem* tanı ölçütleri şunlardır:

- A. En az bir haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik dönem hem de bir major depresif dönem için tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

DSM-IV-TR'ye göre *hipomanik dönem* tanı ölçütleri şunlardır:

A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az 4 gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

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

(1) Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) Uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hissederek)

(3) Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

(4) Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerinin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı

(5) Distraktibilite (dikkat dağınıklığı)(yani, dikkat, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)

(6) Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon

(7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. Elindeki bütün parayı alışverişe yatırır, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunur ya da aptalca iş yatırımları yapar).

(8) Bu dönem sırasında, kişinin belitisiz olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.

(9) Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir bir düzeydedir.

2.2 İki Uçlu Bozukluğun Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre duygudurum bozuklukları dünya genelinde halk sağlığını en çok tehdit eden sorunlar arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan

Dünya Çapında Hastalık Yüğü 2000 çalışması verilerine göre iki uçlu bozukluklar *YLD* nedenleri arasında ilk 10'da yer alırlar ve tüm *YLD* nedenlerinin %2,5'nu oluştururlar[21].

İki uçlu bozuklukların toplumdaki yaygınlığının anlaşılması ve nitel bir şekilde ortaya konması için epidemiyolojik araştırmalara gereksinim duyulur.

Daha önceki çalışma sonuçlarına göre iki uçlu bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %0,5-1,6 olarak bildirilmiştir[22-25]. Ancak iki uçlu bozukluğun değerlendirilmesindeki güçlükler ve hastaların tedaviye başvurma azlığı nedeniyle bu değerlerin gerçeği tam yansıtmadığı düşünülerek yeni çalışmalar planlanmıştır. Bu alanda yapılan en son çalışmalardan biri Ulusal ek tanı araştırması tekrarı (*The National comorbidity Survey replication (NCS-R)*)dır. Amerika'da yapılan bu araştırmada yaşam boyu prevalans iki uçlu bozukluk I için %1,0; iki uçlu bozukluk II için %1,1; bir yıllık prevalans iki uçlu bozukluk I için %0,6; iki uçlu bozukluk II için %0,8 bulunmuştur. Eşik altı iki uçlu bozukluk içinse yaşam boyu prevalans %2,4; bir yıllık prevalans %1,4 bulunmuştur[26].

2.3 İki Uçlu Bozuklukta Sosyodemografik Özellikler

2.3.1 Yaş

İki uçlu bozukluğun başlangıç yaşı tek uçlu bozukluğa göre daha erkendir. İki uçlu bozukluk en sık 18-44 yaşları arasında başlar. Ancak bu aralık çocukluk döneminden yaşlılık dönemine kadar genişleyebilir. Yine de 50 yaşından sonra genellikle riskin azaldığı kabul edilir. Ailesel yüklülük bulunanlarda hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar.

2.3.2 Cinsiyet

İki uçlu bozuklukta cinsiyet farkı yoktur[24, 25, 27-29]. Hastalığın gidişatı açısından cinsiyetler arası farklılık vardır. Örneğin manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler ise kadınlarda daha sık gözlenir[30]. Kadınlarda yükselme dönemleri kendini daha çok karma dönem şeklinde gösterme eğilimindedir. Benzer şekilde hızlı döngülülük kadınlarda erkeklerden daha sık gözlenir[31].

2.3.3 Sosyal Değişkenler

Çalışma bulguları tek uçlu bozukluk bulgularının aksine çelişkili bulgular vermektedir. Bazı çalışma sonuçlarında iki uçlu bozukluk için düşük sosyoekonomik düzeyin bir risk faktörü olduğu bulunmuşken[32], diğer bazı çalışmalarda bunun tersi bir ilişki bulunmuştur[33, 34]. Bekar, boşanmış ya da dul olmak bir risk faktörüdür[35]. Erken dönemlerde yaşanan olumsuz yaşam olayları da hastalığın ortaya çıkmasında risk oluşturur[36]. Kentsel alanda yaşama da kırsal alanda yaşamaya göre daha risklidir[30]

2.3.4 Mevsimler Değişkenler

İlkbahar-yaz ayları manik dönem için risk oluştururken, kış ayları daha çok depresyon için risk oluşturur[28].

2.4 İki Uçlu Bozukluk İçin Risk Faktörleri

Birçok psikiyatrik rahatsızlıkta hastalık belirtileri ortaya çıkmadan çok önce bile beyinde bazı nörobiyolojik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda özellikle şizofreni ve iki uçlu bozukluk gibi iki major psikiyatrik hastalığın etiyojisinde çocukluk ya da ergenlik dönemindeki nörogelişimsel basamaklardaki bozulmanın rol oynadığı düşünülmektedir.

Özellikle çocukluk ya da ergenlik dönemi başlangıçlı psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışını açıklamada birçok model kullanılmıştır[37, 38]. “*Erken gelişimsel modeller*” intrauterin faktörlerin (genetik ya da çevresel) limbik sistem ya da prefrontal korteks gibi bazı anahtar serebral yapılarda görece bir displazi ya da hipoplazi oluşturduğu yönündedir. Bu modele göre ergenlik dönemindeki normal olgunlaşma süreçleri bu gelişimsel değişikliklerle etkileşime girerek belirtileri ortaya çıkartır. “*Alternatif model*” ise herhangi bir yapısal bozukluk yokken daha sonraki olgunlaşma süreçlerindeki bir bozulma olduğu yönündedir[39-41]. Özellikle şizofrenide pre ya da perinatal komplikasyonlar ve hastalık riski ilişkisi gösterilmiştir. İki uçlu bozukluğun da benzer riskleri taşıdığı düşünülmektedir[42]. Bazı çalışmalarda doğumdaki uterus atonisi ile iki uçlu bozukluk arasında ilişki saptanmıştır[43].

Başka çalışmalarda uzamış doğum zamanı[44] ve doğum müdahaleleri ile[45] hastalık ortaya çıkışı arasında bir ilişki saptanmıştır. Başka iki çalışmada ise bir ilişki bulunmamıştır[46, 47].

İki uçlu bozukluk en büyük risk faktörlerinden biri ailede iki uçlu bozukluk öyküsü olmasıdır. Aile çalışmalarında probandların birinci derece akrabaları arasında hastalık riskinin %3-8 olduğu bulunmuştur[48-51]. İkiz çalışmaları sonuçlarına göre ise monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı %58-92, dizigot ikizlerde ise %16-35 arasındadır[52, 53]. Evlat edinme çalışmaları ise karışık sonuçlar vermektedir. Bu çalışmalarda da probandların biyolojik akrabalarında iki uçlu bozukluk için artmış risk saptanmıştır. Hem ikiz hem de evlat edinme çalışmalarının sonuçları birleştirildiğinde iki uçlu bozukluk ortaya çıkışında genetik geçiş kadar çevresel etkenlerin de etkili olduğu görülmektedir.

2.5 İki Uçlu Bozukluk ve BDNF

Duygudurum bozuklukları ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etyolojisinde nörotrofik büyüme faktörlerindeki anormalliklerin rolü olabileceğine dair veriler giderek artmaktadır[2-5].

2.5.1 Beyinden köken alan nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor, BDNF)

Beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF), nöronal büyüme faktör ailesinin (nörotrofinler) bir üyesidir. Bu aile içinde *BDNF*, *sinir büyüme faktörü*, *nörotrofin-3*, *nörotrofin-4/5*, *nörotrofin-6* ve *nörotrofin-7* bulunur[6, 7]. *Nörotrofin-7* yalnızca balıkta bulunmaktadır.

Bu faktörler, nöronlar arasındaki bağlantıyı, nöronal sağkalımı ve sinaptik etkinliği düzenlerler. BDNF, nöronal gelişimi, sağkalımı ve serotenerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmiyonu da içeren birçok aktiviteyi kontrol eder[8].

İmmatür nöronların büyümesi ve gelişmesini, yetişkin nöronların sağkalımını ve fonksiyonlarını düzenler[54, 55]. Ayrıca sinaptik plastisiteyi ve nöronal iletişimi yönlendirir [56-58].

BDNF, santral sinir sisteminde nöronlarda ve nöron dışı hücrelerde ve periferde trombositlerde, endotel hücreleri, lenfositlerde ve düz kas hücrelerinde yer alır[59-62].

Periferde salgılanan BDNF kan-beyin bariyerini yüksek kapasiteli ve doygunluğa ulaşabilen bir taşıma sistemi ile geçer. Geçiş iki yönlüdür[63]. Beyin ve periferik BDNF düzeyleri arasında pozitif bir bağıntı olduğu farelerde gösterilmiştir[64]. İnsanda ise periferik BDNF düzeyleri beyin BDNF düzeylerini dolaylı olarak göstermektedir.

BDNF, görevlerini bir tirozin kinaz reseptörü olan tropomiyozin-ilişkili protein kinaz B, (TrkB) 'ye bağlanarak yapar[65, 66]. TrkB reseptörünün hücre içi yerleşimli parçası tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve reseptörün aktivitesi, otofosforilasyonu ve bunun sonucunda da mitojen-aktive protein kinaz kaskadının aktivitesini sağlar[67]. TrkB reseptörleri, ayrıca fosfolipaz C- γ ve fosfatidilinositol-3-kinaz gibi diğer sinyal proteinlerini de uyarır[68].

Hücresel düzeyde, BDNF presinaptik nörotransmitter salınımını ve sinaptik yapılanmayı artırır[69]. Moleküler düzeyde ise BDNF, tirozin kalıntıları üzerindeki β -katenini fosforilize eder ve kaderin- β -katenin adezyon kompleksinin çözülmesini sağlar[70].

BDNF, hipokampal gelişim sırasında nöronların sağ kalımında rol alır. BDNF'nin depresyondaki rolü bununla ilişkili olabilir[71].

BDNF ve reseptörü TrkB'nin antidepresan etkinlikte görev aldığına ilişkin veriler bulunmaktadır[72].

Ayrıca öğrenme ve bellek formasyonu için gerekli olan uzun süreli uyarılma için BDNF gereklidir[73-76].

BDNF, uzun süreli bellek için gerekli süreçlerde de görev alır[77, 78].

Ayrıca BDNF'nin, Amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı[2, 79], Parkinson hastalığı[80] gibi nörolojik hastalıklar ve şizofreni ve major depresyon[81, 82] gibi psikiyatrik hastalıklarda düzeyinin etkilendiği bilinmektedir.

Santral BDNF uygulaması santral sinir sistemi hasarından sonra rejenerasyonu sağlar[83-86]. Bu veriler BDNF' nin sinir sistemi sağ kalımı için önemini göstermektedir.

2.5.2 Endofenotip Adayı Olarak BDNF

30 yıl kadar önce Gottesman ve Shields şizofrenide genetik teorinin parçası olarak “endofenotip” kavramını tanımlamışlardır. Bu tanıma göre “endofenotip” biyokimyasal test ya da mikroskopik incelemeyle tanınabilen internal fenotiptir[87, 88]. Bu tanım John ve Lewis'in 1966'daki böcek biyolojisi ve evrim konulu makalelerinden adapte edilmiştir.

Endofenotipler, bozukluğun altında yatan genetik yatkınlığın belirteci olma konusunda hastalığın kendisinden daha çok umut vaat ederler[89].

Endofenotip analiz yöntemleri daha önce tanımlanmıştır. Bunlar, nörofizyolojik, biyokimyasal, endokrinolojik, nöroanatomik, bilişsel ve nöropsikolojik ölçümlerdir[90]. Ayrıca daha ileri beyin görüntüleme yöntemleri olan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), morfometrik MRG, difüzyon tensor görüntüleme, tek (single) foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) de kullanılmaya başlanmıştır.

Endofenotip tanımı için bazı ölçütler tanımlanmıştır[91]:

- Endofenotipler hastalık ile ilişkili olmalıdır
- Endofenotipler kalıtılabilir olmalıdır
- Endofenotipler hastalık gözlenen ailelerde saptanabilmelidir.
- Endofenotip hastalık dönemlerinden bağımsız olmalı(state-independent), remisyondaki hastalarda da gösterilmelidir.
- Endofenotipler hastaların sağlıklı akrabalarında genel popülasyona oranla daha sık gözlenmelidir.

BDNF ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki giderek daha ilgi çekici hale gelmiştir. Özellikle duygudurum bozukluklarıyla yapılan çalışmalarda tutarlı biçimde hastalık dönemlerinde serum BDNF düzeylerinin sağlıklılara göre azaldığı gösterilmiştir.

BDNF, presinaptik nörotransmitter salınımını ve sinaptik formasyonu artırır[92].

Stres ve glukokortikoidler, hipokampüste BDNF mRNA ekspresyonunu azaltır[93, 94]. Uzun dönem antidepresan tedavi ve EKT ise BDNF ve TrkB mRNA'sını artırır[81]. Stres altındaki hayvanlara verilen BDNF ise antidepresan etki yaratmaktadır[95].

Bu verilerden yola çıkarak depresyonun BDNF düzeylerinde azalmayla ilgili olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır[4, 82].

Şizofreni ve depresyon hastalarında serum BDNF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir[96]. Depresyonlu hastalarda belirtilerin şiddetiyle BDNF düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmış[5, 96].

Son dönemde yapılan bir meta-analizde tek uçlu depresyon hastalarında serum BDNF düzeyleri incelenmiş ve serum BDNF düzeyinin hastalık ve antidepresan etkinlik için potansiyel bir biyokimyasal belirteç olabileceği öne sürülmüştür[97].

