

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA BEYİN  
TROFİK FAKTÖRLERİNİN TİROİD İŞLEVLERİ,  
B12 VİTAMİNİ VE FOLİK ASİT İLE İLİŞKİSİ**

**YAPRAK ÇİLEM YALÇIN ARSLAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2013**

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA BEYİN  
TROFİK FAKTÖRLERİNİN TİROİD İŞLEVLERİ,  
B12 VİTAMİNİ VE FOLİK ASİT İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. YAPRAK ÇİLEM YALÇIN ARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ZELİHA TUNCA**

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından Proje No.  
S.150.3.4.6.2.4.9 sayı ile desteklenmiştir.

| <b><u>İÇİNDEKİLER:</u></b>     | <b><u>sayfa no</u></b> |
|--------------------------------|------------------------|
| <b>İÇİNDEKİLER</b>             | <b>i</b>               |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>           | <b>iv</b>              |
| <b>GRAFİK LİSTESİ</b>          | <b>vi</b>              |
| <b>KISALTMALAR</b>             | <b>viii</b>            |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                | <b>x</b>               |
| <b>ÖZET</b>                    | <b>1</b>               |
| <b>İNGİLİZCE ÖZET</b>          | <b>3</b>               |
| <b><u>1. GİRİŞ VE AMAC</u></b> | <b>5</b>               |

1.1. Duygudurum bozuklukları ve nörotrofik faktörler (BDNF-brain derived neurotrophic factor ve GDNF-glial derived neurotrophic factor)

1.2 Nörotrofik faktörler ve tiroid işlevlerinin ilişkisi

1.3. Duygudurum bozukluklarında ve B12 vitamini-folik asitin rolü

1.4. Amaç ve Hipotez

## **2. GENEL BİLGİLER**

2.1. Duygudurum Bozuklukları

2.2. Duygudurum bozukluklarında tanı ve sınıflandırma

2.3. Duygudurum bozukluklarında nörotrofik faktörlerin rolü

2.4. Duygudurum bozukluklarında tiroid işlevlerinin etkisi

2.5. Nörotrofik faktörler ve tiroid ilişkisi

**2.6. Duygudurum bozukluklarında B12 vitamini ve folik asitin rolü**

**2.7. Nörotrofik faktörler, B12 vitamini ve folik asit ilişkisi**

### **3.GEREÇVE YÖNTEM**

20

#### **3.1. Örneklem**

#### **3.2. Ölçüm Araçları**

##### **3.2.1. Tanısal Ölçümler**

##### **3.2.2. Hastalık Şiddeti Ölçümleri**

3.2.2.1. *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği – 17 (HAMD)*  
(*Hamilton Depression Rating Scale – HDRS – 17*)

3.2.2.2. *Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (Young Mania Rating Scale – YMRS)*

3.2.2.3. *Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (KGDÖ) (Clinical Global Impressions Scale ) (CGI)*

3.2.2.4. *İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD) (The Global Assessment of Functioning Scale – Modified – GAF)*

##### **3.2.3. Biyokimyasal Ölçümler**

3.2.3.1. *BDNF Ölçümleri*

3.2.3.2. *BDNF Ölçümleri*

3.2.3.3. *Tiroid Hormonlarının Ölçümü*

3.2.3.4. *B12 Vitamini ve Folik Asit Ölçümü*

#### **3.3. İstatistiksel Analiz**

## **4. BULGULAR**

27

### **4.1. Demografik ve klinik özellikler**

### **4.2. Tiroid hormonları, B12 vitamini, folik asit, BDNF, GDNF değerleri**

### **4.3. Hastaların tedavi dağılımları**

### **4.4. Korelasyonlar**

#### **4.4.1. Tüm grupta**

#### **4.4.2. Sağlıklı gönüllü grubunda**

#### **4.4.3. Ötmi grubunda**

#### **4.4.4. Mani grubunda**

#### **4.4.5. Bipolar depresyon grubunda**

#### **4.4.6. Unipolar depresyon grubunda**

## **5. TARTIŞMA**

52

## **6. SONUC VE ÖNERİLER**

57

## **7. KAYNAKLAR**

58

## **8. EKLER**

69

**EK1:** Etik Kurul Onayı

**EK2:** Bilgilendirilmiş olur formu

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo1:** Dağılımın homojenitesi (Levene testi)

