

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR TİP I BOZUKLUĞU OLAN
ERGENLERDE SERUMDA BEYİNDEN KÖKEN
ALAN NÖROTROFİK FAKTÖR
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NAGİHAN CEVHER**

**TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. F. NESLİHAN İNAL EMİROĞLU**

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR TİP I BOZUKLUĞU OLAN
ERGENLERDE SERUMDA BEYİNDEN KÖKEN
ALAN NÖROTROFİK FAKTÖR
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NAGİHAN CEVHER**

**TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. F. NESLİHAN İNAL EMİROĞLU**

Bu araştırma DEÜ Tıp Fakültesi Rektörlük Bilimsel Araştırmalar Proje Destek
Fonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii

BİRİNCİ BÖLÜM

1.1.GİRİŞ.....	1
1.2.AMAÇ	3

İKİNCİ BÖLÜM

2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TERMİNOLOJİ VE TANIMI.....	4
2.2.TARİHÇE	5
2.3.EPİDEMİYOLOJİ	7
2.4.DEĞERLENDİRME VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	8
2.4.1.DSM –IV’e Göre Bipolar Bozukluk Ölçütleri	8
2.4.1.1.Major Depresif Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri.....	8
2.4.1.2.Manik Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri	10
2.4.1.3.Karışık Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri	11
2.4.1.4.Hipomanik Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri	11
2.4.2.Juvenil Mani Sınıflandırmasında Klinik Fenotipler Sistemine Göre Tanı Ölçütleri.....	12
2.4.2.1.Dar Fenotip	13
2.4.2.2.Ara Fenotip	13
2.4.2.3.Geniş Fenotip: Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu.....	14

2.4.2.4. Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu	
Dışlama Ölçütleri	14
2.5.KLİNİK GÖRÜNÜM.....	15
2.6.GİDİŞ VE SONLANIM.....	17
2.7.AYIRICI TANI VE BİRLİKTELİK DURUMLARI	19
2.7.1.Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB).....	19
2.7.2.Davranım Bozukluğu	20
2.7.3.Şizofreni	21
2.7.4.Madde Kötüye Kullanımı	21
2.7.5.Yaygın Gelişimsel Bozukluk.....	22
2.7.6.Anksiyete Bozuklukları.....	22
2.8.ETİYOLOJİ.....	22
2.8.1.Genetik Faktörler	22
2.8.2.Kindling (Tutuşma)Teorisi	24
2.8.3.Nörotransmitter Kuramları	26
2.8.4.Nöroanatomik Çalışmalar	27
2.8.5.Psikososyal Kuramlar.....	28
2.8.6.Psikodinamik Etkenler	29
2.9 BB ve NÖROTROFİK FAKTÖRLER	30
2.9.1 Nöroplastisite Hipotezi.....	30
2.9.2. Nörotrofik Faktörler	31
2.9.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	33
2.9.4. Duygudurum Bozukluklarında BDNF ile ilişkili Çalışmalar	36
2.9.5. Bipolar Bozuklukta Serum BDNF Değişiklikleri	38
2.9.6. Bipolar Bozuklukta BDNF Genetik Çalışmalar.....	41
2.9.7. Çocukluk Çağı BB’da BDNF ile ilişkili Çalışmalar	43
2.9.8. Bipolar Bozuklukta Kullanılan Tedavilerin BDNF ‘e Etkileri	44
2.9.9.Diğer Psikiatrik Bozukluklarda BDNF çalışmaları.....	45
2.10 TEDAVİ	46
2.10.1.Duygudurum Düzenleyiciler.....	47
2.10.2.Atipik Antipsikotikler	53
2.10.3.Antidepresanlar	55
2.10.4.Benzodiazepinler	55
2.10.5.EKT	55

2.10.6.Bipolar Bozuklukta Stimulan Kullanımı	56
2.10.7.Psikososyal Tedaviler	57

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
3.1.ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	59
3.2.OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ.....	59
3.2.1.Olgu Grubunda İşleme Ölçütleri	60
3.2.2.Olgu Grubunda Dışlama Ölçütleri	60
3.2.3.Kontrol Grubunda İşleme Ölçütleri	60
3.2.4.Kontrol Grubunda Dışlama Ölçütleri.....	61
3.3.YÖNTEM.....	61
3.4.ARAŞTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER	62
3.4.1.K-SADS P-L (Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present And Lifetime Version).....	62
3.4.2.WASH-U-KSADS (Washington University at St.Louis- Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present State and Lifetime).....	63
3.4.3.Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ)	63
3.4.4.Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	64
3.4.5.Sosyo Demografik Veri Formu	64
3.5.BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	65
3.6.İSTATİSTİKSEL DEĞERLERNDİRME	66

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. BULGULAR.....	67
4.1.Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Bulguları	67
4.2.Anne Babaların Sosyodemografik Bulguları	70
4.2.1.Anne Babaların Yaş, Eğitim Düzeyi ve Mesleklerine Ait Bulgular	70
4.3. Olgu ve Kontrol Grubunda Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü.....	74
4.4. Olgu Grubunun Özellikleri	75

4.5. Olgu ve Kontrol Grubunda Serum BDNF Düzeyleri ve BDNF Düzeyleri ile İlişkili Olabilecek Etkenler.....	77
4.6.İlaç Kullanımı ile Serum BDNF Düzeyleri İlişkisi.....	82

BESİNCİ BÖLÜM

5. TARTIŞMA.....	87
------------------	----

ALTINCI BÖLÜM

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	98
6.1.Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri ile İlgili Sonuçlar	98
6.2.Olgu Grubunun Özellikleri İle İlgili Sonuçlar	98
6.3.Olgu Grubunda Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü İle İlgili Sonuçlar	99
6.4.Olgu ve Kontrol Grubunda Serum BDNF Düzeyleri ve BDNF ile İlişkili Olabilecek Etkenlerle İlgili Sonuçlar.....	99

YEDİNCİ BÖLÜM

7. KAYNAKLAR.....	104
-------------------	-----

SEKİZİNCİ BÖLÜM

8. EKLER	124
----------------	-----

TEŞEKKUR

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümünü seçmemde etken olan ve eğitimimim boyunca bilgisi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her başım sıkıştığında zamanını, sabrını ve desteğini hiç esirgemeyen, sevgili hocam ve bölüm başkanım Prof.Dr.Süha Miral' a çok teşekkür ederim.

Kısa bir süre birlikte çalışmış olmama rağmen bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Baykara' ya teşekkür ederim

Sevgili hocam ve tez danışmanım Yard.Doç.Dr. Neslihan Emiroğlu' na, bana olan inancı, her zaman güven duyduğum desteği , mesleki gelişimimde ve yurtdışında geçirdiğim eğitim sürecindeki yol göstericiliği ve yardımları nedeniyle çok teşekkür ederim. Kendisine tezimin hazırlanması aşamasında vaktini hiç esirgemedi göstermiş olduğu katkılarından dolayı ayrıca teşekkür etmek isterim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan, sabırla öğreten, iyi bir donanımla eğitimimi bitirmemi sağlayan, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Doç.Dr.Aynur Akay Pekcanlar, Doç.Dr.Şahbal Aras, Doç.Dr. Özlem Gencer, Yard.Doç.Dr.Neslihan Emiroğlu, Yard.Doç.Dr.Aylin Özbek, Yard.Doç.Dr. Taner Güvenir ,Yard.Doç.Dr.Burak Baykara ve Uzm.Dr. Fatma Varol Taşa teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteklerini gördüğüm arkadaşlarım Uzm.Dr. Şermin Yalın, Uzm.Dr. Seçil İncekaş, Uzm.Dr. Birsen Şentürk, Uzm.Dr. Özlem Doğan, Dr. Enis Sargın, Dr. Onur Burak Dursun, Dr Caner Mutlu, Dr.Sibel Nur Avcil Dr. Burcu Serim, Dr Handan Özek, Dr. Sevay Alşen, Dr.Damla Karaman ve Dr. Dilay Karaarslan 'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında biyokimyasal değerlendirmelerdeki ölçümündeki yardımları için Doç.Dr. Halil Resmi teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, istatistiksel değerlendirme sırasındaki yardımları için Doç.Dr. Hülya Ellidokuza teşekkür ederim.

Psikiyatri rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof Dr. Ayşegül Özerdem, Doç. Dr. Beyazıt Yemez, Doç. Dr. Yıldız

Akvardar, Doç. Dr. Ayşegül Yıldız, Doç Dr. Berna Binnur Akdede, Doç Dr. Elif Onur, Uzm. Dr Halis Ulaş, Uzm. Dr. Atıl Mantar, Uzm. Dr . Selçuk Şimşek, Uzm.Dr.Deniz Özbay, Dr. Selma Polat, Dr .Ş. Neslihan Gürz Yalçın ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çocuk Nörolojisi rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof Dr. Eray Dirik, Doç. Dr. Semra Kurul ve Uzm. Dr. Uluç Yiş'e, ayrıca tüm pediatri uzman ve asistanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Uzman Psikolog Lalecan İşcanlı, Uzm.Psikolog Neslihan Eminağaoğlu, Uzm. Psikolog Esmahan Orçın, Psikolog Ümit Şahin, Özel Eğitim Uzmanı Aysu Eroğlu, Çocuk Gelişim Uzmanı Oya Kasapçı, Sorumlu Hemşire Emel Çevrim ve tüm hemşire arkadaşlarıma, anabilim dalı sekreterimiz Naciye Özegemen, poliklinik sekreterimiz Selcan Uluçay ve servis sekreterimiz Gülçin Akgüller ve ayrıca tüm personele teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, desteklerini hiç esirgemeyen annem ve babama, ayrıca her koşulda benim yanımda olan ve bana destek olan ablam Neslihan Yanıkoğlu, kardeşlerim Nurhan ve Murathan Cevher'e çok teşekkür ederim.

Kişisel ve mesleki gelişimimde bana yol gösteren, sabırla bana emek veren Doç. Dr. Ayhan Eğrilmez 'e çok teşekkür ederim.

Manevi desteklerini esirgemeyen, zor günlerimde yanımda olan tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Olgu ve Kontrol Grubunda Cinsiyet Dağılımı
- Tablo 2.** Olgu ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalamaları ve Standart Sapmaları
- Tablo 3.** Olgu ve Kontrol Grubunun Eğitim Durumuna Göre Dağılımı
- Tablo 4.** Olgu ve Kontrol Grubunun Total Zeka Puanları Ortalaması
- Tablo 5.** Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyoekonomik Düzeyine Göre Dağılımı
- Tablo 6.** Olgu ve Kontrol Grubunun Sosyoekonomik Durumu
- Tablo 7.** Annelerin Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı
- Tablo 8.** Annelerin Eğitim Düzeyi
- Tablo 9.** Babaların Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı
- Tablo 10.** Babaların Eğitim Düzeyi
- Tablo 11.** Annelerin Mesleklere Göre Dağılımı
- Tablo 12.** Annelerin Meslek Durumu
- Tablo 13.** Babaların Mesleklere Göre Dağılımı
- Tablo 14.** Babaların Meslek Durumu
- Tablo 15.** Birinci ve İkinci Derecede Akrabalarda Ruhsal Hastalık Öyküsü
- Tablo 16.** Olgu Grubunun Özellikleri
- Tablo 17.** Bir Duygudurum Düzenleyici + Bir Antipsikotik Kullanan Olguların Oranı
- Tablo 18.** İki Duygudurum Düzenleyici + Bir Antipsikotik Kullanan Olguların Oranı
- Tablo 19.** Olgu ve Kontrol Grubunun Serum BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması
- Tablo 20.** Olgu ve Kontrol Grubunda Kız Cinsiyetin Serum BDNF Düzeylerine Etkisi
- Tablo 21.** Olgu ve Kontrol Grubunda Erkek Cinsiyetin Serum BDNF Düzeylerine Etkisi
- Tablo 22.** Olgu Grubunda Cinsiyetin Serum BDNF Düzeylerine Etkisi
- Tablo 23.** Kontrol Grubunda Cinsiyetin Serum BDNF Düzeylerine Etkisi
- Tablo 24.** Olgu Grubunda Birinci Derece Akrabalarda Hastalık Olmasının Serum BDNF Düzeylerine Etkisi
- Tablo 25.** Olgu Grubunda İkinci Derecede Akrabalarda Hastalık Olmasının Serum BDNF Düzeylerine Etkisi
- Tablo 26.** Olgu Grubunda İlk Duygudurum Epizodu On Beş Yaş Altı Olanlar ile On Beş Yaş ve Üzeri Olanların Serum BDNF Düzeylerine Etkisi
- Tablo 27.** Atak Sayısı ve Serum BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişki
- Tablo 28.** Hastalık Süresi ve Serum BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişki
- Tablo 29.** İlaç Kullanım Süresi ve Serum BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 30. Hastalık Süresi ile Serum BDNF Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

Tablo 31. Olgu Grubunda Duygudurum Düzenleyici İlaç Kullanımı ve BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo32.Li Kullanımının Serum BDNF Düzeylerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 33.Li Kullanımının Olgu Grubunda İlk Duygudurum Epizodu On Beş Yaş Altı Olanlar ile On Beş Yaş ve Üzeri Olanların BDNF düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo34.VPA Kullanımının Serum BDNF Düzeylerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 35. Olgu Grubunda Li ve VPA Kullanımının BDNF Düzeylerine Etkisinin Karşılaştırılması

Tablo36. Olgu Grubunda Atipik Antipsikotik İlaç Kullanımını ve BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişkisi

Tablo37.Olgu Grubunda Bir Duygudurum Düzenleyici (DDD) ve Bir Antipsikotik (AP) Kullanımı ile BDNF Düzeyleriyle İlişkisi

Tablo38. Olgu Grubunda İki DDD ve Bir AP Kullanımı ile BDNF Düzeylerinin İlişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Nörotropin reseptörleri

Şekil 2. Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması

KISALTMALAR

- BB:** Bipolar Bozukluk
BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
Li: Lityum
VPA: Valproat
LTP: Uzun Dönemli Potensiyasyon
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi
ŞDDDB: Şiddetli Duygudurum Davranış Düzenleme Bozukluğu
YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
NIMH: Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
MDB: Major Depresif Bozukluk
DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
DB: Davranım Bozukluğu
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
ÇDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği
SSGİ: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri
EKT: Elektro Konvulsif Tedavi
DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği

ÖZET

BİPOLAR TİP I BOZUKLUĞU OLAN ERGENLERDE SERUMDA BEYİNDEN KÖKEN ALAN NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nagihan Cevher

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı

Amaç: Bipolar bozukluk (BB) Tip I tanılı ötimik ergenlerde immunoassay yöntemi kullanarak hastalıkla ve tedavi ile ilgili değişkenlerin serum BDNF düzeylerine etkisini araştırmak ve serum BDNF düzeylerini sağlıklı ergenlerle karşılaştırmaktır.

Yöntem: Olgu grubunu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD’de izlenmekte olan ve Haziran 2008-2009 tarihleri arasında DEÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD’ye başvurup DSM IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı alan 15-19 yaş arası 25 olgu oluşturmuştur. Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS P-L) ve Washington Üniversitesi Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği - Şimdiki Zaman ve Yaşam Boyu (WASH-U-K-SADS) duygulanım modülü ile tüm olguların tanıları kesinleştirilmiştir. Kontrol grubunu, üniversitenin epidemiyolojik kapsama alanından seçilen ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanı almayan 15-19 yaş arasındaki 17 ergen oluşturmuştur. BDNF ölçümü için ticari sandviç-ELİZA kiti kullanılmıştır (Millipore, ChemiKine, CYT306) . Olgularda ötimik fazda kan örneği alınmıştır. Ötimik fazda olma ölçütü, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) puanların 7’nin altında olması kabul edilmiştir.

Bulgular: Olgu grubu ve kontrol grubu arasında serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Olgu grubunda lityum kullanan olguların serum BDNF düzeyleri, kullanmaya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç: Ergen rnekleminde ötimik dönemde BDNF düzeylerinin erişkin ötimik örneklemelerde olduğu gibi normal saptanması, bu yaş dönemine özgü olabileceği gibi erişkin ve çocukluk ağı BB' un altta yatan nörobiyolojik temellerinin benzer olduğunu düşündürebilir. Çocukluk ağı BB' un daha erken dönemlerinde ve hastalığın farklı dönemlerinde BDNF düzeylerini değerlendiren çalışmalar ve gelişim dönemleri arasındaki bu düzeylerdeki farklar, erken başlangıçlı BB ile geç başlangıçlı BB arasında altta yatan patofizyolojiyi ve BDNF'nin beyin gelişimdeki rolünü anlamaya yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, ergen, BDNF

SUMMARY

THE EVALUATION OF SERUM BDNF LEVELS IN ADOLESCENTS WITH BIPOLAR DISORDER TYPE I

Nagihan Cevher M.D *

* Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry

Purpose: The aim of the present study is to investigate whether the variables of the disorder effect serum BDNF levels in the adolescents with Bipolar Disorder type I and to compare the possible serum BDNF level changes with healthy adolescents.

Method: Twenty five adolescents aged between 15 and 19 with Bipolar Disorder type I according to DSM-IV criteria that either already been followed up or got the diagnosis after their admission to Dokuz Eylül University, Department of Child and Adolescent Psychiatry between June 2008 and June 2009 were included in the study. The diagnosis of all cases was established using K-SADS P-L and affective module of WASH-U-K-SADS. Seventeen adolescents between 15 and 19 years old and without any psychiatric diagnosis were included in the healthy control group selected from epidemiologic catchment area of the university. BDNF serum levels were measured with sandwich-ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer's instructions (Millipore, ChemiKine, CYT306.) The blood samples were taken during euthymic phase. The phase of euthymia was defined according to YMRS (Young Mania Rating Scale) and HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) and the scores below 7 were considered as euthymia in both scales.

Findings: The evaluation and comparison of BDNF serum levels between the patient and the control group revealed no significant difference. In the patient group, the patients treated with Li, had significant lower BDNF levels than the others.

Result: Normal BDNF serum levels we found in euthymic state in adolescents and early adulthood, similar to normal BDNF levels in adult BB samples, may be related to developmental level and age range of our study group, but it may also show a common neurobiological basis of pediatric and adult bipolar disorder. Further investigations evaluating

BDNF levels in early stages of pediatric bipolar disorder in different mood states and BDNF level changes in different developmental stages will help to identify the underlying pathophysiology of early-onset and late-onset bipolar disorder and the role of BDNF in this pathophysiology and in brain development.

Key Words: Bipolar disorder, Adolescent, BDNF

BİRİNCİ BÖLÜM

1.1 GİRİŞ

Çocukluk çağı bipolar bozukluğun(BB), klinik görüntüleri erişkinden farklıdır. BB'lu çocuk ve ergenler sıklıkla erişkinlerden daha yüksek oranda karışık ve hızlı döngüler, psikotik belirtiler gösterirler ve Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ile birliktelikleri sıktır (1,2). BB'lu çocuklardaki bu klinik farkların , altta yatan etiyoloji ya da gelişimsel farklarla ilişkisi açık değildir (2).

BB'da genetik ve ailesel çalışmalar, hastalığın patofizyolojisinde nörobiyolojik temellerin olduğunu gösterse de BB'un etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır(1). Ailesel çalışmalar çocukluk çağı BB'un erişkinlere göre genetik yüklülüğünün daha fazla olduğunu göstermiştir(3)

Son yıllarda güncel bir konu olarak BB etyopatolojisi; nöroplastisitede bozulma ve hücre hayatta kalım süresinde azalmayla ilişkilendirilmektedir(4). Bu konu ile ilişkili olarak nörotrofik faktörler, nöronal ve non-nöronal hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, yaşaması ve ölümünü etkileyen bir grup polipeptid büyüme faktörü ailesidir(5). Nörotrofik faktörler, nöronal ağların oluşumunda ve plastisitesinde önemli düzenleyicilerdir. Nörotrofik faktörlerden biri olan beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF), nöronal hücre büyümesinde ve farklılaşmasında, sinaptik oluşumda, nöronal iyileşmede ve nöron hücre hayatta kalımında gerekli olan bir faktördür(6)..

BDNF, 27-Da uzunluğunda bir polipeptid olup, ana bağlandığı reseptör tropomiyozin-ilişkili kinaz B (Trk B) reseptörüdür (7). BDNF hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde yer almaktadır(6). Kan beyin bariyerini çift taraflı olarak geçebilmektedir(8). Periferik BDNF esas olarak trombositlerde depolanır ve plazmada seruma göre daha düşük orandadır(9). Periferik kandaki BDNF'nin kaynağı halen çok anlaşılamasa da (10), yapılan deneysel çalışmalarda, farelerde serum BDNF düzeyi ile kortikal BDNF düzeyleri arasında anlamlı

korelasyon saptanmıştır(11). Bu bulgular ışığında serum düzeylerinin, kortikal düzeyleri yansıtabileceği düşünülmektedir.

Erişkinde yapılan genetik çalışmalar BDNF geninin val66val genotipinin BB'un patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini göstermiştir(12). Araştırmalarda val66val BDNF genotipiyle erken başlangıçlı BB arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur(13). Çocukluk çağı BB olan hastalarda benzer genotip saptanmıştır(14) ve bu genotipin erken başlangıçla ilişkili olabileceği düşünülmektedir(13). Aynı zamanda hızlı döngüye sahip olan erişkin BB hastalarda da benzer genotip gözlenmiştir(15).

Erişkin dönemde tedavi almakta olan BB olan olgularda serum BDNF düzeyleri hem depresif hem de manik fazlarda düşük saptanmıştır(16).Tedavi almayan manik fazdaki olgularda da benzer düşüş görülmüştür(17). Her iki çalışmada da belirtilerin şiddetiyle BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır(16,17).Yakın zamanda yapılan bir çalışmada unipolar depresyonu, BB I-II olan olgular sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Alınan tedaviden bağımsız olmak üzere unipolar olgularda depresif fazda ve ötimik fazda, BB olan olgularda ötimik fazda ölçülen serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur(18).

Çocukluk ve ergenlik döneminde serum BDNF düzeylerini araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Pediatrik BB'da BDNF düzeylerini değerlendiren tek çalışmayı Pandey ve arkadaşları (2008) yapmıştır. Bu çalışmada manik ya da mikst dönemdeki BB ergenlerde sağlıklı kontrollere göre BDNF düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir(19). Yapılan çalışma yol gösterici olmakla beraber, nöroplastisite etkinliğinin çok yoğun olduğu çocukluk ve ergenlik döneminde BB patofizyolojisinde BDNF rolüne ilişkin yapılacak daha çok klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Duygudurum düzenleyiciler BB'un akut dönemlerinde ve profilaktik tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Li ve/veya valproatın kronik kullanımıyla farelerin beyinlerinde BDNF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. BDNF/TrkB yolağının Li'un nöroprotektif etkileri için gerekli olduğu öne sürülmektedir(20).

BB hem manik fazında hem depresif fazında atipik antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Ketiapinin hem güçlü bir antidepresan özelliği ve anksiyolitik etkinliği olan bir atipik

antipsikotiktir(21). Ketiapinin kronik kullanımının, antidepresan ilaçlara benzer şekilde BDNF düzeylerindeki strese bağılı düşüşü azalttığı saptanmıştır (22).

Nöron plastisitesi ve çoğalmasının daha hızlı dönemleri olan çocukluk ve ergenlik döneminde bu yönde elde edilen veriler oldukça sınırlıdır. Yapılan araştırmalar BDNF ‘nin nöron plastisitesi ve çoğalmasını etkileyen özellikleri nedeni ile BB patofizyolojisini belirlemede ve bu hastalığın tedavisinde kullanılan terapötik ajanların etkinliğinin ortaya çıkmasında kritik bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. BDNF düzeylerini etkileyecek yeni ilaçların geliştirilmesi bu hastalığın tedavisinde başarı şansını yükseltecek ve morbiditeyi azaltabilecektir. Bütün bu bilgiler hastalığı tedavi edici ve hastalıktan koruyucu etmenler olarak oldukça önem taşımaktadır.

1.2.AMAC

Çalışmadaki ana amacımız: BB Tip I tanılı ötimik ergenlerde, immunoassay yöntemi kullanarak serum BDNF düzeylerini sağlıklı ergenlerle karşılaştırmaktır. İkincil amacımız: hastalıkla ve tedavi ile ilgili değişkenlerin serum BDNF düzeylerine etkisini araştırmaktır. Araştırmada hipotezimiz hastalığın etkilerine bağılı olarak BB ergenlerde BDNF düzeylerinin daha düşük olacağı yönündedir.

İKİNCİ BÖLÜM

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI TERMİNOLOJİ VE TANIMI

Duygulanım(Affekt), bir fikir ya da zihinsel bir sunuma eşlik eden duygu tonu olarak tanımlanabilir(23). Duygulanım neşe, öfke, üzüntü ve mutlu olabilir(24). Duygudurum (Emosyon), duygulanımın bilinçli kavranması ve otonomik davranışsal olarak dışa vurulmasıdır. Duygudurum(Mood) ise psikişik yaşamı kapsayan şiddet, yaygınlık ve kalıcılığa ulaşmış duygudurumu anlatır(23).

İnsanda duygudurumdaki değişimler dört ana başlık altında sınıflandırılabilir, bunlar; normal duygudurum, yükselmiş duygudurum, çökkün duygudurum ve sıkıntılı, tedirgin(irritabl) duygudurumdur(24). Kişi duygudurum ve duygulanımını az ya da çok kontrol edebilir. Duygulanımın belli bir süre uzaması ve aşırılığa kaçması durumunda duygudurum bozukluğundan bahsedilir. Duygudurum bozukluğu kişide işlevsellik kaybına neden olarak bireyin hayatını etkiler(23).

Duygudurum bozukluğu kişinin genel duygudurumundaki bir bozulma, dış şartlara ve durumlara göre uygunsuz bir duygudurum halidir. Duygudurum bozukluğunu tanımlayabilmek için duygudurum ataklarının özelliğini belirlemek gerekir (23). Ataklar manik, hipomanik, depresif ve karma ataklar olarak tanımlanır. Yükselmiş duyguduruma sahip hastalar (manik atak gibi), aşırı neşeli, bazen de öfkeli, coşkulu bir duygudurum içinde azalmış uyku, konuşmada hızlanma, aşırı hareketlilik, artmış benlik saygısı, büyüklük duyguları ve sanrıları gibi özelliklere sahip olabilirler(24). Çökkün duyguduruma sahip hastalar(depresif atak gibi), enerji ve ilgi kaybı, suçluluk hissi, konsantrasyon güçlüğü, iştah kaybı, ölüm ve özkıyım düşüncelerine sahip olabilir(23).

Duygudurum bozuklukları başlığı altında depresif bozukluklar, BB'lar ve diğer duygudurum bozuklukları sınıflandırılır. DSM-IV tanı sınıflandırmasında BB'lar BB tip I, BB tip II, siklotimik bozukluk ve başka türlü sınıflandırılmayan BB olarak tanımlanır. Siklotimik bozukluk, manik atak ölçütlerine ulaşamayan manik belirtilerin ve major depresif atak ölçütlerine ulaşamayan depresif belirtilerin, en az 2 yıl süreyle kronik bir şekilde dalgalarak gitmesidir(25).

BB tekrarlayan depresif, manik ya da karma ataklarla giden ve bu ataklar arasında kişinin sağlıklı duyguduruma dönebildiği (ötimi) bir duygudurum bozukluğunu tanımlar(26). BB tip I bozukluk hipomani atakları ile birlikte ya da hipomani atakları olmaksızın mani ataklarını, BB tip II bozukluk ise manik atak olmaksızın bir ya da daha fazla hipomanik atağı tanımlar. Bu bozukluklara bipolar ya da iki uçlu denmesinin nedeni hastalığın gidişi sırasında hem mani hem de depresyon ataklarının da görülebilmesindendir (27).

2.2. TARİHCE

Hipokrat'ın MÖ.400 yılında mani ve melankoliyi tanımlaması, duygudurum bozukluklarının tanımlanması açısından başlangıç olmuştur. MS I.yüzyılda Soranus , yükselmiş duygudurumu ile melankolinin birbiriyle ilişkili olduğunu bildirmiş, mani ve melankoliyi ataklar halinde seyreden tek bir hastalık olarak tanımlamıştır (28).

1854 yılında iki Fransız doktor Falret ve Baillarger birbirini izleyen mani ve depresyon ataklarının tek bir bozukluk olduğunu belirtmek üzere “ döngülü ruh hastalığı” ve “ çiftte biçimli ruh hastalığı” tanımlarını kullanmışlardır (28). Emil Kraepelin, duygudurum bozukluklarının bir spektrum olduğunu ileri sürerek, ‘Psikiyatri Ders Kitabı’nda manik ve depresif durumları tek hastalık altında toplamıştır(28). Krapelin 1921’de prepubertal çocuklarda mani bulunabileceğini ve puberte başında mani görülme olasılığının daha yüksek olacağını ileri sürmüştür. Dokuz yüz hasta ile yaptığı çalışmada hastaların % 0.4’ünde başlangıç yaşının 10’dan önce olduğunu bulmuştur. Krapelin ayrıca 5 yaşında manik tabloda bir erkek çocuğu bildirmiştir (29).

Anthony ve Scott'un (1960) yapmış olduğu çalışmada mani olarak bilinen 60 çocuk gözden geçirilmiş ve yalnızca üç çocuk kendi ölçütlerine göre mani olarak tanımlanmıştır. Anthony ve Scott'un ölçütleri ; Kraepelin(1921), Bluer (1934) ve Mayer (1952) tanımlarına uygun psikiyatrik tablo, ailesel mani öyküsü, hem siklotimi(ya da sporadik mani) hem depresif patlamalar, iki ya da daha fazla benzer döngü, difazik örüntü, endojen orijin, yatan hastalarda ağır sedasyon ve hastanın Elektro Konvulsif Tedavi (EKT) ile izlenmiş olması, kişilikte gözlemlenen anormallik, şizofreni ya da organik neden bulunmayışı, geriye dönük değil şuan ki değerlendirmelerle tanıya gidilmesidir (30).

1976'da aslen çocuk nörologları olan Weinberg ve Brumberck, çocuklarda mani ölçütlerini yeniden düzenlemişlerdir. Bu ölçütler: (A) öforik ya da irritabl duygudurum, (B) aşağıdaki altı ölçütten üç ya da daha fazlasının bulunmasıdır; hiperaktif girişken davranış, artmış konuşma, fikir uçuşması, grandiyozite, azalmış uyku ya da anormal uyku paterni, distraktibilitedir. Mani denebilmesi için belirtilerin en az bir ay sürmesi gerekmektedir (31,32).

1983'te Lowe ve Kohen tarafından çocuk ve ergende üç uygun model öne sürülmüştür. Bunlar; genotip ve fenotipi erişkine benzer model, genotipi erişkine benzer ancak fenotipi farklı model, fenotipi erişkine benzer ancak genotipi farklı model olarak bildirilmiştir. 1983'te Carlson, dokuz yaşından küçük manik çocuklarda irritabilite, duygudurum labilitesinin daha yaygın olduğunu, dokuz yaşından büyüklerde ise öfori, coşkusal yükselme, paranoya ve grandiyoz sanrıların daha yaygın görüldüğünü bildirmiştir (33).

1980'de DSM-III ve 1987'de DSM-III-R sınıflandırmaları kullanıma girmiştir. Ancak bu ölçütler, erişkinlere özgü olduğu için ancak yaşa ve gelişimsel döneme özgü uyarlamalarla çocuklarda kullanılabilmektedir. Bununla birlikte DSM-III-R'de yedi günlük sürenin tanımlanması önemlidir. DSM-III-R ölçütleri erken başlangıçlı manide kullanıldığında mani atlanabilmektedir. DSM-IV ile yedi gün ölçütü tekrar düzenlenmiş ve şiddetin gerekliliği eklenmiştir(25).DSM-IV sınıflandırmasında duygudurum bozukluklarının tanı ölçütlerine, gelişimsel farklılıkları nedeniyle çocuk ve ergenler için ek maddeler konulmuştur. Major depresif atak için, depresif duygudurum yerine çocuklar ve ergenlerde irritabl duygudurum olabileceği, perhizde değil iken önemli derecede kilo alımı ya da kaybının olmasına ek olarak çocuklarda beklenen kilo alımının olmamasının da tanı kriteri olarak kabul edileceği belirtilmiştir. Siklotimik bozuklukta

belirtilerin devam etmesi gereken süre en az 2 yıl iken, çocuk ve ergenler için bu süre az 1 yıl olarak kabul edilmiştir(25).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Kraepelin 10 yaşından önce tanımlanabilen BB tablosunun %0.3-0.5 oranında görüldüğünü, yaşam boyu yaygınlığının %0.8 oranında olduğunu ifade etmiştir (34). Kesin tanı konulmuş erişkin hastalara hastalığın başlangıcı sorulduğunda ;%0,5'i 5–9 yaş arası, %7,5'i 10–14 yaşları arasında olarak bildirmiştir (35).