Santral ve periferik BDNF düzeylerindeki değişikliğin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı ve farmakolojik ve davranışsal müdahalelerin hedefi olabileceğini destekleyen birçok çalışma verisi vardır[5, 8, 98, 99].

Vieira ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tedavi almayan iki uçlu bozukluk manik dönem hastalarında plazma BDNF düzeylerinde azalma ve belirti şiddetiyle BDNF düzeyleri arasında negatif bir bağıntı olduğunu göstermişler[9].

Monteleone ve arkadaşları çalışmalarında ötimik tek uçlu ve iki uçlu bozukluk tip I ve tip II hastalarıyla tek uçlu depresyon hastalarında serum BDNF düzeylerini incelemişler ve tüm hasta gruplarında sağlıklılara göre BDNF düzeylerinde azalma saptamışlar. Tedavi alan grupla almayan grup arasında serum BDNF düzeyleri açısından fark bulmamışlar[10].

Fernandes ve arkadaşları tek uçlu depresyon hastalarıyla iki uçlu depresyon hastalarının serum BDNF düzeylerini incelemişler ve iki uçlu bozukluk hastalarında serum BDNF düzeylerinde daha fazla azalma bulmuşlar ve BDNF ölçümünün bu iki hastalığın ayırımında etkili olabileceğini söylemişler[12].

Oliveira ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada tedavi alan ve almayan manik ve depresif hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve hastalarda kontrollere göre daha düşük serum BDNF düzeyleri olduğu bulunmuş. BDNF düzeyleriyle belirti şiddeti arasında özellikle tedavi almayan hasta grubunda negatif bir bağlantı saptanmış[11].

Lin, iki uçlu bozukluk ve BDNF düzeyleriyle ilgili yapılmış çalışmalarını incelediği meta-analizinde manik ve depresif dönem hastalarının BDNF değerlerinin sağlıklılara göre daha düşük olduğu, ötimik dönemde ise hastalarla sağlıklılar arasında bir fark bulunmadığını göstermiş. Tedaviyle manik dönemde BDNF düzeylerinde belirgin artış olduğunu söylemiş [13].

Tedaviyle azalmış olan BDNF düzeylerinde artış olduğuna dair giderek artan veriler vardır.

Gönül AS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek uçlu depresyon hastalarında saptadıkları düşük serum BDNF düzeylerinin 8 haftalık antidepresan tedaviden sonra sağlıklı kontrollerle benzer düzeye yükseldiğini bulmuşlar[100].

Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada valproat tedavisi ile astrositlerde BDNF salınımının arttığını göstermişler ve valproat-aracılı nöroprotektif etkide belirgin bir rol oynadığını söylemişler[101].

Sen ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz sonucunda depresif hastalarda azalmış olan BDNF düzeylerinin antidepresan tedavi sonrasında arttığını bulmuşlar[97].

Tramontina ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iki uçlu bozukluk manik hastalarda kontrollere göre serum BDNF düzeylerinde azalma saptamışlar ve tedavi sonrasında BDNF düzeylerinde belirgin bir artış bulmuşlar[102].

Cattaneo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tek uçlu depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre düşük olan serum BDNF düzeyleri ve BDNF mRNA düzeylerinde 12 haftalık essitalopram tedavisi sonrasında yükselme olduğunu saptamışlar[103].

Tablo 1'da İki Uçlu Bozukluk ve BDNF ile ilgili yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 1: İki Uçlu Bozukluk ve BDNF ile ilgili yapılmış olan çalışmalar

Çalışma	Hasta grubu	Sayı	Bulgu
Kapczinski (2009) [104]	BPBI (Mani/Depresyon/Ötimi) İlaçlı-ilaçsız hastalarla Sağlıklı kontrol grubu	Depresyon:21 Mani:32 Ötimi:32 Kontrol:32	BDNF H<K (serum) İlaçlı=İlaçsız hastada BDNF düzeyi şiddetle (-) korele
Machado-Vieira (2007) [9]	BPB I (Mani) Sağlıklı kontrol grubu	BPB I: 30 Kontrol:30	BDNF H<K (plazma) BDNF düzeyi şiddetle (-) korele
Monteleone (2008) [10]	BPB I –II (Ötimi) UPB (Ötimi) UPB (Depresyon) Sağlıklı Kontrol grubu	BPB I:17 BPB II: 11 UPB D:11 UPB:24 K:22	BDNF H<K (serum) Gruplar arasında fark yok
Tramontina (2009) [102]	BPB I (Mani) Tedavi öncesi-sonrası Sağlıklı Kontrol grubu	BPB I:10 K:10	BDNF (serum) H<K tedavi öncesi H=K tedavi sonrası
Kauer-Sant'Anna (2008) [105]	BPB I (Ötimi) Erken evre (ilk 3 yıl) Geç evre (10 yıl) Sağlıklı Kontrol grubu	BPB I:60 K:60	BDNF (serum) Geç evre < Erken evre=K Hastalık süresi ile (-) korele
Fernandes (2009) [12]	BPB I (Depresyon) UPB (Depresyon) Sağlıklı Kontrol grubu	BPB I:40 UP:10 K:30	BDNF (serum) BPB<UPB=K
Dias (2009) [106]	BPB I Ö Sağlıklı Kontrol grubu	BPB I:65 K:50	BDNF H=K (serum)

BPB: Bipolar Bozukluk

UP: Unipolar Bozukluk

H: Hasta

K: Kontrol

Bütün bu veriler nörotrofinlerin, özellikle de BDNF'nin iki uçlu bozukluk patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığına ve ilerisi için bu bozuklukların tedavisinde aday hedef olabileceğini göstermektedir.

2.6 İki Uçlu Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozuklukları

İki uçlu bozukluğun birçok bilişsel fonksiyonu etkilediği bilinmektedir. Birden çok dönem geçirenlerde tek bir manik dönem geçirenlere göre etkilenme daha belirgindir[14].

Son dönemde yapılan birçok çalışmada hastalarda hastalık dönemlerinin yanı sıra hastalık belirtilerinin olmadığı yani ötimik dönemde bile kalıcı bilişsel işlev bozukluklarının olduğu gösterilmiştir[15, 107, 108].

Yatham ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ötimik hastalarla yaş, cinsiyet, eğitim ve düzeltilmiş premorbid IQ'a göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin dahil edildiği 39 çalışma incelenmiş ve ötimik hastalarda azalmış dikkat ve işlem hızı, epizodik bellek ve yürütücü işlevler için anlamlı fark bulunmuş[109].

Gallagher ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde, ötimik hastalarla eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin alındığı 20 çalışma incelemiş ve yürütücü işlevler, sözel öğrenme, anlık ve geciktirilmiş sözel bellek, dikkati sürdürme ve psikomotor hız için anlamlı fark bulmuşlar [110].

Van Os ve arkadaşları ötimik hastalar ve birinci derece akrabalarıyla yapılan çalışmalarını inceledikleri meta-analizlerinde hastalarla sağlıklı kontroller arasındaki en belirgin farkların işleyen bellek, yürütücü işlevler, strateji değiştirme, akıcılık, gecikmiş ve hemen sözel geri çağırma, mental hız performanslarında olduğunu, birinci derece akrabalarla sağlıklı kontroller arasındaki farkın ise yürütücü işlevler ve hemen sözel geri çağırma alanında olduğunu ve bu farkın hastalarla kontroller arasındakinden daha az olduğunu bulmuşlar[111].

Baldessarini ve arkadaşları meta-analizlerinde, hastalarda bilişsel işlevlerle psikososyal işlevsellik düzeyini karşılaştıran 12 çalışmayı gözden geçirmişler (sekiz çalışma ötimik hastalarla, beş çalışma ötimik olmayan ya da belirsiz duygudurum döneminde olan hastalarla yapılmış) ve ötimik hastalarda sözel öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler, dikkat,

konsantrasyon, akıl yürütme ve bilgi işleme hızında bozulma olduğu ve bu bozulma ile azalmış psikososyal işlevsellik arasında pozitif bir bağıntı olduğunu bulmuşlar[112].

Bilişsel etkilenme hem iki uçlu bozukluk tip I hem de tip II 'de gözlenir. Ama iki uçlu bozukluk tip I hastalarında daha sıktır[113, 114]. Bilişsel bozuklukların, hastalık durumundan bağımsız olduğunun gösterilmeye başlanmasıyla birlikte artık, iki uçlu bozuklukta bilişsel etkilenmenin bir endofenotip adayı olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda özellikle *yürütücü işlevler*[16, 115], *dikkat*[18, 19] ve *sözel bellek*[16, 19] bozukluğunun iki uçlu bozukluk için endofenotip adayları olabileceği düşünülmektedir.

2.6.1 Endofenotip Adayı Olarak Bilişsel İşlevlerdeki Bozulma

Bilişsel işlev bozukluğunun iki uçlu bozukluk için bir endofenotip adayı olabileceği uzun zamandır tartışılmaktadır[91]. Son dönemde yürütücü işlevler[16, 115], dikkat[18, 19] ve sözel bellek[16, 19] bozulmasının iki uçlu bozukluk için aday nörobilişsel endofenotipler olduğu düşünülmektedir.

İki uçlu bozukluk tanılı ötimik hastalarda saptanan ve endofenotip tanımlamasının birinci ölçütüne uygun olan (yani durum bağımsız ve remisyonadaki hastalarda da gözlenen) en tutarlı bilişsel bulgular sözel bellek, yürütücü işlevler ve sürdürülebilir dikkat bozukluklarıdır[89].

İkinci ölçüt göz önüne alındığında bulguların hastaların sağlıklı akrabalarında da gözlenmesi gerekmektedir. Bu konuda çalışma bulguları çok tutarlı olmasa da birçok çalışma sonucu iki uçlu bozukluk hastalarının akrabalarında sözel bellek bozukluğunun en kalıcı bulgu olduğu yönündedir[116, 117].

Robinson ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde iki uçlu bozukluk için yürütücü işlevlerin ve sözel öğrenmenin aday endofenotipler olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın kısıtlılığı akrabaların katılmamış olmamasıdır[110].

Van Os ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde ise benzer şekilde, iki uçlu bozukluk tanılı ötimik hastalarda, özellikle yürütücü işlevler ve sözel bellekte bozulma olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışan bellek, yürütücü kontrol, strateji değiştirme, akıcılık, sözel geri çağırma ve işlem hızı için de belirgin anlamlılık bulunmuştur. Hastaların birinci derece akrabalarına bakıldığında ise kontrollere göre özellikle, yürütücü işlevler ve sözel bellekte bozulma olduğu saptanmıştır. Sonuçta bu iki bulgunun iki uçlu bozukluk için hastalık dönemlerinden bağımsız bozukluk belirteci (trait marker) olabileceği yorumu yapılmıştır [111].

Bu konuda çok yakın zamanda yapılan bir meta-analiz Bora ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları çalışmadır.

Bora ve arkadaşları yaptıkları bu meta-analiz sonucunda iki uçlu bozuklukta azalmış yanıt baskılanmasının en tutarlı bilişsel endofenotip olabileceğini söylemektedirler. Ayrıca bir yürütücü işlev olan mantık değiştirmenin, ve diğer bilişsel bileşenlerden sözel bellek ve sürdürülebilir dikkatin de iki uçlu bozukluk için potansiyel endofenotipler olabileceğini söylemişlerdir. Bu meta-analizde sözel bellek bozukluğunun hem hastalarda hem de akrabalarında sebat ettiği bulunmuştur[89].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Örnekleme

Bu çalışma Ocak 2009 – Aralık 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne ayaktan başvuran DSM-IV tanı ölçütlerine göre İki uçlu Bozukluk Tip I tanısı konan ve 6 aydır ötimide olan hastalarla, onların hastalık göstermeyen birinci derece akrabaları ve sağlıklı gönüllülerle yapıldı.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran, uzman psikiyatrist tarafından değerlendirilerek DSM-IV tanı ölçütlerine göre İki uçlu Bozukluk tanısı alan hastalar araştırmacıya yönlendirildi. Araştırmacı tarafından yapılan yapılandırılmış psikiyatrik görüşme sırasında DSM-IV tanı ölçütlerine göre İki uçlu Bozukluk tanısı almış olan hastalar ve bu hastaların hastalanmamış birinci derece akrabaları dahil edilme ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya alındı. Hasta grubunu DSM-IV tanı ölçütlerine göre İki uçlu Bozukluk tip I tanısı alan, birinci derece akrabası olan ve akrabası ile çalışma

konusunda görüşülmesine izin veren olgular oluşturdu. Birinci derece akraba grubunu ise çalışmaya alınan hastaların hastalanmamış birinci derece akrabaları oluşturdu. Sağlıklı kontrol grubunu ise kendisinde ve birinci derece akrabalarında DSM-IV ölçütlerine göre eksen I tanısı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler oluşturdu.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 18-65 yaş arası olmak
- Hasta grubu için SCID-I ile DSM-IV İki uçlu Bozukluk tanısı almış olmak, birinci derece akraba ve sağlıklı kontrol grubu için aynı görüşmede herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olmak
- Hasta grubu için DSM-IV ölçütlerine göre başka bir eksen I tanısının olmaması
- Herhangi bir nörolojik, otoimmün ya da kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet gibi kronik bir hastalığının olmaması
- Kafa travması ya da beyin operasyon öyküsünün olmaması
- Hasta grubu için 6 aydır devam eden ötimi
- Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak

Çalışmadan dışlama ölçütleri:

- Son 6 ay içinde EKT uygulanması
- Alkol ve madde kullanım bozukluğu (kötüye kullanım/bağımlılık) eş tanısı olması
- Akraba ve kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsünün olması
- Herhangi bir nörolojik, otoimmün ya da kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet gibi kronik bir hastalığının olması
- Kafa travması ya da beyin operasyon öyküsünün olması

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya 32 hasta alındı. Bu gruptan serum BDNF ölçümleri için kan örnekleri alındı. İki hastanın kanları laboratuvar çalışması sırasında çıkan sorun nedeniyle çalışılmadı. 30 hastanın BDNF ölçümleri yapıldı. Bir hasta bu sırada hipomanik döneme girdiği için, diğeri

de testi kabul etmediği için nörobilişsel testleri yapılamadı. 28 hastanın nörobilişsel değerlendirmesi yapıldı.