**Tablo2:** Sağlıklı Gönüllüler ve Hastalara İlişkin Klinik Bulgular

**Tablo3:** Sağlıklı Gönüllüler ve Hastalara İlişkin Klinik Bulgular (devamı)

**Tablo4:** Sağlıklı Gönüllüler ve Hastaların TSH, sT3, sT4, B12, F.A. düzeylerinin karşılaştırmaları

**Tablo5:** Sağlıklı Gönüllüler ve Hastaların BDNF, GDNF düzeylerinin karşılaştırmaları

**Tablo6:** Hasta gruplarına ve cinsiyete göre TSH, sT3, sT4, B12 vitamini, folik asit, BDNF ve GDNF ortalamalarının karşılaştırmaları

**Tablo7:** Gruplara göre hastaların tedavi dağılımı

**Tablo8:** Hastaların Tedaviye İlişkin Bulguları

**Tablo9:** Sağlıklı gönüllülerde tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve yaş ile korelasyonu

**Tablo10:** Ötimik hastalarda tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve klinik bulgularla korelasyonu

**Tablo11:** Manik hastalarda tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve klinik bulgularla korelasyonu

**Tablo12:** Bipolar depresyon hastalarında tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve klinik bulgularla korelasyonu

**Tablo13:** Unipolar depresyon hastalarında tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve klinik bulgularla korelasyonu