Son çalışmalarda BB'un çocuklarda ve yetişkinlerdeki epidemiyolojik verileri farklıdır. BB I erişkinlerdeki prevalansı %1.2-1.6 arasında iken ergenlerde %0.1, BB II erişkinlerde %4, ergenlerde %1, BB Başka Türü Adlandırılmayan (BTA) erişkinlerde %6, ergenlerde %5.7 olarak bildirilmiştir (34).

Ergenlik öncesi duygudurum bozuklukları epidemiyolojisi ile ilgili tek önemli alan çalışması; Brotman ve arkadaşlarının (2006) 1420 olguyu değerlendirdikleri “Great Smoky Mountain” (GSMS) olarak da adlandırılan çalışmadır. Bu çalışmada BB 13 yaş altında hiç rastlanamazken, Şiddetli Duygu Davranış Düzenleme Bozukluğu (ŞDDDB)'nin yaşam boyu prevalansı 9-19 yaş arasında %3.3 bulunmuştur(36).

Rende ve arkadaşlarının (2007), BB olan gençlerde klinik özellikler ve gidişe baktıkları büyük örneklemli çalışmalarında; olgular çocukluk çağı başlangıçlı 12 yaşın altında olan grup, BB 12 yaşın altında başlayan ve şu an ≥ 12 yaş olan grup, BB başlangıcı ≥ 12 yaş olan grup olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Bu üç grup içinde BB I (% 65.5) ve BB II'i (%11.8) en fazla geç ergenlik başlangıçlı grupta, BB BTA (%43.8) ise en fazla çocukluk çağı başlangıçlı BB grubunda görülmüştür (37).

Çocukluk ve ergenlik başlangıçlı BB ile ilgili tanı ölçütlerinin halen belirsiz olması nedeni ile bu dönemdeki BB'ların kesin prevalanslarını belirlemekle ilgili güçlükler halen devam etmektedir.

2.4. DEĞERLENDİRME VE KLİNİK ÖZELLİKLER:

Çocuk ve ergenlerde BB tanısı erişkinler için düzenlenen DSM-IV ve ICD-10 tanı sistemlerine göre konmaktadır. Bu tanı sistemlerinin, çocuk ve ergenlerin ruhsal bozukluklarını tanımlamada kullanımı tartışmalıdır(28).

2.4.1. DSM-IV'e Göre Bipolar Bozukluk Ölçütleri

Bipolar tip I Bozukluğu: Bir ya da birden fazla manik ya da karışık atakla belirlidir, genellikle majör depresif ataklar eşlik eder.

Bipolar tip II Bozukluğu: Bir ya da birden fazla majör depresif atak yanı sıra en az bir hipomanik atak olması ile belirlidir.

Siklotimik Bozukluk: En az 2 yıl süreyle bir manik atağın, tanı ölçütlerini karşılamayan hipomanik belirtilerin olduğu birçok dönemin ve bir majör depresif atağın tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu birçok dönemin olması ile belirlidir. **Çocuk ve ergenler için belirtilerin olması gereken süre az 1 yıl olarak kabul edilmektedir.**

BTA BB Bozukluk: Tanımlanan özgül bipolar bozukluklardan herhangi biri için tanı ölçütlerini karşılamayan bipolar özellikler gösteren bozuklukları (ya da yetersiz ya da çelişkili bilgilerin olduğu bipolar belirtileri) kapsar(25).

Duygudurum Atakları; Majör Depresif Atak, Manik Atak, Karışık Atak, Hipomanik Atak olarak adlandırılır (23).

2.4.1.1. Majör Depresif Atak için DSM-IV Tanı Ölçütleri

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(anhedoni) olması gerekir.

(1) hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

(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 almıyor olma.

(3) perhizde değil iken 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. **Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması.**

(4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomninin (aşırı uyku) olması

(5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması

(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 belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık

(9) yineleyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler bir Karışık Atak 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 ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu belirtiler yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu belirtiler 2 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.

2.4.1.2. Manik Atak için DSM-IV Tanı Ölçütleri

A. En az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, 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
- (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
- (4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi
- (5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani dikkat önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)
- (6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
- (7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Bu belirtiler Karışık Atak tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

D. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına

zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

E. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.4.1.3. Karışık Atak İçin DSM-IV Tanı Ölçütleri

A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik Atak hem de bir Majör Depresif Atak için tanı ölçütleri (süre dışında) 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 kadar ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.4.1.4. Hipomanik Atak DSM-IV Tanı Ölçütleri

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

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

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) uyku gereksiniminde azalma

(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)

(6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

(7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Bu atak sırasında, kişinin belirti olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevselliğinde belirgin bir değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir bir düzeydedir.

E. Bu atak, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.4.2. Juvenil Mani Sınıflandırmasında Klinik Fenotipler Sistemine Göre Tanı Ölçütleri

Çocuk ve ergenlerdeki BB ve erişkinlerdeki BB arasında gelişimsel özellikler nedeniyle farklılıklar vardır. Bu nedenle bazı araştırmacılar DSM-IV ölçütlerinin çocuklar için yeniden düzenlenmesini önermişlerdir. Çocuklar için özellikle birbirinden ayrı döngülerin olduğu ve döngü sürelerinin (mani için 7 gün, hipomani için 4 gün) değiştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (38).

Daha sonraki yıllarda araştırmacılar çocuk ve ergenlerde en uygun tanıyı koyabilmek ve bu karmaşayı çözebilmek için fenotipler sistemini öne sürmüşlerdir. Bu fenotipler sistemi aşağıdaki gibidir (39).

2.4.2.1. Dar Fenotip

- DSM-IV ölçütlerini tam karşılar, artmış duygulanım ve/veya grandiyozite gibi işaret belirtileri mevcuttur.
- Süre ölçütü mevcuttur (mani için 7 gün, hipomani için 4 gün).
- DSM-IV A ölçütü ile birlikte giden B ölçütü (distraktibiliteye eslik eden artmış duygulanım)
- Uyku için azalmış ihtiyaç insomniadan farklıdır.
- Zayıf yargılama tek başına mani ölçütü değildir, artmış amaca yönelik aktivite ve zarar verici sonuçları olabilecek zevk veren eylemlerle beraber bulunmalıdır.

2.4.2.2. Ara fenotip

- (Hipo)Mani BTA

Çocuk dar fenotip özelliklerini karşılamakla beraber (hipo)manik döngüleri 1-3 gün arasındadır.

- Irritabl (hipo)mani

Çocuk DSM-IV (hipo)mani ölçütlerini artmış duygulanım yerine irritabl duygudurumla karşılamaktadır. Çocuğun irritabilitesi süre ölçütünü karşılayan ayrı döngülerde ortaya çıkar.

2.4.2.3. Geniş fenotip: Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu

- Yaş 7-17, belirtiler 12 yaş öncesi mevcuttur.

• Anormal duygudurum, özellikle öfke ve/veya üzüntü çevre tarafından fark edilen şiddette ve günün en az yarısında mevcuttur.

- Aşırı uyarılmışlık; aşağıdaki belirtilerden en az 3'ü mevcuttur:

İnsomnia, ajitasyon, distraktibilite, yarışan düşünceler ya da fikir uçuşması, baskılı konuşma ve girişkenlik.

• Akranları ile karşılaştırıldığında olumsuz çevresel uyaranlara aşırı tepki (yaşa ve duruma uygunsuz), uzamış öfke nöbetleri, etrafa öfke ve saldırganlık en azından son 4 haftada ve haftada en az 3 kez olması gerekir.

• Önceki sayılan 3 maddedeki belirtilerin 12 aydır mevcut olması, 2 aydan uzun belirtisiz dönem olmaması gerekmektedir.

• Şiddetli belirtiler en az tek alanda, ılımlı belirtiler (distraktibilite, girişkenlik) ikinci bir alanda olmalıdır. (alanlar: ev, okul ve akranlarla ilişki).

2.4.2.4. Şiddetli Duygudurum ve Davranışsal Düzenleme Bozukluğu, Dışlama Ölçütleri

• Kardinal mani belirtisi olan çocuklar; (artmış, yükselmiş duygulanım, grandiyozite ya da şişmiş benlik algısı, döngüsel uykuya ihtiyaç azalması)

- Belirtiler ayrı periyodlarda 4 günden uzun sürüyorsa

• Şizofreni, şizofreniform, şizoafektif bzk, Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB), Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ölçütlerini karşılıyorsa

- Son 3 ayda madde kullanımı varsa
- IQ<80 ise
- Belirtiler bir ilaç kötüye kullanımı ya da nörolojik bir duruma bağlı ise tanı dışlanır(40).

2.5. KLİNİK GÖRÜNÜM:

BB tanı ölçütleri, erişkinlerden çocuklara uyarlandığı için bir karmaşa mevcuttur. Bu nedenle çocuk ve ergenlerde BB tanısı sıklıkla atlanmakta ya da gereksiz tanı konmaktadır (28). Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) fenomenoloji çalışmasında 1995-1998 yılları arasında başlayan çocuk ve ergen BB'lerin %6,3'unun DSM-IV BB Tip I tanı ölçütlerine tamamen uyduğu saptanmıştır(40).

Çocukluk çağı BB ciddi ve kronik gidişli bir bozukluktur. Erişkinler ile karşılaştırıldığında farklı klinik görünimleri vardır. Çocukluk çağı BB'da manik atak sırasında irritabilite, disfori gibi belirtiler öforiden daha sık görülür, karışık ve hızlı döngüler belirgindir, Bu nedenle atağın başlangıcını saptamak her zaman mümkün olamamaktadır(41). Ergenlik döneminde manik belirtiler genellikle karmaşıktır. Bu dönemde manik atak sırasında psikotik belirtiler, duyguduruma uygun olmayan varsanılar, paranoya, düşünce bozuklukları, duygudurumda dalgalanmalar daha sık gözlenir ve psikotik bozukluklarla ayırımı yapmak önemlidir(28). Yaş büyüdükçe belirtiler ve klinik görünüm, erişkin döneme benzer özellikler sergileyemeye başlamaktadır. Karışık ve hızlı döngülerin görülme sıklığı azalmakta, atak dönemleri daha net tanımlanabilir olmaktadır(42).

BB olan çocuklarda erişkinlere benzer olarak yükselmiş duygudurum, grandiozite, uyku ihtiyacında azalma, hiperseksüel davranışlar, düşünce hızlanması görülür. Çocukluk çağı gelişimsel dönemlere özgü davranışlarla patolojik bulguları ayırt etmek gerekir(28). BB seyrinde gelişimsel ve sosyal sınırlara uygun olmayan okul devamsızlığı, fikir uçuşması, tehlikeli oyunlar ve uygunsuz artmış seksüel aktivite gibi davranışlar görülebilir (43).

Manik dönemde çocuklar ve ergenlerde düşünce akışında hızlanma tipiktir. Fikir uçuşması erişkinlere benzerdir ancak içerik yaşa özgüdür. Hızlı konuşma hemen tüm yaş gruplarında benzerdir ve durdurmak güç olabilir. Azalmış uyku miktarı çoğunlukla uyku öncesi aşırı aktiviteye bağlı olabilir. Odalarını tekrar tekrar düzenleme gibi amaca yönelik etkinlikte artış görülebilir (1).

Çevredeki ufak bir karışıklık bile manik çocukta belirgin distraktibilite yaratabilir. BB’lu çocuk ve ergende artmış motor ve amaca yönelik aktivite normal aktivitelerini fazla yapıyormuş izlenimi verebilir. Yaşa özgü davranışlarda tehlike düzeyi yüksek, zevk veren aktiviteler belirginleşir. Tüm yaş gruplarında aşırı cesaret ve meydan okuma çok yaygındır. Ergenlerde hızlı araba kullanma, çocuklarda ise pencereden atlayabilecekleri, ağaçların ve çatıların üzerinden uçabilecekleri inançları olabilir(1).Çocuklarda hiperseksüalite cinsellik içeren küfürlü konuşma, cinselliğe ilişkin uygunsuz söz ve davranışlar, aşırı masturbasyon , ergenlerde ise sık partner değiştirme şeklinde olabilir (1).

Grandiyozite, psikomotor ajitasyon ve rahat, bulaşkan davranış gibi önemli manik belirtileri diğer yaygın çocukluk çağı özelliklerinden ayırt etmek gerekir. Övünme, hayali oyun, aşırı hareketlilik ve çocuksu patavatsızlık çocuklarda görülebilen mani ile karıştırılabilecek dönem özellikleridir(43).

Küçük çocuklarda klinik görünümler genellikle kötüleşen yıkıcı davranışlar, huysuzluk, gece geç yatma, impulsivite, hiperaktivite ve konsantrasyon zorluğudur. Ayrıca döngüsel dikkat süresindeki kısalık, engellenmeye karşı toleransın azalması, patlayıcı öfke nöbetleri, depresyon ve okul performansında azalma görülebilmektedir (44).

BB’de döngü ile birlikte olan çeşitli örüntüleri ve fazları tanımak önemlidir(45). Ergenlerde görülen majör depresyon ataklarındaki hangi belirtilerin ileride BB gelişmesinde rol oynayabileceği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Bunun için risk faktörleri şunlardır; depresif döngünün hızlı başlaması, psikomotor retardasyon ve psikotik özellikler içermesi, aile öyküsünde duygudurum bozukluğu olması (özellikle BB) , antidepresanlarla tedavi sonrası mani ya da hipomani öyküsünün olmasıdır (46).

Bir başka görüşe göre çocuklarda en sık görülen BB uzun süreli, hızlı döngülü ve karma mani ile kendini gösteren tablodur. Tabloya irritabilite hakim olduğu için atipik olarak değerlendirilebilir. İrritabilite sürekli, ileri derecededir ve şiddet davranışları içerebilir. Döngüler yılda 365'e ulaşan sayıda ultradian olabilir(28). İrritabilite en sık belirtidir ancak patognomonik değildir (47).

Bazı araştırmacılar; manik ergenlerde, psikotik belirtiler, duygudurumla uyumlu olmayan hallusinasyonlar, düşünce bozukluğu, duygu durum dalgalanmaları, şiddetli davranım bozukluğu gibi belirtilerin, ağırlaşmış belirtiler olduğunu öne sürmüşlerdir (46,48). Bu değişken görünüm, onlu yaşlardaki gençlerde BB atlanmasına yol açabilir ve çoğunlukla şizofreni ile karışabilir (46,48).

BB Tip II tanısı koyabilmek için, çocuk ya da ergen bir majör depresif atak geçirirse, dikkatli bir öyküyle hipomani dönemlerinde olup olmadığı saptanmalıdır. Depresif ve hipomanik belirtiler çok hafif olduğu zaman, siklotimi tanısı koymak da zor (28).

2.6. GİDİŞ VE SONLANIM

Çocuk ve ergenlerdeki BB'nin erişkinlikteki gidişi ile ilgili veriler için uzunlamasına yapılan çalışmalar gerekiyorsa da erişkin çalışmalarının bu konu üzerine bazı ilginç bulguları vardır. Buna göre BB'nin 12 aylık izlem ve yaşam boyu izlem oranlarının benzerliği, bu durum bir kez oluşunca, kronik olarak devam ettiğini düşündürebilir. Geller ve arkadaşlarının (2001), prepubertal BB olan çocuklardaki iki yıllık izlem çalışmasının sonuçlarına göre; prepubertal BB olanlarda görülen kronikleşme ve relaps oranlarının yüksekliği, karışık mani, sürekli döngü ve psikoz olan erişkinlerde bildirilen kronik gidiş ve kötü sonuçlar ile uyumludur (49).Geller ve arkadaşları (2004), 86 prepubertal BB olan çocuklarda yaptığı dört yıllık izlem çalışmalarında bu çocukların %77'sinin ultradian duygudurum ataklarının olduğunu saptamış, mani ya da hipomani başlangıç yaşını 7.4 yaş, atak uzunluğunu ortalama 3.5 yıl olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada annenin ebeveynlik yetilerinin iyi olması ve çocuğuyla olumlu ilişki kurabilmesinin iyileşme oranlarını arttırdığını ve psikotik belirtilerinin varlığının hastalıkla geçen yaşam süresini uzattığını saptamışlardır(50). Genç erişkinlik dönemini de içeren BB olan çocuk ve gençlerle

yapılan 8 yıllık izlem çalışmasında, benzer sonuçlar elde edilmiş ve 18 yaşını geçen gençlerin %35'inde madde kullanım bozukluğu olduğu bildirilmiştir(51).

Strober ve arkadaşları (1995), BB olan 54 ergen hastayı beş yıl süreyle izlemişlerdir. Bu izlem sonucunda hastaların %4'ünde belirtilerin sürdüğünü, %44'ünde hastalığın major depresyon ya da mani atağı şeklinde yinelenme gösterdiğini, %21'inde ise iki ya da daha fazla atak görüldüğünü belirtmişlerdir (49).

Findling ve arkadaşlarının(2003) yaptığı çalışmada ise; hastalığın ilk yıllarında ataklar arasındaki iyilik dönemlerinin daha uzun olduğu, yıllar geçtikçe bu sürenin kısaldığı, atakların birbiri için tetikleyici rol oynadığı ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın şiddetinin artarak devam ettiği bulunmuştur(28).

Lewinsohn ve arkadaşlarının, 2000 yılında yaptığı izlem çalışmasında; randomize seçilmiş 1507 kişilik toplum örnekleme ile ergenlik dönemi boyunca iki kez görüşülmüş, bunların içinden 893 kişi ile de 24 yaşında tekrar görüşülmüştür. Birbiriyle karşılaştırılan beş grup; 17 BB, 48 BB BTA (irritabilite/yükselmiş duygudurum ve diğer mani belirtilerinden biri olan grup), 275 Major Depresif Bozukluk (MDB), 49 yıkıcı davranış bozuklukları, 307 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarında; MDB tanısı alan ergenlerin, 24 yaşında %1'den azı BB'ye dönüşmüştür. Ergenlikte BB insidansı 19-23 yaşları arasında artmıştır. BB BTA grubu olanlarda erişkinlikte antisosyal ve borderline belirtiler açısından artış gözlenmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında BB ve BB BTA grubunda psikososyal fonksiyonlarda bozulma oranı ve tedavi gereksiniminin daha fazla olduğu saptanmıştır. BB BTA olan ergenlerde genç erişkinlikte MDB ve anksiyete bozukluğu oranlarında artış gözlenmiştir. BB BTA grubunda artmış komorbidite ve işlevsellikte bozulma görülmesine rağmen 4 yıllık izlemde maniye dönüşüm gözlenmemiştir (52).

Brotman ve arkadaşlarının (2006), yaşları 9-19 arasında değişen 1420 çocuk ve ergende yaptıkları çalışmalarında(GSMS) ŞDDDB'nun yaşam boyu prevalansını bu yaş döneminde %3.3 saptamış, DEHB, KOKGB ve DB yüksek eşanlılık oranları olduğunu bildirmişlerdir. Bu olguların izleminde ŞDDDB ölçütlerini ergenlik döneminde karşılayanlarda (yaş ort. 10,6±1,4) ŞDDDB tanısını karşılamayanlara göre, genç erişkinlik döneminde (yaş ort. 18,3±2,1) depresyon tanısı alma oranı anlamlı olarak artmıştır(36).

Birmaher ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çok merkezli, geniş örneklemlili ‘Course and Outcome of Bipolar Disorders(COBY-Pediatric bipolar spektrum bozuklukların klinik görünümü ve gidişi) olarak da adlandırılan izlem çalışmasında BB tip I, BB tip II ve BB BTA olan 484 ergen değerlendirilmiştir. Bu çalışmada her üç bozukluk için yaşam boyu intihar düşüncelerine sahip olma açısından farklılık saptanamazken, BB Tip I bozukluğu olan ergenlerin yaşam boyu intihar girişim oranları BB BTA olan ergenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. BB tip I’i olan ergenlerin, BB BTA olan ergenlere göre yaşam boyu hastaneye yatış sayısı, psikotik belirtilerin varlığı ve psikotropik ilaç kullanım oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu nedenle BB tip I işlevsellikte bozulmanın diğer bozukluklara göre belirgin olduğu ifade edilmiştir. Bozukluklar arasında depresif atak sayısı açısından farklılık olmadığı, yaşam boyu eşanlık oranlarının (anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranış bozuklukları, madde kullanımı, yaygın gelişimsel bozukluk) BB tip II’da anksiyete bozukluğu oranlarının yüksek olması dışında benzer olduğu bildirilmiştir(53).

2.7. AYIRICI TANI VE BİRLİKTELİK DURUMLARI

2.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

Çocukluk ve ergenlik çağı BB’da ayırıcı tanı ve birliktelik durumları çoğu zaman üst üste binmekte, tabloyu karmaşıktırarak tanı koymayı zorlaştırmaktadır (28). BB en sık birlikte görüldüğü durumlar; DEHB, KOKGB (Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu), DB (Davranım Bozukluğu), Anksiyete Bozuklukları, Madde Kötüye Kullanımıdır.

Ayırıcı tanıda çocuk ve ergen BB ile en sık karışan bozukluk DEHB’ dir. Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda, BB olan hastalarda DEHB oranları %60-90 arasında değişmektedir. Çocukluk BB ile DEHB belirtilerinin örtüşmesi tanısall karmaşıka kaynağıdır. Örneğin DSM-IV-TR’nin metin düzeltmesindeki manik atak tanısı ile ilgili yedi ölçütten üçü DEHB’nin tanı ölçütleri ile paylaşılır. Bunlar; dikkat dağınıklığı (distraktibilite), motor hiperaktivite ve aşırı konuşkan olmadır. BB belirtilerinden uyku ihtiyacında azalma, hiperseksüalite, yükselmiş duygudurum, DEHB’den ayırt ettirici belirtiler olarak öne sürülmüştür (28).

DEHB ve mani tanısında sayılan belirtilerin iki kez kullanımından kaçınmak için, DEHB ve çocukluk manisi arasındaki birlikteliği değerlendirmede, örtüşen tanı ölçütlerinin düzeltilmesinde iki farklı teknik kullanılır. Çıkarma yöntemine göre, tanı koyarken örtüşen belirtiler, ölçütler arasında sayılmaz. Oransal yöntemine göre, örtüşen belirtiler sayılmaz ancak tanısız eşik özgün belirtiler için gerekli olan ölçütlerin oranında düşürülür (49).

Biederman ve arkadaşlarının (1996) yaptığı çalışmada: BB olan çocukların çıkarma yöntemi ile %48'i BB tanı ölçütlerini karşılamıştır; oransal yöntemine göre ise bu oran %69'dur. BB olan çocukların % 89'u çıkarma yöntemi ile DEHB tanısını tam olarak karşılamışlardır; bu oran, oransal yöntemine göre %93'tür. Bu bulgular bir araya getirildiğinde, DEHB ve çocukluk manisi arasındaki eş tanı, iki bozukluğun, paylaştığı ölçütler yüzünden oluşan, yöntemsel bir hata değildir (54). Weller ve arkadaşlarının 2003'te yaptığı çalışmada; birincil bozukluk mani ise %91'inde DEHB, birincil bozukluk DEHB ise %23'ünde BB olduğu gösterilmiştir (49,54)

DEHB tanısının birlikteliği gelişimsel döneme göre de değişmektedir. Rende ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında çocukluk çağı başlangıçlı BB grubu (%73,4) ve erken ergenlik başlangıçlı BB grubunda (%67,6) geç ergenlik başlangıçlı BB grubuna (%26,4) göre DEHB birlikteliğinin daha sık olduğu saptanmıştır (37). DEHB ve BB arasında karşılıklı genetik ve ailesel bir bağlantı olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır. DEHB olan kişilerin yakınlarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BB riski iki kat fazladır, yine normal kontrol olgularına kıyasla BB ana-babaların çocuklarında DEHB oranının üç kat fazla olduğu saptanmıştır (55).

BB olan ana-babaların çocuklarında, duygudurum bozuklukları ve DEHB eşik altı ve üstü belirtilerini değerlendirmeye yönelik bir çalışmada, çocukların sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek oranda DEHB belirtileri gösterdikleri saptanmış ve bu belirtilerin gelişimsel döneme özgü öncüller olabilecekleri üzerinde durulmuştur (56).

2.7.2. Davranım Bozukluğu(DB)

Kovacs ve arkadaşları (2001), kliniğe başvuran ve BB olan gençlerin oluşturduğu bir örnekleme, DB oranını %69 olarak bildirmişlerdir ve DB eş tanısının BB'un gidişinin daha kötü

olacağını habercisi olduğunu göstermişlerdir (3). İritabilite, tepkisellik hem DB hem de BB'ta vardır. BB'da bu belirtiler ani başlar, ani iniş çıkışlar gösterir, DB'da ise sürekli ve progresif olarak artar (28). DB'da manide olduğu gibi psikotik belirtiler, fikir uçuşmaları yoktur. DB olan çocuk BB'den farklı olarak başkalarına zarar verme eğilimi göstermektedir ve davranışlarından dolayı pişmanlık duymaz (29).

Rende ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında DB, çocukluk çağı başlangıçlı BB grubuna(%6,8) göre, erken ergenlik (%15,5) ve geç ergenlik başlangıçlı BB grubunda (%19,1) daha sık görülmüştür (37).

2.7.3. Şizofreni

Büyük yaştaki ergenlerde görülen BB'de %50 oranında duygu durumuna uygun olmayan sanrı ve varsanılar görülebilir. Psikotik özellik gösteren, dezorganize konuşma ve davranışların gözlemlendiği manik tablolar şizofreniyle karışabilir (42). Böyle vakaları erken başlangıçlı şizofreniden ayırt etmek gerekir (23). Şizofrenik taşkınlık durumunda davranışlar, sanrılar ve varsanılar düzensiz, dağınık ve duygudurumla uyumsuzdur (24). Şizofrenide manik dönem ölçütlerine uyan anlamlı duygudurum bozukluğu yoktur (23). Şizofreni süregendir, bazen kısmi düzelmeler olsa da düzelleme dönemlerinde şizofreninin negatif belirtileri görülebilir. BB ise, iyilik dönemlerinde belirgin hastalık belirtileri genelde yoktur (24) Şizofreni sinsi başlangıçlıdır, prodromal dönem içerir ve çoğunlukla ailede şizofreni öyküsü bulunmaktadır (29).

2.7.4. Madde Kötüye Kullanımı

Madde kötüye kullanımında dizinhibisyon, aşırı davranışlar olabilir, bunları dikkate almak gerekir. BB ve Madde Kötüye Kullanımı birlikteliği ergenlerde daha fazladır (3). Madde kötüye kullanım riski ergenlikte başlayan BB'ta çocuklukta başlayana göre 8.8 kat daha fazladır (3).

2.7.5. Yaygın Gelişimsel Bozukluk

BB, YGB (Yaygın gelişimsel Bozukluk) ile birlikte de sık görülür. Özellikle Asperger Bozukluğu ile birlikte görülme sıklığı %11 olarak bulunmuştur. İritabilite, duygu durum labilitesi ve agresyon bazı durumlarda YGB’de görülebilir ve maniyle karışabilir (28).

2.7.6. Anksiyete Bozuklukları

Beş ile onsekiz yaşları arasındaki BB’de %19 oranında Panik Bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bu grupta psikotik belirtiler ve intihar düşüncelerinin daha sık olduğu tespit edilmiştir (57). Rende ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında anksiyete bozukluğu (ayrılma anksiyetesi bozukluğu, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluğu., panik bozukluk., travma sonrası stres bozukluğu) oranı erken ergenlikte başlayan BB grubunda % 46,3, çocukluk çağı başlangıçlı BB grubunda %38,0, geç ergenlik başlangıçlı BB grubunda ise %31,8 olarak saptanmıştır (37).

2.8. ETİYOLOJİ

2.8.1. Genetik Faktörler:

BB’da ikiz, aile ve evlat edinme çalışmaları duygudurum bozukluklarının genetik geçişini destekler niteliktedir. BB olan kişilerin akrabalarında tüm duygudurum bozuklukları normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir (28). BB olan kişilerin birinci derece akrabalarında BB riski %3-8 olup, %1’lik genel popülasyondakine göre ortalama 6 kat artmış görünmektedir ve hastalığın ailesel geçişli olduğunu düşündürmektedir (23).

Gelişimsel döneme göre ailesel BB öyküsü değişkenlik göstermektedir. Ailesel geçiş oranı erken başlangıçlı, yüksek oranda komorbiditenin görüldüğü olgularda daha yüksektir (56). Ergenlik öncesi başlangıçlı BB’lu çocukların aile bireylerinde BB görülme sıklığı, ergenlik sonrası başlayanlara göre 3 kat daha yüksektir. Strober, 1992’de, BB başlangıç yaşı ile birinci

derece akrabalarda duygudurum bozukluğu görülme riskini araştıran çalışmaları özetlemiş, erken başlangıçlı BB olanların akrabalarında aynı bozukluğa daha sık rastlandığını bildirmiştir (28). Chang ve arkadaşlarının(2003) yaptığı bir başka çalışmada önceki bulguların aksine bir ve her iki ebeveyni de BB olan ailelerin çocukları karşılaştırılmış, başlangıç yaşıyla ailesel BB öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (28).

Yapılan ikiz çalışmaları genetik geçişi desteklemektedir. BB Tip I, monozigot ikizlerde eş hastalanım oranı %33-90 arasında iken dizigotik ikizlerde %5-25'tir. Ayrıca, monozigotik ikizlerdeki konkordansın %100 olmaması, genetik faktörler yanında çevresel faktörlerin de BB gelişmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (49).

Genetik çalışmalarda BB Tip I ile 5,11,18 ve X kromozomları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (49). Straub ve arkadaşları (1994) geniş bir aile analizi ile 21. kromozomun 22.3 bölgesinde şüpheli bir gen göstermişlerdir (58). Mc Mahon ve arkadaşları(1996), anneden ve babadan kalıtılanı karşılaştırdıkları çalışmalarında, anne ve baba akrabalarında sıklığı ve yaşam boyu riski, ayrıca bipolar anne ile bipolar baba çocuklarında hastalık ve yaşam boyu riski karşılaştırmışlardır. Bunun için en az bir kardeşte ya da anne babada duygulanım bozukluğu olan bireyler seçilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda BB olan annelerin çocuklarında BB olan babalara oranla 1.3-2.5 kat daha fazla hastalık için artmış risk bulunmuştur. Ayrıca BB olan annelerin akrabalarında 2.3-2.8 kez artmış risk saptanmıştır (59). Yedi geniş ailede ise babaların etkilenmiş fenotipinin, kızlarına ya da oğullarına geçişinin ardısıra azaldığı belirlenmiştir. Bu araştırma sonucunda, anneden kalıtım şüphesi nedeni ile mitokondriyal DNA'nın ve sorumlu tutulan DNA parçalarının moleküler çalışmalarının gerekliliği üzerine vurgu yapılmıştır (59). Donald ve arkadaşları(1997), 18. kromozom üzerinde yaptıkları çok merkezli çalışmada anne baba geçişini araştırmışlardır. Kadınların daha yüksek oranda bu bozukluktan etkilendiği ancak farklı grupların pedigree çalışmalarında annesel ya da babasal geçişe ait belirgin heterojenitenin bulunmadığını saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda bipolar anne çocukları ile bipolar baba çocukları arasında oransal fark görülmemiş, böylece önceki çalışmadaki annesel geçiş fikri desteklenmemiştir (60).