Hasta grubundan sağlıklı birinci derece akrabaları olan ve çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya alındı. 21 hasta yakınından kan örnekleri alındı. 19 akrabasının BDNF ölçümleri yapıldı. 5 akrabaya daha sonra ulaşamadığı için nörobilişsel test uygulaması yapılamadı. 14 akrabasının nörobilişsel değerlendirmesi yapıldı.

Çalışmayı katılmayı kabul eden ve ölçütleri karşılayan 27 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Bu kişiler hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve eğitim sürelerine göre eşleştirilmiş bireylerdi. 24 kontrolün BDNF ölçümleri ve nörobilişsel değerlendirmesi yapıldı.

3.2. Ölçüm Araçları:

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulundan izin alınarak yapıldı.

Hastalar, birinci derece akrabaları ve gönüllüler ile yapılandırılmış psikiyatrik görüşmeler yapıldı. Görüşme sırasında yapılacak olan tetkik ve testler ayrıntılı olarak anlatılarak yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylere yapılandırılmış tanısal görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV) SCID-I uygulandı[118].

Hastaların sosyodemografik, klinik ve tedavi bilgileri Türkiye İki Uçlu Bozukluklar standardize kayıt Programı (SKIP-TURK) formu kullanılarak kaydedildi[119].

Hastaları değerlendirmede, 17 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D 17) ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMÖ), İki uçlu Bozukluklar için klinik genel değerlendirme Ölçeği (BP-CGI) ve İşlevselliğin genel değerlendirilmesi Ölçeği (GAF) kullanıldı.

3.2.1 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği -17 (Hamilton Depression Rating Scale-HDRS-17)

Depresyonun klinik şiddetini ve değişimini ölçmede kullanılan bir ölçektir. M. Hamilton tarafından geliştirilmiş, B.W. Williams tarafından yapılandırılmıştır[120]. Tedaviye yanıtı değerlendirmede iyi bir ölçektir. Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır[121].

3.2.2 Young Mani derecelendirme ölçeği (Young Mania Rating Scale-YMRS)

Manik durumun şiddetini ve değişkenliğinin takibini ölçmede kullanılır. Young, Biggs, Ziegler ve Meyer tarafından geliştirilmiştir[122]. Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır[123].

3.2.3 İki uçlu Bozukluklar için Klinik genel değerlendirme ölçeği (Clinical Global Impression Scale for bipolar disorder-BP-CGI)

İki uçlu bozukluk için modifiye edilmiştir[124]. Şiddet ve iyileşme alt ölçeklerinden oluşur. Çalışmamızda şiddet alt ölçeği kullanıldı. 7 maddelik değerlendirme skalasından oluşur. “1-Normal, hasta değil” ile “7-Çok ağır hasta” arasında değişen değerlendirmeler yapılabilir.

3.2.4 İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi-İGD (the Global Assessment of Functioning Scale-Modified-GAF)

İGD, DSM-IV'ün V.eksenini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir[74]. Psikiyatrik belirtilerle ilişkili olarak genel bir işlevsellik değerlendirmesini sağlar. On-puan aralıklarında net tanımlamalar ile eldeki tüm bilgilere dayanarak 100-puanlı ölçüm cetvelinde hekimin değerlendirdiği bir ölçektir. Değerlendirme genellikle son bir hafta için yapılırsa da daha uzun süreler için değerlendirmeler yapılabilir.

3.3 İşlemler:

3.3.1 Biyokimyasal işlemler:

BDNF ölçümü için 10 mL kan örneği sabah 9.00-11.00 saatleri arasında, aç karnına, antikoagülan içermeyen tüplere alınıp 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri 3-4 kısım halinde ependorf tüplerine ayrıldıktan sonra -85 °C'lik derin dondurucuda saklandı.

BDNF ölçümü için ticari sandviç-ELİSA kiti kullanıldı. İnsan BDNF proteinine karşı üretilen tavşan poliklonal antikorları ile kaplanmış 96-kuyucuklu mikropalak serum örnekleri eklenip bağlanmaları sağlandıktan sonra, serum ile gelen tüm faktörler yıkama ile uzaklaştırıldı. Kuyucuklara, kuyucuk yüzeyine bağlı antikor-antijen kompleksini tanıyan biyotin ile işaretlenmiş monoklonal antikor eklendi ve yine yıkama basamağından sonra, streptavidin ile işaretli peroksidaz enzimi katıldı. Streptavidin biyotine dolayısıyla örnekten gelen BDNF bağlandığından her BDNF molekülü ortamda bir enzim tarafından temsil edildi. BDNF moleküllerini sayısı arttıkça bağlı enzim de artar. Ortama en son katılacak peroksidaz substratı TMB'nin (tetrametil benzidin) oluşturacağı renkli bileşik asidik ortamda, 450 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Örneklerle birlikte aynı biçimde uygulanan BDNF standartları ile de kalibrasyon grafiğı çizilerek örneklerdeki BDNF miktarları nicel olarak saptandı[125, 126].

3.3.2 Nörobilişsel Değerlendirme:

Hastalara, birinci derece akrabalarına ve kontrol grubuna üç araştırmacı (Ş.N.G.Y, C.H ve Ö.D) tarafından bellek, yürütücü işlevler ve dikkati ölçmeye yönelik nöropsikolojik testler uygulandı.

- Wiskonsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)
- Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)
- Kategori Akıcılık Testi
- Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word Association Test, COWAT)

- Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol)
- Sayı Dizisi Testi (Digit Span)
- Stroop Testi
- İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)
- İz Sürme Testi (Trail Making Test A ve B, TMT A ve B)
- Görsel kopyalama

3.3.2.1 Winconsin Kart Eşleme Testi (Winconsin Card Sorting Test, WCST)

Bu test, Berg ve Grant[127] tarafından geliştirilmiştir. Testin amacı, değişen çevresel uyaranlara yanıt olarak bilişsel stratejileri değiştirebilme yeteneğini ölçmektir. Heaton[128] tarafından testin uygulaması, değerlendirmesi ve puanlaması tekrar gözden geçirilmiş ve standardize edilmiştir. Esas olarak yürütücü işlevleri ölçmektedir. Testin manuel ve bilgisayar olmak üzere iki versiyonu vardır. Çalışmamızda bilgisayar versiyonu kullanıldı.

Testte, bilgisayar ekranında dört anahtar kart yer alır (tek kırmızı üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı, dört mavi daire). Denekten, ekranda beliren yanıt kartını bu anahtar kartlardan biriyle doğru olarak eşleştirmesi istenir. Her eşlemeden sonra ekranda beliren “doğru” ya da “yanlış” sözcükleriyle geri bildirim verilir. Önce renge göre eşleme yapılmalıdır. Arka arkaya 10 doğru yanıt sonrasında uyarı olmadan istenen eşleştirme ilkesi renkten geometrik şekle daha sonra da sayıya değiştirilir. Ardından tekrar renk, geometrik şekil ve sayıya göre eşleştirme yapması beklenir. Testte toplam 128 kart kullanılır. Testte zaman sınırlaması yoktur. Altı kategori ya da 128 kart tamamlanınca test sona erer. Değerlendirmede kullanılan veriler; tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı ve perseverasyon (hatalı olduğu geribildirimine rağmen aynı eşleştirme ilkesinde ısrar etme) yüzdesiydi.

3.3.2.2 Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)

Testin orijinal formu Rey[129] tarafından geliştirilmiştir. Testin amacı sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Beş kez tekrarlanan sözcük listesinden denegın ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve ikinci verilen bir listenin ardından 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği değerlendirilir. Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır

[130]. Değerlendirmede beş denemede toplam hatırlanan sözcük sayısı, 20 dakika sonra doğru hatırlanan sözcük sayısı, toplam doğru ve yanlış tanınan sözcük sayısı dikkate alındı.

3.3.2.3 Görsel Kopyalama (*Visual reproduction*)

Bu test Wechler tarafından geliştirilmiştir. Test orijinal olarak hemen hatırlama için geliştirilmiş olsa da, daha sonra orijinal versiyonuna gecikmiş formu eklenmiştir. Testin revize edilmiş formunda üzerinde tek şekil olan 3 kart ve iki şekil olan 1 karttan oluşan toplam 4 kartlık bir seri kullanılır. Tek şekil bulunan her kart ortalama 10 saniye gösterilir, iki şekilli kart ise 12 saniye gösterilir. Kartlar kişiye gösterilip kaldırıldıktan hemen sonra ve 30 dk sonra kişiden gördüklerini hatırlayıp şekilleri kağıda kopya etmesi istenir. Kılavuz kullanılarak şekiller puanlanır. Maksimum puan 41'dir. Belleği değerlendirir[131]

3.3.2.4 Sayı Sembolleri (*Digit Symbol*)

Bu test WAIS-R'nin (Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeğidir. Dikkati değerlendirir. Test, 1 ile 9 arası rastgele rakamlar bulunan boş karelerden oluşur. Üst sırada her rakamın eşleştirildiği bir anahtar sembol bulunmaktadır. Teste katılan kişiden boş kutuları üzerindeki rakama karşılık gelen sembol ile olabildiğince doğru olarak doldurması istenir. Doksan saniye içinde doğru olarak eşleştirilen sembol sayısı değerlendirilir[132].

3.3.2.5 İz Sürme (*Trail Making Test A ve B*)

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir[132]. İlk bölümünde denek sayfa üzerinde gelişigüzel dağılmış rakamları 1'den başlayıp rakam sırası ile birleştirecektir; ikinci bölümünde ise kağıdın üzerinde hem rakamlar hem de alfabenin harfleri gelişigüzel dağılmıştır, burada 1'den A'ya, 2'den B'ye doğru bir rakam bir harf çizerek ilerlenir. Bunu düzgün yapabilmek için cevap eğilimini başarıyla bastırabilmek, yani bir rakamdan bir sonraki rakama, ya da bir harften bir sonraki harfe geçmemek için kendini tutabilmek gerekir. B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir[132]. Bu çalışmada süre ve hata puanları değerlendirildi

3.3.2.6 Sayı Dizisi Testi (Digit Span)

WAIS-R'in (Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı Dizisi Testi ileriye ve geriye doğru sayıların tekrarlanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır[132]. İşleyen belleği değerlendirir. Değerlendirmede, her iki bölümde doğru tekrarlanan sayıların toplam puanı ve her iki bölümün toplam puanı kullanıldı.

3.3.2.7 Stroop Testi

Stroop testi enterferansa (uygun olmayan cevabı verme eğilimi) karşı koyabilmeye çok duyarlı bir testtir. Farklı renklerle yazılmış sözcüklerin renklerinin tanımlanması, renkleri ifade eden sözcüklerin farklı renklerle basıldığında hangi renkle basıldığının ayırt edilmesi ilkesine dayanır. Özellikle bu son aşamadaki yavaşlamanın bir yanıtın engellenmesinde başarısızlık ya da seçici dikkatte bozulma anlamı taşıdığı bildirilmektedir. Bu son aşama enterferans ile ilgili aşamadır. Bu aşamada her bir renk ismi başka bir renkte yazılmıştır: Örneğin kırmızı kelimesi mavi renkte, mavi kelimesi sarı renkte yazılmış olabilir; denekten bu kelimeleri okuma yönündeki kuvvetli eğilimini bastırması ve ne renk mürekkeple yazılmış ise bu rengin adını söylemesi istenir. İlk aşamada hastanın teste uyumunu arttırmak ve renk adlandırma eğilimini oluşturmak için bir dizi şeklin renklerinin okunması istenir. İkinci aşamada renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması istenir. Son aşamada ise deneklerden renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunmasını engelleyip, hangi renkle basıldıklarının okunması istenir. Bu testin Türkiye'de geçerlik-güvenirliliği tamamlanmış ve yayınlanmıştır[133]. Bu çalışmada süre ve hata puanları değerlendirildi.

3.3.2.8 İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)

Bu testin amacı kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir[134]. İşleyen belleği değerlendiren bir testtir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması tamamlanmıştır[135]. Değerlendirmede doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanıldı.