**Tablo14:** Tüm gruplarda BDNF'nin klinik bulgularla korelasyonu

**Tablo15:** Tüm gruplarda GDNF'nin klinik bulgularla korelasyonu

## **GRAFİK LİSTESİ**

**Grafik1:** Grupların hastalık başlangıç yaşı ortalamaları

**Grafik2:** Grupların toplam epizod sayısı ortalamaları

**Grafik3:** Grupların toplam hastalık süresi ortalamaları

**Grafik4:** Grupların TSH ortalamaları

**Grafik5:** Cinsiyete göre TSH ortalamaları

**Grafik6:** Grupların sT3 ortalamaları

**Grafik7:** Cinsiyete göre sT3 ortalamaları

**Grafik8:** Grupların sT4 ortalamaları

**Grafik9:** Cinsiyete göre sT4 ortalamaları

**Grafik10:** Grupların B12 vitamin ortalamaları

**Grafik11:** Cinsiyete göre B12 vitamin ortalamaları

**Grafik12:** Grupların folik asit ortalamaları

**Grafik13:** Cinsiyete göre folik asit ortalamaları

**Grafik14:** Grupların BDNF ortalamaları

**Grafik15:** Cinsiyete göre BDNF ortalamaları

**Grafik16:** Grupların GDNF ortalamaları

**Grafik17:** Cinsiyete göre GDNF ortalamaları

**Grafik18:** Grupların Li kullanım süresi ortalamaları

**Grafik19:** Manide folik asit, BDNF, GDNF korelasyonu

**Grafik20:** Bipolar Depresyonda sT4, BDNF, GDNF korelasyonu

**Grafik21:** Unipolar Depresyonda sT4, BDNF, GDNF korelasyonu

## **KISALTMALAR**

|                   |                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BDNF:</b>      | Beyinden köken alan nörotrofik (Brain-derived neurotrophic factor)                                                                                                                                      |
| <b>GDNF:</b>      | Gliadan köken alan nörotrofik (Glia-derived neurotrophic factor)                                                                                                                                        |
| <b>TSH:</b>       | Thyroid stimulating hormone                                                                                                                                                                             |
| <b>sT3:</b>       | Tri-iyodotirozin                                                                                                                                                                                        |
| <b>sT4:</b>       | Tiroksin                                                                                                                                                                                                |
| <b>ELISA:</b>     | Enzim ilintili immün test (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)                                                                                                                                           |
| <b>SCID-I:</b>    | DSM-IV-TR için yapılandırılmış klinik görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR)                                                                                                             |
| <b>CGI:</b>       | Genel klinik değerlendirme ölçeği (Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder)                                                                                                               |
| <b>GAF:</b>       | İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (Global Assessment of Functioning Scale)                                                                                                                            |
| <b>DSM-IV-TR:</b> | Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) |
| <b>ICD-10:</b>    | Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-10 (International Classification of Diseases)                                                                                                              |
| <b>mRNA:</b>      | mesajcı ribonükleik asit                                                                                                                                                                                |
| <b>HAMD-17:</b>   | Hamilton Depresyon Ölçeği-17 maddelik                                                                                                                                                                   |
| <b>YMDÖ:</b>      | Young Mani Derecelendirme Ölçeği                                                                                                                                                                        |
| <b>SPSS:</b>      | Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)                                                                                                                    |
| <b>GFAP:</b>      | Glial fibriler asidik protein                                                                                                                                                                           |



## **TESEKKÜR:**

Tüm asistanlık eğitimim boyunca her konuda destek olan, tezimin her aşamasında içtenlikle yanımda hissettiğim, mesleğimde akademik ve etik anlamda örnek aldığım, sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zeliha Tunca'ya,

Hem hocalığı ile hem de ablalığı ile yanımızda olan sevgili Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Berna Akdede'ye,

Psikiyatri eğitimim sırasında birlikte araştırma yapabilme şansını bulduğum, kendilerini örnek aldığım hocalarım Prof. Dr. Tunç Alkın ve Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e

Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerini ve deneyimlerini bizlerle paylaşan sevgili hocalarım, Prof. Dr. Can Cimilli'ye, Prof. Dr. Köksal Alptekin'e, Prof. Dr. Beyazıt Yemez'e, Doç. Dr. Elif Onur Aysevener'e ve Doç. Dr. Halis Ulaş'a,

Tezimin biyokimyasal ölçümlerini yapan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Prof. Dr. Halil Resmi, Prof. Dr. Pınar Akan, Yard. Doç. Dr. Dilek Çımrın ve Doç. Dr. Ali Rıza Şişman'a, tezimin istatistik analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a

Asistanlığa beraber başladığım, birlikte çalışmaktan ve dostluğundan hep keyif aldığım, sevgili arkadaşım Dr. Başak Bağcı'ya,

Asistanlık sürecimin bir yerinde rastlaştırmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Özlem Parlak, Dr. Nefize Yalın, Dr. Levent Var, Dr. Arzu Bilgin, Dr. Sinem Yeşilyurt, Dr. Aslı Çiftçi, Dr. Neslihan Gürz Yalçın, Dr. Selma Polat ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili psikiyatri hemşirelerine, personeline, servis, anabilimdalı ve poliklinik sekreterlerine, psikolog arkadaşlarıma,

Eğitimime katkılarından dolayı tüm Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim anneme,  
babama ve ablama,

Hayatı paylaşmaktan hep mutlu olduğum sevgili eşim Murat Arslan'a,

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim...

**Dr. Yaprak Çilem YALÇIN ARSLAN**

## **ÖZET:**

### **DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA BEYİN TROFİK FAKTÖRLERİNİN TİROİD İŞLEVLERİ, B12 VİTAMİNİ VE FOLİK ASİT İLE İLİŞKİSİ**

**Amaç:** Duygudurum bozuklukları işlevselliği ciddi ölçüde bozan kronik seyirli hastalıklardır. Duygudurum bozukluklarının etiyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte nörotrofik faktörlerin, tiroid işlev bozukluklarının, B12 vitamini ve folik asit yetersizliğinin etiyolojide rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı duygudurum bozukluğu olan hastalarda serum BDNF ve GDNF'nin TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit ile ilişkisini incelemektir.