BB'ta etiyopatolojisinde rol oynayan serotonerjik ve monoaminerjik dizgelerde yer alan bir çok gen polimorfizmi BB'un ilişkilendirme (association-assosiasyon) çalışmalarında incelenmiştir. Her iki dizge üzerinde de etkisi olan X kromozomu üzerinde yer alan monoamin

oksidaz A (MAO-A) geni ile yapılan ilişkilendirme çalışmaları çelişkili sonuçlar vermektedir. MAO-A geninde intron 2'deki CA tekrar geninin BB anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ancak sonraki çalışmalar bu bilgiyi desteklememiştir. Üzerinde çok çalışma yapılan bir başka aday gen serotonin taşıyıcı (5HTT) genidir. Lasky-Su ve arkadaşlarının(2005) yaptığı bir meta-analiz çalışmasında 17q11-12'de bölgesinde kodlanan 5HTT gen polimorfizmi ile BB arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Ancak bu bulguyu destekleyen çalışmalar oldukça azdır ve 5HTT gen polimorfizminin BB'la ilişkisi olmadığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Benzer şekilde monoaminerjik nörotransmitterlerin yıkımında rol oynayan katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni de araştırılan bir genidir, bu genle yapılan ilişkilendirme çalışmaları da tutarsız sonuçlar vermektedir (61).

BB' da genetik geçişin biçimi henüz aydınlatılamamıştır, ancak bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, yani multigenetik risk ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu bir kompleks geçiş olduğu düşünülmektedir (23).

2.8.2. Kindling (Tutuşma) Teorisi

Tutuşma fenomeni klinik bağlantıları da bulunan bir laboratuvar bulgusudur. Bu fenomen, nörolojik hastalıkların (epilepsi) yanı sıra, psikiyatrik hastalıkların etiyolojisiyle ilgili yeni kuramların doğmasını sağlamıştır. Şizofreni, psikomotor epilepsi, duygudurum bozuklukları, alkolizm tutuşma fenomeni ile bağlantısı bulunan hastalıklardandır (62).

Tutuşma, tek nöron kayıtlarında görülen post-tetanik potansiyasyona benzer bir durumdur ve üç bileşeni vardır: İlk uyarandan sonra belirli bir zaman geçer ve bu uyarana nöronal yanıt yoktur, yineleyen uyarılardan sonra yanıt verebilirlik artar, sonuçta gözlenebilen ya da gözlenemeyen yanıt meydana gelir (epileptik nöbet, psikiyatrik belirti vb). Beynin bütün bölgeleri tutuşma fenomenine aynı hızla yanıt vermez, kimi daha hızlı kimi daha yavaş yanıt verirken, bazı bölgeler hiç yanıt vermeyebilir. Limbik bölgeler, özellikle de amigdala, piriform korteks ve olfaktör bulbus tutuşmaya iyi yanıt veren alanlardır. Hipokampusun yanıtı daha fazla olabilir. Tutuşma fenomeninde eşik altı uyarılar ne kadar fazla tekrarlanırsa, sonraki deşarjların amplitüd ve süresi de o kadar fazla olur. Ancak tutuşma yalnızca dışardan verilen elektriksel

uyaranlar ile oluşmaz, kendiliğinden de meydana gelebilir. Tutuşma akut bir olumsuz uyarana maruz kalmakla olduğu kadar, kronik etkilenme sonucunda da oluşur (63).

Psikososyal olumsuzluk yaratan etmenlerin duygudurum bozukluğunun ilk nöbetinde diğer dönemlere göre daha fazla görülmesi ve sonraki nöbetlerin kendiliğinden oluşabilmesi tutuşma fenomeni ile açıklanabilir(63). Psikososyal olumsuz uyarının tipi, büyüklüğü, oluş sıklığı hastalığın uzun dönemli gidişinde önemli bir yere sahiptir (64). Deneysel olarak sıçanlara kokain verilerek oluşturulan davranışsal duyarlılıkta dozun (uyaran büyüklüğü) yanısıra, maddenin yineleyici biçimde verilmesi (uyaran sıklığı) de önemli rol oynar. Kokainin verilme biçiminin sonraki davranışsal yanıtın büyüklüğünü ve süresini etkilediği gösterilmiştir. Kokainin düşük ve yineleyici dozda verilmesinin, yüksek ve tek dozda verilmesine göre daha fazla davranışsal yanıtı yol açtığı bulunmuştur(63). Üstelik sonraki dozlarda ortaya çıkan davranışsal yanıt, kokainin ilk verildiği dönemdeki öğrenme ve uyum ile ilişkilidir. Bu ilişki, bellek ve öğrenme ile ilgili nörobiyolojik yolların duyarlı hale geldiğini ve sonraki davranışsal yanıtı etkilediğini göstermektedir. Diğer yandan Fontana ve arkadaşları (1991) bu duyarlılığın ödüllendirme ile ilgili olduğunu, bunun da nükleus akümbeusteki dopamin artışına bağlı olduğunu göstermişlerdir(65). Duygudurum bozukluklarında yineleme, belirtilen bu duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Yani bellek ve öğrenme ile ilgili nöronal yollarda bir duyarlılık oluşmakta ve bu duyarlılık bir sonraki nöbet için yatkınlık oluşturmaktadır. Bu duyarlılığın iki tipi olduğu düşünülmektedir: bunlar da olumsuz uyaran etmeniyle ilgili ve hastalıkla ilgili duyarlılıktır. Olumsuz uyaran etmeniyle ilişkili duyarlılığı oluşturan değişkenler: olumsuz uyarının tipi, niteliği, niceliğiyle ilgili değişkenlerdir ve bunlar nöronal sistemlerde farklı etkiler yaratmaktadırlar. Duygudurum bozukluğunun kendisi ile ilgili duyarlılık ise şöyle açıklanabilir: duygudurum nöbetinin başlaması, ilgili nöropeptit, reseptör ve ileti sistemlerini etkileyerek bellek sistemlerinde etki yaratır ve bu etkilenme diğer nöbetler için zemin hazırlar, böylece nöbet oluşumu kolaylaşır. Bu açıklama tutuşma modeliyle örtüşür. Bir kez nöbet oluştuğunda diğerlerini kolaylaştırabilmektedir(63).

2.8.3. Nörotransmitter Kuramları

BB'de nörotransmitter etkileri ile ilişkili kuramlar, farmakolojik tedavilerin etkilerinin araştırılması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar biyolojik aminler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Monoaminlerin, (norepinefrin (NE) , serotonin (5HT) ve dopamin) eksikliğinin ya da fazlalığının ve işlevlerinde ortaya çıkan değişimin veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıklarındaki değişiminin hastalığın oluşumunda önemli etkileri olduğu düşünülmektedir.

Manide NE aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglolikol) ve idrar NE, VMA (vanilmandelik asit) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve Li sağaltımıyla BOS MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir(66). Özerdem ve arkadaşlarının (2004) yaptığı bir çalışmada Li'un periferik noradrenerjik aktivite üzerindeki akut ve kronik etkilerine bakılmış ve $\alpha 2$ adrenoreseptör antagonisti idazoxan verilen 10 sağlıklı gönüllüde kronik Li kullanımının plazma norepinefrin düzeylerini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur(67).

Dopamin aktivitesinin genel olarak manide yükseldiği düşünülmektedir. Dopamin aktivitesini arttıran L-DOPA'nin, dopamin geri alımını inhibe eden kokain, amfetamin gibi ilaçların manik belirtileri tetiklemesi bu görüşü desteklemektedir(49). Manik belirtilerin tedavisinde ise dopamin reseptör antagonistleri olan antipsikotik ilaçlar etkili olmaktadır(27). Norepinefrin ile serotonin geri alımını engelleyen trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri manik kaymaya neden olabilmektedir(68). Tedaviye dirençli depresyon hastalarında dopamin ve norepinefrin salınımını arttıran metilfenidat ve amfetamin gibi ilaçlar belirtilerde düzelme sağlayabilmektedir(69).

Tüm bu çalışmalar BB'un etiyolojisinde nörotransmitter sistemlerinin rolü olduğunu düşündürmekle birlikte bu bozuklukta hangi nörotransmitterin, nasıl sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

2.8.4. Nöroanatomik çalışmalar

Beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler BB'daki nöroanatomik değişiklikleri inceleme olanağı sağlamaktadır. BB “beyin kökenli” bir bozukluk olduğuna ilişkin hiç kuşku kalmamış olmasına rağmen, altta yatan nöroanatomik nedenler belirsizliğini korumaktadır (87).

Erişkin bipolar hastalarda rastlanan en sık nörogörüntüleme bulgusu, nörofizyolojik temelleri bilinmemekle birlikte, beyaz cevher yoğunluğunda artmadır (70). BB olan ergenlerde yoğunluk alanları araştırıldığında serebral hemisferlerde azalmış yapısal asimetri ve beyaz cevherde artmış yoğunluk saptanmıştır(71).

Çocukluk çağı BB’unda yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) çalışmaları prefrontal beyaz cevher yolakları yanı sıra anterior singulat, ventral prefrontal korteks, superior temporal girus, amigdala, hipokampus ve putamen anormaliteleri göstermiştir(28). Bu bulgulardan prefrontal korteks hacminde azalma(72), süperior temporal girus ve putamen hacimlerindeki artış (70) BB’lu erişkinlerdeki bulgularla uyumludur. Hipokampus hacimlerinde, erişkin BB yapısal MRG çalışmalarında herhangi bir değişiklik olmadığının (73) gösterilmesine karşın, çocuk ve ergen BB’daki çalışmalarda hipokampus hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre azalma saptanmıştır(74,75). Bununla birlikte, erişkinlerde amigdala büyük ya da küçük bulunmakta iken yalnızca BB’lu çocuklarda ve ergenlerde daha küçük amigdala hacimleri bildirilmektedir (71,76). Ülkemizde Şentürk ve arkadaşlarının(2008) yaptığı çalışmada BB ötimik ergenler ve sağlıklı kontrol grubunda amigdala hacimleri karşılaştırılmıştır. Bu araştırmanın sonucunda amigdala hacimlerinde anlamlı farklılık saptanamazken, BB ergenlerde hastalık süresi ile sağ ve sol amigdala hacimlerinin birbiriyle ters orantılı olduğu bulunmuştur (77).

Fonksiyonel MRG (fMRG), dikkat ya da duygudurum uyararı işleme gibi özgül beyin işlevlerindeki aktiviteyi değerlendirmeyi sağlar. fMRG özgün psikolojik yapılanmaya dayanan dikkat ve duygusal uyarıcı gibi beyin işlevlerini inceler. Bu teknik; olgu, tek bir beceriye dayanan davranışsal ya da bilişsel taskı gerçekleştirirken beynin görüntülenmesi ilkesine dayanır(78). Yapılan fMRG çalışmalarında BB tip I olan çocukların ürkütücü ve saldırgan yüzlere yanıt olarak, kontrol grubuna göre daha fazla amigdala ve ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonu gösterdikleri saptanmıştır(78). Bir başka fMRG çalışmasında ise

mutlu ve kızgın yüzlere yanıtta ventrolateral prefrontal korteks aktivitesinde azalma ve daha fazla amigdala aktivasyonuna rastlanmıştır (79).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), lokalize beyin bölgelerinin nörokimyasını incelemede in vivo, girişimsel olmayan ve iyonize radyasyon içermeyen bir yöntemdir. MRS, beyindeki lokalize bir bölgenin biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan "frekans-sinyal şiddeti" spektrumu şeklinde bilgiler verir. Çocuk ve ergenlerde yapılan MRS çalışmaları, BB'lu çocuklarda bazal ganglionlar ve frontal lobda Glutamat/ Kreatin (Glx/Cr) oranında artış göstermektedir(80). Buna ek olarak, BB'lu çocuklarda manik dönemde anterior singulat korteks (ACC)'de artmış Myo-inozitol/Kreatin (mI/Cr) düzeyleri gözlenmiştir (80). Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), N-Asetil Aspartat/Kreatin (NAA/Cr) oranının ötimik BB'lu çocuklarda (81) ve daha önce hiç ilaç tedavisi almamış BB'lu ergenlerde (82) sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. BB'lu ebeveyn çocuklarının normal kontrollerle karşılaştırıldıkları bir çalışmada, BB olan BB'lu ebeveyn çocuklarının normal kontrollerden daha düşük DLPFK NAA düzeylerine sahip oldukları, olası prodromal BB belirtileri bulunan çocukların ise sağlıklı kontrol grubuna benzer NAA/Cr oranlarına sahip oldukları gözlenmiştir(82). Bu gözlemler NAA/Cr oranı değişikliklerinin durumsal bir bulgu olduğunu ve DLPFK NAA düşüşünün BB'nin gelişmesinden sonra ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde; çelişkili sonuçlar olmasına karşın elde edilen veriler BB'da prefrontal-subkortikal limbik yolakta anormallikler olduğunu düşündürmektedir. Çocuk ve ergenlerde yapılacak kontrollü ileri beyin görüntüleme çalışmaları ile erken dönemde bu bozukluğun hangi beyin yapılarını etkilediği saptanabilecektir.

2.8.5. Psikososyal kuramlar

Duygudurum bozukluklarının ilk dönemlerine, sıklıkla stres verici yaşam olaylarının öncülük ettiği klinik gözlemleri bildirilmiştir. Bu gözlemi açıklamak için öne sürülen duyarlılaşma modeli ile ilk döneme eşlik eden stresin beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığı saptanmıştır(49). İlk nöbeti tetikleyen yaşam olaylarının çoğunun özgül

olmadığı, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda rahatsızlığın başlamasında önemli etken oldukları bildirilmiştir (24).

Denilebilir ki çok değişik ve özgül olmayan psikososyal zedelenmeler arasında depresyona yatkınlık sağlayan en önemli etken erken bebeklik ve ilk çocukluk yıllarında karşılaşılan anne babadan uzun süreli ayrılma durumlarıdır. Bu çağda geliştirilmiş bir bebeklik ya da çocukluk depresyonu yaşamın sonraki yıllarında görülebilen çökkünlüğün en önemli kaynaklarından biridir. Bu tür yoksunlukların çocuğun strese karşı hipotalamus-hipofiz-sürrenal dizgesinin tepkimesini artırarak hem nöroendokrin dizgenin, hem beynin gelişiminde önemli izler bırakabileceği düşünülebilir (24).

BB geliştirme riski yüksek bir grup olarak BB'lu anne babaya sahip çocuklarda, davranım bozuklukları, eşduyum güçlüğü, anlayışsızlık ve çatışmayı anormal yollardan çözme yöntemleri okul öncesi dönemde de gözlenmiştir. Psikiyatrik sorunlar, depresif belirtiler ve davranım sorunları 6 yaş sonrası belirginleşir. BB'lu anne babaya sahip çocuğun eşduyum yoksunluğu ve anormal biçimde çatışmayı çözmek gibi belirtilerinin anne babasında mevcut olduğu bilinir. BB'lu hastaların öfkelerinin geç yatıştığı bilinir. Bu, doğal olarak anne baba çocuk ilişkilerine de yansıyacaktır (83).

2.8.6. Psikodinamik Etkenler

Abraham 1912'de melankolik depresyonla yas arasında karşılaştırma yapmış; her iki durumda da kişinin kayıp yaşadığını ancak yas tutan kişinin daha çok kaybettiği kişi ile ilgilenmesine karşın, depresyondaki kişide daha çok suçluluk duygularının egemen olduğunu saptamıştır (84).

Freud(1917), Abraham'ın düşüncelerine katılmış, yas yaşantısında görülen gerçek nesne yitimine karşılık depresyondaki kişide iç dünyadaki bir kayıptan söz etmiştir. Freud'a göre kaybedilen nesneye karşı olan öfke, depresyondaki kişilerde iç dünyasındaki içselleştirilmiş olan sevgi nesnesine çevrilmektedir (85).

Abraham(1924),’a göre mani depresyona karşı bir savunma gibidir. Depresyona neden olan aşırı katı ve baskıcı süper egoya karşı manide bir başkaldırı yaşanmaktadır (85). Freud’a göre ise mani, ego ile süper ego arasında füzyon görevi görür. Bu iki yapı arasındaki çatışmada harcanan enerji manide zevk alma amacına yönelik kullanılır (84).

Melanie Klein, (1940), manik depresif durumları, bebeklik döneminde olumlu içsel nesneler geliştirememiş olmanın bir yansıması olarak kabul eder(170). Bibring’e(1953), göre ise depresyon, idealler ve gerçekler arasındaki gerilimden kaynaklanır. Mani ise depresyona karşı ödünleyici ikincil bir tepki, ya da narsistik beklentilerin düş gücüyle karşılanma çabalarının bir anlatımıdır(24).

2.9. BB ve NÖROTROFİK FAKTÖRLER

2.9.1. Nöroplastisite Hipotezi

Duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisi ile ilgili çalışmalarda nörotransmitter kuramlar önemli yer tutmaktadır. Oysa ki duygudurum bozuklukların ortaya çıkmasında monoaminergic iletim ile ilgili değişikliklerin basamaklardan sadece birisi olduğu düşünülmektedir(86). Son yıllarda BB etyopatolojisi; duygudurumun oluşmasında etkili beyin yapılarındaki nöroplastisite bozukluğuyla ve hücre hayatta kalım süresinde azalmayla ilişkilendirilmektedir(4).

Plastisite terimi Yunancada ‘plaistikos’ kelimesinden kaynaklanır, biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir(87). Nöroplastisite ise çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bu nöronların oluşturduğu sinapsların özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan bu uyuma yönelik değişiklik ‘sinaptik plastisite’ olarak adlandırılabilir. Sinir sisteminin uyumunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar(88). Temel anlamıyla nöroplastisite santral sinir sisteminin değişimlere uyum gösterebilme yeteneğidir(83). Nöroplastisite ile dendritlerde dallanmanın artması ve boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu,

var olan sinapsların etkinliğinin değişmesi, yeni nöron oluşumu ve var olan nöronların hayatta kalma ve stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması meydana gelebilir(88).

BB olan hastalarda görüntüleme ve postmortem çalışmaları beyinde yapısal anormallikler olduğunu göstermektedir. Beyinde saptanan değişimlerin nöronal atrofi ve hücre kaybıyla ilişkili olabileceği, nöroplastisitede bozulmanın BB'un etyopatolojisinde önemli rol oynadığı öne sürölmektedir (86).

Hipokampus, nöroplastisitenin en yüksek ve yeni nöron oluşumu anlamına gelen nöroenezisinde en yoğun olduğu beyin bölgelerinden biridir. Hipokampus motivasyon ve duygudurum kontrolünden sorumlu olan limbik sistem içinde yer alır ve duyguların kontrolünde yol oynar. Ayrıca öğrenme ve bellek ile ilgili işlevler, Hipotalamo-adrenal eksen ve vejetatif süreçler ile de ilişkilidir. Neokorteks kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştüren bellek birleştirmesinde de oldukça önemli bir role sahiptir (87).Hipokampus, bahsedilen özellikleri nedeniyle duygudurum bozukluklarının nöroplastisite hipotezini değerlendirmek amacıyla üzerinde en yoğun olarak çalışılan beyin bölgesidir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve nöroenezde artma görölrken, sürekli olumsuz uyararla karşılaşma durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nöroenezde azalmaya neden olur(89).

2.9.2. Nörotropik Faktörler

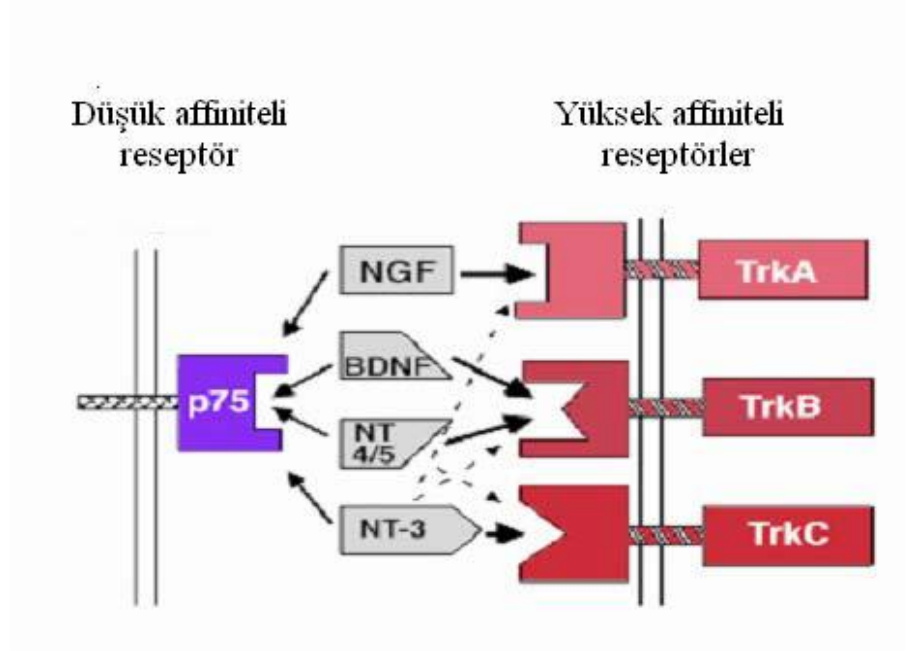
Nöroplastisite ile ilgili olarak etkin olduğu ileri sürölen maddeler arasında nörotrofik faktörler ilk sırada gelir. Nörotrofik faktörler, nöronal ağların oluşumunda ve plastisitesinde önemli düzenleyicilerdir(6).

Nörotrofik faktörler santral sinir sisteminde esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken, nörotransmitterlerin görev yaptıkları fonksiyonel olarak önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunurlar. Hücre ölümünde (apoptozis) programlanmasında ve yürütölmesinde de önemli rolleri vardır. Belli nöronlara spesifik nörotrofik faktörlerin endojen ya da eksojen

nedenlere bağı olarak eksikliği, o nöron veya nöron grubunun ölümü ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zincirini tetikleyen bir etken olabilir (88)

Yapılan çalışmalar sonucunda bir çok nörotrofin bildirilmiştir; Bunlardan en önemlileri beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, brain neurotrophic factor), sinir büyüme faktörü (NGF, nerve growth factor), nörotrofik faktör 3 (NT-3, neurotrophic factor 3), nörotrofik faktör 4 (NT-4, neurotrophic factor 4) ve nörotrofik faktör 5(NT-5, neurotrophic factor 5)' dir(88).

Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz (Trk) reseptörleri ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. NGF Trk A reseptörüne bağlanırken, BDNF ve NT-4/5 Trk B reseptörüne, NT3, Trk C reseptörüne bağlanmaktadır(90). P75 ise Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluştururlar ve sinyal iletimini modüle ederler (90).



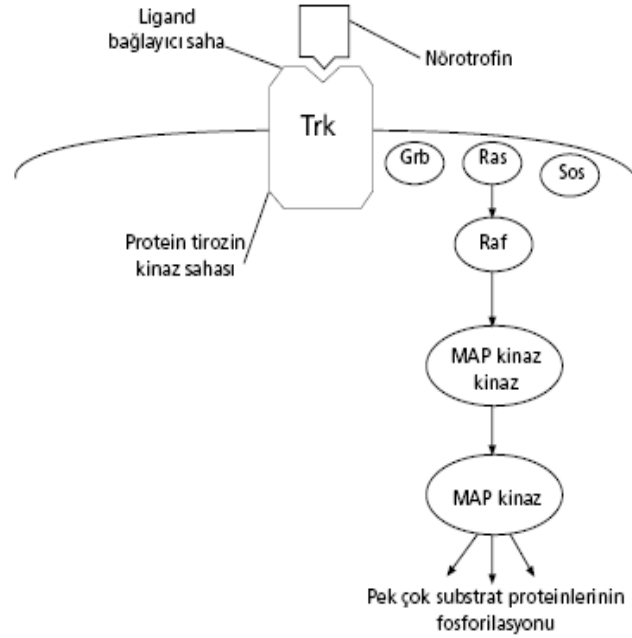
Şekil 1. Nörotropin reseptörleri

2.9.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) :

Beyindeki nörotrofinlerin en bol bulunanı beyin kaynaklı nörotrofik faktör BDNF'dir. BDNF nöronların büyümesi, sinaptik fonksiyon ve nöral plastisitenin idamesi için önemli bir moleküldür(91). Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir (92).

BDNF'nin en önemli işlevsel özellikleri: nöronları koruması ve nöron hayatta kalımını sağlamasıdır(93).. BDNF kendi tirozin kinaz reseptörüne bağlanır ve Ras/ MAPK ve fosfotidil inozitol-3 kinaz/Akt yolak reaksiyonlarını kapsayan bir dizi büyüme ve hayatta kalımı tetikleyen hücre içi sinyal yollarını uyarabilir (94).

Trk'nin ekstrasellüler kısmında nörotrofin için ligand-bağlayıcı bölge, sitoplazmik kısmında ise bir protein tirozin kinaz bulunur. BDNF Trk reseptörüne bağlandığında protein kinaz aktive olur ve Grb, Sos gibi birleşecek proteinleri yakınına çeker, bunu küçük bir G proteini olan Ras'ın aktivasyonu izler. Aktive olmuş Ras bir seri proteinin fosforilasyonunu başlatır. Raf adlı bir protein kinazı aktive eder, bu da başka bir protein kinaz olan MAP(Mitojen Aktivatör Protein) kinaz kinazı aktive eder. MAP kinaz kinaz da MAP kinaz adlı başka bir protein kinazı aktive eder. Bu da pek çok substrat proteinlerini fosforile etmek suretiyle önemli bir proapoptotik protein olan Bcl-2 ile ilişkili ölüm destekleyici protein (BAD: Bcl-2 associated death promotor protein) üretiminin durması ve temel antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. BAD apoptotik sürecin içinde yer almaktadır ve bu sürecin durması ve yavaşlaması hücrenin zarar görmesini engellemektedir. Bu etkilerin ortaya çıkmasında sAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB-cAMP response element binding protein) önemli role sahiptir. Bu reseptörlerin uyarılmasının, yetişkinlerde nöral devrelerin yeniden düzenlenmesini gerçekleştiren sinaptik plastisitede rolleri vardır (95).



Şekil 2. Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması (95)

Olumsuz uyaran etkisi altında kalınması veya glukokortikoid verilmesi sonucunda hipokampal dental girusta, CA1, CA3 bölgelerinde BDNF' yi kodlayan mRNA miktarında düşme gözlenirken, Trk B reseptörünü kodlayan mRNA oranında artma izlenmiştir (96).

BDNF, noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların gelişimini destekleyip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (97). Bir çalışmada fare korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişmenin arttığı gözlenmiştir(98). Bir başka çalışmada ise fare striatumunda hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücrelere nörotoksin uygulanmış, implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği gözlenmiştir (99). Bu çalışmalar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğunu ve nöroplastisite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

BDNF sinaptik protein sentezinin regülasyonunda yer alır ve sekretuar mekanizmaların up-regulasyonu yoluyla nörotransmitter salınımını düzenler. BDNF, kültürde granül hücrelerine

uygulandığında Trk-B bağımlı, hızlı sinaptofizin up-regülasyonunu indükler; sinaptofizin sinir uçlarında bulunan sinaptik veziküllerin integral membran proteindir (100). BDNF, embriyonik ratlardan alınan kültüre edilmiş kortikal nöronlara uygulandığında, hem ekzositozu kapsayan çeşitli vezikülle ilişkili protein seviyelerini hem de yoğun çekirdekli veziküllerin sayısını arttırmaktadır(101). BDNF sinaptik veziküllerin sinir sonları içerisindeki sekestrasyondan salınımı için zorunludur(102). Söz konusu BDNF faaliyetleri nöron fonksiyonlarının stabil, uzun vadeli şekilde geliştirilmesine yol açar.

BDNF memelilerde çeşitli türlerde kök hücre farklılaşması ve hayatta kalımını düzenler (103). Bu olasılık, rat beynindeki BDNF infüzyonu (104) veya aşırı ekspresyonunun (105), birden çok beyin sahasında nöroenezin artmasına yol açtığı gerçeğiyle desteklenmektedir. Hipokampal dental girus içerisinde BDNF ekspresyonunu arttıran riluzol bileşiğinin, aynı zamanda aynı beyin sahasında BDNF'ye bağımlı şekilde nöral kök hücre proliferasyonunu uyardığı ortaya çıkmıştır (106).

Öğrenme ve bellek oluşumu santral sinir sisteminin dışardan ve içeriden gelen uyarılara karşı en etkili uyum biçimidir. Uzun dönemli potensiyasyon (LTP:Long Term Potentiation) öğrenme ve hafızayla ilişkili sinaptik güçlenme işlemi olarak tanımlanır, santral sinir sisteminin birçok yerinde, özellikle hipokampusta LTP'nin olduğu gösterilmiştir. LTP'nin oluşması nöroplastisite ve sinaptik plastisite ile ilişkili uyumsal bir yanıttır. LTP'nin oluşması için belirli bir eşik üzerinde BDNF gerektiği ve fazla miktarda BDNF'nin uzun süreli depresyonu (LTD)'u engellediği bulunmuştur(107).

Bir nöronun yaşamına devam etmesi için gerekli olan en önemli gereksinim, o nöronun uyaran alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyaran almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir (94). Alınan uyarılarla beraber BDNF hem yeni sinaptik oluşumlara yol açmakta hem de pro-apoptotik protein olan BAD yapımını engellemektedir. BDNF transkripsiyonunda rol oynayan CREB proteini aynı zamanda anti-apoptotik olan Bcl-2 seviyesini de arttırmaktadır. Nörotrofinler fosfoinositol 3-kinaz/Akt ve Ras/MAPK yolları üzerinden etki oluşturarak nöron apoptozisini düzenlerler. Ras/MAPK yolları reaksiyonları yoluyla CREB'in aktive edilmesi, Rsk'lar adı verilen CREB kinazlar veya

ribozomal S6 kinazlar tarafından yönetilir. Aktifleşen Rsk pro-apoptotik BAD' in fosforilasyonunu arttırmak suretiyle bu proteini inaktive eder. Rsk aynı zamanda Ser'teki CREB fosforilasyonunu artırır ve anti-apoptotik Bcl-2'nin ekspresyonunu arttırarak nöronları korur(108). Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere transportunu ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınımını stimule etmektedir. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalımına da etkili olmaktadır(109).

Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi üretemezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belli bir uyarıyla salarlar (10). BDNF kan beyin bariyerini çift taraflı geçebilmektedir(8). Hayvan deneylerinde farelerde serum BDNF düzeyi ile kortikal BDNF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır(11). Santral sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır. Halen serum BDNF düzeylerinin kaynağını açıklayan iki hipotez mevcuttur. Bunların ilki trombositlerdeki BDNF, kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminden geldiğini öne sürer(10). Diğer hipotez ise, trombositlerinden salınan BDNF miktarı serumda ki BDNF miktarını yansıttığını ifade etmektedir(110).

2.9.4. Duygudurum bozukluklarında BDNF ile ilişkili çalışmalar

Duygudurum bozuklukları dahil olmak üzere bir çok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde BDNF'nin rolü araştırılmaktadır. Major depresyon bunların içinde en yoğun olarak çalışılan bozukluktur. Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları: nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksitatuvar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre değişiklikleri ve nörogenezin ikincil olarak baskılanmasını içermektedir. Depresyonun nörotrofin hipotezine göre, BDNF; nöroplastisiteyi modüle etmesi , hücre ölüm döngülerini inhibe etmesi ve hücre hayatta kalımını sağlayan proteinleri arttırması nedeniyle büyük öneme sahiptir(111). Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve santral

BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (112).

Depresyondaki BDNF ile ilgili çalışmalar hayvan depresyon modellerinde BDNF düzeylerinin düşük bulunması ve antidepresan ilaçların bu düşüklüğü normale döndürdüğünün gösterilmesiyle hız kazanmıştır. Antidepresanların BDNF düzeylerine etkisi ve etki mekanizmaları yoğun olarak çalışılmaktadır. BDNF geninin depresyonla ilişkisi ve tedaviye yanıtın bu genle ilişkisini değerlendiren bir çok çalışma yapılmaktadır. Bunlara ek olarak klinik çalışmalarda depresif hastaların BDNF düzeyleri ve bu düzeyleri etkileyen etmenler halen araştırılmaktadır.