3.3.2.9 Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word Association Test):

Kişilerin düşüncelerini organize edip, davranışı sürdürebilmeyi ölçen bir testtir. Aynı zamanda konsantrasyon becerisinin de bir ölçüsüdür, sözel işlevler ve dil becerilerinin değerlendirilmesini de sağlar. Testin uygulanması sırasında deneklerden bir dakika içinde belirli harflerle başlayan, özel isim olmamak kaydıyla olabildiğince fazla sayıda sözcüğü sıralaması istenir. Bu test üç farklı harfle tekrarlanır. Her defasında sıralanan sözcük sayılarının toplamı değerlendirmeye alınır. Testin İngilizce şeklinde F, A, S harfleri kullanılmaktadır. Bu harfler İngilizce’de kullanılan harflerin kullanım sıklığına göre belirlenmiştir. İlk aşamada daha sık frekansta kullanılan bir harf, ikinci aşamada görece daha az sıklıkta kullanılan bir harf ve en son aşamada daha az sıklıkta kullanılan bir harf kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır[136]. Bu çalışmada toplam hatırlanan sözcük sayısı değerlendirmeye alındı.

3.3.2.10 Kategori Akıcılık (Category fluency)

Bu testte belirlenmiş koşullar altında spontan kelime üretimi (sözel akıcılığı) değerlendirilir[137]. Dil becerilerini değerlendirir.

Testte bir dakika içinde kişinin aklına gelen tüm hayvan isimlerini söylemesi istenir. Toplam hayvan ismi sayısı değerlendirilir[138].

3.4. İstatistiksel İşlemler

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm grupta BDNF düzeyleri arasındaki farka Kruskal-Wallis testi kullanılarak incelendi. Tüm grupta BDNF düzeyleri ile yaş ve eğitim yılı arasındaki ilişkisi Pearson korelasyon testi ile, cinsiyetler arası BDNF düzeyleri farkına Mann-Whitney U test ile araştırıldı.

Hasta grubunda BDNF düzeylerinin klinik değişkenler ve hastalık şiddeti ile ilişkisini incelemek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Hasta grubunda sağaltım durumuna göre BDNF düzeylerinin farkı Mann-Whitney U testi ile, serum lityum ve valproik asit düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkisi Spearman korelasyonu ile araştırıldı. Geçmişte psikotik döneme olan ve olmayan hasta grupları arasında BDNF düzeyleri açısından bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile araştırıldı.

Hasta, birinci derece akraba ve sağlıklı kontrol grupları arasında nörobilişsel test sonuçları açısından farklılık olup olmadığını anlamak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Test sonuçlarının BDNF düzeyleri, yaş ve eğitim süresi ile ilişkisine Pearson korelasyon testi ile bakıldı.

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR:

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamıza İki uçlu Bozukluk tip I tanılı ve ötimik durumda olan 30 hasta, bu hastaların birinci derece akrabası olan 19 kişi ve 24 sağlıklı kontrol alındı. Hasta, birinci derece akraba ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve eğitim özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

4.2. Yaş, Eğitim ve Cinsiyet İle İlgili Karşılaştırılmalı Veriler

Hasta, birinci derece akraba, kontrol gruplarının yaş ortalamaları Kruskal – Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,115$). Her üç grubun cinsiyet dağılımları ki kare testi kullanılarak karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,546$). Hasta grubu $11,20 \pm 3,39$ yıl, birinci derece akraba grubu $11,37 \pm 2,81$ yıl, kontrol grubu $13,00 \pm 3,45$ yıllık eğitime sahiptiler. Eğitim süresi açısından gruplar arası fark saptanmadı (Kruskal-Wallis testi kullanıldı, $p=0,082$)(**Tablo 2**).

Tablo 2: Hasta, 1.derece akraba ve Sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (S:30)	1.derece akraba (S: 19)	Sağlıklı kontrol (S: 24)	P değeri
Yaş (yıl±SS)	36,90 ±10,76	43,00±11,51	36,42±11,62	0,115 ^a

Cinsiyet (S)(%)	K: 18 (%60)	K:14 (%74)	K:17 (%71)	0,546 ^b
	E: 12 (%40)	E: 5 (%26)	E:7 (%29)	
Eğitim Süresi (yıl)	11,20±3,39	11,37±2,81	13,00±3,45	0,082 ^a

S: Sayı, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek

a: Kruskal-Wallis testi (Hasta-birinci derece akraba-kontrol grubu arasında)

b: Ki-kare testi (Hasta-birinci derece akraba-kontrol grubu arasında)

4.3 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri:

Çalışmaya alınan 30 hastanın 29'unun klinik özellikleri ve sağaltım durumuna ulaşıldı. Hasta grubunun ortalama hastalık başlangıç yaşı 28 idi. Yaşam boyu ortalama toplam hastalık dönemi sayısı 5; mani/hipomani sayısı 2, karma dönem sayısı 1, depresif dönem sayısı 2 idi. Ortalama ötimi süresi 20 aydı. Ortalama 1 kez hastaneye yatmışlardı. Geçmişte psikoz hikayesi 20 hastada (%68,96) varken, 9 hastada (%31,4) yoktu. Hasta grubunun GKİ puan ortalaması 1, İGD puan ortalaması 90 idi. HDÖ-17 puan ortalaması 2, YMÖ puan ortalaması 1 di (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hasta grubunun klinik özellikleri

	Ortalama±SS
Hastalık Başlangıç yaşı (yıl)	28,59±11,98
Yaşam boyu toplam hastalık dönemi (episod) sayısı	5,31±5,39
Yaşam boyu manik/hipomanik dönem sayısı	2,38±2,41
Yaşam boyu karma dönem sayısı	0,62±2,78
Yaşam boyu depresif dönem sayısı	2,31±2,89
Hastaneye yatış sayısı	1,07±1,07
Ötimi süresi (ay)	20,19±19,53

GKİ (CGI) puanı	1,17±0,38
İGD (GAF) puanı	89,90±5,94
HDÖ-17	1,89±1,95
YMÖ	0,57±1,35
Geçmişte psikoz varlığı: S(%)	Var: 20 (%68,96)
	Yok: 9 (%31,04)

S: Kişi sayısı, SS: Standart sapma

İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi

GAF: Global Assessment of Functioning

GKİ: Genel Klinik İzlenim

CGI: Clinical Global Impression

HDÖ-17: Hamilton Depresyon Ölçeği 17 maddelik,

YMÖ: Young Mani Ölçeği

4.4 Hasta Grubunun Sağaltım Durumu

Hastaların %10,3'ü (3 hasta) sağaltım almıyorken %89,7'si (26 hasta) en az bir ilaç kullanıyordu. Tedavi almakta olan 26 hastanın %42,3'ü (11 hasta) tek ilaç kullanıyordu. Bu grupta 5 hasta lityum kullanırken, 6 hasta ise valproik asit kullanmakta idi. Çoklu ilaç kullanan 15 hastanın 13'ü duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kombinasyonu almaktaydı. Antipsikotik olarak 5 hasta ketiapin, 6 hasta olanzapin, 2 hasta risperidon almaktaydı. İki hasta duygudurum düzenleyici ve antidepresan kombinasyonu kullanıyordu. Antidepresan olarak bir hasta essitalopram, bir hasta paroksetin almaktaydı(**Tablo 4**).

Tablo 4: Hastaların sağaltım durumu

	S (%)
Tedavi	
Alan	26 (%89,7)
Almayan	3(%10,3)

Tedavi alanlarda	26
Tek ilaç	11(%42,3)
Li	5(%19,2)
VPA	6(%23,1)
Çoklu ilaç	15(%57,7)
DDD+AP*	13(%50)
DDD+AD**	2(%7,7)
Toplam sayı (%)	29 (100%)

*5 hasta ketiapin, 6 hasta olanzapin, 2 hasta risperidon almaktaydı

**1 hasta essitalopram, 1 hasta paroksetin almaktaydı

Li: Lityum karbonat

VPA: Valproik asit

DDD: Duygudurum dengeleyici

AD: Antidepresan

4.5 Serum BDNF Düzeyi Verileri

4.5.1 Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta, birinci derece akraba ve kontrollerdeki serum BDNF düzeyleri Kruskal–Wallis analizi ile değerlendirildi, gruplar arasında serum BDNF düzeyleri açısından fark saptanmadı (p=0,290)(**Tablo 5**).

Tablo 5 : Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (S:30)	1.derece akraba (S: 19)	Sağlıklı kontrol (S: 24)	P değeri
Serum BDNF düzeyleri (pg/ml)	8041,47±2205,56	7137,68±2134,42	8064,17±2455,173	0,290 ^a

BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor)

Pg/ml: pikogram/mililitre

a: Kruskal-Wallis testi (Hasta- birinci derece akraba-kontrol grubu arasında)

4.5.2 Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Tüm grupta kadın ve erkekler arasında serum BDNF düzeyleri açısından fark saptanmadı (p=0,534)(**Tablo 6**).

Tablo 6 : Tüm grupta cinsiyet ile BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	Kadın (S:49)	Erkek (S:24)	P değeri
BDNF düzeyi (pg/ml) (Ortalama±SS)	7750,37±2033,73	7943,00±2753,11	0,534 ^a

S: Sayı, SS: Standart sapma

BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor)

Pg/ml: pikogram/mililitre, a: Mann-Whitney U testi

4.5.3 Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin yaş ve eğitim süresi ile ilişkisi

Tüm grupta serum BDNF düzeylerinin yaş ve eğitim süresinden etkilenip etkilenmediğine Pearson korelasyon testi ile bakıldı. Anlamlı bir ilişki saptanmadı (yaş için p=0,275; eğitim yılı için p=0,812)(**Tablo 7**).

Tablo 7: Tüm grupta BDNF düzeyleri ile yaş ve eğitim yılı ilişkisi

	Yaş	Eğitim yılı
BDNF düzeyi ile korelasyonu		
Pearson korelasyon	-0,130	0,028
P	0,275	0,812
S	73	73

P: P değeri

S: Sayı

BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor)

4.5.4 Hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin klinik özellikler ile ilişkisi

Hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin klinik özellikler [başlangıç yaşı, yaşam boyu toplam hastalık dönemi sayısı, yaşam boyu manik/hipomani sayısı, yaşam boyu karma dönem sayısı, yaşam boyu depresif dönem sayısı, yatış sayısı, ötimi süresi(ay)] ve hastalık şiddeti (HDÖ-17, YMÖ, GAF, CGI) ile ilişkisine Pearson korelasyon testi kullanılarak bakıldı; hiçbir değişkenin serum BDNF düzeyi ile ilişkisi bulunmadı. Geçmişte psikoz dönem öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında da serum BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi, $p=0,962$). Tek ilaç kullananlar ile çoklu ilaç tedavisi alanlar arasında da serum BDNF düzeyleri açısından fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi, $p=0,775$).

4.5.5 Hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin serum lityum ve valproik asit düzeyleri ile ilişkisi

Hasta grubunun ortalama serum lityum düzeyi $0,87\pm 0,19$ mmol/Lt; ortalama serum valproik asit düzeyi $69,85\pm 11,76$ µg/ml idi. Hasta grubunda serum BDNF düzeylerinin serum lityum ve valproik asit düzeyleri ile ilişkisine Spearman korelasyon testi ile bakıldı. Anlamlı bir ilişki saptanmadı (lityum için $p=0,117$; valproik asit için $p=0,966$).

4.6 Nörobilişsel Test Sonuçları

4.6.1 Tüm grubun nörobilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması

Nörobilişsel test sonuçlarına ilişkin tüm veriler **Tablo 8**'de özetlenmiştir. Hasta, birinci derece akraba ve sağlıklı kontrol grubunun nörobilişsel test sonuçlarının karşılaştırması Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. Anlamlı fark bulunan testlerin ikili gruplar arası karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Tüm grubun sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda Rey işitsel sözel öğrenme testi geciktirilmiş kısmında hatırlanan kelime sayısında ($p=0,023$), Wisconsin kart eşleme testinde (WCST) tamamlanan kategori sayısında ($p=0,007$), WCST toplam hata sayısında ($p=0,002$), WCST perseveratif hata sayısında ($p=0,005$), İz sürme testi B kısmının süresinde ($p=0,006$) ve yapılan hata sayısında ($p=0,010$), Kategori akıcılık testi toplam sayısında ($p=0,048$) anlamlı fark saptandı.

Rey işitsel sözel öğrenme testi geciktirilmiş kısmında hatırlanan kelime sayısının ikili gruplara göre karşılaştırılması yapıldığında hastaların her iki gruptan daha kötü performans gösterdiği, birinci derece akrabaların ise sağlıklılarla benzer performansı gösterdiği saptandı (hasta-akraba $p=0,043$; hasta-kontrol $p=0,012$; akraba-kontrol $p=0,873$).

WCST tamamlanan kategori sayısının ikili grup karşılaştırması sonucuna göre hasta ve birinci derece akrabalar benzer şekilde sağlıklılardan daha az kategori tamamladılar (hasta-akraba $p=0,583$; hasta-kontrol $p=0,003$; akraba- kontrol $p=0,002$).

WCST perseveratif hata sayısının ikili grup karşılaştırması yapıldığında hasta ve birinci derece akrabaların benzer şekilde sağlıklılardan daha fazla hata yaptığı saptandı (hasta-akraba $p=0,517$; hasta-kontrol $p=0,007$; akraba-kontrol $p=0,004$).

İz sürme testi B kısmının süre sonuçları ikili gruplarda karşılaştırıldığında hasta ve akrabaların sağlıklılara göre daha uzun sürede testi tamamladığı bulundu (hasta-akraba $p=0,779$; hasta-kontrol $p=0,008$; akraba-kontrol $p=0,005$).