**Yöntem:** Çalışmaya 145 hasta (37 ötimi, 41 mani, 29 bipolar bozukluk depresif epizod, 38 major depresif epizod) ve 67 sağlıklı gönüllü alındı. Serum BDNF ve GDNF düzeyleri ticari sandviç – ELISA kiti kullanılarak, TSH, sT3, sT4 düzeyleri “chemiluminescent” yöntemi kullanılarak ve B12 vitamini ve folik asit düzeyleri “Chemiluminesans Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemi ile ölçüldü. Hastalar DSM-IV-TR için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I), Young Mani Derecelendirme ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAMD), Klinik Genel Derecelendirme Ölçeği (CGI), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (GAF) ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik değerler için Ki-kare, sürekli değişkenler için Kruskal Wallis, ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U, sürekli değişkenlerin korelasyonu içine Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

**Bulgular:** Serum BDNF düzeyleri duygudurum episodlarında sağlıklı gönüllülerden düşük ve hastalık şiddetleri ile korele idi. GDNF düzeyleri farklı değildi. sT3 düzeyleri bipolar bozukluğun ötimik, manik, depresif epizodlarındaki hastalar ve unipolar depresyonu olan hastalarda sağlıklı gönüllülerden düşüktü. sT4, B12 vitamini, folik asit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bipolar depresyonda BDNF ile sT4 arasında pozitif, unipolar depresyonda GDNF ile sT4 arasında negatif korelasyon saptandı.

**Tartışma:** BDNF'nin duygudurum epizodları için biyokimyasal bir gösterge olduğu bulgusu bu çalışmada da doğrulanmıştır. Depresif epizodda, sT4'ün BDNF'ye paralel, GDNF ile ise zıt yönde hareket ederek patofizyolojiye katkıda bulunabileceğı gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Duygudurum bozuklukları, BDNF, GDNF, tiroid işlevleri, B12 vitamini, folik asit

## **SUMMARY:**

### **THE RELATIONSHIP BETWEEN BRAIN NEUROTROPHIC FACTORS AND THYROID FUNCTION, VITAMIN B12, FOLIC ACID IN MOOD DISORDERS**

**Objective:** Mood disorders is a chronic disease which severely disrupt the functionality. Its etiology is still unknown. But neurotrophic factors, thyroid abnormalities, deficiency of vitamin B12 and folic acid play the role in the etiology. The aim of this study is to examine the relationship between BDNF, GDNF and TSH, fT3, fT4, vitamin B12 and folic acid in patients with mood disorders.

**Method:** One hundred and forty-five patients (thirty-seven euthymic, forty-one manic, twenty-nine bipolar depression, thirty-eight unipolar depression) and sixty-seven healthy controls were enrolled in the study. Serum BDNF and GDNF levels were measured using a sandwich-ELISA kit, TSH, fT3, fT4 levels were measured with chemiluminescent method and vitamin B12, folic acid levels were measured with Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) method. Patients were evaluated with Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID-I), Young Mania Rating Scale (YMRS), Hamilton Depression Rating Scale-17 (HAM-D), Clinical Global Impression Scale (CGI) and Global Assessment of Functioning Scale (GAF)., Kruskal Wallis, Mann Whitney U, chi-square, Spearman correlation analysis were used for statistical analysis by SPSS15.0 programme.

#### **Results:**

Serum BDNF levels were lower in bipolar disorder episodes (manic or depressive episodes), and unipolar disorders than healthy volunteers and correlated with episode severities. GDNF levels were not different. fT3 levels were lower in manic, depressive and even euthymic episodes, and unipolar depression than healthy controls. fT4, vitamin B12 and folic acid did not differ among the groups. There was a positive correlation between BDNF and fT4 in bipolar depression, a negative correlation between GDNF and fT4 in unipolar depression.