Depresyonda BDNF düzeylerinin değiştiğini gösteren birçok araştırma vardır. Karege ve arkadaşları (2002) MDB olan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla serumda BDNF düzeylerinin düşük olduğunu göstermiş ve bu düşüklüğün depresyon şiddetiyle ters orantılı olduğunu bulmuşlardır (113). Shimizu ve arkadaşları (2003) MDB olan ancak daha önce antidepresan tedavi almamış hastalarla, antidepresan tedavi alan hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum BDNF düzeylerini karşılaştırmışlar ve daha önce antidepresan ilaç kullanmamış hastaların serum BDNF düzeylerini diğer iki gruptan düşük düzeyde bulmuşlardır(114). Bir önceki çalışmayla uyumlu olarak serum BDNF düzeyleri ile belirtilerin şiddeti arasında ters orantı olduğunu saptamışlardır(114). Bu sonuçlar, geniş örneklem grubunun katıldığı bir başka çalışmada da gösterilmiş ve depresyonu olan hastalarda serum BDNF düzeyi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (115).

Sen ve arkadaşları(2008), depresif hastalarda serum BDNF düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığı meta-analizlerinde depresyonu olan hastalarda BDNF düzeylerinin düşük olduğunu ve antidepresan tedavi sonucunda kontrollerle kıyaslanabilir düzeyde yükseldiğini göstermektedirler(116). MDB olan hastalarda düşük serum BDNF düzeyi tutarlı biçimde gösterilmiş bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

MDB'ta düşük serum BDNF düzeylerinin saptanmasıyla beraber BDNF geninin bazı polimorfizmlerinin de bu hastalıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu çerçevede BDNF val66met polimorfizmi en çok araştırılan ve en çok veriye sahip olunan polimorfizmdir. Bu polimorfizmiyle depresyon ilişkisini değerlendiren çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir.

Bazı çalışmalar val66met polimorfizmiyle bu hastalık arasında anlamlı ilişki gösterirken, bazı çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koyamamaktadır(117).

Depresyonun tedavisinde kullanılan antidepresanların süregelen kullanımı sonunda limbik sistemlerde özellikle hipokampusta BDNF ekspresyonunda artış izlenmiştir(118). Farklı sınıftan antidepresanlar, antidepresan etkinin başlangıç süresiyle benzer süreler içinde BDNF mRNA'sında artışa neden olmaktadır (119). Bu alanda ilk klinik çalışma ülkemizde Gönül ve arkadaşları (2005) tarafından yapılmış ve antidepresan tedavinin BDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (120). Aydemir ve arkadaşları (2005) venlafaksin ile tedavi edilen 10 hastada serum BDNF düzeyine bakmışlar ve hastalardaki iyileşmeye paralel olarak serum BDNF düzeyinde kontrollerle kıyaslanabilir yükselme saptamışlardır (121). Brunoni ve arkadaşlarının (2008) antidepresan tedavilerin BDNF düzeylerine etkisini değerlendirdikleri meta-analiz çalışmaları sonucunda serum BDNF düzeylerinin antidepresan tedaviyle normale döndüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada tedavi sonrasındaki düzelmenin de nöroplastik değişim sonucu elde edildiğini ileri sürmüşlerdir (122).Elde edilen bu verilere karşın trisiklik antidepresan (TCA) ya da seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) gibi bazı antidepresanların kronik kullanımının BDNF mRNA düzeylerini arttırmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

2.9.5. Bipolar Bozuklukta serum BDNF değişiklikleri

BB'ta serum BDNF düzeylerini değerlendiren ilk çalışma Cunha ve arkadaşlarının(2006) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada ilaç tedavisi almakta olan hastalarda BB manik dönemde ve BB depresif dönemde serum BDNF düzeylerini, ötimik hastalara ve sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada serum BDNF düzeylerinin manik ve depresif belirtilerin şiddeti ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir ve hastalık şiddetinin BDNF düzeylerinin düşüklüğüyle değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (16).

Duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların, duygudurum düzenleyicilerin ve atipik antipsikotiklerin BDNF düzeylerini arttırdığı ileri sürülmektedir (114). Klinik araştırmalarda olgu gruplarında ilaç kullanımının olması kısıtlayıcı bir faktördür. Bu kısıtlılığı ortadan kaldırmak ve ilaç tedavilerinin BDNF düzeylerine etkisini değerlendirmek

amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. Machado-Vieira ve arkadaşları(2007), ilaç tedavisi almayan manik dönemdeki hastalarda serum BDNF düzeylerini araştırmıştır. Araştırma sonucunda serum BDNF düzeylerinin düşüklüğünün hastalığın şiddetiyle ters orantılı olduğu bir kez daha gösterilmiştir. (17).Yapılan başka bir çalışma, ilaç kullanmayan manik ya da depresif dönemdeki BB I hastalar, ilaç kullanmakta olan BB I hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun serum BDNF düzeylerini karşılaştırmıştır. Manik ve depresif dönemdeki BB hastaların serum BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ancak bu anlamlılık ilaç kullanan ve kullanmayan BB hastaların serum BDNF düzeyleri için saptanamamıştır. BB manik dönemdeki hastaların ilaç tedavisi öncesi ve sonrasında serum BDNF düzeylerini değerlendiren bir çalışmada, manik dönemdeki serum BDNF düzeylerindeki düşüklüğün ilaç tedavisi sonrası iyileşmeyle beraber normale döndüğü bildirilmiştir(123). Bu araştırmaların sonucunda, ilaç tedavisinden bağımsız olmak üzere atak dönemindeki BB hastalardaki BDNF düşüklüğünün gösterilmesi nedeniyle, serum BDNF düzeylerinin duygudurum dönemlerine özgü bir belirteç olabileceği hipotezi öne sürülmektedir.

Serum BDNF düzeylerindeki düşüklüğün duygudurum dönemine özgü olup olmadığını değerlendirmek amacıyla BB ötimik hastalarda BDNF düzeyleri araştırılmıştır. Monteleone ve arkadaşları (2008), unipolar depresyon, bipolar bozukluk I ve bipolar bozukluk II tanısı olan hastalarla yaptıkları çalışmada bu hastaların ötimik dönemde bile serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu göstermişlerdir(18). Hastalık döneminden bağımsız olarak BDNF düzeylerinin düşüklüğünün gösterilmesi, bu düşüklüğün duygudurum dönemlerinden daha çok hastalığa özgü olabileceği fikrini akla getirmektedir.

Bipolar ve unipolar depresyonu olan hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında serum BDNF düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, depresif BB hastaların BDNF düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Belirtilerin şiddetiyle BDNF düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada Unipolar depresyonu olan hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Araştırmacılar elde edilen sonuçlardan yola çıkarak BB ve unipolar depresyon ayırıcı tanısında serum BDNF düzeylerinin kullanılabileceğini öne sürmektedirler (124).

Ülkemizde BB’da serum BDNF düzeylerini araştıran tek çalışma, Göka ve arkadaşlarının yaptığı manik dönemdeki hastalarla sağlıklı kontrol grubunda serum BDNF düzeyleri ve bu düzeylerinin ilaç tedavisi sonrası değişimini değerlendiren çalışmadır. Bu araştırmanın sonucunda diğer araştırmalara benzer şekilde manik dönemdeki hastalarda BDNF düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, ilaç tedavisinin bu düzeyleri yükselttiği saptanmıştır (125).

Kapczinski ve arkadaşları (2008), BDNF ve BB arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmaları değerlendiren makalelerinde, serum BDNF düzeylerinin depresif ve manik dönemde azalırken ötimik dönemde normale döndüğünü, BB patofizyolojisinde BDNF’nin ön plana çıktığını söylemektedirler. Buna göre; BB’un uzunlamasına seyrini olumsuz etkileyen etkenler olan olumsuz baskı ve ruhsal travma sonucu, BDNF düzeylerinde azalma olması, psikososyal olumsuzluklara uyumda ve BB’un tekrarlayıcı ataklarının ortaya çıkışında BDNF’nin önemli rol oynadığını göstermektedir(126).

Bazı araştırmacılar, BB hastalarda görülen yaygın nörobilişsel işlev bozukluğunun (127) BDNF ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir. Kapczinski ve arkadaşları(2009) ,BB ötimik hastaların, nörokognitif performanslarının serum BDNF düzeyleri ile ilişkisini değerlendiren öncül bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda BB hastalarının 16 nörokognitif testten 11’inde sağlıklı kontrollere göre daha başarısız olduğunu, ancak sadece sözel akıcılığı değerlendiren tek bir testte, BDNF düzeylerinin yüksekliğiyle test performansında anlamlı artış olduğunu bildirmişler (128). Araştırmacılar bu alanda yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

BB’un başlangıç dönemindeki hastaların, tekrarlayan ataklara ve uzun hastalık süresine sahip olan hastalara göre daha olumlu klinik gidiş gösterdiğine ilişkin bildirimler vardır (129). İlk atak BB hastaların yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında beyin bölgelerinde minimal değişimler saptanırken (130), tekrarlayan ataklara ve uzun hastalık süresine sahip BB olgularda belirgin değişim olduğunu gösterilmiştir(131). Klinik gidişteki bu değişimin BDNF’yle ilişkisi olabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur. İlaç tedavisi almayan ilk atak BB olguların değerlendirildiği bir çalışmada serum BDNF düzeyleri düşük saptanmış ve bu olguların bir yıl süreyle ilaç tedavisi altında izlendiğinde BDNF düzeylerinin hızla normale döndüğü

gösterilmiştir (132). Kauer-Sant'Anna ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada ilk atak BB hastalar ve tekrarlayan ataklara sahip BB hastaların BDNF düzeyleri değerlendirildiğinde ilk atak BB hastalarda BDNF düzeyleri anlamlı olarak yüksek olarak saptanmıştır(133). Tekrarlayan ataklarla BDNF düzeylerindeki düşüklüğün daha belirgin olması, bu nedenle nöron ve gliaların sayı ve boyut olarak azalarak beynin ilişkili bölgelerinde hacim azalmasına yol açması ve buna bağlı BB hastalarının beyinlerindeki gözlenen yapısal değişikliklerin ortaya çıkacağı düşüncesini desteklemektedir(4).

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

2.9.6. Bipolar Bozuklukta BDNF genetik çalışmalar

Genetik çalışmalar BDNF'yi kodlayan genin 11p13 kromozomunda bulunduğunu göstermiştir(134). BDNF geninin 5' proBDNF dizisinin 196. nukleotidinin Guanozin yerine Adenozinin gelmesiyle oluşan tek nukleotid polimorfizmi, 66.kodondaki Valin aminoasitin yerine Metionin geçmesiyle sonuçlanır(Val66Met polimorfizmi). Bu işlevsel polimorfizm matür BDNF proteinin işlevlerini etkilemezken, hücre-içi iletimi, pro-BDNF depolanmasını ve matür proteinin salgılanmasında değişimlere neden olmaktadır(135). Bu durum met alleli implante edilmiş hücre kültürü nöronlarında BDNF'nin hücre-içi iletimi ve salgılanmasının düzenlenmesindeki anormallikle ilişkilidir.

Met alleli taşıyan sağlıklı bireylerin epizodik bellek performanslarının düşük olduğu, hipokampal hacimleri, ile bellek kodlaması ve geri çağırılması sırasındaki fizyolojik uyumlarının azaldığı ileri sürülmektedir (135). Eker ve arkadaşları (2005) sağlıklı deneklerle yürüttükleri çalışmada, BDNF met taşıyıcılarının val taşıyıcılarına kıyasla frontal, parietal ve temporal kortekslerde beyin morfoloji bozukluğu gösterdiklerini bildirmişlerdir(136). BB hastalarında

BDNF Val allel taşıyıcılarının prefrontal fonksiyonlarının Met allel taşıyıcılarına göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (137). Val66Met polimorfizmi strese duyarlılık ve kognitif disfonksiyonla ilişkilendirilmektedir (138).

BDNF ile ilgili yapılan prelinik ve klinik çalışmaların sonucunda son yıllarda BDNF geninin duygudurum bozuklukları ve şizofreniyle ilişkisini değerlendiren birçok genetik çalışma yapılmıştır. Erişkin hastalarla yapılan genetik çalışmalar BDNF geninin val66val genotipinin BB'un patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Sklar ve arkadaşları(2002), aile temelli bir ilişkilendirme çalışmasında BB'la ilişkili 76 aday geni değerlendirmiş ve val66val genotipinin BB ile anlamlı ilişkisi olduğunu bulmuşlardır(12). Geniş örneklemde yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş, aynı zamanda BDNF geninin dinukleotid tekrarı(GT)'nın da BB 'la ilişkili olduğu gösterilmiştir(13). Lohoff ve arkadaşlarının(2005) yaptığı çalışma val66val genotipinin BB ile ilişkisini bir kez daha göstermiştir(139). Skibinska ve arkadaşları (2004) erken başlangıçlı BB olan erişkinlerde de benzer val66val genotipini göstermiş ve bunun erken başlangıçla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir(140). Hızlı döngülü BB olan erişkin hastalarla, geniş örneklemle yapılan bir çalışmada BDNF geninin val66val genotipinin hızlı döngülülükle ilişkili olduğu gösterilmiştir(15). Muller ve arkadaşlarının(2006) aile temelli ilişkilendirme çalışmasında benzer sonuçlar elde edilmiştir(141). Rybakowski ve arkadaşlarının(2005) yaptığı bir çalışmada BB bozukluğun tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan Li'un profilaktik tedavisine yanıtın val66val genotipiyle anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur(142).

BB ile BDNF geninin ilişkisini değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Asya kökenli örneklemde yapılan genetik çalışmalar val66val genotipiyle BB arasında anlamlı bir ilişki gösterememiştir(143,144). Halen BB'da, BDNF genini değerlendiren bir çok çalışma yapılmaktadır ve bu araştırmaların sonuçları hastalığın etyolojisi, genetik yüklülük ve ailesel geçiş açısından yararlı bilgiler sunacaktır.

2.9.7. Çocukluk çağı BB’da BDNF çalışmaları:

Erişkin dönemde BB etyolojisinde nöroplastisitenin ve BDNF rolü bir çok çalışmayla araştırılıyor olmasına rağmen çocukluk çağı BB’ta bu alanda yapılan araştırmalar ve elde edilen veriler oldukça kısıtlıdır.

Geller ve arkadaşları (2004), prepubertal ve erken başlangıçlı BB olan probandlarda (bir ailede belirlenen ilk hasta) ve biyolojik ebeveynlerinde BDNF val66val genotipi ile BB arasında anlamlı ilişki saptamışlardır(14). Son dönemde yapılan bir aile çalışmasında val66val genotipiyle BB arasında bu anlamlı ilişki gösterilememiştir (145). Genetik çalışmalar farklı sonuçlar gösterse de BDNF geni halen BB patofizyolojisinde aday bir gen olarak kabul edilmektedir.

Erişkinde yapılan genetik çalışmalar;BDNF val66val genotipinin BB’un erken başlangıcı(140) ve hızlı döngülülüğüyle (15) ilişkilendirmektedir. Çocukluk çağı BB, hızlı döngülü seyri göz önüne alınırsa val66val genotipinin bu seyirle ve hastalığın ortaya çıkışıyla ilişkisini değerlendiren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Pediyatrik BB, BDNF düzeylerini değerlendiren tek çalışma Pandey ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada, manik ya da mikst dönemdeki 26 BB ergenin lenfositlerindeki BDNF ekspresyonunu ve trombositlerdeki BDNF protein düzeylerini ilaç tedavisi öncesi ve 8 haftalık ilaç tedavisi sonrası, 21 ilaç tedavisi almayan sağlıklı ergenle karşılaştırılmıştır. İlaç tedavisi öncesi lenfositlerdeki BDNF mRNA düzeyleri ve trombositlerdeki BDNF düzeyleri BB ergenlerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Duygudurum düzenleyici ve/veya atipik antipsikotik kullanımı sonrası lenfositlerdeki BDNF mRNA düzeylerinin başlangıç düzeylerine göre yüksek olduğu ve normal düzeylere döndüğü bildirilmiştir. YMRS ölçek puanlarıyla BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir(19).Çocukluk çağı BB ‘da yapılan bu tek çalışmada erişkin çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışma yol gösterici olmakla beraber nöroplastisite gelişiminin yoğun olduğu çocukluk ve ergenlik döneminde BB patofizyolojisinde BDNF rolü halen bilinmemektedir ve bu alanda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.9.8. Bipolar bozuklukta kullanılan tedavilerin BDNF' ye etkisi

Yapılan çalışmalarda psikiyatrik bozukluklarda BDNF düzeylerindeki değişimlerinin gösterilmesiyle, bu bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçların BDNF'e etkileri merak edilmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. BB tedavisinde kullanılan antipsikotik , duygudurum düzenleyici ilaçların ve EKT 'nin BDNF düzeylerini değiştirdiği gösterilmiştir.

Duygudurum düzenleyiciler, BB'un akut dönemlerinde ve profilaktik tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bir çok çalışma valproik asit ve Li'un terapötik etkilerinin nöroprotektif etkilerden kaynaklandığını ileri sürmektedir(146,147). Dört hafta süreyle Li ve/veya valproat verilen ratların beyinlerinde, hipokampus, temporal ve frontal kortekslerde BDNF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (20). Li ve BDNF infuzyonlarının ratların kortikal nöronlarını glutamatin toksik düzeyde aşırı uyarılmasından koruduğu ve BDNF 'yi nötralize edici antikor ile birlikte Trk tirozin kinaz inhibitörü olan K252a verildiği zaman Li'un nöroprotektif etkilerinin baskılandığı bulunmuştur (148). Bunlara ek olarak uzun süreli Li tedavisinin, rat serebellar hücrelerinde NMDA aracılı sitotoksiteyi önlediği gösterilmiştir (149). Yapılan çalışmaların sonucunda Li ve valproatın nöroprotektif etkilerinin BDNF/ Trk B yolağı üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir(150).

BB'un hem manik döneminde hem depresif döneminde antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Antipsikotiklerin BDNF üzerine etkilerini araştıran çalışmalar bir tipik antipsikotik olan haloperidol üzerine yoğunlaşmaktadır. Haloperidolun ratlarda, frontal korteks, oksipital korteks ve hipokampustaki BDNF ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir(151). Haloperidol verilmesi rat hipokampusunda Trk B reseptör yoğunluğunu azaltırken, sonrasında verilen olanzapin ile BDNF ve Trk B reseptör yoğunluğunda anlamlı bir artış gözlenmektedir (152).Kronik haloperidol kullanımının kontrol grubuna göre rat hipokampusunda CA1 ve dentate girusta BDNF m RNA ekspresyonunu azalttığı, klozapin ve olanzapin kullanımının ise CA1, CA3 ve dentate girusta BDNF ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır(153).

Balu ve arkadaşları (2008), ratlarda antidepresanların, antipsikotiklerin, benzodiazepinin kronik kullanımlarının beyin farklı bölgelerinde BDNF düzeylerine etkisini araştırmıştır. Kronik uygulanan desipramin, fluoksetin, fenelzin, haloperidol ve klozapinin frontal kortekste BDNF düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Haloperidol, aynı zamanda amigdalada BDNF

düzeylerini arttırırken, klozapinin olfaktor lobda azalttığı, bir benzodiyazepin olan klordiyazepoksitin BDNF düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir (119).

Ketiapin hem güçlü bir antidepresan özelliğe hem de anksiyolitik etkinliğe sahip olan bir atipik antipsikotiktir. Ketiapinin kronik kullanımının ratlarda hipokampusta BDNF düzeylerindeki strese bağlı düşüşü azalttığı saptanmıştır (22). Yapılan başka bir çalışmada da ketiapinin hipokampusun yanısıra beyin korteksinde de BDNF mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (154). Tek doz ketiapin uygulamasının bir NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 verilen ratların hipokampusunda BDNF düzeylerini arttırdığı ancak kortikal alanlarda böyle bir etkinin gözlenmediği bildirilmiştir(155).

EKT'nin BDNF üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada ratlarda kronik EKT'nin BDNF düzeylerini frontal korteks ve hipokampusta arttırdığını göstermiştir(156). Yapılan başka bir çalışmada kronik EKT nin bu bölgelere ek olarak amigdala ve beyin sapında da BDNF düzeylerinde artışa neden olduğunu bildirmiştir (119).

Antipsikotik ilaçların BDNF düzeylerine etkisi değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Yapılan çalışmalar tipik ve atipik antipsikotiklerin BDNF düzeylerine beynin farklı bölgelerinde farklı şekillerde etkilediğini göstermektedir. Duygudurum bozukluklarında kullanılan tedavilerden biri olan EKT'nin BDNF üzerindeki etkilerine ilişkin fikir birliği mevcuttur.

2.9.9. Diğer psikiyatrik bozukluklarda BDNF çalışmaları:

Duygudurum bozuklukları dışında bir çok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde BDNF'nin rolü araştırılmaktadır. Şizofreni bunların içinde en yoğun olarak araştırılan bozukluktur. Şizofrenide BDNF düzeylerinde değişimler olduğunu ilişkin deliller mevcuttur(157). Post-mortem çalışmalar, şizofreni hastalarında BDNF düzeylerinin hipokampusta azaldığını, serebral kortekste arttığını göstermektedir(158) ancak başka bir çalışmada BDNF düzeylerini hipokampusta arttığını fakat Trk B reseptör yoğunluğunun düşük olduğunu bildirmiştir (159). BDNF geninin val66met polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki olduğunu

gösteren çalışmaların yanı sıra bu polimorfizmi ilaç tedavisine yanıt, yan etkilerin ortaya çıkışı ile ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır(157). Şizofrenide klinik çalışmaların, bazıları serum BDNF düzeylerinde düşme gösterirken(160) bazıları kontrol grubuna göre farklılık saptanamamıştır(161). Buckley ve arkadaşları(2007), ilk atak ilaç tedavisi olmayan şizofreni olgularında BDNF düzeylerinin düşük olduğunu bildirmiştir (157). Şizofreninin ortaya çıkışında BDNF'nin rolü gösterilmiş olmasına rağmen, elde edilen veriler oldukça çelişkilidir, bu alanda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Duygudurum bozuklukları ve şizofreni dışında da diğer psikiyatrik bozukluklarda BDNF' nin rolü araştırılmış ve genetik ilişkiler ağırlıklı olarak çalışılmıştır. Konversiyon bozukluğunda düşük BDNF düzeyleri saptanırken(162), post travmatik stres bozukluğunda bu düşüklük gösterilememiştir(163). Erişkin otistik bozukluğa sahip olgularda kontrol grubuna göre BDNF düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(164). Genetik çalışmalar val66met polimorfizmi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Obsesif-kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, kişilik bozuklukları, DEHB ve tik bozukluklarında yapılan çalışmaların bazıları bu polimorfizmle anlamlı ilişki saptarken, bazıları bu ilişkiyi gösterememiştir.

BDNF üretimi ve sekresyonunun psikiyatrik bozuklukların dışında çeşitli metabolik hastalıklarda da değiştiği gözlemlenmiştir. Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki BDNF seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir (165,166). Bunun tersine multiple skleroz gibi inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon dokusunda artmış BDNF sentezi saptanmıştır(166). BDNF sentezinin bu inflamatuvar hastalıklarda nöronları koruduğu düşünülmektedir(167)

2.10. TEDAVİ

BB hem çocuklar hem de erişkinlerde psikososyal zorluklara yol açan, morbidite ve mortalitesi olan ciddi bir psikopatolojidir. Bu nedenle hastalığın hem akut ataklarını tedavi etmek hem de atakların şiddet ve sıklığını azaltarak ortadan kaldırmak tedavinin hedefleridir (27).

BB’da tedavi seçimi; bozukluğun şiddeti, alt tipi, atak türü, kronik olup olmaması, başka bir eş tanının varlığı, yaş, aile ve olgunun özellikleri ile beklentileri, ailesel ve çevresel durum, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü gibi etkenlere bağlıdır (168). Çocuk ve ergenlerde BB’da önerilen tedavi akış şemalarında herhangi bir psikotik belirti olmaksızın ilk basamak tedavileri olarak Li, valproat, karbamazepin gibi duygudurum düzenleyiciler ya da olanzapin, ketiapin ve risperidon gibi atipik antipsikotiklerin tek başına tedavide kullanılması önerilmektedir. Ancak bozukluğa psikotik belirtilerde eklenmiş ise Li ya da valproat ya da karbamazepin ve atipik bir antipsikotik eklenerek oluşturulan ikili kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir (169).

2.10.1. Duygu Durum Düzenleyiciler

Lityum: En eski ve üzerinde en çok çalışılmış olan duygu durum düzenleyici Li’dur(23). Li hızlı ve tam olarak gastrointestinal sistemden emilir. Standart preparatlarda 1-1,5 saatte, yavaş ve kontrollü salınan formlarda 4-4,5 saatte serum konsantrasyonu pik yapar. Li’un proteine bağlanma özelliği klinik olarak önemli değildir ve metaboliti yoktur. Hemen hemen tamamı böbreklerden atılır, çok az miktarı ter ve feçesle kaybedilir. Li’un eliminasyon yarı ömrü 18-24 saattir (50). Çocuk ve ergenlerde yarılanma ömrü 18 saattir(23). 6-12 yaş arası çocuklarda maksimum 30mg/kg/gün olacak şekilde günde üç defa başlanır. Serum düzeyi 0.6-1.2 meq/lt olacak şekilde doz ayarlaması yapılır (170).

Li’un etki mekanizması üzerine çeşitli görüşler vardır. İyon taşıma teorileri, Li ‘un hem tek değerli (sodyum, potasyum) hem de iki değerli (kalsiyum, magnezyum) benzerlerini kullanarak, hücre membranlarındaki iyon pompalarına ve kanallarına etkisine odaklanmaktadır. Li hücre zarlarından dört bağımsız mekanizmayla (sodyum pompası, sodyum kanalları, sodyum-Li karşılıklı geçiş ve Li bikarbonat değişimi) geçtiği için, membran fonksiyonlarının böyle bir etkileşim aracılığı ile stabilize olması mümkündür. Li’un nörotransmitterler (serotonin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, ve gama-aminobütirik asit) üzerinde de çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir.

Lenox ve Hahn’a göre, reseptörlerden hücre içine bilgi taşıyan guanin nukleotid-bağlayan proteinler (G proteinleri) ile çalışıldığında; elde edilen kanıtlar, kronik Li etkisinin,

kısmen reseptöre ve veya ikincil ulak sistemine olan bağlantısını etkileyen G proteinlerindeki değişiklikler yoluyla olduğunu göstermektedir. Hem fosfoinozotid ve hem de adenil siklaz ikincil ulak sistemleri Li tarafından pek çok şekilde değişikliğe uğratılırlar. Li inositol monofosfatı güçlü bir şekilde inhibe eder. Nöronlar daha derinden incelendiğinde, Li'un hücre çekirdeği kopyalama faktörlerini değiştirdiği ve gen görünümünü etkilediği görülür (50).

Diğer ilaçlarla olduğu gibi Li'la da tedaviye başlamadan önce, sistemik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Kanda 0.6-1.2 meq/lt düzeyinde tutulmalıdır (170). Yan etki olarak bulantı, kusma, tremor, polidipsi, poliüri görülebilir. Toksikite fatal olabilir, serum düzeyi izlenmelidir(16). Klinik iyileşme sıklıkla tedavinin 1-3 haftasından sonra ortaya çıkar (50).

Delong ve Aldershof (1987) çoğu 14 yaş altı olan 59 BB olan çocuğun 45'inde (%73.7), Li'la erişkinlere benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmada 14 yaş altı grupla 14 yaş üstü grup arasında etkinlik açısından oransal bir fark saptanmamıştır (171). Geller ve arkadaşlarının (1998) BB ve madde bağımlılığı olan ergenlerde çift-kör, plasebo kontrollü, randomize Li'un etkinliğini araştıran çalışmasında Li'un işlevsellik üzerine olumlu etkinliğini bazı sosyal bozulmalar (aile kaybı, toplumsal düzey ve meslek kaybı, hapis cezası vs) başlamadan göstermek amaçlanmıştır. Çalışmayı tamamlayan olgulardan Li kullananların idrar örneklerinde saptanan madde oranlarının analizi plasebo grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Ayrıca çocuk ve ergenlerde işlevselliği ölçmeye yönelik olarak kullanılan Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeğine (ÇGDÖ) ait Li ve plasebo gruplarının başlangıç puanları ile sonlanım puanları anlamlı düzeyde farklıdır. Bu çalışma da Li'un BB olan ergenlerde madde kullanım sıklığını akut dönemde azalttığı ve işlevselliği olumlu etkilediği ortaya konmuş, idame dönemini değerlendiren çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (172).

Açık etiketli tedaviyi sonlandırma çalışmaları özellikle idame tedavisi ile ilgili bilgi toplama amacı taşımaktadırlar. Geniş bir akut manik, tip I BB'lu ergen grubunda yapılan açık uçlu Li çalışmasında (173); başlangıçtaki psikotik özellikler, önde gelen depresif bulgular, eş tanıların varlığı, erken başlangıçlı duygudurum bozukluğu, başlangıçtaki maninin şiddeti, ve hastaneye yatış yönünden yanıt oranları incelenmeye çalışılmıştır. Geniş bir etki büyüklüğü olduğu (d=1.48) saptanan bu çalışmada, hastaların üçte birinden fazlasında Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanlarının % 50'den daha yüksek oranda azaldığı

belirlenmiştir. Hastaneye yatış gerektirecek kadar ağır manik dönem geçiren hastaların başlangıçta belirgin olarak yüksek mani puanları olduğu saptanmışsa da, tedaviyle bu fark hızla yok olmuştur (173).

Akut manisi olan ergenlerde Li 'un etkinliği, kısa bir plasebo kontrollü sonlandırma çalışması ile sınanmıştır. Dört haftalık açık uçlu dönemden sonra yanıt verenlerin plasebo kontrollü döneme geçtiklerinde yineleme oranlarına bakılarak Li'un etkinliği ölçülmüştür. Dört haftalık açık uçlu Li tedavisinden sonra yanıt verme ölçütlerini karşılayan olgular randomizasyona alınmıştır. Randomizasyon sonrası Li ya da plasebo grupları 2 haftalık çift-kör evreye geçmişlerdir. Çift-kör evrede plasebo ve Li grupları arasında yineleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre Li'un BB'lu çocuk ve ergenlerde akut dönemde etkinliği kanıtlanamamıştır (174).

Bir başka açık uçlu çalışmada BB'un depresyon fazındaki ergenlerde Li'un etkinliği araştırılmıştır. Çalışmayı tamamlayabilen 27 olguda, Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) puanlarına göre depresyonda belirgin bir azalma saptanmıştır. Depresif belirtilere yanıt verme oranı %48'dir. Yanıt verenler ve vermeyenler arasında belirgin bir demografik yada klinik farklılık yoktur. Bu çalışmada Li'un bir hafta gibi kısa bir sürede depresif belirtilere yanıt verdiği bildirilmiştir. Ancak geniş etki hacmi olmasına karşın yanıt verme oranı düşük bulunmuştur. Çocuk ve ergen BB'unun depresif döneminde Li'un etkin olabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir (175).

Valproat: Valproat'ın antikonvulzan ve duygudurumu düzenleyici mekanizmaları ayrı ayrı tanımlanmıştır. Bazı hipotezler arasında; birden fazla sentez ve degradasyon aktivitesi yoluyla beyin gama-amino bütirik asit (GABA) seviyelerinin yükseltilmesi ve diğer nörotransmitterlerin, voltaja duyarlı sodyum kanallarının, ekstrapotalamik nöropeptitlerin, ikincil iletim sistemlerinin ve nöro-korumanın düzenlenmesi yer almaktadır (49).

Valproat gastrointestinal sistemden emilir. Oral uygulamadan 3-4 saat sonra plazma düzeyi pik yapar. Proteine yüksek derecede bağlanır. Karaciğerde metabolize olur. Plazma yarı ömrü 10-16 saattir. Çocuk ve ergenlerde ise serum yarılanma ömrü 8-16 saattir. Sitokrom p-450 enzimlerini indükleyen ilaçlarla (örn: karbamazepin) birlikte alındığında yarı ömrü daha kısa

olmaktadır. (23) Çocuk ve ergenlerde dozu 15mg/kg/gündür, 2-3 doza bölünerek verilir. Serum düzeyi 60-100 mg/ml olması sağlanır (171).