İz sürme testi B kısmında yapılan hatalara bakıldığında hasta ve akrabaların benzer şekilde sağlıklılardan daha fazla hata yaptığı görüldü (hasta-akraba $p=0,288$; hasta-kontrol $p=0,008$; akraba-kontrol $p=0,005$).

Kategori akıcılık testi toplam kelime sayısının ikili grup karşılaştırmaları yapıldığında hasta ve birinci derece arasında fark olduğu (akrabaların hastalardan daha fazla kelime saydığı), ancak her iki grupta sağlıklılar arasında fark olmadığı bulundu (hasta-akraba $p=0,016$; hasta-kontrol $p=0,138$; akraba-kontrol $p=0,316$).

Tablo 8: Hasta, birinci derece akraba ve kontrollerin nörobilişsel test sonuçları

	Hasta (Ort. \pmSS)	Birinci derece akraba (Ort. \pmSS)	Kontrol (Ort. \pmSS)	P
Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 1	7,43 \pm 2,22	8,07 \pm 1,91	0,46 \pm 1,67	0,417 ^a
Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 5	11,96 \pm 2,25	13,00 \pm 2,07	12,83 \pm 2,16	0,192 ^a
Rey işitsel sözel öğrenme testi 1'den 5'e toplam	50,54 \pm 10,26	55,47 \pm 9,25	55,00 \pm 7,97	0,112 ^a
Rey işitsel sözel öğrenme testi Geciktirilmiş	9,57 \pm 3,21	11,67 \pm 2,79	11,67 \pm 3,02	0,023^{a*} 0,043^b 0,012^c 0,873^d (H < BDA=SK)
Rey işitsel sözel öğrenme testi Diskriminasyon puanı	0,93 \pm 0,75	0,95 \pm 0,05	0,96 \pm 0,05	0,108 ^a
Wisconsin kart eşleme testi				

Kategori sayısı	3,14 ±2,34	3,00±2,22	4,83±1,71	0,007^a 0,891 ^b 0,006^c 0,007^d (H = BDA<SK)
Wisconsin kart eşleme testi				
Toplam doğru	65,54 ±16,74	64,44±15,72	70,12±8,63	0,274 ^a
Wisconsin kart eşleme testi				
Toplam hata	52,29 ±25,33	57,44±23,38	32,13±23,15	0,002^a 0,583 ^b 0,003^c 0,002^d (H = BDA<SK)
Wisconsin kart eşleme testi				
Perseveratif hata	22,96 ±15,75	21,69±8,77	13,71±8,60	0,005^a 0,517 ^b 0,007^c 0,004^d (H = BDA<SK)
Sayı dizisi testi				
İleriye doğru	7,43 ±2,47	6,93±2,31	6,13±1,94	0,163 ^a
Sayı dizisi testi				
Geriye doğru	6,54 ±2,19	6,13±1,64	5,71±1,83	0,389 ^a
Sayı dizisi testi				
toplam	13,96 ±4,19	13,07±3,35	11,83±3,16	0,145 ^a
Stroop testi				
Renk saniye	42,07 ±14,93	37,93±5,05	37,63±6,01	0,918 ^a
Stroop testi				
Renk hataları	0,68 ±1,39	0,67±1,11	0,58±1,10	0,863 ^a

Stroop testi				
Kelime saniye	31,71 ±8,91	29,13±3,96	29,46±6,97	0,607 ^a
Stroop testi				
İnterferans	79,64 ±32,36	69,87±11,74	75,08±39,55	0,587 ^a
Stroop testi				
İnterferans hata	2,68 ±2,96	1,27±1,22	2,04±2,37	0,242 ^a
İz sürme testi				
A saniye	50,21 ±22,55	43,53±11,75	36,04±7,86	0,085 ^a
İz sürme testi A				
Hata	0,07 ±0,26	0,00±0,00	0,17±0,48	0,348 ^a
İz sürme testi				
B saniye	123,64 ±69,38	132,73±90,01	77,96±26,48	0,006^a 0,779 ^b 0,008^c 0,005^d (H=BDA>SK)
İz sürme testi B				
Hata	1,39 ±1,42	1,73±1,28	0,63±0,82	0,010^a 0,288 ^b 0,031^c 0,003^d (H=BDA>SK)
Sözel akıcılık testi				
Toplam	33,39 ±13,48	38,47±14,07	39,12±15,15	0,349 ^a
Sözel akıcılık testi				
Perseverasyon	1,54 ±2,02	2,33±3,29	1,33±1,308	0,834 ^a
Sayı sembolleri testi				
Toplam	46,29 ±15,68	53,87±14,15	54,04±13,86	0,119 ^a
Kategori akıcılık testi				
Toplam	20,57 ±4,38	24,33±4,24	22,71±4,53	0,048^a 0,016^b 0,138 ^c

				0,316 ^d
Kategori akıcılık testi Perseverasyon	1,04 ±1,58	1,40±0,99	0,79±0,88	0,132 ^a
İşitsel sessiz harf sıralama				
Toplam	43,68 ±11,14	47,86±7,79	45,29±8,09	0,445 ^a
Görsel kopyalama testi				
Anlık	32,11 ±6,84	33,00±4,86	35,17±3,49	0,338 ^a
Görsel kopyalama testi				
Geciktirilmiş	29,36 ±9,70	30,92±5,23	32,00±5,96	0,727 ^a

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

H: Hasta

BDA: Birinci derece akraba

SK : Sağlıklı kontrol

a: Kruskal Wallis testi (hasta-akraba-kontrol grubu arasında)

b: Mann Whitney U testi (hasta-akraba grupları)

c: Mann Whitney U testi (hasta-kontrol grupları)

d: Mann Whitney U testi (akraba-kontrol grupları)

*İstatistiksel olarak anlamlı sonuçları koyu olarak belirtilmiştir

4.6.2 Tüm grubun nörobilişsel test sonuçlarının serum BDNF düzeyleri, yaş ve eğitim süresi ile ilişkisi

Tüm grubun nörobilişsel test sonuçlarının serum BDNF düzeyleri ile ilişkisine Pearson korelasyon testi ile bakıldı. Hiçbir test sonucu ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı(**Tablo 9**).

Nörobilişsel test sonuçlarının yaş ve eğitim düzeyi ile ilişkisine Pearson korelasyon testi ile bakıldı. WCST tamamlanan kategori sayısı (p<0,05), WCST toplam hata sayısı (p=0,001), Sayı dizisi testi ileriye doğru puanı (p=0,002), Sayı dizisi testi geriye doğru puanı (p=0,003), Sayı dizisi testi toplam puanı (p<0,05), Stroop testi kelime süresi (p=0,022) ile yaş arasında ilişki bulundu. Bunlardan WCST kategori sayısı; Sayı dizisi testi ileriye doğru, geriye doğru ve toplam puanları yaşla negatif korelasyon gösteriyordu(**Tablo 9**).

Nörobilişsel test sonuçlarının eğitim süresi ile ilişkisine bakıldığında Sayı dizisi testi ileriye doğru puanı hariç hepsi eğitim süresi ile ilişkiliydi(**Tablo 9**).

Tablo 9: Tüm grupta BDNF düzeyleri, yaş ve eğitim süresi ile nörobilişsel test sonuçları ilişkisi

	Serum BDNF düzeyi	Yaş	Eğitim süresi
Rey işitsel sözel öğrenme testi			
deneme 1			
Pearson korelasyon	-0,110	0,158	0,440
P	0,374	0,201	<0,001*
S	67	67	67
Rey işitsel sözel öğrenme testi			
deneme 5			
Pearson korelasyon	0,043	0,004	0,510
P	0,728	0,973	<0,001
S	67	67	67
Rey işitsel sözel öğrenme testi			
1'den 5'e toplam			
Pearson korelasyon	-0,048	-0,110	0,607
P	0,702	0,376	<0,001
S	67	67	67
Rey işitsel sözel öğrenme testi			
Geciktirilmiş			
Pearson korelasyon	-0,056	0,144	0,626
P	0,654	0,246	<0,001
S	67	67	67
Rey işitsel sözel öğrenme testi			

Diskriminasyon puanı			
Pearson korelasyon	-0,003	-0,108	0,634
P	0,981	0,386	<0,001
S	67	67	67
Wisconsin kart eşleme testi			
Kategori sayısı			
Pearson korelasyon	0,157	-0,405	0,559
P	0,202	0,001	<0,001
S	68	68	68
Wisconsin kart eşleme testi			
Toplam doğru			
Pearson korelasyon	0,177	-0,101	0,290
P	0,150	0,414	0,017
S	68	68	68
Wisconsin kart eşleme testi			
Toplam hata			
Pearson korelasyon	-0,051	0,399	-0,573
P	0,679	0,001	<0,001
S	68	68	68
Wisconsin kart eşleme testi			
Perseveratif hata			
Pearson korelasyon	-0,017	0,115	-0,536
P	0,891	0,350	<0,001
S	68	68	68
Sayı dizisi testi			
İleriye doğru			
Pearson korelasyon	0,085	-0,372	0,230
P	0,494	0,002	0,061
S	67	67	67

Sayı dizisi testi			
Geriye doğru			
Pearson korelasyon	-0,104	-0,363	0,384
P	0,404	0,003	0,001
S	67	67	67
Sayı dizisi testi toplam			
Pearson korelasyon	-0,002	-0,420	0,343
P	0,988	<0,001	0,004
S	67	67	67
Stroop testi			
Renk saniye			
Pearson korelasyon	0,057	0,171	-0,462
P	0,648	0,166	<0,001
S	67	67	67
Stroop testi			
Renk hata			
Pearson korelasyon	-0,071	0,066	-0,289
P	0,566	0,595	0,018
S	67	67	67
Stroop testi			
Kelime saniye			
Pearson korelasyon	0,166	0,280	-0,492
P	0,179	0,022	<0,001
S	67	67	67
Stroop testi			
İnterferans			
Pearson korelasyon	-0,042	0,075	-0,409
P	0,737	0,546	0,001
S	67	67	67
Stroop testi			
İnterferans hata			
Pearson korelasyon	0,171	-0,012	-0,446
P	0,168	0,920	<0,001

S	67	67	67
İz sürme testi A saniye			
Pearson korelasyon	0,166	0,313	-0,469
P	0,352	0,010	<0,001
S	67	67	67
İz sürme testi A Hata			
Pearson korelasyon	0,152	-0,031	0,138
P	0,218	0,805	0,264
S	67	67	67
İz sürme testi B saniye			
Pearson korelasyon	0,116	0,212	-0,580
P	0,349	0,085	<0,001
S	67	67	67
İz sürme testi B hata			
Pearson korelasyon	0,073	0,085	-0,467
P	0,558	0,495	<0,001
S	67	67	67
Sözel akıcılık testi Toplam			
Pearson korelasyon	-0,084	-0,044	0,461
P	0,497	0,725	<0,001
S	67	67	67
Sözel akıcılık testi Perseverasyon			
Pearson korelasyon	-0,142	0,364	-0,031
P	0,253	0,002	0,803
S	67	67	67
Sayı sembolleri testi Toplam			

Pearson korelasyon	-0,144	-0,347	0,606
P	0,246	0,004	<0,001
S	67	67	67
Kategori akıcılık testi			
Toplam			
Pearson korelasyon	-0,092	0,024	0,393
P	0,457	0,845	0,001
S	67	67	67
Kategori akıcılık testi			
Perseverasyon			
Pearson korelasyon	-0,107	-0,014	-0,055
P	0,391	0,909	0,658
S	67	67	67
İşitsel sessiz harf			
sıralama			
Toplam			
Pearson korelasyon	0,110	-0,235	0,431
P	0,381	0,057	<0,001
S	66	66	66
Görsel kopyalama testi			
Anlık			
Pearson korelasyon	-0,003	-0,052	0,601
P	0,979	0,674	<0,001
S	67	67	67
Görsel kopyalama testi			
Geciktirilmiş			
Pearson korelasyon	-0,011	0,249	0,595
P	0,936	0,059	<0,001
S	58	58	58

P: P değeri

S: Sayı

BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör (Brain-derived neurotrophic factor)

*İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar koyu olarak belirtilmiştir

5. TARTISMA:

Bu çalışmada İki uçlu bozukluk tip I tanılı ve en az 6 aydır ötimik durumda olan hastalar, onların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontroller arasında serum BDNF düzeyleri açısından bir farklılık olmadığı; ancak belli nörobilişsel işlevler açısından hasta ve birinci derece akrabalarının sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdikleri saptanmıştır.

Literatürde daha önce yapılmış olan çalışmaların hepsi iki uçlu bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerle yapılmıştır. Bilgilerimize göre çalışmamız bu alanda birinci derece akrabaların verilerinin dahil edildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Önceki çalışma verilerine göre BDNF düzeyleri tutarlı biçimde hastalık dönemlerindeki hastalarda sağlıklılardan daha düşük çıkmaktadır. Ancak ötimi dönemindeki hastalarla yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu hastalarda sağlıklılara göre daha düşük BDNF düzeyi saptanan çalışmaların[10, 104] yanısıra sağlıklılara benzer BDNF düzeyi saptanan çalışmalar da vardır[105, 106]. Bu farklılıklar BDNF düzeylerinin serumda ya da plazmada ölçülüyor olmasından kaynaklanabilir[9]. Sonuçlar arasındaki farkın diğer nedenleri ise kullanılan kitlerin farklı olması (Sandviç ELISA kiti veya BDNF Emax Immunoassay System Kit) veya iki uçlu bozukluk ve tek uçlu bozukluk hastalarının verilerinin birlikte dahil edildiği çalışmalarda ortaya çıkan heterojenite olabilir. Ayrıca çalışmalardaki örneklem sayıları arasındaki farklılık da diğer bir neden olabilir. Biz çalışmamızda hasta ve birinci derece akraba grubumuzda sağlıklılara benzer BDNF düzeyleri bulduk.