**Conclusion:** Our findings support the concept of decreased BDNF levels as a state-marker in mood episodes. fT4 was shown to contribute to the pathophysiology in depressive episodes, by acting parallel to BDNF and opposite to GDNF levels.

**Key words:** Mood disorders, BDNF, GDNF, thyroid functions, vitamin B12, folic acid

## **1.GİRİŞ ve AMAC:**

Duygudurum bozuklukları, depresif bozukluklar ve bipolar bozukluklar olarak ayrılır. DSM ve ICD sınıflandırmalarına göre teküçlü (unipolar) bozukluk, yineleyici (recurrent) çökkünlük ile eş anlamlıdır (Bu tezde majör depresif bozukluk-tek epizod, ya da yineleyici tanıları, unipolar depresyon adı altında geçecektir). İkiüçlü (bipolar) bozukluk ise ya yalnız mani dönemleri ya da mani ve çökkünlük dönemleri geçiren hastalar için kullanılan terimdir (1).

Duygudurum bozuklukları yinelemelerle ve bilişsel işlevlerde, yaşam kalitesinde ve sosyal işlevsellikte bozulma ile seyreder. Duygudurum bozukluklarının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. 1990'lı yıllardan sonra nöron yaşamını doğrudan etkileyen “beyin plastikliği” kuramı araştırılmaya başlanmıştır (2). Duygudurum bozuklukları ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etiyolojisinde nörotrofik faktörlerdeki anormalliklerin rolü olabileceğine ilişkin veriler vardır (3-8).

### **1.1 Duygudurum bozuklukları ve nörotrofik faktörlerin ilişkisi**

BDNF ve GDNF nörotrofik faktör ailesi içinde yer alan proteinler olup, nörogenesise (nöronların gelişimi ve sağ kalımı, nöronların ve sinapsların yeniden şekillenmesi ve yeni nöron oluşumu) ve özellikle dopaminerjik nöronların işlevlerine katkıda bulunurlar (9-12). Aynı zamanda bilişsel yetiler gibi yüksek beyin işlevlerinin sürdürülmesinde, duygudurum bozuklukları ve diğer ruhsal bozuklukların etiyolojisinde önemli rol oynarlar (9,13-21).

Duygudurum bozukluklarının etiyolojisi ve antidepresan tedavilerin etkinliğinde nörotrofinlerin, özellikle BDNF'nin rolü vardır (22, 23).

Depresyonda nöronal ve glial plastisitedeki bozulma ve nörotrofik yetersizliğin, antidepresan tedavinin, nörotrofik faktör üretimini ve dolayısı ile nöroplastiseyi artırması ile düzeldiği gösterilmiştir (17, 24). Glial patoloji, postsinaptik reseptörler aracılığı ile serotonerjik ve noradrenerjik transmisyonunda rol oynayarak duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde rol alabilir ve bu sistemi etkileyen ilaçlar, glial bozukluğu düzeltebilir (25). Son yıllarda duygudurum bozuklukları, major depresyon ve bipolar bozukluk hastalarında hem depresyon ve mani, hem de düzelmeye dönemlerinde GDNF düzeyleri ya da mRNA'ları çalışılmış ve çelişkili sonuçlar

alınmıştır. Mitterauer (2004) bipolar bozukluğun patofizyolojisinde glia-nöron etkileşiminde bozulma varsayımını öne sürmüş, gliaya bağlanan proteinin (glial binding protein) aşırı üretilmesi durumunda nörotransmitterlerin azalacağı ve depresyonun ortaya çıkacağını, az üretilmesi ile ise nörotransmitterlerin aşırı aktive olup maninin, beynin farklı bölgelerinde az ya da aşırı yönde dengenin bozulma durumunda karma epizodun ortaya çıkacağını öngörmüştür (26).