Valproatın etkinliği erişkinlerde özellikle karma manide kanıtlanmıştır. Bu bilgiler ışığında çocuklarda da kullanılmaya başlanmış, monoterapi, kombinasyon, güçlendirme tedavilerinde olumlu sonuçlar alınmıştır(23).Valproatın manik, hipomanik ve karma döngüde etkinliğini araştıran çocuk ve ergenlerdeki bir çalışma açık uçlu ve onu izleyen bir çift-kör plasebo kontrollü evreyi içerecek şekilde tasarlanmış, ancak yalnızca 3 olgu çift-kör evreyi tamamlayabildiği için, 8 haftalık açık uçlu evrenin sonuçları bildirilmiştir (176). BB'lu olguların YMDÖ'e göre %61'i mani puanlarında %50'den fazla iyileşme göstermişlerdir. Bulgular Kowatch'ınYIL valproat, Li ve karbamazepini karşılaştırdığı açık uçlu çalışması ile benzerlik göstermektedir (177). Uzun dönem idame tedavisi ile ilgili bilgi azlığına karşın çok az çalışma vardır (177). Altı aylık, tek merkezli açık uçlu bir ayaktan hasta izlemi çalışmasında valproatın çocukluk ve ergenlik BB'unun karma dönemlerindeki etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Valproat 15-20 mg/g doz aralığında, uyum gösterilen doza kadar artırılmış, 50-120 µ/ml serum aralığında kullanılmıştır. Birlikte kullanım olarak en fazla yedi gün risperidon kullanımına, ve eşlik eden DEHB için uyarıcı kullanımına izin verilmiştir. Başlangıçla sonuç arasında YMDÖ mani puanı ve ÇDDÖ'ye göre de depresyon puanlarında istatistiksel anlamlı farklar saptanmıştır. Bu çalışmada depresif belirtiler ilk 2 ayda, manik belirtiler ise ilk 3 ayda iyileşmişlerdir. Depresif belirtiler manik belirtilerden önce iyileşmiş, başlangıçtaki bu hızlı iyileşme 6 ay boyunca devam etmiştir. Yanıt verme oranı % 73.5 ve iyileşme oranı % 52.9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda 6 ay boyunca valproat kullanımının etkin ve güvenli olabileceği sonucuna varılmıştır (178).

Çocuk ve ergenlerin BB'da idame tedavisinde valproatın Li'a üstün olup olmadığını saptamaya çalışan iki evreli bir diğer çalışmaya (179) ayaktan manik, hipomanik ve depresif BB'lu hastalar dahil edilmiştir. Yirmi hafta süren birinci evrede olguların Li ve valproat kombinasyonu ile dengelenmesi amaçlanmış, olguların bu evreden ikinci evreye geçebilmesi için bu evre boyunca, Li'u serum düzeyi olarak minimum $\geq 0.6\text{mmol/L}$ ve valproatı $\geq 50\text{mg/mL}$ tolere etmeleri, birbirini takip eden dört hafta boyunca tüm duygu durum belirtilerinde semptomatik iyileşme ölçütlerini başka herhangi bir duygudurum düzenleyici, antipsikotik yada antidepresan almadan karşılamaları istenmiştir. İkinci evrede idame tedavisi başlanmış ve

hastalar 8 hafta boyunca Li ya da valproatla tedavi edilmişlerdir. Bu belirtilerde tekrarlama görüldüğünde hastalar Li ve valproat birlikte kullanıma geri dönmüşlerdir. Bu çalışma da YMDÖ ve ÇDDÖ puanlarındaki değişime göre Li ve valproat birlikte kullanımı ile dengelenmiş hastaların idame tedavisinde valproat, Li monoterapisine göre üstün bulunmamıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, erişkin çalışmalarında bildirilen valproatın BB'un karışık ve hızlı dönemlerinde daha etkin olduğuna ilişkin bulguyu çocuk ve ergen hastalarda doğruluyamışlardır. Bununla birlikte, araştırmacılar daha kesin sonuçlar için daha çok idame çalışmasına ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir (179).

Karbamazepin: Karbamazepinin siklik adenosin monofosfat (cAMP) inhibisyonunu artırarak etki ettiği düşünülmektedir. Karbamazepin, P450 hepatik sistemde metabolize olur. Başlandıktan sonraki 3-5 haftada otoindüksiyon ile kendi metabolizmasını artırır. Yarılanma ömrü 25-65 saat iken p450 enzimlerinin otoindüksiyonu ile bu 9-15 saate düşer. 6-12 yaş arası doz 100 mg/gün günde iki kez, 12 yaş üstü 120 mg/gün'dür. Davranım bozuklukları ve dürtü denetim bozukluklarında da önerilmektedir (171). Toksisiteyi önlemek amacıyla, antikonvulsan etki için gereken plazma konsantrasyonu olan 4-14 ngram/ml dozunun BB tedavisinde de aşılması önerilmektedir (28).

Yan etki olarak sedasyonun yanı sıra, aplastik anemi ve agranülositoz yapabilir(28). Erişkin BB'ta karma ve hızlı döngülü manide, özellikle Li' la birlikte kullanılmaktadır (28). Kowatch ve arkadaşlarının (2005) yaptığı bir çalışmada akut dönemdeki tip I ve II BB'lu çocuk ve ergenlerden oluşan bir örneklem grubunda Li, valproat ve karbamazepinin'in etkinliği karşılaştırılmıştır (169). İki haftalık bir hazırlık döneminde olguların ilaçları azaltılarak denenecek ilaca yavaşça geçilmiş daha sonra çalışma açık uçlu olarak sürdürülmüştür. Bu çalışmada yanıt verme ölçütü olarak, başlangıca göre mani puanlarında en az %50 iyileşme gösterilmiştir. Li'la tedavi edilen olgular 8.haftaya kadar yanıt vermeye devam etmiş ancak valproat ve karbamazepin gruplarında 6.haftadan sonra yeni yanıt veren olguya rastlanmamıştır (177). Bu çalışmanın verileri erişkin çalışmalarına benzer olarak her üç duygudurum düzenleyicinin de etkin olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir.

Topiramat: Diğer antikonvulsanlarda olduğu gibi Topiramat birden fazla biyokimyasal etkiye sahiptir ve bunlarla klinik etkiler arasındaki ilişkiler henüz tespit edilememiştir. Topiramat duruma bağılı bir sodyum kanal tıkayıcısıdır. Topiramat GABA Tip A reseptörlerini olumlu olarak düzenlediğinden dolayı GABAerjik etkiye sahiptir ve akut ve kronik uygulamanın insanlarda serebral GABA'yı artırdığı görülmektedir. Ayrıca antiglutamaterjik etkiye de sahiptir.

Topiramat sadece %15 oranında plazma proteinlerine bağılıdır ve hepatik enzim indükleyiciler olmadığında %70 oranında herhangi bir değışikliğe uğramadan renal yolla atılmaktadır. Monoterapide yaklaşık 24 saatlik bir yarı ömre sahiptir, ancak enzim indükleyicilerle birlikte yarı ömrü % 50 oranında azalır (49).

Çocuk (2-16 yaş) epilepsi hastalarında, Topiramatın günde (yatmadan önce) 1-3mg/kg ile başlanması ve günde 5-9 mg/kg artırılarak uygulanması tavsiye edilmektedir. En sık yan etkiler kilo kaybı, somnolans, baş dönmesi, ataksi, psikomotor yavaşlama, hafıza güçlükleri, parestezi ve diplopidir (49).

Topiramatla ilgili çocuk ve ergenlerdeki BB'da kullanımla ilgili bilgiler sınırlıdır. DelBello ve arkadaşlarının (2005) yaptığı bir çalışmada akut manisi olan çocuk ve ergenlerde topiramat'ın plasebo ile karşılaştırılarak etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Ancak çalışmadan ayrılan olgular nedeniyle araştırmacılara göre, erişkinlerdeki topiramat çalışmalarında ilacın etkin olmadığı bir zamanda çalışmayı erken sonlandırmak zorunda kalmışlardır. Mani puanlandırmalarında plasebo grubuna göre topiramat grubunda iki kat daha fazla düşüş olmasına karşın, çalışmanın sonunda topiramat ve plasebo grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırmacılar böyle bir sonuç alınmasında tedavinin erken sonlandırılmasının önemli bir etken olabileceğini belirtmişlerdir (180). Bu nedenlerle yeterince güçlü, randomize ve kontrollü çalışmalarla topiramatın etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması gerekmektedir.

Okskarbazepin: Okskarbazepin hızla emilmektedir ve gıdalardan neredeyse hiç etkilenmemektedir. Serum proteinlerine %40 oranında bağlanır. Aktif metabolitine indirgenerek, hızla ve büyük ölçüde metabolize olur ve metabolit daha sonra glukuronidasyon geçirir. Okskarbazepin kendi metabolizmasını indüklemey, %95 idrarla, % 4 dışkıyla atılır.

Okskarbazepinin erişkinlerde günlük dozu iki bölünmüş doz halinde 150 ila 2400 mg'dır ve çocuklarda günlük doz 1800mg'a kadar çıkmaktadır. Mevcut klinik çalışmalar temel alındığında mani için günlük standart doz 900 ila 1200 mg'dır (49).

Okskarbazepin'in çocukluk ve ergenlik çağı BB'da etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili çok merkezli, geniş örneklemli, randomize, plasebo-kontrollü bir klinik çalışma mevcuttur. Olgular manik ya da karma atakta çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışma 3 ile 14 gün arası başlangıç aşamasından ve 7 haftalık çift-kör çalışma döneminden oluşmaktadır. Çalışmanın sonunda her iki grubun mani puanlarında düşüş saptanmış, ancak herhangi bir zaman aralığı için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada çift görme, bulantı ve baş dönmesi okskarbazepinin en sık görülen yan etkileri olarak kaydedilmiştir. Bu yan etkiler genel olarak epileptik hastalarda görülenlere benzemektedir. Bununla birlikte, psikiyatrik yan etkiler (saldırgan patlayıcı davranış, özkıyım girişimi, özkıyım davranışı) bu çalışmaya alınmış olan her iki grupta da epileptik hastalardan fazla bulunmuştur (181).

2.10.2. Atipik Antipsikotikler

Bazı araştırmacı ve klinisyenler bu ilaçları duygudurumu düzenleyici olarak kabul etmektedir. BB güçlendirme tedavisinde olduğu gibi, monoterapide de etkin olduklarına ilişkin araştırma ve yayınlar artmaktadır.

Atipik antipsikotiklerle ilgili etkinlik olarak benzer sonuçlar alınmıştır ancak yan etkiler çeşitlilik göstermektedir. Risperidon monoterapisiyle çocuk ve ergenlik dönemi BB'da belirgin düzelme görülmüş, güçlendirme tedavisiyle %80 oranında iyileşme saptanmıştır(182). Ketiapinin de monoterapi ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanımının etkin ve yan etki profilinin güvenilir olduğunu gösteren araştırmalar vardır(28). Hastaların olanzapin monoterapisine %61 oranında yanıt verdiği, ancak 8 haftalık çalışma süresi boyunca ciddi boyutta kilo artışlarının olduğu görülmüştür(28). Klopabin dirençli olgularda özellikle karbamazepin ile birlikte kullanılırsa ortaya çıkabilecek fatal yan etkilere dikkat edilerek sınırlı şekilde kullanılabilir (28).

DelBello ve arkadaşları (2002) manik dönemde duygudurum düzenleyici ve atipik antipsikotik birlikte kullanımı ile tek başına duygudurum düzenleyici kullanımının etkinliğini karşılaştırmışlardır. Valproatla birlikte ketiapin kullanan grup valproatla birlikte plasebo kullanan grupla karşılaştırıldığında, YMDÖ ile değerlendirilen mani puanlarında çalışma sonunda istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır. Hastalar ve bakım verenlerden alınan bilgilere ve laboratuvar testlerine göre, metabolik durum ve yan etkilerle ilgili gruplar arasında istatistiksel anlamlılık oluşturacak bir farklılık bulunmamıştır (183). Bu çalışma hem tek başına valproata göre valproat ile ketiapin kombinasyonun daha üstün etkinliğe sahip olduğunu göstermiş, hem de ketiapinin, valproatla birlikte güvenli biçimde kullanılabileceğini ortaya koymuştur. DelBello ve arkadaşlarının (2006) yaptığı ketiapin ve valproatın karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada YMDÖ ile ölçülen mani puanlarında çalışma sonucunda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır(184). Ancak ketiapin grubundaki puanlardaki düşüş rakamsal olarak daha fazladır. Yine başka bir çalışmada ketiapinin etkinliği akut manide plasebo ile karşılaştırıldığında YMDÖ'ye göre çalışma sonucunda mani puanlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bu çalışmada güvenilirlik bulgularının önceki çalışmalara benzer olduğu bildirilmiştir(185). Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara göre atipik bir antipsikotik olan ketiapin çocuk ve ergenlik dönemi BB'da hem tek başına hem de duygudurum düzenleyici ile birlikte kullanımda etkin ve güvenilir bir ilaç olarak görünmektedir. Çocukluk ve ergenlik dönemi BB tedavisinde çoğunlukla ikili duygu durum düzenleyici ya da antipsikotik kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Akut dönemde denge sağlanmaya çalışılırken 4 haftalık Li kullanımı sonrası ek tedavi olarak verilen antipsikotiğin kesilmesinin, hastalığın tekrar etmesine yol açtığına ilişkin bulgular vardır (186). Bu nedenle antipsikotik – duygudurum düzenleyici ilaç kombinasyonunun uzun süre sürdürülmesi önerilmektedir (186). Ancak bu sürenin uzunluğu konusunda kesin bir fikir birliği oluşmuş değildir. Ülkemizden bildirilen bir olgu serisine göre, BB'lu ergenlerde duygudurum düzenleyiciye ek olarak verilen olanzapin tedavisinin etkinliği artırdığı bildirilmiş, ancak olanzapinin kesilmesine karşın bir süre sonra yinelenmelerin olduğu gözlenmiştir (187).

Ayaktan 5 - 18 yaş arasındaki manik ya da karma dönemdeki çocuk ve ergenler üstünde yürütülen altı aylık, ileriye dönük açık uçlu bir çalışmada, valproat ve risperidon ile Li ve risperidon kombinasyonları etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılmıştır (188). Her iki grupta da çalışma sonunda mani puanlarında anlamlı düşme saptanmış, ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma sonucunda her iki ilacın birlikte kullanımında

eşit oranda etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (188). Bu çalışma çok sık kullanılan duygu durum düzenleyici ve atipik antipsikotik kombinasyonlarının idamesini sınamış olmasından dolayı önem taşımaktadır.

2.10.3. Antidepresanlar

Çocuk ve ergenlerdeki BB'da manik dönem kadar depresif dönemlerin de tedavisi tartışmalı ve sorunludur. Ayrıca bu alanda daha az çalışma yapılmıştır. Çocuk ve ergendeki BB'da antidepresan kullanımına yönelik ileriye dönük çalışmalar yoktur. Yalnızca geriye dönük yapılan bir çalışmada seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) bipolar depresyonda iyileşme sağladığı saptanmıştır. Bununla birlikte SSGI kullanımının duygudurum dengesini bozucu etkileri de olabileceği bildirilmiştir (189). En son yayınlanan uzman görüşlerinin aktarıldığı bir derlemede antidepresanların BB'da gidişi olumsuz etkileyen duygudurum dengesini bozucu etkileri nedeni ile, yalnızca duygudurum düzenleyicilerle birlikte kullanımının uygun olacağı bildirilmiştir (169).

2.10.4. Benzodiazepinler

Yüksek potensli benzodiazepinler akut ajitasyon ve insomniada nöroleptiklere alternatif olarak gösterilmiştir. Lorazepam'ın çocuk ve ergenlerde güvenli olduğu bildirilmiştir (171).

2.10.5. EKT

EKT çocuk ve ergenlerde nadir kullanılmakla birlikte son dönemde yayınlar artmaktadır. Güvenliği ve etkisi sistematik olarak araştırıldıktan sonra şiddetli mani tablosuna sahip çocuk ve ergenlerin akut tedavisinde EKT uygulanabileceği bildirilmiştir (190).

2.10.6. Bipolar Bozuklukta Stimulan Kullanımı

Yaygın DEHB eş tanısının tedavisi için sıkça kullanılan uyarıcı tedavisine bağlı olarak BB'un alevlenebileceğine ilişkin kaygılar son dönemde bazı çalışmalardan elde edilen verilerle biraz olsun yatışmıştır (191,192,193). Carlson ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan geriye dönük bir çalışmada, DSM-II' ye göre hiperkinetik sendrom (minimal beyin sendromu) tanısı ile izlenen çocukların izlem ve tedavi bilgileri değerlendirilmiştir. Tekrar değerlendirme sonrası karşıt-olma karşıt-gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, anksiyete ve depresyon, tedirginlik, saldırganlık belirtilerini taşıyan çocuklar daha ağır seyreden grup, daha ılımlı seyir gösterenler ise daha hafif seyreden grup olarak gruplandırılmıştır. Bu çalışmada BB tanısı alma olasılığı daha yüksek olan daha ağır seyreden grupta hastaların %77'i metilfenidat tedavisine yanıt verirken %8'i zayıf yanıt vermişlerdir (191). Uyarıcıların mani benzeri belirtilere sahip çocuklarda etkilerini sınavan bir diğer çalışmada (192), DEHB'li olgular bir takım yapılandırılmış ölçeklerle maniyeye yakın olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmışlardır. Bu çalışmada mani geliştirme olasılığı yüksek olan çocukların diğer gruptaki çocuklara benzer oranda uyarıcılara yanıt verdiği, özellikle dikkat eksikliği, tedirginlik ve saldırganlık belirtilerinin düzeldiği saptanmıştır (192).

BB ve DEHB eş tanılı olgularla yürütülen bir çalışmada (193) önce 8 haftalık valproat tedavisi uygulanmış, mani belirtilerinde %50 oranında düzelme sağlandıktan sonra, plasebo kontrollü çift kör 4 haftalık karşı çapraz evreye geçilmiştir. Bu evrede iki grubun biri valproat ve karışık amfetamin tuzları ile tedavi görürken, diğer gruba valproat ve plasebo verilmiştir. Bu evreden sonra tüm olgular valproat ve karışık amfetamin tuzları kombinasyonu ile 12 haftalık izlem çalışmasına alınmışlardır. Çalışmanın ilk evresinde olguların %80'i valproata yanıt vererek ikinci evreye geçmelerine karşın bu evrede DEHB belirtilerinde minimal iyileşme saptanmıştır. Çift kör evreye geçildiğinde amfetamin tuzlarının plaseboya oranla DEHB belirtilerini düzeltmede anlamlı olarak daha etkin olduğu görülmüştür. Bu hastaların amfetaminle birlikte valproata yanıt verme oranları (%89.6), DEHB olmaksızın saptanan oranlarla benzerdir (193). Valproatın amfetamin tedavisine olumsuz bir etkisine rastlanmamıştır. Son 12 haftalık izlem evresinde 23 hastadan yalnızca birinde manik belirtiler alevlenmiştir. Bu çalışma ile, DEHB ve BB'un birlikte bulunduğu hastaların valproat ile duygudurumları düzeltildikten sonra uyarıcılardan etkin ve güvenilir olarak yararlanabilecekleri gösterilmiştir (193).

Frazier ve arkadaşlarının (2001) yaptığı olanzapin monoterapi çalışmasında tedaviye yanıt verme oranının uyarıcı alanlar ve almayanlar arasında değişmediği bildirilmiştir (194). Findling ve arkadaşlarının (2005) idame tedavisinde valproat ve Li etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarındaki sonuçlara göre DEHB eş tanısı yada uyarıcı kullanımı, atak sıklığını artırmadığı gösterilmiştir (179).

Bütün bu sonuçlar DEHB eş tanısı olan BB olgularında duygudurum dengesi sağlandıktan sonra uyarıcıların manik atak alevlenme riski olmaksızın kullanılabileceğini göstermektedir.

2.10.7 Psikososyal Tedaviler

BB atak ve sürdürüm tedavilerinde farmakoterapi ilk seçenek olmakla birlikte son yıllarda farmakoterapiye eklenecek psikososyal terapilerin önemi üzerinde durulmaktadır. Özellikle Miklowitz'in geliştirdiği aile odaklı terapiler, davranışçı teknikler içeren terapiler gündemdedir. (195). Aile odaklı terapiler hastanın ve yakınlarının katıldığı, dokuz ay süren, 21 oturumdan oluşan, iletişim becerilerini ve problem çözme becerilerini geliştirmeye odaklı psikoeğitimsel bir terapidir. Aile odaklı terapilerin atakların tekrarının azalttığı, işlevsellikte düzelme sağladığı, yaşam kalitesini arttırdığı ve ataktan iyileşme sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (196).

Miklowitz (2008) BB olan 20 ergende aile odaklı psikoeğitimsel teknikleri yardımcı tedavi olarak uygulayarak bir pilot çalışma yapmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, aile odaklı psikoeğitimsel tedavi ve duygudurum dengeleyicilerle yapılan kombine tedavi uygulanarak depresif, manik belirtilerde ve davranış sorunlarında bir yılın üzerinde süreyle iyileşme meydana geldiği saptanmıştır (197).

Pavuluri ve arkadaşları (2004) Çocuk ve aile odaklı bilişsel davranışçı terapiyi 12 hafta uyguladıkları çalışmalarında belirtilerde anlamlı azalma saptamışlardır (198). West ve arkadaşlarının (2007) çocuk ve aile odaklı bilişsel davranışçı terapi izlem çalışmasında da,

optimal ilaç dozları ve bilişsel davranışçı terapilerle, üç yıl sonunda tedaviye yanıt oranlarında artış ve belirtilerde azalma saptanmıştır (199).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu araştırmada, DEÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD'da DSM IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı ile izlenmekte olan ve Haziran 2008 ile Haziran 2009 tarihleri arasında DEÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD'ye başvurup DSM IV tanı ölçütlerine göre BB tip I tanısı alan 15-19 yaş arası 25 ergen hasta grubunu oluşturmuştur.

Kontrol grubunu, üniversitenin epidemiyolojik kapsama alanından seçilen ve psikiyatrik değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanı almayan 15-19 yaş arasındaki 17 ergen oluşturmuştur.

3.2. OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ

Olguların tanıları DSM-IV'e göre ve Okul Çağı (11-18 yaş) Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present And Lifetime) K-SADS P-L ve WASH-U-K-SADS (Washington University at St.Louis - Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present state and lifetime –for DSM-IV - St.Louis Washington Üniversitesi Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği - Şimdiki Zaman ve Yaşam Boyu - 1996 DSM-IV'e göre uyarlanmış) duygulanım modülüne göre konulmuştur (200).

Kontrol grubu, tıbbi ve nörolojik yönden sağlıklı, 15-19 yaş aralığında 17 ergenden oluşturulmuştur. Bunun için WASH -U-KSADS ve KSADS P/L yarı yapılandırılmış görüşmeleri uygulanmıştır

3.2.1. Olgu Grubunda İleme lütleri

-Bipolar Bozukluk Tip I tanısı alması,

-Çalışmaya alındığı sırada ötimik olması işleme ölçütleri olarak belirlenmiştir.

Anksiyete ya da Yıkıcı Davranış Bozuklukları eş tanısı ve BB nedeni ile ilaç kullanımı olan hastalar da çalışmaya alınmıştır.

3.2.2. Olgu Grubunda Dışlama lütleri

-Nöbet öyküsü,

-On dakikadan fazla bilinç kaybına yol açan şiddetli kafa travması öyküsü,

-Tanı almadan önceki son 3 ay içinde madde ve psikostimulan, antipsikotik ya da antidepresan ilaç kullanım öyküsü,

-Gebelik öyküsü,

-Şizofreni,

-Yaygın Gelişimsel Bozukluk,

-Mental retardasyon (≤ 70 IQ) ,

-Tıbbi açıdan kronik bir hastalığının bulunması dışlama ölçütleri olarak belirlenmiştir.

3.2.3. Kontrol Grubunda İleme lütleri:

-DSM IV'e göre herhangi bir psikiyatrik tanısının olmaması

-Kronik bir tıbbi hastalığın olmaması işleme ölçütleri olarak belirlenmiştir..

3.2.4. Kontrol Grubunda Dışlama Ölçütleri:

- Birinci dereceden akrabalarında psikiyatrik bozukluk olması,
- Mental retardasyon olması (≤ 70 IQ),
- Tıbbi açıdan kronik bir hastalığının bulunması,
- Nöbet öyküsü,
- On dakikadan fazla bilinç kaybına yol açan şiddetli kafa travması öyküsü
- Önceden herhangi bir psikiyatrik yada nörolojik tanı alma yada ilaç kullanma durumu dışlanmıştır.

3.3. YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel ve karşılaştırmalı bir çalışma olarak planlanmıştır. K-SADS P-L ve WASH-U-K-SADS duygulanım modülü ile tüm olguların tanıları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi(DEÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.D. son yıl asistanı ve bir uzman öğretim üyesi tarafından kesinleştirilmiştir. Hastaların tümü DEÜTF Çocuk Psikiyatrisi AD ayaktan ve yatan hasta birimlerinde izlenmiştir. Hastaların ötimik fazda olma ölçütü, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile değerlendirilmiştir. Her iki ölçekte puanların 7'nin altında olması ötimik olarak kabul edilmiştir.

Genel bir tıbbi muayene yapılarak birkaç laboratuvar testi ile tıbbi sağlıklılık ve dışlama ölçütleri sınanmıştır. Bu testler: karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, idrarda madde taraması ve gebelik testidir. Hasta ve kontrol grubundan, tam kan sayımı için 2cc (1 mor tüp), karaciğer fonksiyon testleri için de 5 cc, BDNF ölçümü için 5 cc kan alınmıştır. Sosyodemografik veriler görüşmecilerce hasta araştırma izlem dosyalarına kaydedilmiştir.

Her iki grup yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey açısından eşlenmiştir. Araştırmaya dahil olma ölçütlerine uyan çocukların kendileri ve aileleri ile görüşülerek, araştırma hakkında bilgi verilmiş ve katılmak isteyen ebeveyn ve ergenlerden yazılı onam formu alınmıştır. Bu çalışmanın yapılabilmesi için DEÜTF Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır. DEÜTF Rektörlük Bilimsel Araştırmalar Proje Destek Fonundan kaynak sağlanmış, olguların ve sağlıklı gönüllülerin masrafları bu fondan karşılanmıştır.

3.4. ARAŞTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.4.1 K-SADS P-L (Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present And Lifetime Version)

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu, 6–18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozuklukları DSM-III ve DSM-IV’e göre taramak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1996) tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir. K-SADS-P-L ile çocuk ve ergendeki geçmiş ve şu andaki psikiyatrik bozukluklar anne babadan ve çocuktan alınan bilgiler doğrultusunda sorgulanmakta ve klinik tanı klinisyenin gözlemleriyle de birleştirilerek konulmaktadır. Ölçeğin tarama bölümünde çocukluk ve ergenlik döneminde görülen psikopatolojilerin temel belirtileri sorgulanmakta ve her bir belirti kendisine özgü dereceleme yöntemiyle 0–3 puan arasında değerlendirilmektedir. Herhangi bir belirtiden 3 puan alan kişiye psikopatolojiye ilişkin ayrıntılı ek sorular sorulmakta ve sonuçta DSM-III-R ya da DSM-IV’e göre tanı konulmaktadır (. 201). Bizim çalışmamızda DSM-IV’e göre tanı konulmuştur.

K-SADS-PL için Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır. Bu ölçek ile yapılan görüşme ile konulan tanıların geçerliğinin dışı atım bozuklukları açısından çok iyi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve tik bozukluğu için iyi, duygulanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve karşı olma karşı gelme bozukluğu için ise orta derecede olduğu gözlenmiştir (200).

3.4.2. WASH-U-KSADS (Washington University at St.Louis- Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present State and Lifetime)

St.Louis Washington Üniversitesi Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği - Şimdiki Zaman ve Yaşam Boyu Versiyonu, Geller ve ark. tarafından geliştirilmiş ve 1996'da DSM-IV'e göre uyarlanmıştır. Yarı-yapılandırılmış görüşme şeklinde bir ölçektir. Birbirini takip eden itemler her bir belirtinin şiddetini ve süresini ölçer. Likert tipi 0–8 arasında puanlandırma ile her bir belirti derecelendirilmektedir. 0–3 arası puanda belirti yok, 3 puan belirti ılımlı düzeyde, 3'ün üzerinde ise şiddetli düzeyde olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçek hem çocuk ve ergenlerle, hemde annelerle görüşülerek uygulanmaktadır. En sonda yer alan genel kanı bölümünde tüm bu belirti ve döngü değerlendirmeleri, okul ve öğretmenlerden alınana bilgiler ve gerekirse görüşme videoları ile tanı konmaktadır (200).

Bu ölçeğe göre Major Depresif Bozukluk ve mani tanısı koyabilmek için item skorları ≥ 4 (orta ya da şiddetli), hipomani ya da distimi tanısı için item skorları ≥ 3 olmalıdır. WASH-U-K-SADS önceki iki öncülünden (K-SADS 1986 Puig- Antich, K-SADS-PL Kaufman ve ark. 1996) bazı farklılıklar içermektedir. Bunlar: DSM-IV'e göre düzenlenmiş olması, itemleri atlama özelliğinin olmaması. Her item değerlendirilir, ayrıca hızlı döngü ve prepubertal mani özellikleri geliştirilmiştir. Bu ölçekte hızlı döngü ölçütleri: hızlı döngü; 4 döngü/yıl, çok hızlı döngü; 5-364/yıl, ultra çok hızlı döngü $\geq 365/1$ yıl olarak tanımlanmıştır. Ultra çok hızlı döngüde mani bulgularının günde 4 saat ya da üzerinde gözlemlenmesi gerekmektedir. Hızlı döngü bölümünün geçerlilik ve güvenilirliği bildirilmiştir (200,202). Çalışmamızda duygulanım bölümü KSADS P/L'e ek olarak BB tanısını kesinleştirmek ve özellikle duygudurum belirtilerini ayrıntılı değerlendirmek amaçlı kullanılmıştır.

3.4.3. HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HDÖ)

Hamilton (1960) tarafından geliştirilen Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) en yaygın kullanılan klinisyenin uyguladığı depresyon değerlendirme ölçeğidir (203). Son bir hafta içerisinde yaşanan depresyon belirtilerini sorgulayan 17 maddeden oluşur. HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve

fiziksel belirtileri üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, üreme organları ile ilgili belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (204). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (205).

3.4.4. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)

Young RC (1978) tarafından geliştirilmiştir. Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yöneliktir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipindedir. Bu dört madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilmesi için ağırlığı artırılarak hazırlanmıştır (206).

Manik durumun değerlendirilmesi görüşmecinin kendi yargısı ile hastanın bildirdikleri ve görüşmecinin görüşme sırasında hastanın davranışı ile ilgili gözlemlerine dayanır. Ayrıca hasta yakını, tedavi ekibi kaynaklarına da başvurulabilir. Yönergede her ne kadar son 48 saat sorgulanır diye belirtse de birçok çalışmada son bir hafta dikkate alınmaktadır (206). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (207).

3.4.5. SOSYO DEMOGRAFİK VERİ FORMU

Olguların kimlik, adres, telefon, eğitim durumu, ailenin sosyoekonomik durumu, anne-baba-kardeş ve aile yapısı ile ilgili bilgileri içermektedir. Ailenin sosyoekonomik durumu anne babanın algısına göre kaydedilmiştir. Ayrıca BB ile ilgili özelliklerden başvuru şekli, ilk tanı yaşı, kullanmakta olduğu ilaçlar, hastanede yatış sayısı, birinci ve derecede akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü, laboratuvar değerlendirme sonuçları, K-SADS ve WASH-U-KSADS tanısı, hayat çizelgesi (atak sayısı) gibi bilgileri de içermektedir

3.5 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

BDNF ölçümü için olgulardan, aç olarak sabah 9:00–10:00 saatleri arasında 10 mL kan alındı. Antikoagülan içermeyen tüplere alınan kanlar hızla laboratuvara gönderilerek oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Ardından 3000 g’de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları 2-3 kısım halinde ependorf tüplerine pipetlendi. Örnekler analiz gününe kadar -85 °C’lik derin dondurucuda saklandı.