Lin ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz sonucunda iki uçlu bozukluk hastalarında manik ve depresif dönemde sağlıklılara göre daha düşük BDNF düzeyleri olduğunu, ötimik dönemde ise hastalarla kontroller arasında ise bir fark olmadığını bulmuşlardır. Bu meta-analizin sonucuna göre manik dönemde azalan BDNF düzeyleri, farmakoterapi sonrasında sağlıklılarınkine benzer olacak şekilde yükselmektedir[13]. Bizim çalışmamızda da hastaların hemen hepsi ilaç almakta olup, serum BDNF düzeyleri bu nedenle sağlıklı bireylerinkine benzer bulunmuş olabilir.

Hasta grubumuzda serum BDNF düzeylerinin geçmiş hastalık öyküsü (hastalık başlangıç yaşı, hastaneye yatış sayısı, yaşam boyu toplam hastalık dönemleri ve tipleri,

psikotik dönem varlığı), işlevsellik durumu ve eşik altı belirtilerle olan ilişkisine bakıldı ve anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Daha önceki çalışmalarda serum BDNF düzeylerinin özellikle hastalık şiddetinden etkilendiği gösterilmiştir. Özellikle manik veya depresif belirtilerin şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır[9, 11, 96]. Çalışmamızda HDÖ-17 puanı, YMÖ puanı, BP-CGI puanı ve GAF puanları ile BDNF düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık.

Başka bir çalışmada ise ötimik hastalarda hastalık süresi ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalığın erken evresinde (ilk üç yılında) olan ötimik hastalarda sağlıklılara benzer BDNF düzeyleri saptanırken, geç evrede (10 yıldan sonra) olan hastalarda ise sağlıklılardan daha düşük BDNF düzeyleri saptanmıştır[105]. Biz, hasta grubumuzda hastalık süresi (ortalama sekiz yıl) ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ayrıca, geçirilmiş psikotik dönem varlığı ile BDNF düzeylerinin ilişkisine de bakıldı ve psikotik dönem geçiren hasta grubu ile geçirmeyen hasta grubunun BDNF düzeyleri arasında bir fark saptanmadı. Bu bulgumuz literatürle uyumludur[106].

Çalışmamızda serum BDNF düzeylerinin sağaltım tipine göre (tek ilaç/çoklu ilaç) farkına bakıldığında tek ilaç kullanan grup ile çoklu ilaç tedavisi alan grup arasında BDNF düzeyleri arasında bir fark saptanmadı. Ayrıca, ilaç düzeyleri (serum lityum/valproik asit düzeyleri) ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Literatürde BDNF düzeylerinin sağaltım ile ilişkisine dair birçok veri bulunmaktadır. İncelenen konulardan biri hastalık döneminde olan hastalarda BDNF düzeylerinin başlanan tedaviden nasıl etkilendiğidir. Bu konudaki ilk veriler postmortem çalışmalardan elde edilmiştir. Antidepresan tedavinin hipokampal BDNF düzeylerini yükselttiği postmortem olarak gösterilmiştir[99]. Daha sonra elde edilen klinik verilere göre ise depresyon döneminde azalmış olan BDNF düzeyleri antidepresan tedaviyle yükselmektedir[100, 103, 125, 139]. Ayrıca BDNF düzeylerinin EKT sonrasında da yükseldiği gösterilmiştir[140]. İki uçlu bozuklukta ise manik dönemde azalmış olan BDNF düzeylerinin farmakoterapi sonrasında sağlıklılara benzer şekilde yükseldiği gösterilmiştir[102]. Bizim çalışmamız kesitsel olduğu için aynı hastaların ilaç kullanımı öncesi ve sonrası serum BDNF düzeylerini izleme şansımız

olmadı. Bu nedenle farmakoterapi ve serum BDNF düzeyleri arasındaki zamansal ilişki hakkında bu çalışmanın sonuçları ile herhangi bir bilgi edinmek olası değildir.

İncelenen bir diğer konu ise kullanılmakta olan sağaltımla BDNF düzeylerinin nasıl etkileştiğidir. Bu alandaki veriler ise daha sınırlı ve çelişkilidir. İlaç kullanan ve kullanmayan hastalarla yapılan çalışmalarda BDNF düzeyleri arasında fark saptamayan çalışmalar mevcuttur[10, 11]. Kullanılan sağaltımın tipiyle BDNF düzeylerinin ilişkisine bakılan bir çalışmada antipsikotik kullanan hasta grubunda daha düşük BDNF düzeyleri saptanmış, ayrıca valproat/antidepresan kullanan hasta grubunda ise tedavi almayan hastalardan daha yüksek BDNF düzeyleri saptanmış, lityum kullanan grupta ise ilaçsız gruptan daha düşük BDNF düzeyleri saptanmıştır[106]. Biz çalışmamızda sağaltım tipine göre BDNF düzeyleri arasında bir fark saptamadık. Eğer varsa bu tür bir farklılığın ortaya çıkarılabilmesi için çalışma grubu sayısının çok yüksek tutulması gerekebilir. Birçok benzer çalışma verilerinin yeniden ve birlikte analiz edilmesi aracılığıyla bu konu çalışılabilir.

Çalışmamızın ikinci bölümü nörobilişsel işlevlerle ilişkilidir. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testinin geciktirilmiş kısmında, WCST tamamlanan kategori sayısında, WCST yapılan toplam hata sayısında ve perseveratif hata sayısında, İz Sürme Testi B kısmı süresi ve hata sayısında hasta ve akraba grubunda benzer olarak sağlıklılarından daha kötü bir performans saptadık. Verilerimiz göstermektedir ki iki uçlu bozukluk hastaları ve onların birinci derece akrabalarında sağlıklılarından farklı olarak yürütücü işlevler, dikkat ve uzun süreli bellekte bir bozulma söz konusudur. Hasta ve birinci derece akraba grubu arasında ise bu işlevler açısından bir fark saptamadık. Dil becerilerindeki bozulmaya işaret eden Kategori Akıcılık Testi toplam sayısında ise hasta grubu akraba grubundan daha kötü bir performans gösterdiler.

Son dönemde yapılan birçok çalışmada hastalarda hastalık dönemlerinin yanı sıra hastalık belirtilerinin olmadığı yani ötimik dönemde bile İki uçlu bozukluk tanılı hastalarda kalıcı bilişsel işlev bozukluklarının olduğu gösterilmiştir[15, 107, 108].

Yatham ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ötimik hastalarla yaş, cinsiyet, eğitim ve düzeltilmiş premorbid IQ'a göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin dahil edildiği 39 çalışma incelenmiş ve ötimik hastalarda azalmış dikkat ve işlem hızı, epizodik bellek ve yürütücü işlevler için anlamlı fark bulunmuş[109]. Biz de çalışmamızda hasta grubunda sağlıklılara göre azalmış dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma saptadık.

Van Os ve arkadaşları ötimik hastalar ve birinci derece akrabalarıyla yapılan çalışmalarını inceledikleri meta-analizlerinde hastalarla sağlıklı kontroller arasındaki en belirgin farkların işleyen bellek, yürütücü işlevler, strateji değiştirme, akıcılık, gecikmiş ve hemen sözel geri çağırma, mental hız performanslarında olduğunu, birinci derece akrabalarla sağlıklı kontroller arasındaki farkın ise yürütücü işlevler ve hemen sözel geri çağırma alanında olduğunu ve bu farkın hastalarla kontroller arasındakinden daha az olduğunu bulmuşlar[111]. Benzer şekilde çalışmamızda hastalarda sağlıklılara göre yürütücü işlev, gecikmiş sözel geri çağırma ve işleyen bellekte bozulma saptadık. Birinci derece akrabalarla kontroller arasında ise hastalardan farklı olarak gecikmiş sözel çağırma alanında bir fark saptanmazken diğer alanlarda hastalara benzer şekilde bozulma saptandı.

Son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda özellikle *yürütücü işlevler*[16, 115], *dikkat*[18, 19] ve *sözel bellek*[16, 19] bozukluğunun iki uçlu bozukluk için endofenotip adayları olabileceği düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda hem ötimik hastalarda hem de hastalık belirtisi göstermeyen birinci derece akrabalarda yürütücü işlevlerde ve dikkat alanında bozulma saptadık.

Nörobilişsel işlevlerdeki bu bozulmalar İki uçlu bozukluk için spesifik değildir fakat çalışmalarda tekrarlanan bir bulgudur. Bu bozulmalar İki uçlu bozukluk dışındaki diğer psikiyatrik bozukluklarda da gösterilmiştir

Daha önce yapılan çalışmalarda Şizofreni ve İki uçlu bozukluk hastalarında benzer nörobilişsel işlev bozuklukları gösterilmiştir[141]. Özellikle psikomotor hız, yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellek, dikkatte her iki grup hastada da bozulma olduğu, ancak şizofreni grubundaki bozulmanın daha belirgin olduğu saptanmıştır[142].

Çalışmamızda serum BDNF düzeyleri ile nörobilişsel işlevler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hasta, birinci derece akraba ve sağlıklı kontroller arasında BDNF düzeyleri açısından bir fark bulmamıza rağmen hasta ve akraba grubunda sağlıklılara göre nörobilişsel işlevlerde bozulma olması daha önceki çalışma bulgularıyla uyumludur. Hasta ve akraba grubunda benzer şekilde sağlıklardan farklı olarak yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellekte bozulma saptadık. Bu bozulma akraba grubunda hastalardan daha hafifti. Bu bulgu

hastalanmamış birinci derece akrabalarındaki genetik etkilenmeye işaret ediyor olabilir. Ötimik dönemdeki hastalarda saptanan bozulmalar ise hastalığın hastalık dönemlerinden bağımsız olarak devam eden etkisini gösteriyor olabilir.

Literatürde BDNF düzeyleri ve nörobilişsel işlev ilişkisini inceleyen çalışma sayısı azdır. Dias ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde ötimik hastalarla kontroller arasında BDNF düzeyleri açısından fark saptamazken; hasta grubunda yürütücü işlevler, dikkat ve bellekte bozulma saptamışlardır. Bu çalışmada hastalardaki sözel akıcılıktaki bozulma ile BDNF düzeylerindeki düşüklük arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur[106]. Çalışmamızda böyle bir ilişki bulmamamızın nedeni örneklem büyüklüğümüzün küçük olması olabilir. Ancak çalışmamızın güçlü yönlerinden biri birinci derece akraba verileri dahil edilmiş olmasıdır.

BDNF, sinir hücresi sağ kalımını temsil eden bir özelliğe sahip olup, serum düzeylerinin düşük olması iki uçlu bozukluk patofizyolojisinde var olduğu belirtilen nöronal kayba bağlı olabilir. Hastalıkta nöronal kayba bağlı olarak ortaya çıkan nöroanatomik değişikliklerin tekrarlayan hastalık dönemleriyle belirginleştiği ve ilk atak hastalarında gözlenmediği bilinmektedir[143, 144]. Daha önceki beyin görüntülemesi çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastalarında sağ superior frontal girus alanında sağlıklılara göre beyaz cevher artış saptadık. Bu da bozuklukta nöronal kaybın anormal kompanzasyonuna işaret ediyor olabilir[145]. Bizim çalışmamızda hasta grubunda sağlıklılarınkine benzer serum BDNF düzeyleri bu tür kompanzasyon düzeneğinin bir sonucu olabilir. Yani iyi durumdaki ve sağaltım altındaki hastaların nöronlarının sağ kalım yetileri iyi durumda olabilir. Ancak nöron kaybından daha çok işlev bozukluğuna dikkati çeken son dönemdeki çalışmalar[144] verimizi destekler niteliktedir. Bu çalışmalar duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde nörotrofinlerin de görev aldığı hücre içi sinyal yollarındaki bozukluklara işaret eder[146]. Bu işlev bozukluğu serum BDNF düzeyleri sağlıklılara benzer düzeyde bulunduğu halde hasta grubumuzda gözlenen nörobilişsel bozulmanın nedeni olabilir.

BDNF beyinde ve periferde çok çeşitli yerlerden salgılanabilir ve salınımı yemek yeme, uyku, kilo ve menstrüasyon gibi çok çeşitli durumlardan etkilenir[147, 148]. BDNF, beyinde bütün alanlarda nöronal sağkalım ve maturasyon gibi oldukça yaygın bir rol üstlenmektedir. Bu nedenle iki uçlu bozukluğa özgün bir madde gibi durmamaktadır. Bu alanda yapılan

çalışma sonuçlarına göre BDNF düzeyleri özellikle hastalık dönemlerinden etkileniyor gibi gözükmemektedir. Hastalık belirtileri ortadan kalktıktan sonra oluşan BDNF düzeylerindeki yükselme hastalığın negatif etkisinin ortadan kalkmasından mı yoksa kullanılan sağıaltımın nöroprotektif etkisinden mi kaynaklanıyor bilinmemektedir. Ancak yapılan bir çalışmada çocukluk çağı başlangıçlı iki uçlu bozukluk ve BDNF düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır[149].