## **1.2 Nörotrofik faktörler ve tiroid işlevlerinin ilişkisi**

Nörotrofik faktörlerin tiroid hormonları ile ilişkisi konusunda az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bunların çoğu prelinik çalışmalardır. Sıçan beyninin farklı bölgelerinde T4(tiroksin)'ün BDNF ekspresyonunu artırdığı (27-30), sıçanlarda BDNF ile TSH'nın anterior pitiüterde birlikte lokalize oldukları saptanmıştır (31). İnsanlarda yapılan bir çalışmada EKT (elektrokonvülsif tedavi)'nin TSH, BDNF düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (32).

Literatürde GDNF ve tiroid ilişkisini gösteren bir çalışmada, tiroid dokusunda GDNF reseptörlerinin alt ünitelerinin bulunduğu saptanmıştır (33).

## **1.3. Duygudurum bozuklukları ve B12 vitamini, folik asit ilişkisi**

Folik asit ve B12 vitamini, santral sinir sisteminin gelişimi, farklılaşması ve işlevlerinde rol oynar. Her iki vitamin de metiyonin-homosistein metabolizmasında yer alır; SAM, noradrenalin sentezinde gereklidir ve bazı antidepresanlara yanıtta da etkisi olabilir (34).

Depresyonun düşük plazma folik asit ve yüksek plazma homosistein düzeyleri ile ilişkisi gösterilmiştir (34).

Bazı klinik çalışmalarda folik asit ve B12 vitamini eksikliği, ciddi depresyon ile ilişkili bulunmuş, folik asidin antidepresanlara yanıtı etkilediği, folik asit ve B12 vitamini desteği ile yanıtın arttığı görülmüştür (35).

Literatürde BDNF, B12 vitamini ve folik asit ilişkisine dair az sayıda, prelinik çalışmaya rastlanmıştır. Matte ve arkadaşları, 2009 yılında sıçanlarda homosisteinle oluşturulan bellek bozukluğu ve azalmış BDNF seviyesinin folik asit verilerek engellendiğini göstermişlerdir (36). Bir diğer çalışma sonucunda ise gebelikte



maternal mikrobelerin alımının, nörotrofinlerin protein ve mRNA seviyelerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (37).

Literatürde B12 vitamini, folik asit ve GDNF arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

### **1.3 Amaç ve Hipotez:**

Araştırmanın amacı bipolar bozukluğun depresif, ötimik ve manik epizodlarındaki hastalar, unipolar depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllü grubunda iki trofik faktörün (BDNF, GDNF) tiroid hormonları (TSH, sT4, sT3), folik asit ve B12 vitamini düzeylerini karşılaştırmak ve bunlar arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Hipotezlerimiz;

- 1) Bipolar duygudurum bozukluğu mani ve depresyon epizodlarında ve unipolar depresyonda BDNF düzeyleri sT3 ve sT4 ile pozitif, TSH ile negatif korelasyon gösterir
- 2) Bipolar duygudurum bozukluğu mani ve depresyon epizodlarında ve unipolar depresyonda GDNF düzeyleri sT3 ve sT4 ile negatif, TSH ile pozitif korelasyon gösterir
- 3) Bipolar duygudurum bozukluğu ve unipolar depresyonda folik asit ve B12 vitamin düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunacaktır
- 4) BDNF ve B12 vitamini düzeyleri hasta gruplarında korele olarak düşük saptanacaktır

## **2. GENEL BİLGİLER:**

### **2.1. Duygudurum Bozuklukları**

Duygudurum bozuklukları bütün hastalıklar arasında en sık görülen bozukluklardandır. Ruhsal çökkünlükler Dünya Sağlık Örgütü tarafından en fazla yeti yitimine neden olan dördüncü halk sağlığı sorunu olarak bildirilmiştir (1). Yapılan çalışmalara göre depresif epizodlar kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir. Genel olarak depresyonda yaygınlık oranı %9-20, bipolar bozuklukta yaşam boyu hastalanma riski %1-5 olarak bilinmektedir. Bütün özkıyım olgularının %50-70'i duygudurum bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Tedavi görmeyen depresyon olgularında ve bipolar bozukluk olgularında sakatlıkla ve ölümle sonuçlanan özkıyım oranı %15 olarak bilinmektedir (1). Depresyon sıklığı arttıkça, uygun tedaviye rağmen hastaların işlevselliğinde önemli sorunlar oluşmaktadır (1).