BDNF ölçümü için ticari sandviç-ELİZA kiti kullanıldı (Millipore, ChemiKine, CYT306). Çalışma üretici firma yönergesi doğrultusunda ve uygun seyreltme oranlarını belirlemek için de ön çalışmalar yapıldıktan sonra gerçekleştirildi. Serum örnekleri 1/7-1/10 oranında seyreltildikten sonra, seyreltilmiş örnek (100 mL) insan BDNF proteinine karşı farelerde üretilen monoklonal antikorlar ile kaplanmış 96-kuyucuklu mikrolaklara pipetlendi. Plaklar 4 °C’da saat 17 inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, serum içeriğinde olup bağlanmayan tüm faktörler dört ardışık yıkama ile uzaklaştırıldı. Yıkama işlemi otomatik yıkama cihazı ile gerçekleştirildi. Ardından kuyucuklara biyotin bağlı BDNF antikor (100 mL) eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilerek dört kez yıkandı. Kuyucuklara, bu defa, 100 mL streptavidin ile konjuge edilmiş horseradish-peroksidaz (HRP) enzimi eklendi. Bir saatlik inkübasyon sonrasında yenide, yukarıdaki gibi yıkama işlemi uygulandı. Bu işlemden sonra her bir kuyucuğa 100 mL peroksidaz substratı tetrametil benzidin (TMB) eklendi ve 15 dakika, oda sıcaklığında bekletildikten sonra her bir kuyucuğa yine 100 mL HCl çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu ve reaksiyon ürününün absorbansı 450 nm’de okundu. Örneklerle birlikte aynı biçimde uygulanan rekombinant BDNF standartları ile de kalibrasyon grafiği çizilerek örneklerdeki BDNF miktarları nicel olarak saptandı.

Bu amaçla gerekli ELİZA yıkama cihazı (WellWash 4MK2, Thermo) ve mikrolak okuyucu (Synergy HT, BioTek) Araştırma Laboratuvarında (ARLAB) bulunmaktadır.

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değlendirmede, SPSS 15,0 paket programından yararlanılmıştır. İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi ve Pearson Korelasyon testi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Bağımsız ve ölçülebilen değişkenlerin analizinde iki grubu karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. BULGULAR

4.1. OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SOSYO DEMOGRAFİK BULGULARI

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı:

Cinsiyet	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
Erkek	10(%58.8)	7(%41.2)	17(%100)
Kız	15(%60.0)	10(%40.0)	25(%100)
Toplam	25(%59.5)	17(%40.5)	42(%100)
P değeri	0.939		

Çalışmaya katılan 25 olgudan 15 (%60) tanesi kız, 10 (%58.8) tanesi erkektir. Kontrol grubunu oluşturan 17 olgudan 10 (%40) tanesi kız, 7 (%41.2) tanesi erkektir. Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Ki-kare=0.006, p=0.939). Bu olgu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı açısından uygun eşlendiğini göstermektedir.

Tablo 2. Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve standart sapmaları:

	Yaş ortalaması ve standart sapmaları
Olgu grubu	16.4±1.3
Kontrol grubu	16.5±1.1
P değeri	0.598

Olgu grubunda 25, kontrol grubunda 17 olgu bulunmakta ve her iki grubun yaşları 15-19 arasında değişmektedir. Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı fark

bulunmamaktadır(Mann Whitney U teste göre $p= 0.598$).Bu olgu ve kontrol grubunun yaş dağılımı açısından uygun eşlendiğini göstermektedir.

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubunun eğitim düzeyi:

Eğitim düzeyi	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
İlköğretim mezunu	8 (%32.9)	2(%11.8)	10(%23.8)
Lisede okuyan ya da lise mezunu	17(%68.0)	15(%88.2)	32(%76.2)
Toplam	25(%100.0)	17(%100.0)	42(%100.0)
P değeri	0.162		

Olgu grubunda 8(%32.9)'i ilköğretim mezunu, 17(%68.0)'si lisede okuyan ya da lise mezunu, kontrol grubunda ise 2(%11.8)'si ilköğretim mezunu, 15(%88.2)'i lisede okuyan ya da lise mezunu vardır. Olgu ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından anlamlı bir fark yoktur(Fisher kesin teste göre $p= 0.162$). Bu da olgu ve kontrol grubunun eğitim durumu açısından uygun eşlendiğini göstermektedir.

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubunun total zeka puan ortalaması:

	Total zeka puanı ortaması
Olgu grubu	84.2±12.9
Kontrol grubu	92.8±10.4
P değeri	0.011

Olgu grubunda total zeka puanı ortalaması 84.2, kontrol grubunda total zeka puanı ortalaması 92.8 bulunmuştur. Olgu ve kontrol grubunun total zeka puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Mann Whitney U teste göre $p=0.011$).

Tablo 5. Olgu ve kontrol grubunun sosyoekonomik düzeyine göre dağılımı:

Sosyoekonomik düzey	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
Düşük	5(%20.0)	4(%23.5)	9(%21.4)
Orta	17(%68.0)	12(%70.6)	29 (%69.0)
Yüksek	3(%12.0)	1(%5.9)	4(%9.5)
Toplam	25(%100.0)	17(%100.0)	42(%100.0)

Olgu grubunu oluşturanların 5(%20.0) tanesi düşük, 17(%68.0) tanesi orta, 3(%12.0) tanesi yüksek sosyoekonomik düzey bildirmişlerdir. Kontrol grubunu oluşturanların 4(%23.5) tanesi düşük, 12(%70.6) tanesi orta, 1(%5.9) tanesi yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir. Olgu ve kontrol grubunda sosyoekonomik durum ailelerin algısına göre belirlenmiştir.

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubunun sosyoekonomik düzeyi

Sosyoekonomik düzey	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
Düşük	5(%20.0)	4(%23.5)	9(%21.4)
Yüksek-Orta	20(%80.0)	13(%76.5)	33(%78.6)
Toplam	25(%100.0)	17(%100.0)	42(%100.0)
P değeri	1.00		

Tablo 5 istatistiksel yöntemine uygun bir tablo olmadığı için (dağılımlarda beklenen değer katsayısının %20 'inin üzerinde olması nedeniyle) , yüksek ve orta sosyoekonomik düzeye sahip olanlar bir grupta toplanıp istatistik olarak fark olup olmadığına bakılmıştır. Olgu ve kontrol grubu arasında sosyoekonomik düzey açısından bir fark bulunmamıştır(Ki-kare: 4.490, p=1.00). Bu da olgu ve kontrol grubunun sosyoekonomik açıdan uygun eşlendiğini göstermektedir.

4.2. ANNE BABALARIN SOSYO DEMOGRAFİK BULGULARI

4.2.1. Anne Babaların Yaş, Eğitim Düzeyi ve Mesleklerine Ait Bulgular

Çalışmada yer alan tüm gençlerin anne ve babalarının yaşları, eğitim düzeyleri ve mesleki durumları sosyo demografik veri formuna kaydedilerek değerlendirilmiştir. Olgu grubundan bir gencin anne ve babasının bilgilerine ulaşamadığı için değerlendirilmeye alınamamıştır.

Çalışmaya katılan olgu grubundaki gençlerin annelerin yaş aralığı 33 ile 61 (45.5 ± 6.7) arasındadır. Kontrol grubundaki gençlerin annelerinin yaş aralığı 36 ile 50 (43.5 ± 4.8) arasındadır. Babaların yaş aralığı olgu grubunda 38-70 (49.2 ± 8.2), kontrol grubunda ise 40-53 (46.3 ± 4.4) arasında yer almaktadır.

Tablo 7. Annelerin eğitim düzeyine göre dağılımı:

Anne eğitim düzeyi	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
İlkokul	13(%54.2)	9(%52.9)	22(%53.7)
Ortaokul	4(%16.7)	3(%17.6)	7(%17.1)
Lise	2(%8.3)	2(%11.8)	4(%9.8)
Üniversite	5(%20.8)	3(%17.6)	8(%19.5)
Toplam	24(%100.0)	17(%100.0)	41(%100.0)

Olgu grubunda annelerin 13(%54.2) tanesi ilkokul, 4(%16.7) tanesi ortaokul, 2(%8.3) tanesi lise, 5(%20.8) tanesi üniversite mezunudur. Kontrol grubunda annelerin 9(%52.9) tanesi ilkokul, 3(%17.6) tanesi ortaokul, 2(%11.8) tanesi lise, 3(%17.6) tanesi üniversite mezunudur.

Tablo 8. Annelerin eğitim düzeyi

Anne eğitim düzeyi	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
İlkokul	13(%54.2)	9(%52.9)	22(%53.7)
Ortaokul,lise, üniversite	11(%45.8)	8(%47.1)	19(%46.3)
Toplam	24(%100.0)	17(%100.0)	41(%100.0)
P değeri	0.938		

Tablo 7 istatistiksel yöntemeye uygun bir tablo olmadığı için (dağılımlarda beklenen değer katsayısının %20 ‘inin üzerinde olması nedeniyle) annelerin eğitim düzeyi ortaokul, lise ve üniversite olanlar bir grupta toplanarak istatistik olarak fark olup olmadığına bakılmıştır. Olgu ve kontrol grubunda annelerin eğitim düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ki-kare= 0.006, p= 0.938).

Tablo 9. Babaların eğitim düzeyine göre dağılımı

Baba eğitim düzeyi	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
İlkokul	9(%37.5)	7(%41.2)	16(%39.0)
Ortaokul	3(%12.5)	4(%23.5)	7(%17.1)
Lise	4(%16.7)	4(%23.5)	8(%19.5)
Üniversite	8(%33.3)	2(%11.8)	10(%24.4)
Toplam	24(%100.0)	17(%100.0)	41(%100.0)

Olgu grubunda babaların 9(%37.5) tanesi ilkokul, 3(%12.5) tanesi ortaokul, 4(%16.7) tanesi lise, 8(%33.3) tanesi üniversite mezunudur. Kontrol grubunda babaların 7(%41.2) tanesi ilkokul, 4(%23.5) tanesi ortaokul, 4(%23.5) tanesi lise, 2 (%11.8) tanesi üniversite mezunudur.

Tablo 10. Babaların eğitim düzeyi

Baba eğitim düzeyi	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
İlkokul,ortaokul	12(%50.0)	11(%64.7)	23(%56.1)
Lise, üniversite	12(%50.0)	6%35.3)	18(%43.9)
Toplam	24(%100.0)	17(%100.0)	41(%100.0)
P değeri	0.350		

Tablo 9 istatistiksel yöntemeye uygun bir tablo olmadığı için (dağılımlarda beklenen değer katsayısının %20 ‘inin üzerinde olması nedeniyle) babaların eğitim düzeyi ilkököl ve ortaokul olanlar bir grupta, lise ve üzeri olanlar diğeri grupta toplanıp istatistik olarak fark olup olmadığına bakılmıştır.Olgü ve kontrol grubunda babaların eğitim düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ki-kare= 0.006, p= 0.350)

Tablo 11. Annelerin Mesleklerine Göre Dağılımı

Anne mesleği	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
Ev hanımı	18(%75)	8(%47.1)	26(%63.4)
Memur	4(%16.7)	2(%11.8)	6(%14.6)
Diğeri	2(%8.3)	7(%41.2)	9(%22.0)
Toplam	24(%100.0)	17(%100.0)	41(%100.0)

Olgü grubunda annelerin 18(%75) tanesi ev hanımı, 4(%16.7) tanesi memur, 2(%8.3) tanesi diğeri meslek gruplarındandır(özel sektör, emekli, v.b.). Kontrol grubunda annelerin 8(%47.1) tanesi ev hanımı, 2(%11.8) tanesi memur, 7 (%41.2) tanesi diğeri meslek gruplarındandır.

Tablo 12. Annelerin meslek grupları:

Anne mesleği	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
Ev hanımı	18(%75.0)	8(%47.1)	26(%63.4)
Memur,serbest meslek ve diğer	6(%25.0)	9(%52.9)	15(%36.6)
Toplam	24(%100.0)	17(%100.0)	41(%100.0)
P değeri	0.067		

Tablo 11 istatistiksel yöntemeye uygun (dağılımlarda beklenen değer katsayısının %20 ‘inin üzerinde olması nedeniyle) bir tablo olmadığı için annelerin mesleği ev hanımı olanlar bir grupta, memur, serbest meslek ve diğer meslek gruplarından olanlar farklı bir grupta toplanıp her iki grup arasında istatistik olarak fark olup olmadığına bakılmıştır.Olgu ve kontrol grubunda annelerin meslekleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ki-kare= 0.455, p= 0.067).

Tablo 13. Babaların Mesleklerine Göre Dağılımı

Baba Mesleği	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
Memur	6(%25.0)	0(%0.0)	6(%14.6)
Serbest meslek	4(%16.7)	3(%17.6)	7(%17.1)
Diğer	14(%58.3)	14(%82.4)	28(%68.3)
Toplam	24(%100.0)	17(%100.0)	41(%100.0)

Olgu grubunda babaların 6(%25.0) tanesi memur, 4(%16.7) tanesi serbest meslek, 14 (%58.3) tanesi diğer meslek gruplarındandır (özel sektör, emekli, v.b.). Kontrol grubunda babaların 3(%17.6) tanesi serbest meslek, 14 (%82.4) tanesi diğer meslek gruplarındandır.

Tablo 14. Babaların meslek grupları

Baba mesleği	Olgu grubu	Kontrol grubu	Toplam
Memur,serbest meslek	10(%41.7)	3(%17.6)	13(%31.7)
Diğer	14(%58.3)	14(%82.4)	28(%68.3)
Toplam	24(%100.0)	17(%100.0)	41(%100.0)
P değeri	0.103		

Tablo 14 istatistiksel yöntemeye uygun(dağılımlarda beklenen değer katsayısının %20 ‘inin üzerinde olması nedeniyle) bir tablo olmadığı için babaların mesleği memur ve serbest meslek olanlar bir grupta toplanıp istatistik olarak fark olup olmadığına bakılmıştır. Olgu ve kontrol grubunda babaların meslekleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır(Ki-kare= 3.349, p= 0.103).

4.3. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA AİLEDE RUHSAL HASTALIK ÖYKÜSÜ:

Tablo 15 . Birinci ve ikinci derece akrabalarda ruhsal hastalık öyküsü:

		Olgu grubu	Toplam
Birinci derece akrabalarda hastalık öyküsü	Var	11(%44.0)	25(%100)
	Yok	14(%56.0)	
İkinci derece akrabalarda hastalık öyküsü	Var	13(%52.0)	25(%100)
	Yok	12(%48.0)	

Olgu grubunda 11(%44.0) olgunun birinci derecede akrabalarında, 13(%52.0) olgunun ikinci derecede akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü saptanmıştır. Kontrol grubu seçiminde birinci ve ikinci derece akrabalarda ruhsal hastalık olması çalışmanın dışlama kriteridir.

4.4. OLGU GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Tablo 16. Olgu grubunun Özellikleri

	Aralık	Ortalama +Standart Sapma
İlk Atak Yaşı	9-18	14.6±1.9
Toplam Atak Sayısı	1-7	2.9±1.7
Toplam Hastalık Süresi (yıl)	0.5-6	1.98±1.6
Hamilton Depresyon Ölçeği Puanı	1-6	2.7±1.5
Young Mani Ölçeği Puanı	0-6	2.7±2.1
Toplam Zeka Puanı	70-114	84.2±12.9

BB olgu grubunda ilk atak yaş aralığı 9-18(14,6 ± 1.9), atak sayısı aralığı 1-7(2,9 ± 1,7), toplam hastalık süresi aralığı 0.5-6(1,9 ± 1.6), Hamilton Depresyon Ölçeği Puanı aralığı 1-6(2,7 ± 1,5), Young Mani Ölçeği Puanı aralığı 0-6(2,7 ± 2.1), Total Zeka Puanı aralığı 70-114(84,2 ± 12,9) arasındadır. Tablo 16’de bu özelliklerin ortalama değerleri ve standart sapmaları görülmektedir.

Tablo 17. Bir Duygudurum Düzenleyici ve Bir Antipsikotik Kullanan Olguların Oranı

İlaç adı	Olgu Sayısı/%
VPA+ Ketiapin	6(%24.0)
VPA+Risperidon	1(%4.0)
VPA+ Aripiprazol	2(%8.0)
Li+ Risperidon	1(%4.0)
Li+ Ketiapin	2(%8.0)
Li+ Aripiprazol	1(%4.0)
Karbamazepin+ Olanzapin	1(%4.0)
Toplam	14(%56.0)

Olgu grubunda Olgu grubunda 6(%24) olgu VPA+ Ketiapin, 1(%4) olgu VPA + Risperidon, 2(%8) olgu VPA + Aripiprazol, 1(%4) olgu Li +Risperidon , 2(%8) olgu Li + Ketiapin, 1(%4) Li + Aripiprazol , 1(%4) olgu Karbamazepin + Olanzapin ilaç tedavisi almaktadır.

Tablo 18. İki Duygudurum Düzenleyici ve Bir Antipsikotik Kullanan Olguların Oranı

İlaç adı	Olgu sayısı/%
VPA + Li + Olanzapin	1(%4.0)
VPA + Lamotrijin + Olanzapin	1(%4.0)
VPA + Li + Aripiprazol	1(%4.0)
VPA + Lamotrijin+ Ketiapin	1(%4.0)
Karbamazepin + Lamotrijin +Aripiprazol	1(%4.0)
Toplam	5(%20.0)

Olgu grubunda iki DDD ve bir AP kullanan 5 (%20.0) olgu bulunmaktadır. Olgu grubunda VPA + Li + Olanzapin kullanan 1 (%4.0) olgu , VPA + Lamotrijin + Olanzapin kullanan 1 (%4.0) olgu , VPA + Li + Aripiprazol kullanan 1(%4.0)olgu , VPA + Lamotrijin+ Ketiapin kullanan 1(%4.0) olgu , Karbamazepin + Lamotrijin +Aripiprazol kullanan 1(%4.0) olgu bulunmaktadır.

Olgu grubunda VPA+ Lamotrijin + Risperidon + Aripiprazol kullanan 1(%4.0) olgu , sadece Li kullanan 2(%8) olgu, sadece VPA kullanan 1(%4.0) olgu, hiç ilaç kullanmayan 2(%8.0) olgu bulunmaktadır.

4.5. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA SERUM BDNF DÜZEYLERİ VE BDNF DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK ETKENLER

Tablo 19. Olgu ve kontrol grubunun serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	Olgu grubu	Kontrol grubu
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1155,6±273,0	1022,5 ± 369,6
P değeri	0.170	

Olgu grubu ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p=0.170).

Tablo 20. Olgu ve kontrol grubunda kız cinsiyetin serum BDNF düzeylerine etkisi

	Olgu grubu (N:15)	Kontrol grubu (N:10)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1162.1± 294.6	1036.0 ± 421.1
P değeri	0.318	

Olgu ve kontrol grubunda kız cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre $p=0.318$).

Tablo 21. Olgu ve kontrol grubunda erkek cinsiyetin serum BDNF düzeylerine etkisi

	Olgu grubu (N:10)	Kontrol grubu (N:7)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1145.9± 252.2	1003.2 ± 312.5
P değeri	0.380	

Olgu ve kontrol grubunda erkek cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(Mann Whitney U teste göre $p=0.380$).

Tablo 22. Olgu grubunda cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisi

	Kız (N:15)	Erkek (N:10)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1162.1± 294.6	1145.9 ± 252.2
P değeri	0.824	

Olgu grubunda cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır(Mann Whitney U teste göre $p=0.824$).

Tablo 23. Kontrol grubunda cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisi

	Kız (N:10)	Erkek (N:7)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1036.0± 421.1	1003.2 ±312.5
P değeri	0.922	

Kontrol grubunda cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre $p=0.922$)

Tablo 24. Olgu grubunda birinci derece akrabalarda hastalık olmasının BDNF düzeylerine etkisi

	Var (N:11)	Yok (N:14)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1151.0± 230.1	1159.2 ±311.2
P değeri	0.702	

Olgu grubunda birinci derece akrabalarda ruhsal hastalık olmasının BDNF düzeylerine etkisi bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır(Mann Whitney U teste göre p=0.702).

Tablo 25. Olgu grubunda ikinci derece akrabalarda hastalık olmasının BDNF düzeylerine etkisi.

	Var (N:13)	Yok (N:12)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1144.4± 313.0	1167.7 ±235.5
P değeri	0.514	

Olgu grubunda ikinci derece akrabalarda ruhsal hastalık olmasının BDNF düzeylerine etkisi bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p=0.514).

Tablo 26. Olgu grubunda ilk duygudurum atağı on beş yaş altı olanlar ile on beş yaş ve üzeri olanların BDNF düzeylerinin karşılaştırılması.

	15 yaş altı (N:13)	15 yaş ve üstü (N:12)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1229.0 ±305.2	1076.0 ±218.4
P değeri	0.174	

Olgu grubunda ilk duygudurum atağı on beş yaş altı olan 15(%52.0) olgu, on beş ve üstü olan 12(%48.0) olgu bulunmaktadır. Olgu grubunda ilk duygudurum atağı on beş yaş altı olanlar ile on beş yaş ve üzeri olanların BDNF düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p=0,174).

Tablo 27. Atak sayısı ve BDNF düzeyleri arasındaki ilişki.

	Üçten az (N:13)	Üç ve üçten fazla (N:12)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1180.8± 326.3	1128.3 ±212.0
P değeri	0.913	

Hastalığındaki atak sayısının BDNF düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Atak sayısı üçten az olan 13(%52.0), üç ve üçten fazla olan 12(%48.0) hasta saptanmıştır. Atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır(Mann Whitney U teste göre p=0.913).

Tablo 28. Hastalık süresi ve BDNF düzeyleri arasındaki ilişki.

	Bir ve bir yıldan az (N:13)	Bir yıldan uzun (N:12)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1156.2 ±292.9	1154.9 ±262.7
P değeri	0.828	

Hastalık süresinin BDNF düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Hastalık süresine bakıldığında, süresi bir ve bir yıldan az olan 13(%52.0), bir yıldan uzun olan 12(%48.0) hasta saptanmıştır. Hastalık süresi ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(Mann Whitney U teste göre p= 0.828).

Tablo 29. İlaç kullanım süresi ve BDNF düzeyleri arasındaki ilişki.

	Bir ve bir yıldan az (N:7)	Bir yıldan uzun (N:18)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1051.4 ± 207.8	1196.1 ± 289.4
P değeri	0.204	

Bir yıldan uzun süredir ilaç kullanan 18 (%72.0) olgu, bir yıldan az süredir ilaç kullanan 7 (%28) olgu saptanmıştır. İlaç kullanım süresi ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p= 0.204).

Tablo 30. Hastalık süresi ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyon.

		Hastalık süresi (yıl olarak)	İlk atak yaşı	Toplam atak sayısı
BDNF düzeyleri (pg/ml)	r değeri	0.173	-0.218	0.135
	p değeri	0.409	0.296	0.520

Hastalık süresi ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (r= 0.173, p= 0.409).

İlk atak yaşı ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (r= -0.218, p= 0.296).

Toplam atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (r= 0.135, p= 0.520).

4.6. İLAÇ KULLANIMI İLE BDNF DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Tablo 31. Olgu grubunda duygudurum düzenleyici ilaç kullanımı ve BDNF düzeyleri arasındaki ilişki.

Duygu durum düzenleyici ilaç		BDNF düzeyleri (pg/ml)	P değeri
VPA	Var (N: 15)	1198.1 ± 302.5	0.346
	Yok (N:10)	1091.8 ± 221.2	
Lityum	Var (N: 8)	983.8 ± 130.2	0.031
	Yok (N:17)	1236.4 ± 287.6	
Karbamazepin	Var (N: 2)	1281.2 ± 368.7	0.548
	Yok (N:23)	1144.7 ± 271.2	
Lamotrijin	Var (N: 4)	1161.2 ± 144.5	0.767
	Yok (N:21)	1154.5 ± 293.8	

Olgu grubunda tek başına ve/veya antipsikotik ilaçlarla kombine Li kullanan 8 (%32.0) , kullanmayan 17 (%68.0) olgu saptanmıştır. Li kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur (Mann Whitney U teste göre p=0.031).

Olgu grubunda tek başına veya antipsikotik ilaçlarla kombine VPA kullanan 15 (%60.0), kullanmayan 10 (%40.0) olgu saptanmıştır. VPA kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır(Mann Whitney U teste göre p=0.346).

Olgu grubunda tek başına ve/veya antipsikotik ilaçlarla kombine Karbamazepin kullanan 2 (%8.0) , kullanmayan 23 (%92.0) olgu saptanmıştır. Karbamazepin kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır(Mann Whitney U teste göre p=0.548).

Olgu grubunda tek başına ve/veya antipsikotik ilaçlarla kombine Lamotrijin kullanan 4 (%16.0), kullanmayan 21 (%84.0) olgu saptanmıştır. Lamotrijin kullanımının BDNF düzeylerine

etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır(Mann Whitney U teste göre p=0.767).

Tablo 32. Lityum (Li) Kullanımının BDNF düzeylerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.

	Li kullanan olgu grubu (N:14)	Kontrol grubu (N: 17)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	983.8 ±130.2	1022.5 ±369.6
P değeri	0.816	

Olgu grubunda Li kullanımının, olgu ve kontrol grubunda BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p=0.816).

Tablo 33. Li Kullanımının Olgu Grubunda İlk Duygudurum Epizodu On Beş Yaş Altı Olanlar ile On Beş Yaş ve Üzeri Olanların BDNF düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Li kullanan 15 yaş altı olgu grubu (N:3)	Li kullanan 15 yaş ve üzeri olgu grubu (N: 5)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	924.1 ±131.3	1019.7 ± 129.5
P değeri	0.172	

Olgu grubunda Li Kullanımının ilk duygudurum epizodu on beş yaş altı olanlar ile on beş yaş ve üzeri olanların BDNF düzeylerine etkisi bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p=0.172).

Tablo 34. Valproat (VPA) Kullanımının BDNF düzeylerine Etkisinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.

	VPA kullanan olgu grubu (N:15)	Kontrol grubu (N: 17)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1198.1 ± 302.5	1022.5 ±369.6
P değeri	0.117	

Olgu grubunda VPA kullanımının olgu ve kontrol grubunda BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p=0.117).

Tablo 35. Olgu grubunda Li ve VPA kullanımının BDNF düzeylerine Etkisinin Karşılaştırılması.

	Li kullanan olgu grubu (N:6)	VPA kullanan olgu grubu (N: 13)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	987.1 ±140.6	1232.6 ± 308.9
P değeri	0.096	

Olgu grubunda, VPA ve Li'i beraber kullanan iki olgu değerlendirmeye alınmamıştır. Olgu grubunda VPA ve Li kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p=0.096).

Tablo 36. Olgu grubunda atipik antipsikotik ilaç kullanımını(AP) ve BDNF düzeyleri arasındaki ilişkisi:

Atipik antipsikotik ilaçlar		BDNF düzeyleri (pg/ml)	P değeri
Risperdal	Var (N: 3)	1039.6 ± 226.1	0.452
	Yok (N:22)	1171.4±279.5	
Olanzapin	Var (N: 3)	1236.6 ± 264.6	0.616
	Yok (N: 22)	1144.5± 278.3	
Ketiapin	Var (N:9)	1256.3 ± 339.8	0.213
	Yok (N: 16)	1099.0 ± 219.4	
Aripiprazol	Var (N: 6)	1024.5 ± 193.7	0.181
	Yok (N:19)	1197.0 ± 285.3	

Olgu grubunda tek başına ve/veya duygudurum düzenleyici ilaçlarla kombine Risperdal, Olanzapin, Ketiapin ve Aripiprazol kullanımının BDNF düzeylerine etkilerine ayrı ayrı bakıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 37. Olgu grubunda Bir Duygudurum Düzenleyici (DDD) ve Bir Antipsikotik (AP) Kullanımı ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişki:

	Bir DDD + Bir AP Kombine İlaç Kullanan (N:14)	Bir DDD + Bir AP Kombine İlaç kullanmayanlar (N: 11)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1179.8 ±334.1	1124.8 ± 178.5
P değeri	0.913	

Olgu grubunda bir DDD ve bir AP kullanan 14(% 56.0), kullanmayan 11(% 44.0) olgu saptanmıştır. Bir DDD ve bir AP kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p= 0.913).

Tablo 38. Olgu grubunda iki DDD ve bir AP kullanımı ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişki:

	İki DDD + Bir AP Kullanan. (N:5)	iki DDD + Bir AP Kullanmayan (N:20)
BDNF düzeyleri (pg/ml)	1084.1 ± 174.9	1173.5 ± 293.3
P değeri	0.587	

Olgu grubunda iki DDD ve bir AP kullanan 5(%20.0), kullanmayan 20(% 80.0) olgu saptanmıştır. Bir DDD ve bir AP kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Mann Whitney U teste göre p= 0.587)

BEŞİNCİ BÖLÜM

5. TARTIŞMA:

Bu araştırmanın birincil amacı, BB tanılı ötimik ergenlerde immunoassay yöntemi kullanılarak serum BDNF düzeylerinin sağlıklı ergenlerle karşılaştırılmasıdır. İkincil amaç olarak da olgu grubunda BDNF düzeylerine etkisi olabileceği düşünülen çeşitli değişkenlerin kesitsel olarak incelenmesi planlanmıştır. Araştırmanın sonucunda olgu ve kontrol grubu arasında serum BDNF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0.170$).

Bilimsel yazında, çocukluk ve ergenlik dönemine ait çalışmaların az olması nedeni ile BB I'ta serum BDNF düzeylerini değerlendiren çalışmaların neredeyse tamamı erişkin döneme özgüdür. BB I erişkinlerde yapılan, hastalığın farklı dönemlerinde serum BDNF düzeylerini değerlendiren çalışmaları içeren Lin ve arkadaşlarının (2009) yaptığı meta-analizin sonucunda; serum BDNF düzeylerinde, duygudurum dönemlerinde anlamlı düşme görülürken, ötimik dönemde bu anlamlı düşüş saptanamamıştır (208). Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucu ile örtüşmektedir.

Lin ve arkadaşlarının (2009) yaptığı meta-analize de içlenen Monteleone ve arkadaşlarının (2008) çalışması, BB I ötimik dönemde BDNF düzeylerinde anlamlı değişiklik olduğunu göstermesi nedeniyle önceki çalışmalarla çelişen bulgulara sahiptir. Bu araştırmaya yaş ortalamaları 42.8-49.2 aralığında olan, 24 ötimik MDD, 11 deprese MDD, 17 ötimik BB-I, 11 ötimik BB II olgu alınmıştır. Bu çalışmada MDB, BB I-II olan olguların serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda MDB 'li olgularda depresif fazda ve ötimik fazda, BB olan olgularda ötimik fazda ölçülen serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. BB I- II ve MDB olgularında yaş, ilk atak yaşları ve geçirilen depresif atak sayıları benzer bulunurken hastalık sürelerinin oldukça değişken olduğu belirtilmiştir. Olgu grubunda 63 olgunun sadece 15'inin farklı kombinasyonlarda SSRI, duygudurum düzenleyici ve atipik antipsikotik ilaç kullanımının, olması, diğer olguların tedavi almıyor olması da dikkat çekicidir(BB I'ta 6 hasta, BB II 'ta 2 hasta, ötimik MMD'ta 3 hasta,

deprese MDD 4 hasta)(18). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak BDNF düzeylerinde ötimik dönemde anlamlı düşüklük bildirilmiştir. Bu çalışmada BB I' u olan olguların hastalık süresi ortalama 20 yıl olarak tanımlanırken, bizim araştırmamızda bu süre yaklaşık 2 yıl olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda olguların çoğunluğu ilaç tedavisi almaktayken, bu araştırmada ilaç tedavisi alan olgu sayısı oldukça azdır. Bu farklı sonucun nedenleri, hastalık sürelerinin daha uzun ve ilaç kullanım oranlarının oldukça düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bilimsel yazında, meta analizde de yer alan başka bir çalışmada serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerle benzer olarak bulunmuştur. Cunha ve arkadaşları (2006) yaptıkları bu çalışmada ilaç tedavisi almakta olan, yaş ortalamaları yaklaşık 40 olan DSM-IV' göre BB I olan hastalarda BB manik dönemde (32 olgu) ve BB depresif dönemde (22 olgu) serum BDNF düzeylerini, ötimik hastalara (32 olgu) ve sağlıklı kontrollere (32 kontrol) göre düşük bulmuşlardır. Cunha ve arkadaşları(2006), belirtilerin şiddetini YMRS ve HDRS ölçekleriyle değerlendirmiş ve bizim çalışmamıza benzer olarak YMRS<7 ve HDRS<7 olan olgular ötimik olarak kabul etmişlerdir. Aynı çalışmada serum BDNF düzeylerinin manik ve depresif belirtilerin şiddeti ile ters orantılı olduğu bildirilmiş ve hastalık şiddetinin BDNF düzeylerinin düşüklüğüyle değerlendirilebileceği öne sürülmüştür(16).