BDNF düzeylerinde ortaya çıkan bu değışiklikler nedeniyle BDNF, iki uçlu bozukluk için uygun bir endofenotip adayı gibi gözükmemektedir. Endofenotip tanımı için bazı ölçütler tanımlanmıştır[91]:

- Endofenotipler hastalık ile ilişkili olmalıdır
- Endofenotipler kalıtılabilir olmalıdır
- Endofenotipler hastalık gözlenen ailelerde saptanabilmelidir.
- Endofenotip hastalık dönemlerinden bağımsız olmalı(state-independent), remisyondaki hastalarda da gösterilmelidir.
- Endofenotipler hastaların sağılıklı akrabalarında genel populasyona oranla daha sık gözlenmelidir.

BDNF düzeyleri hastalık dönemlerinden etkileniyor gözükmemektedir. Ayrıca genetik olarak etkilenmiş birinci derece akrabalarda da sağılıklılara benzer BDNF düzeyleri saptadık.

Nörobilişsel işlevlerdeki bozulmalar ise hastalık dönemi ya da ötimi dönemindeki hastalarda ve birinci derece akrabalarında defalarca gösterilmiştir. Özellikle yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellek bozulması tekrarlayan bulgulardır. Bu bozulma hastaların yanısıra birinci derece akrabalarda da gösterilmiştir. Bu nedenle nörobilişsel işlev bozuklukları iki uçlu bozukluk için daha uygun endofenotip adayı gibi görünmektedir.

BDNF düzeylerindeki değışikliklerin nedenini anlamak için ilaçsız hasta gruplarında hastalık dönemlerinde ve ötimi dönemlerinde BDNF düzeylerine bakılması ve birinci derece akrabaların verilerinin de dahil edilmesi gerekmektedir.

6. SONUC VE ÖNERİLER:

Çalışma bulgularımız iki uçlu bozukluk hastaları ve onların birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerin verilerinden elde edilmiştir. Endofenotip adaylarını belirlemek için yapılan çalışmalarda birinci derece akraba verileri oldukça önemlidir. Çalışmamız iki uçlu bozukluk ve BDNF alanında akrabaların serum BDNF düzeylerini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Biz gruplar arasında BDNF düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Literatürdeki tutarsızlıklar ve son olarak bizim verilerimiz iki uçlu bozukluk için serum BDNF düzeylerinin uygun bir endofenotip adayı olmayacağı doğrultusunda bilgi vermektedir. Nörobilişsel işlevlerdeki bozulmalar ise iki uçlu bozukluğa özgül olmamakla birlikte, ötimi döneminde de sürüyor olmaları, akrabalarda da var olmaları gibi nedenlerle daha uygun endofenotip adayı gibi görünmektedir. BDNF ve iki uçlu bozukluk patofizyolojisi arasındaki ilişkiyi anlamak için hastalık ve remisyon dönemindeki hastalar ve onların birinci derece akrabalarında BDNF düzeylerinin incelenmesi ve sonuçları değerlendirirken BDNF düzeylerini etkileyen diğer faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR:

1. Hyman, SE., Nestler, E.J., *The molecular foundations of psychiatry*. American Psychiatric Pres. Inc. Washington DC 2005.
2. Durany, N., Michel, T., Zöchling, R., Boissl, KW., ve ark., *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses*. Schizophr Res, 2001;**52**(1-2):79-86.
3. Hock, C., Heese, K., Müller-Spahn, F., Huber, P., ve ark., *Increased cerebrospinal fluid levels of neurotrophin 3 (NT-3) in elderly patients with major depression*. Mol Psychiatry, 2000;**5**(5):510-3.
4. Shelton, R.C., *Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants*. Psychiatr Clin North Am, 2000;**23**(4):713-29.
5. Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., ve ark., *Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants*. Biol Psychiatry, 2003;**54**(1):70-5.
6. Götz, R., Köster, R., Winkler, C., Raulf, F., ve ark., *Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family*. Nature, 1994;**372**(6503):266-9.
7. Nilsson, AS., Fainzilber, M., Falck, P., Ibáñez, CF., *Neurotrophin-7: a novel member of the neurotrophin family from the zebrafish*. FEBS Lett, 1998;**424**(3):285-90.
8. Cotman, C.W., Berchtold, N.C., *Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity*. Trends Neurosci, 2002;**25**(6):295-301.
9. Machado-Vieira, R., Dietrich, MO., Leke, R., Cereser, VH., ve ark., *Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode*. Biol Psychiatry, 2007;**61**(2):142-4.
10. 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.
11. de Oliveira, GS., Ceresér, KM., Fernandes, BS., Kauer-Sant'Anna, M., ve ark., *Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients*. J Psychiatr Res, 2009;**43**(14):1171-4.
12. Fernandes, BS., Gama, CS., Kauer-Sant'Anna, M., Lobato, MI., ve ark., *Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis*. J Psychiatr Res, 2009;**43**(15):1200-4.
13. Lin, P.Y., *State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study*. Neurosci Lett, 2009;**466**(3):139-43.
14. 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**(7):1101-13.
15. Cavanagh, JT., Van Beck, M., Muir, W., Blackwood, DH., *Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania*. Br J Psychiatry, 2002;**180**:320-6.
16. Glahn, DC., Bearden, CE., Niendam, TA., Escamilla, MA., *The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder*. Bipolar Disord, 2004;**6**(3):171-82.
17. Savitz, JB., Solms, M., Ramesar, RS., *Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder*. Neuromolecular medicine, 2005;**7**: 275-286.

18. Burdick, KE., Goldberg, JF., Harrow, M., Faull, RN., ve ark., *Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia*. J Nerv Ment Dis, 2006; **194**(4):255-60.
19. Hasler, G., Drevets, WC., Gould, TD., Gottesman, II., ve ark., *Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders*. Biol Psychiatry, 2006;**60**(2):93-105.
20. *DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı*. Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington, DC 2000'den, Çeviri Editörü; Prof.Dr.Ertuğrul Köroğlu. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2001;151-174.
21. Ayuso-Mateos, J.L., *Global burden of bipolar disorder in the year 2000*. World Health Organization Global Program on Evidence for Health Policy (GPE), Draft 21.06.06.
22. Bland, RC., Orn, H., Newman, SC., *Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1988;**338**:24-32.
23. Canino, GJ., Bird, HR., Shrout, PE., Rubio-Stipec, M., ve ark., *The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico*. Arch Gen Psychiatry, 1987;**44**:727-735.
24. Chen, CN., Wong, J., Lee, N., Chan-Ho, MW., ve ark., *The Shatin Community Mental Health Survey in Hong Kong,II:major findings* Arch Gen Psychiatry, 1993;**50**:125-133.
25. Hwu, HG., Yeh, EK., Chang, LY., *Prevalence of psychiatric disorders in Taywain defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule* Acta Psychiatr Scand 1989;**79**:136-147.
26. Merikangas, KR., Akiskal, HS., Angst, J., Greenberg, PE., ve ark., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Arch Gen Psychiatry, 2007;**64**(5):543-52.
27. Egeland, JA., Hostetter, AM., *Amish Study, I: affective disorders among the Amish, 1976-1980*. Am J Psychiatry, 1983;**140**:56-61.
28. Kessler, RC., Zhao, S., Blazer, DG., Swartz, M., *Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey*. J Affect Disord, 1997;**45**:19-30.
29. Wells, KB., *The functioning and well-being of depressed parents:10 years later*. Arch Gen Psychiatry, 1989;**54**:932-940.
30. *Kaplan and Sadock Klinik Psikiyatri 2.Baskı*. Çeviri Editörü Hamdullah Aydın, Editor. 2005, Güneş Kitabevi,: Ankara.
31. Angst, J., Gamma, A., Gastpar, M., Lépine, JP., ve ark., *Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2002;**252**(5):201-9.
32. Smith, AL., *Epidemiology, in Handbook of Affective Disorders, 2nd edition*. Edited by Paykel ES. New York, Guilford. 1992;111-129.
33. Krauthammer, C., Klerman, GL., *Mania secondary to thyroid disease*. Lancet, 1979;**1**(8120):827-828.
34. Weismann, MM. , *Affective disorders in a V.S. urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiologic survey*. Arch Gen Psychiatry, 1978;**35**:1304-1311.
35. Weissman, MM., Edited by Robins LN, Reiger DA, *Affective disorders, in Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York Free pres, 1991;53-80.
36. Dinwiddie, S., Heath, AC., Dunne, MP., Bucholz, KK., ve ark., *Early sexual abuse and lifetime psychopathology: a co-twin-control study*. Psychol Med, 2000;**30**(1):41-52.

37. Vita, A., Dieci, M., Giobbio, GM., Tenconi, F., ve ark., *Time course of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia supports the hypothesis of its neurodevelopmental nature.* Schizophr Res, 1997;**23**:25-30.
38. Weinberger, D.R., *Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia.* Arch Gen Psychiatry, 1987;**44**(7):660-9.
39. Woods, B.T., *Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism.* Am J Psychiatry, 1998;**155**(12):1661-70.
40. Feinberg, I., *Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?* J Psychiatr Res, 1982;**17**(4):319-34.
41. Keshavan, MS., Anderson, S., Pettegrew, JW., *Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited.* J Psychiatr Res, 1994;**28**(3):239-65.
42. Torrey, E.F., *Epidemiological comparison of schizophrenia and bipolar disorder.* Schizophr Res, 1999;**39**(2):101-6; discussion 159-60.
43. Hultman, CM., Sparén, P., Takei, N., Murray, RM., ve ark., *Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study.* BMJ, 1999;**318**(7181):421-6.
44. Done, DJ., Johnstone, EC., Frith, CD., Golding, J., ve ark., *Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample.* BMJ, 1991;**302**(6792):1576-80.
45. Sacker, A., Done, DJ., Crow, TJ., Golding, J., *Antecedents of schizophrenia and affective illness. Obstetric complications.* Br J Psychiatry, 1995;**166**(6):734-41.
46. Verdoux, H., Bourgeois, M., *A comparative study of obstetric history in schizophrenics, bipolar patients and normal subjects.* Schizophr Res, 1993;**9**(1):67-9.
47. Cannon, M., Huttunen, MO., Tanskanen, AJ., Arseneault, L., ve ark., *Perinatal and childhood risk factors for later criminality and violence in schizophrenia. Longitudinal, population-based study.* Br J Psychiatry, 2002;**180**:496-501.
48. Fieve, RR., Go, R., Dunner, DL., Elston, R., *Search for biological/genetic markers in a long-term epidemiological and morbid risk study of affective disorders.* J Psychiatr Res, 1984;**18**(4):425-45.
49. Gershon, E.S., *Genetic studies of affective disorders and schizophrenia.* Prog Clin Biol Res, 1982;**103 Pt A**:417-32.
50. Rice, J., *The familial transmission of bipolar illness.* Arch Gen Psychiatry, 1987;**44**(5):441-7.
51. Sadovnick, AD., Remick, RA., Lam, R., Zis, AP., ve ark., *Mood Disorder Service Genetic Database: morbidity risks for mood disorders in 3,942 first-degree relatives of 671 index cases with single depression, recurrent depression, bipolar I, or bipolar II.* Am J Med Genet, 1994;**54**(2):132-40.
52. Kallmann, F.J., *Twin data in the analysis of mechanisms of inheritance.* Am J Hum Genet, 1954;**6**(1):157-62; discussion, 162-74.
53. Kendler, KS., Pedersen, N., Johnson, L., Neale, MC., *A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital- and population-ascertained subsamples.* Arch Gen Psychiatry, 1993;**50**(9):699-700.
54. Altar, CA., Boylan, CB., Fritsche, M., Jones, BE., ve ark., *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.
55. Lindvall, O., Kokaia, Z., Bengzon, J., Elmér, E., ve ark., *Neurotrophins and brain insults.* Trends Neurosci, 1994;**17**(11):490-6.