Bipolar bozukluk, unipolar depresyondan daha erken yaşta başlar ve unipolar depresyona oranla daha yineleyicidir. Duygudurum bozukluklarında yinelemeler, bir sonraki yineleme riskini ve hastalığın kronikleşme riskini de artırmaktadır. Bipolar bozukluk tip I ve tip II'nin karşılaştırıldığı, 206 hastanın katıldığı ortalama 13 yıllık bir doğal izlem çalışmasının sonucunda duygudurum belirtilerinin olduğu sürenin, belirtisiz geçen süreden daha uzun olduğu ve çökkünlük belirtilerinin mani belirtilerinden daha uzun sürdüğü belirtilmiştir (38).

### **2.2. Duygudurum bozukluklarında tanı ve sınıflandırma:**

Bipolar bozukluklar; depresif, manik, hipomanik veya karma dönemler olarak sınıflandırılan duygudurum epizodları ve aktif duygudurum septomlarının olmadığı ötimik dönemler ile karakterizedir. Bipolar bozukluk tip I'de mani ve/veya karma epizodlara, bipolar bozukluk tip II'de hipomanik epizodlara depresif epizodlar eşlik edebilir.

Bipolar bozukluklarda iki temel sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır:

DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2000) (39)

ICD-10 (Dünya Sağlık Örgütü, 2010) (40)

DSM-IV-TR’de tanımlanan duygudurum bozukluklarının her bir döneminin tanı ölçütleri aşağıda verilmiştir:

**DSM-IV-TR’ye göre Major Depresif Epizod için 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, olması gerekir.

(1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

(2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

(3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5’inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.

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

(5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir).

(6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

(7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

(8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir).

(9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

**B.** Bu semptomlar karma epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

**D.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

**E.** Bu semptomlar “yas”la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

#### **DSM-IV-TR’ye göre Manik Epizod için tanı ölçütleri:**

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

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

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiozite

(2) uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder)

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

(4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşisıra gelmesi yaşantısı

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

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

(7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)

C. Bu semptomlar karma epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

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

### **2.3. Duygudurum bozukluklarında nörotrofik faktörlerin rolü:**

Duygudurum bozukluklarının etiyolojisi ve antidepresan tedavilerin etkinliğinde nörotrofinlerin, özellikle BDNF'nin rolü vardır (22, 23).

Depresif hastaların, hipokampus, frontal korteks ve amigdala gibi farklı beyin bölgelerinde atrofi oluşmaktadır (41). Bu anatomik değişiklikler BDNF azalması ile birlikte bulunmaktadır (22). BDNF'nin trombositlerde depolanabildiği ve plazmada dolaştığı bilinmektedir (42). Majör depresyon tanılı ilaç kullanmayan 43 hasta ve 35 sağlıklı gönüllünün serum, plazma ve tam kan BDNF'lerinin karşılaştırıldığı çalışmada serum ve plazma BDNF değerleri sağlıklılardan düşük bulunmuş ancak tam kan BDNF düzeyleri farklı bulunmamıştır ve BDNF salınımının trombosit aktivasyonundan bağımsız olduğu öne sürülmüştür (43). Ayrıca kronik hastalığı ve allerjisi bulunmayan 140 sağlıklı bireyin plazma ve trombosit BDNF düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada yaş, kilo ve cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisi araştırılmış, plazma BDNF düzeylerinin yaş ve kilo artışı ile azalmakta olduğu gösterilmiştir, aynı çalışmada trombosit BDNF seviyeleri kadınlarda erkeklerden düşük saptanmıştır (42). 30 major depresif bozukluk tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada, depresyon hastalarında serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerden, kadın hastalarda erkeklerden daha düşük ve MADRS puanları ile negatif bağıntılı bulunmuştur (44). Yetmişyedi major depresyon tanılı hasta ve 95 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir başka çalışmada plazma BDNF düzeyleri tekrarlayan depresyonda tek epizoddan, suisid

girişimi olanlarda olmayanlardan, psikotik belirtisi olmayanlarda olanlardan düşük bulunmuştur (45).