Bizim çalışmamızda BB olan ötimik ergenlerde serum BDNF düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Çalışmamız, ergenlik dönemi BB' da yalnızca ötimik dönemde serum BDNF düzeylerini araştıran ilk çalışma olma özelliğine sahipken, erişkin BB' da ötimik dönemde BDNF düzeylerini değerlendiren iki çalışma mevcuttur. Bizim sonuçlarımızla benzer olarak, Cunha ve arkadaşlarının(2006) çalışmasında ötimik dönemde BDNF düzeyleri normal saptanmıştır. Bu çalışmada olguların çoğunluğu bizim olgularımıza benzer şekilde kan alımı sırasında çeşitli ilaçlar kullanmaktadır (ilaç kullanım dağılımı belirtilmemiştir)(16). Monteleone ve arkadaşlarının(2008) çalışmasında ise, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumsuz olarak, ötimik dönemde BDNF düzeylerinde düşüklük saptanmıştır(18).

Erişkin dönemde BB'da farklı hastalık dönemlerinde BDNF düzeylerini değerlendiren bir çok çalışma mevcutken çocukluk çağı BB'ta oldukça azdır. Çocukluk çağı BB patofizyolojisinde BDNF'nin rol aldığı görüşü, Geller ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları genetik

çalışmanın sonuçlarıyla da desteklenmektedir. Bu çalışmada, prepubertal ve erken başlangıçlı BB olan probandlarda (bir ailede belirlenen ilk hasta) ve biyolojik ebeveynlerinde BDNF val66val genotipi varlığının BB için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (14). Son dönemde yapılan bir aile çalışmasında val66val genotipiyle BB arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (145). Erişkinde yapılan genetik çalışmalar, BDNF val66val genotipini BB'un erken başlangıcı(139) ve hızlı döngülülüğüyle (15) ilişkilendirmektedir. Genetik çalışmalar farklı sonuçlar gösterse de BDNF geni halen çocukluk çağı BB patofizyolojisinde aday bir gen olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağı BB, hızlı döngülü seyri göz önüne alınırsa val66val genotipinin bu seyirle ve hastalığın ortaya çıkışıyla ilişkisini değerlendiren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çocukluk ve ergenlik döneminde BB'da BDNF düzeylerini değerlendiren tek çalışma, Pandey ve arkadaşlarının (2008) DSM-IV'e göre BB tip I tanısı olan olgularda, BDNF'nin BB patofizyolojisindeki rolünü ve ilaç kullanımının bu düzeylere etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmadır(19). Bu çalışmada, 7-17 yaş aralığında (ort; 13.2 ± 2.7), manik ya da karma atak içinde olan 26 (13E/13K) tane BB tip I olgunun, tedavi öncesi ve sonrası, lenfositlerdeki BDNF ekspresyonu ve trombositlerdeki BDNF protein düzeyleri 21 (13E/8K) tane sağlıklı çocuk ve ergenle karşılaştırılmıştır. BDNF düzeyleri immunoassay yöntemi kullanılarak, mRNA düzeyleri ise jel elektroforez yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. İlaçsız olarak izlenen olgu grubunda, BDNF mRNA düzeyleri ve BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Duygudurum düzenleyici (Li, valproat) ya da atipik antipsikotik ilaçlarla 8 hafta süren tedavi sonrası yapılan değerlendirmede başlangıç değerlerine göre BDNF mRNA düzeyleri anlamlı olarak yükselerek sağlıklı kontrollerle benzer düzeylere ulaşmıştır. Hastalığın şiddetini değerlendirmek için YMRS kullanılmış, tedavi öncesi BDNF düzeyleriyle YMRS puanları arasında herhangi bir ilişki bulunamazken, tedavi sonrası BDNF mRNA seviyelerindeki değişim ile YMRS puanlarındaki tedavi başlangıcı ile sonlanımı arası değişim arasında doğru orantı olduğu saptanmıştır(19). Bu çalışma da daha çok hastalık dönemlerinin BDNF yükselmesi ile ilgili olduğu görüşünü çocukluk ve ergenlik döneminde de doğrulamaktadır. Çocukluk çağı BB 'da yapılan bu tek çalışmada erişkin çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir ve hastalığın patofizyolojisinde BDNF'nin etken olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmanın yaş grubu açısından bakıldığında çok geniş bir yaş aralığı olması düşündürücüdür. Biz çalışmamızda daha dar bir yaş aralığında çalışmayı tercih ettik.

Çünkü beynin nörogelişimsel etkinliğinin BDNF düzeylerini etkileyeceği kanısındayız. Yaşamın farklı gelişim dönemlerinde beyindeki değişimler farklı yoğunlukta olabilir. Çalışmamızda beyin gelişimi açısından daha eşit dağılımlı bir grup oluşturmak amacı ile 15-19 yaş arası ergenlik ve genç erişkinliğe adım atmış ergenler çalışmaya alınmıştır.

Ergenlik dönemi beynin nörogenez ve sinaptogenez etkinliği yönünden erişkin döneme benzer iken miyelinizasyon halen devam etmektedir(209). Nörogenez prenatal dönemde en yüksek düzeydedir ve eskiden inanılanın aksine ergenlik ve erişkin dönemde de azalmakla beraber devam ettiği saptanmıştır. Beyin gelişiminde, programlanmış hücre ölümü (apoptozis) prenatal dönemden başlayarak yaşamın ilk birkaç yılında yoğun olarak devam eder. Sinaptogenez yaşamın prenatal döneminde yoğun olarak izlenirken yaşla beraber azalmaya başlar. 2-7 yaşları arasında sinaps oluşumu ve sinaptik budanma bir denge durumundadır. Daha sonrasında sinaptik budanma belirginleşerek puberte döneminde sinaps sayısı giderek azalır ve erişkin döneme benzer düzeylere gelir. Myelinizasyon ergenlik döneminde de yoğun olarak devam etmektedir(209). Bulgularımızın erişkin bulgularına benzer olarak BDNF düzeyinde değişiklik olmaması (16) şeklinde saptanması bu yaş dönemindeki maturasyon düzeyinin erişkine yaklaşması ile ilişkili olabilir. Pandey ve arkadaşlarının (2009) çalışması, çocukluk çağı BB’da manik dönemde BDNF düzeylerinde değişimi göstermesi nedeniyle önemli bir çalışmadır(19) . Çocukluk çağı BB’un daha erken dönemlerinde ve hastalığın farklı dönemlerinde BDNF düzeylerini değerlendiren çalışmalar ve gelişim dönemleri arasındaki bu düzeylerdeki farklar, erken başlangıçlı BB ile geç başlangıçlı BB arasında altta yatan patofizyolojiyi ve BDNF’nin beyin gelişimdeki rolünü anlamaya yardımcı olacaktır.

Çalışmamızdaki diğer ilgi çeken bulgu ise olgu grubunda Li kullanan hastaların serum BDNF düzeylerinin, kullanmayan olgulara göre anlamlı olarak düşük saptanması olmuştur ($p=0.031$). Bizim çalışmamızda olgu grubunda 6 (%24) olgu VPA ve ketiapin, 1 (%4) olgu VPA ve risperidon, 2 (%8) olgu VPA ve aripiprazol, 1 (%4) olgu Li ve risperidon, 2 (%8) olgu Li ve ketiapin, 1 (%4) Li ve aripiprazol, 1 (%4) olgu karbamazepin ve olanzapin ilaç tedavisi almaktadır. Olgu grubunda VPA, Li ve olanzapin kullanan 1 (%4.0) olgu, VPA, lamotrijin ve olanzapin kullanan 1 (%4.0) olgu, VPA, Li ve aripiprazol kullanan 1 (%4.0) olgu, VPA, lamotrijin ve ketiapin kullanan 1 (%4.0) olgu, karbamazepin, lamotrijin ve aripiprazol kullanan 1 (%4.0) olgu bulunmaktadır. Olgu grubunda hiç ilaç kullanmayan 2 (%8.0) olgu, sadece VPA

kullanan 1 (%4.0) ve sadece Li kullanan 2 (%8) olgu bulunmaktadır. Olgu grubunda, sadece Li kullanan (kombine ya da tek başına) toplam 8 (%32.0) olgu saptanmıştır. Olgularımızda birden fazla ilaç kullanımı mevcut olduğu için sadece tek bir duygudurum düzenleyicinin BDNF üzerine etkilerinden bahsetmek güçtür.

BB'un tedavisinde, genellikle çoklu ve kombine ilaç kullanımlarına gereksinim olduğundan, küçük örneklemli çalışmalarda duygudurum düzenleyici ve antipsikotik ilaçların tek başlarına ya da birlikte kullanımlarının BDNF düzeylerine etkisi değerlendirilememiştir(16,19, 124,125). Bu değerlendirmenin yapılabildiği tek çalışma, Tseng ve arkadaşlarının(2008) yaptığı çalışmadır(210). Bu çalışmada Li 'a yanıt veren, minimum 3 sene, ortalama 0.6 mEq/L kan ilaç düzeyinde Li kullanan ve bu sırada atağı olmayan BB olgular hastalıktan etkilenmeyen akrabaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında, lenfoblastlarda BDNF düzeyleri karşılaştırılmıştır. BB'ta, BDNF düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmış, Li'un tedavide tek başına kullanımı sonrası bu düşüklüğün devam ettiği gösterilmiştir(210). Bu araştırma yol gösterici olmakla beraber, duygudurum düzenleyici ve antipsikotik ilaçların BB'ta BDNF düzeyini etkisini ölçmek için daha büyük sayıda, farklı duygudurum dönemlerini yansıtan gruplar ile uzun izlem çalışmalarına gereksinim vardır. Bu çalışma, özellikle Li'u yordamaya yönelik desenlenmesi ve hastaların atak döneminde alınmaması nedeni ile önemlidir ve çalışmamızdaki bulguyu desteklemektedir.

Bilimsel yazında, BDNF düzeylerinin psikotrop ilaç kullanımı ile değişimini yordayan çalışmalar da mevcuttur. Tramontina ve arkadaşları (2008), ilaç tedavisinin BDNF düzeylerini küçük örneklemli (10 BB tip I) bir araştırmayla değerlendirmiştir(123). Ortalama yaşları 34.41.± 3.9 olan manik dönemdeki olgular, serum BDNF düzeyleri açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmışlardır. İlaç tedavisi öncesi manik dönemde BDNF düzeylerinin düşük olduğunu ve ilaç tedavisinin BDNF düzeylerini normale getirdiği gösterilmiştir. Bu araştırmada tedavi öncesi ve sonrası YMRS ölçümleriyle BDNF düzeyleri arasında anlamlı olumlu ya da olumsuz ilişki belirlenememiştir(123). Bu araştırmada ilaç kullanım oranları belirtilmemekte ve istatistiksel olarak değerlendirme yapılmamış olmasına rağmen, 10 olgunun 9'unda tek başına ya da atipik antipsikotiklerle beraber Li kullanımı olması önemlidir(123). Ancak bizim çalışmamıza benzer olarak, BDNF düzeylerindeki düzelmenin Li kullanıma bağlı olup olmadığı net bir şekilde söylenememektedir. Palomino ve arkadaşlarının (2007) yaptığı, ilaç tedavisi almayan

ilk atak BB tip I olguların değerlendirildiği bir çalışmada manik dönemde serum BDNF düzeyleri düşük saptanmış ve bu olguların bir yıl süreyle ilaç tedavisi altında izlendiğinde BDNF düzeylerinin hızla normale döndüğü gösterilmiştir(132). Bu çalışma Pandey ve arkadaşlarının(2008) çocuk ve ergenlerde bulduğu bulgularla benzerdir(19). Ülkemizden Göka ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada da manik dönemde düşük saptanan BDNF düzeylerinin, 30 gün duygudurum düzenleyici ve / veya atipik antipsikotik tedavisiyle sağlıklı kontrol grubuyla benzer düzeylere geldiği saptanmıştır(125). Bütün bu çalışmaların sonuçları duygudurum düzenleyici ilaçların ve atipik antipsikotiklerin BDNF düzeyleri üzerine olumlu etkisini bildirirken, bizim çalışmamızda da özellikle Li ile saptadığımız sonuç bu bulguların tersidir. Yazında, Oliveira ve arkadaşları (2009) ve Monteleone ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmalarda ilaç tedavisi alan hasta grubu ile almayanlar arasında BDNF düzeylerine anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir(18,216). Bu farklı sonuçlar, hasta gruplarının eş dağılımının uygun olmaması, hastalık sürelerinin, atak sayıları, ilaç kullanım kombinasyonlarının ve sürelerinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Göka ve arkadaşları(2009), manik dönemdeki BDNF düşüklüğüne, uygulanan tedavilerin ve diğer değişkenlerin (aile öyküsü varlığı, manik epizodların sıklığı, manik belirtilerin şiddeti, hastalık süresi) etkisine baktıklarında diğer değişkenlerde olduğu gibi, antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaçların türünün BDNF düzeylerini etkilemediğini saptamışlardır(125). Önceki çalışmaların metanalitik sonucuna göre özellikle manik yada depresif atak döneminde düşük bulunan BDNF düzeylerinin (208) eklenecek ilaç tedavisi ile yükselmesine yönelik bulguları değerlendirdiğimizde (16, 19,123, 124), çalışmamızdaki hastaların herhangi bir atak döneminde olmaması ve hastaların çoğunun uzun süredir ilaç kullanıyor olmasının(Bir yıldan uzun süredir ilaç kullanan 18 (%72.0) olgu) BDNF düzeylerini etkilemiş olduğunu düşünmekteyiz. Belki de BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük olmaması bu nedenlerden kaynaklanıyor olabilir.

BB'ta BDNF düzeylerindeki değişimlerin gösterilmesiyle tedavide kullanılan duygudurum düzenleyici ve antipsikotik ilaçların BDNF düzeylerine etkileri deneysel hayvan çalışmalarıyla araştırılmıştır. Birçok çalışma valproat ve Li 'un terapötik etkilerinin nöroprotektif etkilerden kaynaklandığını ileri sürmektedir (146,147). Dört hafta süreyle Li ve valproat verilen ratların beyinlerinde, hipokampus, temporal ve frontal kortekslerde BDNF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (20). Aynı zamanda Li 'un ratların beyinlerinde antiapoptotik bir protein olan bcl-2 ekspresyonunu arttırdığı, proapoptotik bir protein olan BAD ekspresyonunu ise

azalttığı gösterilmiştir (211). Li ‘un nöroprotektif etkilerini gösteren diğer bir çalışmada, Li ve BDNF infuzyonlarının ratların kortikal nöronlarını glutamatın toksik düzeyde aşırı uyarmasından koruduğu ve BDNF ‘yi nötralize edici antikor ile birlikte Trk tirozin kinaz inhibitörü olan K252a verildiği zaman Li ‘un nöroprotektif etkilerinin baskılandığı bulunmuştur (146). Yashuda ve arkadaşları (2009), yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında, Li ve valproatın kortikal nöron kültürlerinde, BDNF mRNA’yi içeren promotor IV bölgesini aktive ettiği ve BDNF’nin ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir(212). Yapılan çalışmaların sonucunda Li ve valproatın nöroprotektif etkilerinin BDNF/ Trk B yolağı üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (148). Bu düşünceyi destekleyen diğer bir bulgu ise Li ve valproatın ratların beyinlerinde, BDNF transkripsiyonundan sorumlu olan fosforile-CREB düzeylerini arttırdığının gösterilmesidir (213). Buna karşıt olarak Chen ve arkadaşlarının(1999), yaptıkları çalışmada, kronik Li kullanımı ile ratların hipokampuslarında fosforile-CREB düzeylerinin düştüğünü göstermesi düşündürücüdür(214). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Li ve valproata benzer şekilde, karbamezepin ve lamotrijinin kronik kullanımının ratların frontal korteksinde BDNF ve Bcl-2 seviyelerini belirgin arttırdığı gösterilmiştir (215).

Yapılan çalışmalar, duygudurum düzenleyici ilaçların nöroprotektif ve tedavi edici etkilerini BDNF düzeylerini etkileyerek gösterdiklerini düşündürmektedir. Ancak yazında genellikle Li ‘un nöroprotektif özelliklerine yönelik deneysel çalışmalar yer alsada, nöral korumaya etkisinin olmadığını gösteren bir deneysel ve bir klinik çalışma da mevcuttur(214,210). Bütün bu bulgular halen Li ‘un etkileri hakkında tam bir açıklık olmadığı yönündedir. Bizim çalışmamızda Li kullanan 8 (%32.0), olgu bulunmaktadır. Li kullanan ve kullanmayan olgular arasında BDNF düzeylerini etkileyebilecek yaş, hastalık süresi ve toplam atak sayısı benzer olmasına rağmen, bazı deneysel çalışmalardan farklı olarak Li kullanımının BDNF düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü saptanmıştır(20,146, 211,212,213). Bu bulgunun daha özgün çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Olgu grubunda, VPA kullanan 15 (%60), kullanmayan 10 (%40) olgu saptanmıştır. VPA kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bilimsel yazında VPA kullanımı ve BDNF düzeylerindeki ilişki ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda bir yıldan uzun süredir ilaç kullanan 18 (%72) olgu, bir ve bir yıldan az süredir ilaç kullanan 7 (%28) olgu saptanmıştır. İstatistiksel olarak

anlamli olmamakla beraber, bir yildan uzun süre ilaç kullanan olguların, BDNF düzeyleri daha yüksek saptanmiştir. Bu sonuç belkide olgu sayısının sınırlı olması ile ilgili olabilir, yazında ilaçların BDNF düzeyine etkileri ile ilgili çeşitli bulgular vardır. Bu ilaç kullanımının BDNF düzeylerini yükseltebileceği savını destekleyebilir.

Olgularımızın pek çoğu DDD’e ek olarak atipik antipsikotikleri kullanmaktaydılar. Ketiapin kullanımının BDNF düzeylerine etkisi bakıldığında, istatistiksel olarak anlamli olmasa da ketiapin kullanan grupta kullanmayan gruba göre BDNF düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Yine olgu sayısının azlığına bağlı olarak sonuç anlamli çıkmamış olabilir. Olanzapin, risperidon ve aripiprazolün BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamli bir sonuç bulunamamıştır. Çalışmamızdaki birçok hastanın kombine ilaç tedavisi aldığı göz önünde bulundurularak, bir DDD ve bir AP kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamli farklılık bulunamamıştır. İki DDD ve bir AP kullanımında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yazında BB’ un ötimik döneminde BDNF düzeylerini değerlendiren çalışmalar oldukça kısıtlı iken, duygudurum dönemlerinde serum BDNF düzeylerini değerlendiren birçok araştırma mevcuttur. Bizim çalışmamıza benzer olarak ötimik dönemde BDNF düzeylerinin değışmemesi sonucunu taşıyan çalışmanın(16) yanında manik yada depressif döneme ait BDNF düzey düşüklüğüne yönelik pek çok bulgu vardır. Machado-Vieira ve arkadaşları (2007), ilaç tedavisi almayan manik dönemdeki BB tip I hastalarda serum BDNF düzeylerini araştırmıştır. Bu araştırmada yaşları 20-40 arasında (ort. 26 ± 4) değışen manik dönemdeki 30 hastanın serum BDNF düzeyleri, benzer yaş aralığındaki (26 ± 5) 30 sağlıklı kontrol grubuna göre anlamli olarak düşük bulunmuştur. Bu araştırma, Cunha ve arkadaşlarının(2006) çalışmasına benzer olarak YMRS değerleriyle BDNF düzeyleri arasında ters orantı olduğunu göstermiştir(17). Bu çalışmaya benzer olarak ülkemizde Göka ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada da DSM-IV’e göre BB tip I tanısı alan 18-45 (32.6 ± 3) yaş aralığındaki 29 olgunun manik dönemdeki BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır. 30 gün duygudurum düzenleyici ve / veya atipik antipsikotik ilaç tedavi sonrası serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla benzer düzeylerde olduğunu gösterilmiştir(125). Oliveira ve arkadaşlarının(2009) yaptığı başka bir çalışmada, ilaç kullanmayan manik ya da depresif dönemdeki BB I hastalar, ilaç kullanmakta olan manik ya da depresif dönemdeki BB I hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun serum BDNF

düzeylerini karşılaştırılmıştır. İlaç kullanan ya da kullanmayan manik ve depresif dönemdeki BB hastaların serum BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak ilaç kullanan BB hastaların BDNF düzeyleri, ilaç kullanmayan BB hastaların serum BDNF düzeyleriyle benzer saptanmıştır(216). Fernandes ve arkadaşlarının(2009), bipolar ve unipolar depresyonu olan hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında serum BDNF düzeylerini karşılaştıran çalışmalarında, depresif BB hastaların BDNF düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Belirtilerin şiddetiyle BDNF düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada unipolar depresyonu olan hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(124) Bizim çalışmamızdaki ve Cunha ve arkadaşlarının(2006)çalışmalarındaki ötimik dönemde sağlıklı kontrollerle farklı olmayan BDNF düzeyleri ile önceki çalışmalardaki atak dönemlerindeki BDNF düzey düşüklüğünün(16, 19,123,124,125,216), BDNF'nin bozukluğun şiddetini gösteren durumsal bir belirteç olabileceği düşüncesini de akla getirmektedir.

Çalışmamızda hastalık süresi, ilk atak yaşı ve toplam atak sayısı ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buna ek olarak, hastalık süresi ve atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasında olumlu yada olumsuz anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Kauer-Sant'Anna ve arkadaşlarının (2009) yaptığı bir çalışmada, kısa ve uzun hastalık süresi olan BB erişkin hastaların serum BDNF düzeyleri karşılaştırılmıştır(133). Bu çalışmada ötimik dönemdeki olguların hastalık süresi 3 yıl ve altında olanların BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunurken, 10 yıl ve üzerinde hastalık süresine sahip olan hastaların BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kısa ve uzun hastalık süresine sahip olguların ortalama hastalık süresi sırasıyla 2,1 ve 13,9 yıl olarak belirtilmektedir. Atak sayısı incelendiğinde bu çalışmada kısa ve uzun hastalık süresine sahip olguların ortalama atak sayısı sırasıyla 2,8 ve 13,3 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kısa hastalık dönemine sahip olgulara benzer şekilde, BB olguların ortalama hastalık süresi 1,9 yıl ve ortalama atak sayısı 3 olarak belirlenmiştir. Kauer-Sant'Anna ve arkadaşlarının (2009) araştırmasında kısa hastalık süresine sahip olan olgularla sağlıklı kontrol grubunda benzer BDNF düzeylerinin bulunması, bizim çalışmamızla uyumludur. Bu çalışmada hastalık süresi ve toplam atak sayısı arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak, Monteleone ve arkadaşlarının çalışmasında BB I ötimik olguların BDNF düzeylerindeki düşüklük, uzun hastalık süresi (20 yıl) ile açıklanabilir(18).

Hastalığın erken dönemlerinde BDNF düzeylerinin normal olması, erken dönemde bazı kompanzasyonların meydana geldiğini düşündürmektedir. BDNF düzeylerinin duygudurum ataklarında düşmesinin ve bu düşüklüğün tekrarlayan ataklarla ortaya çıkan kümülatif etkisinin bu koruyucu düzenekleri yetersiz kılarak, BDNF düzeylerinde düşmeye neden olabileceği düşünülebilir(126,217). BB' un uzun dönemlerinde ortaya çıkan ötimik dönemde BDNF düzeylerindeki düşüklük, klinik gidişte kötüleşme, tedaviye yanıtta düşme ve beyinde ortaya çıkan yapısal değişimler ile ilişkili olabilir. BB'ta yapılan postmortem beyin çalışmalarında nöron ve glia hücrelerinin sayısında azalma olduğunun gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir. Uzun süreli bir izlem çalışmasında, MR ile kronik Li kullanımının bilateral hipokampal hacimlerde artışa neden olduğunun saptanması Li'un BDNF üzerine etkisinin başka bir kanıtı olabilir(218). Güncel görüntüleme çalışmaları çocukluk ve ergenlik BB'da frontolimbik ve frontostriatal yapılarda anormallikler olduğunu göstermektedir. Ancak bu anormalliklerin altında yatan nörobiyolojik nedenleri bilinmemektedir. Çocukluk çağı BB'ta bu yapısal değişimlerle BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirecek uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, olgu grubunda total zeka puanı ortalaması 84,2, kontrol grubunda total zeka puanı ortalaması 92.8 bulunmuştur. Olgu ve kontrol grubunun total zeka puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.011$). Araştırmaya alınan olgu ve kontrol grubunun seçiminde total zeka puanının 70 ve üzeri olması içleme kriteri olarak alınmıştır. Kontrol grubunda total zeka puanlarının, olgu grubuna göre yüksek olması rastlantısal bir sonuç olabileceği gibi, BB 'un bilişsel yetilerdeki yıkıcı etkisine de bağlı olabilir. Joseph ve arkadaşlarının (2008), çocukluk çağı BB 'ta nörokognitif fonksiyonları değerlendiren çalışmaları aldıkları meta- analizin sonucunda; sağlıklı kontrol gruplarına göre BB'da sözel bellekte belirgin olmakla beraber dikkat, yürütücü fonksiyonlar, çalışma belleği (working memory), görsel bellek, görsel uzaysal algıda bozulmanın olduğu, total zeka puanlarında ılımlı düşmenin olduğu saptanmıştır(219).

Bizim çalışmamızda hasta grubu ötimik olgulardan ve yalnızca BB I tanı ölçütlerini karşılayan olgulardan oluşmaktaydı. Bu özelliği ile çalışmamızın daha önceki çalışmalara göre daha iyi tanımlanmış bir grupta yapıldığı kanısındayız. Olgularımızın tanıları deneyimli klinisyenlerce ve yarı-yapılandırılmış ölçeklerle konulmuş, hastaların çoğu uzun süre izlenerek tanısı kesinleştirilmiştir. Hasta grubunun 15-19 yaş aralığında ergenlik ve erken erişkinlik

dönemini içeriyor olması, beyin gelişimi açısından daha eşit dağılımlı bir grup oluşturmayı sağlamıştır. Bu yönleri çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Bizim araştırmamızdaki kısıtlılıklardan biri olgu sayısının az olmasıdır. İkinci kısıtlılığımız, dolaşımdaki BDNF ‘nin kaynağının neresi olduğunun bilinmemesidir. BDNF ‘nin kan beyin bariyerini geçtiği (8) gösterilmiş olmakla birlikte trombositler ve endotel hücreleri de olası kaynaklar arasındadır. Beyin ve serumdaki BDNF seviyelerinin ratlarda görülen matürasyon ve yaşlanma sürecinde benzer değişikliklere uğruyor oldukları bildirilmiş olup, serum BDNF seviyelerinin beyindeki BDNF değişikliklerini yansıtıyor olabileceği gösterilmiştir(10,11).

Araştırmaya katılan olguların çoğunluğunun duygudurum düzenleyici ve antipsikotik ilaç tedavisi alıyor olması diğer bir kısıtlılığımızdır. Bu ilaçların BDNF düzeylerini değiştirdiği bir çok araştırmayla gösterilmiştir. Elde edilen sonuçları bu ilaçların etkisinden bağımsız değerlendirmek mümkün değildir. Pek çok farklı ilacı aynı anda kullanan bir hasta grubuna sahip olmak bu ilaçların ayrı ayrı BDNF düzeyleri üzerine etkisini sağlıklı değerlendirmeyi engellemiştir.

Çalışmamız, çocukluk çağı BB ötimik dönemde serum BDNF düzeylerini değerlendiren bir ön çalışmadır. Ötimik dönemde ve manik dönemde BDNF değişimlerinin gösterilmesi ve ilaç tedavilerinin bu düzeyleri etkilemesi, çocukluk çağı BB ‘un patofizyolojisinde BDNF ‘nin rol oynadığını göstermektedir. Araştırma sonuçları, yazında erişkin dönemde yapılan çalışmalarla benzer sonuçlara sahiptir. Bu benzerlik ergenlik ve genç erişkinlik dönemine özgü olabileceği gibi erişkin ve çocukluk çağı BB’ un altta yatan nörobiyolojik temellerinin benzer olduğunu düşündürebilir. Hastalığın daha erken dönemlerinde ve farklı duygudurum dönemlerinde BDNF düzeylerini değerlendiren çalışmalar, bu erken başlangıçlı farklı klinik görünümün, bozukluğun ayrı bir formu mu olduğu, ya da aynı bozukluğun yaşa özgü farklı belirtilerinin olmasından mı kaynaklandığını sorusuna yanıt verebilecektir. Uzunlamasına izlem çalışmalarıyla çocuk ve ergenlerde BDNF düzeylerinin değerlendirilmesi yaşa özgü değişimlerin saptanması, hastalığın gelişimsel etiolojisine ışık tutacaktır.

ALTINCI BÖLÜM

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

6.1. OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SOSYO DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

*Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

* Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

* Olgu ve kontrol grubu arasında sosyoekonomik durum açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

* Olgu ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından anlamlı bir fark yoktur.

*Olgu ve kontrol grubunun total zeka puanları arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmuştur.

6.2. OLGU GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

*Olgu grubunda ilk atak yaş aralığı 9-18(14.6 ± 1.9), atak sayısı aralığı 1-7 (2.9 ± 1.7), toplam hastalık süresi 0.5-6 yıl (1.98 ± 1.69) olarak bulunmuştur.

* Olgu grubunda Hamilton Depresyon Ölçeği Paun aralığı 1-6 (2.7 ± 1.5), Young Mnai Ölçeği Puan aralığı 0-6 (2.7 ± 2.1) olarak bulunmuştur.

* Olgu grubunda, Total Zeka Puanı aralığı 70-114 (84.2 ± 12.9) arasında bulunmuştur.

* Olgu grubunda 6(%24) olguda VPA + Ketiapin, 1(%4) olguda VPA + Risperidon, 2(%8) olguda VPA + Aripiprazol, 1(%4) olguda Li + Risperidon, 2(%8) olguda Li + Ketiapin, 1(%4) olguda Li+ Aripiprazol, 1(%4) olguda Karbamazepin + Olanzapin ilaç kullanımı bulunmuştur.

* Olgu grubunda VPA + Li + Olanzapin kullanan 1 (%4.0) olgu , VPA + Lamotrijin + Olanzapin kullanan 1 (%4.0) olgu , VPA + Li + Aripiprazol kullanan 1(%4.0)olgu , VPA + Lamotrijin+ Ketiapin kullanan 1(%4.0) olgu , Karbamazepin + Lamotrijin +Aripiprazol kullanan 1(%4.0) olgu bulunmuştur.

* Olgu grubunda VPA+ Lamotrijin + Risperidon + Aripiprazol kullanan 1(%4.0) olgu bulunmuştur.

* Olgu grubunda sadece Li kullanan 2(%8) olgu, sadece VPA kullanan 1(%4.0) olgu bulunmaktadır.

*Olgu grubunda hiç ilaç kullanmayan 2(%8,0) olgu bulunmaktadır.