56. Vargas, HE., Gama, CS., Andreazza, AC., Medeiros, D., ve ark., *Decreased serum neurotrophin 3 in chronically medicated schizophrenic males*. *Neurosci Lett*, 2008; **440**(3):197-201.
57. Walz, JC., Frey, BN., Andreazza, AC., Ceresér, KM., ve ark., *Effects of lithium and valproate on serum and hippocampal neurotrophin-3 levels in an animal model of mania*. *J Psychiatr Res*, 2008; **42**(5):416-21.
58. Walz, JC., Magalhães, PV., Giglio, LM., Cunha, AB., ve ark., *Increased serum neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder*. *J Psychiatr Res*, 2009; **43**(7):721-3.
59. Yamamoto, H., Gurney, ME., *Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor*. *J Neurosci*, 1990; **10**(11):3469-78.
60. Nakahashi, T., Fujimura, H., Altar, CA., Li, J., ve ark., *Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor*. *FEBS Lett*, 2000; **470**:113-117.
61. Noga, O., Hanf, G., Schäper, C., O'Connor, A., ve ark., *The influence of inhalative corticosteroids on circulating nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in allergic asthmatics*. *Clin Exp Allergy*, 2001; **31**:1906-1912.
62. Gielen, A., Khademi, M., Muhallab, S., Olsson, T., ve ark., *Increased brain-derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing-remitting multiple sclerosis patients*. *Scand J Immunol*, 2003; **57**(5):493-7.
63. Pan, W., Banks, WA., Fasold, MB., Bluth, J., ve ark., *Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier*. *Neuropharmacology*, 1998; **37**(12):1553-61.
64. Karege, F., Schwald, M., Cisse, M., *Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets*. *Neurosci Lett*, 2002; **328**:261-264.
65. Soppet, D., Escandon, E., Maragos, J., Middlemas, DS., ve ark., *The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the trkB tyrosine kinase receptor*. *Cell*, 1991; **65**(5):895-903.
66. Biffo, S., Offenhäuser, N., Carter, BD., Barde, YA., *Selective binding and internalisation by truncated receptors restrict the availability of BDNF during development*. *Development*, 1995; **121**(8):2461-70.
67. Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M., *Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders*. *Brain Res Brain Res Rev*, 2004; **45**(2):104-14.
68. Yuan, J., Yankner, BA., *Apoptosis in the nervous system*. *Nature*, 2000; **407**(6805):802-9.
69. Tartaglia, N., Du, J., Tyler, WJ., Neale, E., ve ark., *Protein synthesis-dependent and -independent regulation of hippocampal synapses by brain-derived neurotrophic factor*. *J Biol Chem*, 2001; **276**(40):37585-93.
70. Bamji, SX., Rico, B., Kimes, N., Reichardt, LF., *BDNF mobilizes synaptic vesicles and enhances synapse formation by disrupting cadherin-beta-catenin interactions*. *J Cell Biol*, 2006; **174**(2):289-99.
71. Alcántara, S., Frisé, J., del Río, JA., Soriano, E., ve ark., *TrkB signaling is required for postnatal survival of CNS neurons and protects hippocampal and motor neurons from axotomy-induced cell death*. *J Neurosci*, 1997; **17**(10):3623-33.
72. Saarelainen, T., Hendolin, P., Lucas, G., Koponen, E., ve ark., *Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects*. *J Neurosci*, 2003; **23**(1):349-57.
73. Korte, M., Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., ve ark., *Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995; **92**(19):8856-60.

74. Patterson, DA., Lee, MS., *Field trial of the Global Assessment of Functioning Scale--Modified*. Am J Psychiatry, 1995;**152**(9):1386-8.
75. Kang, JS., Kang, IG., Yun, I., *Determination of microviscosity and location of 1,3-Di(1-pyrenyl)propane in brain membranes*. Arch Pharm Res, 1997;**20**(1):1-6.
76. Pang, PT., Lu, B., *Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF*. Ageing Res Rev, 2004; **3**(4):407-30.
77. Bekinschtein, P., Cammarota, M., Igaz, LM., Bevilaqua, LR., ve ark., *Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF- dependent phase in the hippocampus*. Neuron, 2007;**53**(2):261-77.
78. Bekinschtein, P., Cammarota, M., Izquierdo, I., Medina, JH., *BDNF and memory formation and storage*. Neuroscientist, 2008;**14**(2):147-56.
79. Connor, MJ., Sidell, N., *Retinoic acid synthesis in normal and Alzheimer diseased brain and human neural cells*. Mol Chem Neuropathol, 1997;**30**(3):239-52.
80. Lindsay, RM., Altar, CA., Cedarbaum, JM., Hyman, C., *The therapeutic potential of neurotrophic factors in the treatment of Parkinson's disease*. Exp Neurol, 1993; **124**(1):103-18.
81. 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**(11):7539-47.
82. Duman, RS., Heninger, GR., Nestler, EJ., *A molecular and cellular theory of depression*. Arch Gen Psychiatry, 1997;**54**(7):597-606.
83. Xu, XM., Guénard, V., Kleitman, N., Aebischer, P., *A combination of BDNF and NT-3 promotes supraspinal axonal regeneration into Schwann cell grafts in adult rat thoracic spinal cord*. Exp Neurol, 1995;**134**(2):261-72.
84. Schäbitz, WR., Schwab, S., Spranger, M., Hacke, W., *Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats*. J Cereb Blood Flow Metab, 1997;**17**(5):500-6.
85. Houle, JD., Ye, JH., *Changes occur in the ability to promote axonal regeneration as the post-injury period increases*. Neuroreport, 1997;**8**(3):751-5.
86. Ye, JH., Houle, JD., *Treatment of the chronically injured spinal cord with neurotrophic factors can promote axonal regeneration from supraspinal neurons*. Exp Neurol, 1997;**143**(1):70-81.
87. Gottesman II, S.J., *Schizophrenia and genetics: a twin study vantage point*. New york academic pres, 1972.
88. Gottesman II, S.J., *Genetic theorizing and schizophrenia*. Br j psychiatry, 1973.
89. Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., *Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives*. J Affect Disord, 2009;**113**(1-2):1-20.
90. Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., ve ark., *Psychiatric genetics: search for phenotypes*. Trends Neurosci, 1998;**21**(3):102-5.
91. Gottesman, II., Gould T.D., *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. Am J Psychiatry, 2003;**160**(4):636-45.
92. Tyler, WJ., Pozzo-Miller, LD., *BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses*. J Neurosci, 2001;**21**(12):4249-58.
93. Smith, MA., Makino, S., Kvetnansky, R., Post, RM., *Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus*. J Neurosci, 1995;**15**(3 Pt 1):1768-77.

94. Vaidya, VA., Marek, GJ., Aghajanian, GK., Duman, RS., *5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex*. J Neurosci, 1997;**17**(8):2785-95.
95. Siuciak, JA., Lewis, DR., Wiegand, SJ., Lindsay, RM., *Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*. Pharmacol Biochem Behav, 1997;**56**(1):131-7.
96. Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., ve ark., *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients*. Psychiatry Res, 2002; **109**(2):143-8.
97. Sen, S., Duman, R., Sanacora, G., *Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications*. Biol Psychiatry, 2008;**64**(6):527-32.
98. Mai, L., Jope, RS., Li, X., *BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3beta and mood stabilizing agents*. J Neurochem, 2002;**82**(1):75-83.
99. Chen, B., Dowlatshahi, D., MacQueen, GM., Wang, JF., ve ark., *Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication*. Biol Psychiatry, 2001;**50**(4):260-5.
100. Gonul, AS., Akdeniz, F., Taneli, F., Donat, O., ve ark., *Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005;**255**(6):381-6.
101. Chen, PS., Peng, GS., Li, G., Yang, S., ve ark., *Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes*. Mol Psychiatry, 2006;**11**(12):1116-25.
102. Tramontina, JF., Andreazza, AC., Kauer-Sant'anna, M., Stertz, L., ve ark., *Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania*. Neurosci Lett, 2009;**452**(2):111-3.
103. Cattaneo, A., Bocchio-Chiavetto, L., Zanardini, R., Milanese, E., ve ark., *Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment*. Int J Neuropsychopharmacol, 2010;**13**(1):103-8.
104. Kapczinski, F., Dias, VV., Frey, BN., Kauer-Sant'Anna, M., *Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: beyond trait and state: comment on '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, 2009;**11**(2):221-2; author reply 222-3.
105. Kauer-Sant'Anna, M., Kapczinski, F., Andreazza, AC., Bond, DJ., ve ark., *Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder*. Int J Neuropsychopharmacol, 2009;**12**(4):447-58.
106. Dias, VV., Brissos, S., Frey, BN., Andreazza, AC., ve ark., *Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2009;**11**(6): 663-71.
107. Clark, L., Iversen, SD., Goodwin, GM., *Sustained attention deficit in bipolar disorder*. Br J Psychiatry, 2002;**180**:313-9.
108. Robinson, LJ., Ferrier, IN., *Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence*. Bipolar Disord, 2006;**8**(2):103-16.
109. Torres, IJ., Boudreau, VG., Yatham, LN., *Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2007;(434):17-26.
110. Robinson, LJ., Thompson, JM., Gallagher, P., Goswami, U., ve ark., *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder*. J Affect Disord, 2006; **93**(1-3):105-15.

111. Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., *Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives*. Psychol Med, 2008;**38**(6):771-85.
112. Wingo, AP., Harvey, PD., Baldessarini, RJ., *Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications*. Bipolar Disord, 2009;**11**(2):113-25.
113. Daban, C., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabarés-Seisdedos, R., *Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review*. Psychother Psychosom, 2006;**75**(2):72-84.
114. Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, AB., ve ark., *Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction*. Bipolar Disord, 2008;**10**(2):245-55.
115. Savitz, JB., Solms, M., Ramesar, RS., *Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder*. Neuromolecular Med, 2005;**7**(4):275-86.
116. Gourovitch, ML., Torrey, EF., Gold, JM., Randolph, C., ve ark., *Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 1999;**45**(5):639-46.
117. Kéri, S., Kelemen, O., Benedek, G., Janka, Z., *Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach*. Psychol Med, 2001; **31**(5):915-22.
118. Yıldız, A., *SCID-I yapılandırılmış klinik görüşme (ed. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW) Kasım 2002*.
119. Ozerdem A., Yazici O., Oral E.T., Tunca Z., ve ark., *the Mood Disorders Study Group Psychiatric Association of Turkey, 2004. Establishment of a registry program for bipolar illness in Turkey*. J. Affect. Disord. **78 (Suppl 1)**; p. 86.
120. Williams, JB., *A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale*. Arch Gen Psychiatry, 1988;**45**:742-747.
121. Akdemir, A., Dağ, İ., Türkçapar, H., İşcan, N., ve ark., *Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı..* Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1996;**4**(4):251-259.
122. Young, RC., Biggs, JT., Ziegler, VE., Meyer, DA., *A rating scale for mania: realibility, validity and sensitivity*. Br J Psychiatry, 1978;**133**:429-435.
123. Karadağ, F., Oral, ET., Yalçın Aran, F., Erten, E., *Young Mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi 2001;**13**:107-114.
124. Spearing, MK., Post, RM., Leverich, GS., Brandt, D., ve ark., *Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP*. Psychiatry Res, 1997;**73**(3):159-71.
125. Aydemir, O., 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**(2):261-5.
126. Lee, BH., Kim, H., Park, SH., Kim, YK., *Decreased plasma BDNF level in depressive patients*. J Affect Disord, 2007;**101**(1-3):239-44.
127. Grant, Da., Berg, Ea., *A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem*. J Exp Psychol, 1948;**38**(4):404-11.
128. Heaton, RK., Pendleton, MG., *Use of Neuropsychological tests to predict adult patients' everyday functioning*. J Consult Clin Psychol, 1981;**49**(6):807-21.
129. Rey, *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presse Universitaire de France, 1958.

130. Açıkgöz, DG., *Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi*. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 1995.
131. Lezak, M., *Neuropsychological assessment, Third edition*. Oxford University press, New York, 1995.
132. Spreen, O., Strauss, E., *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. 2. baskı University Press, New York, 1998.
133. Karakaş, S., Erdoğan, E., Sak, L., Soysal, AŞ., ve ark., *Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlilik*. Klinik Psikiyatri Dergisi, 1999;2:75-88.
134. Peterson, LR., *Shortterm retention of individual verbal items*. J Exp Psychology, 1959;58:193-198.
135. Anil, AE., Kivircik, BB., Batur, S., Kabakçı, E., ve ark., *The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study*. Clin Neuropsychol, 2003;17:159-169.
136. Umac, A., *Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performans yaş ve eğitimin etkisi*. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1997.
137. Woods, SP., Conover, E., Rippeth, JD., Carey, CL., ve ark., *Qualitative aspects of verbal fluency in HIV-associated dementia: a deficit in rule-guided lexical-semantic search processes?* Neuropsychologia, 2004;42(6):801-9.
138. Strauss, E., Sherman, EMS., Spreen, O., *Compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. Third Edition, Oxford University Press, New York, 2006.
139. Gervasoni, N., Aubry, JM., Bondolfi, G., Osiek, C., ve ark., *Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode*. Neuropsychobiology, 2005;51(4):234-8.
140. Marano, CM., Phatak, P., Vemulapalli, UR., Sasan, A., ve ark., *Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression*. J Clin Psychiatry, 2007;68(4):512-7.
141. Zalla, T., Joyce, C., Szöke, A., Schürhoff, F., ve ark., *Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia*. Psychiatry Res, 2004;121(3):207-17.
142. Schretlen, DJ., Cascella, NG., Meyer, SM., Kingery, LR., ve ark., *Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia*. Biol Psychiatry, 2007;62(2):179-86.
143. Lyoo, IK., Sung, YH., Dager, SR., Friedman, SD., ve ark., *Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2006;8(1):65-74.
144. Strakowski, SM., Delbello, MP., Adler, CM., *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings*. Mol Psychiatry, 2005;10(1):105-16.
145. Gurz Yalcin, SN., Ozerdem, A., Monkul, ES., Nicoletti, MA., ve ark., *Bipolar disorder and corticolimbic gray matter reduction: a voxel-based morphometry study*. Bipolar Disord, 2007;9(Suppl.1)(13):116-146.
146. Martinowich, K., Schloesser, RJ., Manji, HK., *Bipolar disorder: from genes to behavior pathways*. J Clin Invest, 2009;119(4):726-36.
147. Jezierski, MK., Sohrabji, F., *Region- and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen*. Brain Res Mol Brain Res, 2000;85(1-2):77-84.
148. Kozisek, ME., Middlemas, D., Bylund, DB., *Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies*. Pharmacol Ther, 2008;117(1):30-51.

149. Cevher, N., *Bipolar tip I bozukluğu olan ergenlerde serumda beyinden köken nörotrofik faktör düzeylerinin değerlendirilmesi* Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, 2010.