6.3. OLGU GRUBUNDA AİLESEL RUHSAL HASTALIK ÖYKÜSÜ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

*Olgu grubunda 11(%44.0) olgunun birinci derecede akrabalarında, 13(%52.0) olgunun ikinci derecede akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü saptanmıştır

6.4. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA SERUM BDNF DÜZEYLERİ VE SERUM BDNF DÜZEYLERİ İLE İLİSKİLİ OLABİLECEK ETKENLERLE İLGİLİ SONUÇLAR

*Olgu grubu ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu ve kontrol grubunda kız cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

*Olgu ve kontrol grubunda erkek cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu grubunda cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*Kontrol grubunda cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*Olgu grubunda birinci derece akrabalarda ruhsal hastalık olmasının BDNF düzeylerine etkisi bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu grubunda ikinci derece akrabalarda ruhsal hastalık olmasının BDNF düzeylerine etkisi bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* Olgu grubunda ilk duygudurum epizodu on beş yaş altı olanlar ile on beş yaş ve üzeri olanların BDNF düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

*. Hastalık süresi ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

* İlaç kullanım süresi ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Hastalık süresi ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

* İlk atak yaşı ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

* Toplam atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

* Li kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

* VPA kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Karbamezepin kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Lamotrijin kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu grubunda Li kullanımının olgu ve kontrol grubunda BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu grubunda Li Kullanımının ilk duygudurum epizodu on beş yaş altı olanlar ile on beş yaş ve üzeri olanların BDNF düzeylerine etkisi bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu grubunda VPA kullanımının olgu ve kontrol grubunda BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Olgu grubunda VPA ve Li kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Risperdal kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

* Olanzapin kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Ketiapin kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Aripiprazol kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Bir DDD ve bir AP kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

* Bir DDD ve bir AP kullanımının BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Son yıllarda BB etyopatolojisi; duygudurumun oluşmasında etkili beyin yapılarındaki nöroplastisite bozukluğuyla ve hücre hayatta kalım süresinde azalmayla ilişkilendirilmektedir. Nörotrofik faktörlerden biri olan BDNF, nöronların büyümesi, sinaptik fonksiyon ve nöral plastisitenin idamesi için önemli bir moleküldür. BDNF'nin en önemli işlevsel özellikleri, nöronları koruması ve nöron hayatta kalımını sağlamasıdır. Erişkin BB I hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, serum BDNF düzeylerinde, duygudurum dönemlerinde anlamlı düşme görülürken, ötimik dönemde bu anlamlı düşüş saptanamamıştır. Tedavide kullanılan duygudurum düzenleyici ve /veya antipsikotik ilaçlarla bu düzeylerin normale döndüğünün gösterilmesi, bu ilaçları tedavi edici etkilerinde BDNF'nin rol oynadığını göstermektedir. Bizim araştırmamızın sonucunda, erişkin çalışmalarla uyumlu olarak, BB I ötimik ergenlerde serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla benzer olduğu saptanmıştır. Bu benzerlik ergenlik ve genç erişkinlik dönemine özgü olabileceği gibi ergenlik ve erişkinlik BB' un altta yatan nörobiyolojik temellerinin benzer olduğunu düşündürebilir. Çalışmamızda olgu grubunda Li kullanan olguların BDNF düzeylerinin, Li kullanmayan olgulara göre anlamlı olarak düşük bulunması, tedavide kullanılan duygudurum düzenleyici ve atipsikotik kullanımın BDNF düzeylerini normale getirdiğini gösteren çalışmalarla çelişmektedir. Duygudurum düzenleyici ve antipsikotik ilaçların BB'ta BDNF düzeyini etkisini ölçmek için daha büyük sayıda, farklı duygudurum dönemlerini yansıtan gruplar ile uzun izlem çalışmalarına gereksinim vardır. Çalışmamız, çocukluk çağı BB ötimik dönemde serum BDNF düzeylerini değerlendiren az sayıda olguyla yapılmış bir ön çalışmadır. Bu çalışmada beyin gelişimi açısından daha eşit dağılımlı bir grup oluşturmak amacı ile 15-19 yaş arası ergenlik ve genç erişkinliğe adım atmış ergenler çalışmaya alınmıştır. Bu

özelliği ile çalışmamızın daha önceki çalışmalara göre daha iyi tanımlanmış bir grupta yapıldığı kanısındaız. Çocukluk ağı BB'un daha erken dönemlerinde ve hastalığın farklı dönemlerinde BDNF düzeylerini değerlendiren çalışmalar ve gelişim dönemleri arasındaki bu düzeylerdeki farklar, erken başlangıçlı BB ile geç başlangıçlı BB arasında altta yatan patofizyolojiyi ve BDNF'nin beyin gelişimdeki rolünü anlamaya yardımcı olacaktır. Uzunlamasına izlem çalışmalarıyla ocuk ve ergenlerde BDNF düzeylerinin değerlendirilmesi yaşa özgü değerimlerin saptanması, hastalığın gelişimsel etiyolojisine ışık tutacaktır.

YEDİNCİ BÖLÜM

7. KAYNAKLAR:

1. Geller B , Luby J. Child and adolescent bipolar disorder : A review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry , 1997; 37: 1168-1176
2. Mc Elroy SL, Stakowski SM, West SA, Keck PE Jr, ve ark. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry, 1997; 254 :44-49
3. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry, 2005;44(9): 846-871
4. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. Mol Psychiatry, 2000 ;5:578 –593
5. Kaplan & Sadock , Comprehensive Textbook of Psychiatry 9.Baskı Cilt I.s:84-88
6. Lindsay RM, Wiegand S J, Atlar CA, DiStefano PS. Neurotrophic factors: from molecule to man. Trends Neurosci, 1994;17:182–190
7. Huang EJ, Reichardt LF,. Neurotrophins: roles in neuronal development and function.Annu.Rev.Neurosci, 2001;24: 677-736
8. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J ve ark. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. Neuropharmacology, 1998;37: 1553-1561
9. Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain derived neurotrophic factor. J. Neurosci, 1990 ;10: 3469–3478
10. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K,ve ark. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. Neurobiol. Aging, 2005;26: 115–123
11. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factors in rat brain and platelets . Neurosci.Lett, 2002 ;328:261-264

12. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P ve ark. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry*, 2002;7: 579-93
13. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, ve ark. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*, 2002;71:651-5
14. Geller B, Badner JA, R. Tillman R, Christian SL, ve ark.. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am. J. Psychiatry*, 2004;161:1698–1700
15. Green EK, Raybould R, MacGregor S, Hyde S, ve ark. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: Case-control study of over 3000 individuals from the UK. *British Journal of Psychiatry*, 2006;188:21-5
16. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goj JD, ve ark.. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience Letters*, 2006; 398:215–9
17. 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. *Biological Psychiatry*, 2007;61:142-144
18. 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 Disorders*, 2008; 10 (1): 95–10
19. Pandey GN, Hooriyah S.R, Yogesh D, Pavuluri MN. Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Expression in Pediatric Bipolar Disorder: Effects of Treatment and Clinical Response. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2008;47(9):1077-1085
20. Fukumoto F, Morinobu S, Okamoto Y, Kyaga A, ve ark. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology*, 2001; 158: 100-106

21. Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines S, Macfadden W. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: A secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006;67:355–62
22. Xu H, Qing H, Lu W, et al. Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 2002;321:65–8
23. Yazıcı O., İkiuçlu Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları, Köroğlu E. Güleç C.(Ed). *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara. Hekimler Yayın Birliği. 1997. Cilt 1, 429-449
24. Öztürk O., Duygulanım Bozuklukları, Duygulanım Bozuklukları, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara. 2002, 9. Basım, 291-343
25. DSM- IV Mental Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR) , Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC.2000, Köroğlu E. (çev. ed.). Hekimler Yayın Birliği, Ank
26. Casona GB, Dell Osso L, Frank E, Miniati M, ve ark. The bipolar spectrum a clinical reality in search of diagnostic criteria and assessment methodology. *J Affect Disord*, 1999; 54:319-328
27. Dubovsky SL, Davies R ve Dubovsky AN., *Mood Disorders*. “Textbook of Clinical Psychiatry ” (Ed. R.E Hales ve S.C. Yudofsky) , IV. Baskı, American Psychiatric Publishing, Washington DC(2003), 439-542
28. Soykan Aysev A, Işık Taner Y., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İkiuçlu Bozukluk, 2007., 373-381
29. Weller EB, Weller RA, Fristad MA. Bipolar disorder in children: Misdiagnosis, under diagnosis, and future directions. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1995; 34:6;709-714 28
30. Anthony J, Scott P. Manic-depressive psychosis in children. *Child Psychol.Psychiatry*, 1960;4: 53-72
31. Feigner JP, Robins E Guze SB, Woodruff RA, ve ark. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1972; 26: 57-63

32. Weinberg WA, Brumback RP. Mania in childhood: case studies and literature review. *Am. J. Dis. Child*, 1976; 130: 380-385
33. Lowe TL, Cohen DJ., Biological research on depression in childhood. Cantwell DP, Carlson G (eds). *Affective Disorders in childhood and Adolescence*. Newyork, Spectrum Publications. 1983
34. Kessler E, Demler O, Frank R ve ark. Prevalence and treatment of mental disorders 1990 to 2003. *N Engl J Med*, 2005;352:2515-23, DelBello MP, Adler CM,Strakowski SM.The Neurophysiology of pediatric bipolar disorders.*CNS Spect*,2006;11:298-311
35. Botteron KN, Vannier MW, Geller B ,Todd RD, ve ark. Preliminary study of magnetic resonance imaging charecteristics in 8 to 16 years olds with mania. *JACAAP* , 1995; 34:742-749
36. Brotman M.A, Schmajuk M, Rizch B,ve ark. Prevalance, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psych*, 2006; 60;991-997
37. Rende R, Birmaher B, Axelson D et al, Child onset bipolar disorder: evidence of increased familial loading of psychiatric illnes, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*,2007,;46 (2): 197-204
38. Biederman J, Klein RG, Pine DS ve ark. Resolved: Mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 37:1091-1096
39. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE ve ark. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*,2003; 160:430-437
40. Geller B, Tillman R. Prepubertal and early adolescent bipolar I disorder: Reviews of diagnostic validation by Robins and Guze criteria. *J Clin Psychiatry*,2005; 66 (suppl 7): 21-28
41. Geller B, Sun K, Zimmerman B. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents:a preliminary study. *J Affect Disord*, 1995;34:259-268
42. Kyte ZA, Carlson GA, Goodyer IM. Clinical and neuropsychological characterics of child and adolescent bipolar disorder. *Psychological Medicine*,2006; 36:1197-1211
43. Mc Clellan J, Werry SJ. Practice parameters for the assesment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry*, 1997; 36: 10 (supp.) 157-176

44. Carlson GA. Annotation: Child and adolescent mania- diagnostic consideration. J Child Psychol Psychiatry, 1990; 31: 331-341
45. Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow up of 6-to-12 year old depressive children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994; 33: 461-468
46. Goodwin FK, Jamison KR. Manic Depressive İllnes. Newyork. Oxford university Pres. 1990
47. Geller B, Zimmerman B, Williams M ve ark. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. J Child Adolesc Psychiatry, 2002;12: 3-9
48. Akiskal HS, Downs J, Jordan P, ve ark. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic depressives: mode of onset and prospective course. Arch Gen Psychiatry, 1985; 42: 996-1003
49. Sadock B, Sadock V. Comprehensive textbook of psychiatry. 8. baskı. Aydın H., Bozkurt A. (çev.ed.) Erken Başlangıçlı İki Uçlu (Bipolar) Bozukluk. 3274-3279
50. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. Arch Gen Psychiatry, 2004;61(5):459-67
51. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. Arch Gen Psychiatry, 2008; 65(10): 1125-33
52. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR., Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. Bipolar Disord., 2000 Sep;2(3 Pt 2):281-93
53. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, ve ark. Clinical course of children and adolescent with bipolar spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry, 2006;63:175-183
54. Biederman J, Faraone SV, Mick E ve ark. Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: An overlooked comorbidity? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996; 35:997
55. Athoff RR, Faraone SV, Rettew DC ve ark. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. Bipolar Disord, 2005; 7:598-609

56. Inal-Emiroglu FN, Özerdem A, Miklowitz DJ, Baykara A, ve ark. Mood and Disruptive Behavior Disorders and Symptoms in The Offspring of Turkish Parents with Bipolar I Disorder. *World Journal of Psychiatry*, 2008; 7:110-112
57. Birmaher B, Kennah A, Brend D ve ark. Is Bipolar Disorder spesifically associated with panic disorder in youths? *J Clin Pschiatry*,2002; 63: 414-419
58. Straub RE, Lehner T, Luo Y, Loth JE,ve ark. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q 22.3. *Nature Genet*, 1994; 8: 291-296
59. Mc Mahon F, Stine OC, Meyers A, Simpson SG,ve ark. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder with markers on chromosome 21. *Journal of Affective Disorders*, 1996; 41: 217-22158
60. Donald JA, Salmon JA, Adams LJ, Parental sex effects in bipolar affective disorder pedigrees. *Genetic Epidemiology*.1997.14: 611-616
61. Öztürk O, Duygulanım Bozuklukları, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara. 2002, 11. Basım, Cilt I,s:337-428
62. Fink M ,Convulsive therapy and kindling. *The Clinical Relevance of Kindling*. T Bolwig, MR Trimble (Ed), West Sussex, John Wiley & Sons, (1989) s: 195-208
63. Dumlu K, Cimilli C,Erken yaşam stresörlerinin nörobiyolojik sonuçları, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2003;14(4): 301-310
64. Post RM, Weiss SR, Gabriele S) Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 149: 999-101
65. Fontana DJ, Post RM, Pert A Conditioned increases in mesolimbic dopamine overflow by stimuli associated with cocaine. *Abstracts of the 17th Meeting of the Society of Neuroscience*. Washington DC, Society for Neuroscience(1991)
66. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları. 1. Baskı, 4. Cilt, İstanbul, CSA Medikal Yayın. 2001:1-71.
67. Özerdem A, Schimdt ME, Hussein KM et al, Chronic Lithium Administration Enhances Noradrenergic Responses to Intravenous Administration of the α_2 Antagonist Idazoxan in Healthy Volunteers, *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:150–154
68. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A ve ark. Mood- stabilizers reduce the risk of antidepressant- induce maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patient. *J Affect Disorder*, (2001), 63: 79-83

69. Ackenheil M, Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *J Affect Disorder.* (2001), 62: 101-111
70. Delbello MP, Kowatch RA, 2003, 'Neuroimaging in Pediatric Bipolar Disorder', *Bipolar Disorder in Childhood and Early Adolescence*, Ed: Geller B., Delbello M.P., The Guilford Press New York, s:1681
71. Blumberg HP, Charney DS, Krystal Jh 2002, Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7: 243- 254
72. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC et al, Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder, *Arc Gen Psychiatry*, 2005; 62: 734-741
73. Monkul ES, Özerdem A ,Bipolar Bozuklukta Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları. *Türk Psikiyatri Derg*, (2003) 14: 225-232
74. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*(2003). 60:1201–1208
75. Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, et al. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* (2005). 162:1256–1265
76. Chang K, Karchemskiy A, Barnea- Goraly N. Et al. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry.* 2005 Jun; 44 (6): 565-73
77. Şenturk B, Emiroğlu FN, Çakmakçı H, Çelik T. ve ark. Bipolar tip I bozukluğu olan ergenlerde manyetik rezonans görüntüleme ile amigdala hacimlerinin değerlendirilmesi.
78. Liebenluft E, Rich B, Pediatric bipolar disorder, *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2008. 4:163–87
79. Pavuluri MN, O'Conner MM, Haral E, et al. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder *Biol Psychiatry.* 2007;62: 158-167
80. Castillo M, Kwock L, Courvoisie H et al Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *Am J Neuroradiol*, (2000) 21: 832-8
81. Davanzo P, Thomas MA, Yue K et al Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, (2001) 24: 359-369

82. Chang KD, Adleman N, Dienes K et al Decreased Nacetyl aspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, (2003) 53: 1059-1065
83. Waxler-Zahn C, Mayfield A, Radke-Yarrow M. A follow up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 1988.;145:4: 506-509
84. Geçtan E. Duygulanım Bozukluklar. Psikodinamik Psikiyatri ve “Normal Dışı Davranışlar” içinde. Metis Yayınları, XVI. Baskı, İstanbul, (2003) s. 141-158
85. Gabbard GO Affective disorders. “ Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice” içinde, III. baskı, American Psychiatric Press, Washington DC, (2000). s. 213-231
86. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2006; 59:1116-1127
87. Gurpinar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Noroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2007;17:00-110
88. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, 2000, 2. Baskı, Cambridge University Press, Cambridge
89. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T ve ark. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 12796–12801
90. Green LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signaling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol*, 1995 Oct;5(5):579-87
91. D’Sa., Duman R.S. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord.*, 2002;4:183-194
92. Hofer M., Pagliusi SR, Hohn A., Leibrock J., et al. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J*, 1990;9(8):2459-2464
93. Nottebohm F. Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neurosci*, 2002, 22:624-8
94. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 2000;407:802-9
95. Doksat MK. Evrimsel Perspektiften Depresyon ve Sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2003; 13:97-108
96. Nibuya M, Takahashi M, Russell DS Chronic stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 1999 267:81-84
97. Horch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neuroscience*, 2004; 15(2): 117-129

98. Palizvan MR., Sohya K. Brain derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience* ,2004; 126(4):955-966
99. Frechilla D., Insausti R. Implanted BDNF producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res*,2000;76(2):306-314
100. Coffey ET, Akerman KE, Courtney MJ. Brain derived neurotrophic factor induces a rapid upregulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TRKB in rat cerebellar granular cells. *Neurosci Lett*,1997;227:177-80
101. Takei N, Sasaoka K, Inoue K, Takahashi M, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases the stimulation evoked release of glutamate and the levels of exocytosis associated proteins in cultured cortical neurons from embryonic rats. *J Neurochem*, 1997;68:370-5
102. 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;21:4249-58
103. Goldman SA. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J Neurobiol*, 1998; 36: 267-86
104. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 1999; 2:266-70
105. Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, et al. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci*, 2001; 21:6718-31
106. Katoh-Semba R, Asano T, Ueda H, Morishita R, et al. Riluzole enhances expression of brain-derived neurotrophic factor with consequent proliferation of granule precursor cells in the rat hippocampus. *FASEB J*, 2002; 16:1328-30
107. Aicardi G, Argilli E, Cappello S, Santi S, et al. Induction of long term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101(44): 15788-15792

108. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta S.R, ve ark. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and independent mechanism.Science,1999;286(5443): 1358-1362
109. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive like behavior.Behav Pharmacol ,2007; 18: 391-418
110. Karege F, Bandolfi G,Gervasoni N, Schwald M ,ve ark. Low brain derived neurotrophic factor levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity.Biol.Psychiatry, 2005;57(9): 1068-2072
111. Yulug B, Ozan E,Gonul AS,Kilic E, ve ark.Brain-derived neurotrophic factor, stres and depression:A minireview.Brain Res.Bull, 2009;78:267-269
112. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression.J. Neurosci., 2002;22:3251-3261
113. Karege F, Perret G, Bondolfi G ve ark. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. Psychiatry Res,2002; 109: 143-148
114. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N ve ark. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. Biol Psychiatry, 2003;54: 70-75
115. Huang TL, Lee CT, Liu YL ve ark. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. J Psychiatr Res,2008: 42:521-525
116. Sen S, Duman R, Sanacora G ve ark. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: metaanalyses and implications. Biol Psychiatry, 2008;64:527-532
117. Aydemir Ö, Deveci A. Stres ile ilişkili duygudurum bozukluklarında BDNF ölçümleri: Klinik çalışmaların gözden geçirilmesi. Türk Psikiyatri Dergisi,2009: EKSIK
118. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. J Neurosci,15:7539-7547

119. Balu DR, Hoshaw BA, Malberg JE, Rosensweig-Lipson S, ve ark. Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments. *Brain Res*, 2008; 1211:37-43
120. Gönül AS, Akdeniz F, Taneli F ve ark. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2005; 255:381-386
121. Aydemir Ö, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005; 29: 261-265
122. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F ve ark. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int Neuropsychopharmacol*, 2008; 28:1-12
123. Tramontina J, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Stertz L, ve ark. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neuroscience Letters*, 2009; 452:111-3
124. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: A potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatric Research*, 2009 et pres
125. Göka E., Göka S., Aydemir C., Aksaray S., et al. Bipolar Bozukluk manik epizotta BDNF düzeyleri ve tedavi ile değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2009; 19(1): S8-S13
126. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R, Berk M. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008; 8(7):1101-13.
127. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta- analysis of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first- degree relatives. *Psychological Medicine*. 2008; 38;; 771- 785
128. 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 Disorders*, 2009; 11:663-671

129. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT (1990). Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of General Psychiatry* 47, 1106–1111
130. Yatham LN, Lyoo IK, Liddle P, Renshaw PF, ve ark. A magnetic resonance imaging study of mood stabilizer- and neuroleptic-naïve first-episode mania. *Bipolar Disorders* (2007). 9, 693–697
131. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, Kim N, Dunner DL, Renshaw PF (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 8, 65–74
132. Palomino A, Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Gonzalez- Gomez C, ve ark. Decreased levels of plasma glutamate in patients with first-episode schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 2007; 95: 174–178
133. Kauer-Sant’Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ,ve ark. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early and late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacology*, 2009;12:447-458
134. Maisonpierre PC, Le Beau MN , Espinosa R, Ip IN ,et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin- 3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, 1991;10: 558– 568
135. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE , et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*,2003;112:257-69
136. Eker Ç, Kitiş Ö, Ozan E ve ark. İnsan beyninde BDNF geninin val66met polimorfizmine bağlı gri madde değişiklikleri (Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,2005; 15:104-111
137. Frey BN, Walss-Bass C, Stanley JA. Brain-derived neurotrophic factor Val66 met polymorphism affect prefrontal energy metabolism in bipolar disorder. *Neuroreport*,2007; 18:1567-1570
138. Post RM. Role of bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications. *J.Psych.Researc*, 2007;41: 979-990

139. Lohoff FW, Sander T, Ferraro TN, Dahl JP, et al. Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. *American Journal of Medical Genetics B, Neuropsychiatry Genetics* 2005;139:51–3
140. Skibinska M, Hauser J, Czerski PM, Leszczynska-Rodziewicz A, et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene val66met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World J Biological Psychiatry* 2004;5:215–20
141. Muller DJ, De Luca V, Sicard T. The brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:317–23).
142. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry*, 2005;38(4): 166-170).
143. Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, et al. No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study. *Biological Psychiatry* 2004;56:376–8.142
144. Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, et al. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology* 2003;8:186–9
145. Mick E, Wozniak J, Wilens TE, Biederman J, et al. Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children. *BMC Psychiatry* 2009, 9:2
146. Chuang D.M., Chen R.W., Chalecka-Franaszek, E., Ren, M., et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disorders*, 2002; 4 (2): 129–136
147. Li X., Ketter T.A., Frye M.A., Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *Journal of Affective Disorders* , 2002. 69 (1–3):1–14.

148. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activities Trk B in rodent neurons: an essential step for neuro-protection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1173- 9
149. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998; 95: 2642-7
150. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews*, 2004;45: 104-114
151. Angelucci F, Mathe AA, Aloe L. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J Neurosci Res*, 2000; 60: 783-794
152. Paikh V, Khan MM, Mahadik SP. Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and Trk B receptors in rat hippocampus produced by haloperidol. *Neurosci Lett*, 2004a: 356;135-9
153. Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, ve ark. Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res*, 2003; 71: 127-131
154. Park SW, Lee SK, Kimb JM, Yoon JS, ve ark. Effects of quetiapine on the brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus and neocortex of rats. *Neuroscience Letters*, 2006; 402:25–29
155. Fumagalli F, Molteni R, Bedogni F, Gennarelli M J, ve ark. Quetiapine regulates FGF-2 and BDNF expression in the hippocampus of animals treated with MK-801. *Neuroreport*, 2004; 2109:2112-2109
156. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, ve ark. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psych*, 2003;54: 703-701
157. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A. Neurotrophins and schizophrenia *Schizophrenia Research*, 2007;94:1–11
158. Iritani S, Niizato K, Hawa H. Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2003; 27 (5): 801–807

159. Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol. Psychiatry*, 2000; 5 (3):292–300
160. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 2002;110; 249–257
161. Huang TL, Lee CT. Associations between serum brain derived neurotrophic factor levels and clinical phenotypes in schizophrenia patients. *J. Psychiatr. Res*, 2006; 40 (7); 664–668
162. Deveci A, Aydemir Ö, Taşkın O ve ark. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in conversion disorder: Comparative study with depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007a; 61:571-573
163. Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J ve ark. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*,2006; 141B:387-393
164. Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T, Shigemi H.ve ark. Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls. *Int J Dev Neurosci*, 2007; 25(6):367-72
165. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, ve ark. Brain derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res*, 1997; 49 (1- 2): 71- 81 ,, Howels DW, Porritt M, Wong JY, Batchelor PE ,ve ark. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's diseases substantia nigra. *Exp. Neural*, 2000; 166(1): 127-135
166. 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- 497
167. Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Stadelmann C., Lassmann H., ve ark The neuroprotective effect of inflammation: Implications for the therapy of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol*, 2006;107(2): 161- 16

168. Birmaher B, Axelson D, Pavuluri M. Bipolar Disorders. In Lewis's Child and Adolescent Psychiatry, Martin A, Volkmar FR(editors) Fourth edition Lippincott Williams&Wilkins, 2007:53-529
169. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, ve ark. The Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. Treatment Guidelines for Children and Adolescents with Bipolar Disorder . J Am Acad Adolesc Psychiatry, 2005; 44:3:231-235
170. Weller EB, Weller RA, Fristad MA. Lithium dosage guide for prepubertal children: A preliminary report. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,1986; 25: 92-95
171. Kowatch AR, Bucci JP, Mood stabilisers and anticonvulsants, Findling R, Blumer J (ed.) The pediatric clinics of North america, child and adolescent psychopharmacology. W. B. Saunders. 1998. 1173-1187
172. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B,ve ark. Double blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998; 37:2:171-178
173. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G,ve ark. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A large open trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2003; 42:1038-1045
174. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G,ve ark. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A placebo-controlled discontinuation study J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004; 43:984-993
175. Patel N, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM,ve ark. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression . J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006; 45:289-297
176. Wagner KD, Weller E, Carlson GA, Sachs G, ve ark. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002; 41:1224-1230
177. Kowatch RA, Suppes T, Carmody T, Bucci JP, ve ark. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000; 39:713-720
178. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW,ve ark. Divalproex sodium for pediatric mixed mania:a 6-month prospective trial. Bipolar Disord, 2005; 7: 266-273

179. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005; 44:409-417.
180. DelBello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005;44:539-547
181. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, et al. A double-blind randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 2006;163:1179-1186
182. Biderrman J, Mick E. An open label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharm*, 2005; 15: 311-317
183. Del Bello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002;41:1216-1223
184. Del Bello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, et al. A double-blind, randomised pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006;45:305-313
185. DelBello MP, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, et al. Efficacy of Quetiapine in children and adolescents with bipolar mania: A 3 week, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Presented at the 54th Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Boston, Massachusetts, USA October 24–29, 2007:176
186. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, et al. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001; 40: 1448-1456
187. Emiroglu FN, Gencer O, Özbek A . Adjunctive olanzapine treatment in bipolar adolescents responding insufficiently to mood stabilizers, four case reports. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2006; 15500-503
188. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, et al. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord*, 2004; 82S:103-111

189. Biederman J, Mick E, Spencer TJ, Wilens TE, ve ark. Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000; 10:185-192
190. Kafantaris V. Treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34(6): 732-741
191. Carlson GA, Loney J, Salisbury H, Kramer JR ,ve ark. Stimulant treatment in young boys with symptoms suggesting childhood mania: A report from a longitudinal Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000; 10:175-184.
192. Galanter CA, Carlson GA, Jensen PS, Greenhill LL, ve ark. Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder titration trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2003; 13:123-136.
193. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush JA. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*, 2005; 162:58–64.
194. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, ve ark. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001; 11:239-250
195. Özerdem A, Oğuz M, Miklowitz D, Cimilli C. Family focused treatment for patients with bipolar disorder in Turkey: a case series. *Fam Process*, 2009; 48(3):417-28
196. Miklowitz, D, George E.L., Richards, J.A., Simoneau, T.L.ve ark. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2003; 60,:904–912.
197. Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, George EL ve ark. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2008 ;65(9):1053-61.
198. Pavuluri MN, Graczyk PA, Henry DB, Carbray JA, Heidenreich J, Miklowitz DJ. 2004. Child and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: development and preliminary results. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 43(5):528–37

199. West AE, Henry DB, Pavuluri MN. 2007. Maintenance model of integrated psychosocial treatment in pediatric bipolar disorder: a pilot feasibility study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 46(2):205–12
200. Geller B, Williams M, Zimmerman B ve ark (1996) Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS). St. Louis Washington University, Mania and Rapid Cycling Sections. *J Am Acad Child Adolesc psychiatry* 2001.40: 450-455
201. Kaufman J, Birmaher B, Brent D ve ark., Kiddie- SADS- Present and Lifetime Version: initial reliability and validity data, *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry*,1996 36: 980-988. Çevirenler: Gökler B, Ünal F, Kültür Çengel SE, Pehlivan Türk B, Akdemir D, Taner Y, Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu- şekli, Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2004;11 (3).
202. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Mania like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1995.34: 867-876
203. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:5662
204. Williams BW. A Structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978;45:742-7
205. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9
206. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE et al. Rating scale for mania: reliability and sensitivity. *Br J Psychiatry*.1978; 133:429-435
207. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E: Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.)
208. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Neuroscience Letters*, 2009;466:139-143
209. Marsh R, Gerber AJ, Peterson BS. Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders.*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008;47(11): 1233-1251

210. Tseng M, Aldo M, Xu L, Sun X, et al. BDNF protein levels are decreased in transformed lymphoblasts from lithium- responsive patients with bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci*, 2008; 33: 449-53
211. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment supresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression.A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity.*J Biol Chem*,1999; 274: 6039-42
212. Yasuda S, Liang MH, Marinova Z,Yahyavi A, ve ark.The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol Psychiatry*, 2007, Epud ahead of print.
213. Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, ve ark. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation .*J Neurosci*, 2003; 23:7311-7316
214. Chen B,Wang JF, Hill BC, Young LT .Lithium and valproate differentially regulate brain regional expression of phosphorylated CREB and c-Fos.*Brain Res Mol Brain Res*, 1999a; 70: 45-73
215. Chang YC, Rapoport SI, Rao JS. Chronic administration of mood stabilizers upregulates BDNF and Bcl-2 expression levels in rat frontal cortex. *Neurochem Res*, 2009; 34: 536-541
216. Oliveria GS, Cereser KM, Ferdandes BS, Kauer-Sant’Anna M, ve ark. Decreased brain-derived factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatric Research*, 2009 et press
217. Post R.Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity and tolerans phenomena.*Neurosci Biobehav Rev*, 2007; 31(6): 858-873
218. Yücel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, ve ark. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology*, 2007; 195:357-367
219. Joseph MF, Frazier TW, Youngstorm EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adoles Psychopaharmacology*, 2008;18(6): 595-605

8. EKLER

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Olgunun Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Cinsiyeti:

Adres:

Telefon:

Başvuru Şekli: 1. Poliklinik
2. Acil Servis

Okul durumu: 1. Okula gitmiyor: nedeni:.....
2. Kaçınıcı sınıfta:

İlk Tanı Yaşı :

Kullanmakta Olduğu İlaçlar:

Hastanede Yatış Sayısı:

Aile Yapısı: 1. Çekirdek aile
2. Geniş aile
3. Boşanmış aile
4. Anne baba ayrı yaşıyor

Kardeş Sayısı:

Kaçınıcı Çocuk:

Nerede Yaşıyor: 1. Aile ile a. A-B
b. A
c. B
2. Kurum bakımında
3. Akrabalar yanında
4. Diğer:

Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü: Birinci Dereceden Akraba(Ebeveynleri)

İkinci Dereceden Akraba:

Ailenin Sosyoekonomik Düzeyi Algısı(Ebeveynlerden Birine Göre):

1. Çok yüksek 2. Yüksek 3. Orta 4. Düşük 5. Çok düşük

Ailenin Sosyal Çevre Desteği: 1. Var 2. Yok 3. Bilinmiyor

Olgunun Laboratuvar Değerlendirilmesi:

Olgunun Psikiyatrik Değerlendirilmesi(Çalışmaya Alındığındaki Dönemi):

KSADS:Tanı

WASH-U-KSADS:Tanı.

CGAS:

HAYAT Çizelgesi