Bipolar bozuklukta BDNF düzeyleri ile ilgili bulgular çelişkilidir (46-48). BDNF hem mani hem de depresyon dönemlerinde, normal kontroller ve ötimik hastalardan düşük bulunmuş ve hastalık şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (49). Aynı hastaların serum GDNF düzeyleri ise mani ve depresyon dönemlerinde normal kontroller ve ötimik hastalardan yüksek bulunmuştur, akut duygudurum epizodlarındaki bu değişiklikler, bipolar bozukluk patofizyolojisinde nörotrofinlerin rolünü desteklemektedir (50). Buna karşın, ilaç kullanan ve kullanmayan, remisyonda unipolar depresyon, ötimik bipolar tip I ve tip II tanılı toplam 63 hastada serum BDNF düzeylerinin, sağlıklı gönüllülerden düşük olduğu, ilaç tedavisinin ve psikiyatrik hastalık ektanısı olmasının bu düşüklükle ilişkili olmadığı gösterilmiştir, bu çalışmada hasta grupları arasında BDNF düzeyleri yönünden fark saptanmamıştır (51). Erişkin bipolar bozukluk hastalarında periferik BDNF seviyesinin ölçüldüğü tüm çalışmaları derleyen, toplam 13 çalışma ve 1113 hastayı kapsayan bir metaanalizde, BDNF seviyelerinin manik ve depresif epizotlar boyunca sürekli düşerken, akut mani tedavisinden sonra düzeldiği ve ötimide BDNF düşüşünün hastanın yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiş ve sonucunda periferik BDNF'nin bipolar bozuklukta duygudurum epizotları ve hastalık progresyonu için bir biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (52).

Post-mortem çalışmalarda, depresyon ve bipolar bozukluk hastalarının prefrontal kortikal nöronal hacim ve glial hücre yoğunluğunda azalma olduğu saptanmıştır (53-59). Glial proliferasyon olmaksızın glial patolojinin varlığı duygudurum bozukluklarını ilerleyici bir dejeneratif hastalıktan ayırmaktadır (25). Glia azalması aile öyküsü pozitif olan depresyon ve bipolar bozukluk hastalarında daha belirgin bulunmuştur (55). Ruhsal bozukluklardaki glial hücre azalmasının nedeni bilinmemektedir (54). Bu azalmada, nörotrofik faktör ya da hücre sağkalım mekanizmalarındaki yetersizliğin etkili olduğu varsayılmaktadır (60). Depresyonda, glial hücre desteğindeki sayısal ya da glukoz ve glianın nörona sağladığı diğer enerji substratlarındaki yetersizlik nöronal patolojiye öncülük edebilir ya da nöronal aktivite ve morfolojik bozukluk daha az glial destek gerektirdiği için, sonuçta glial hücre sayısında azalma ortaya çıkarabilir. Böylece her iki hücrenin patolojisi hastalık süresinin uzaması ve daha fazla hücre kaybıyla sonuçlanacaktır (25). Rajkowska 2000 yılında, primer patolojinin gliada bulunduğunu öne sürmüştür (25). Depresyonda

nöronal ve glial plastisitedeki bozulma ve nörotrofik yetersizlik, antidepresan tedavinin nörotrofik faktör üretimini ve dolayısı ile nöroplastiseyi artırması ile düzeltilmektedir (17, 24). Glial patoloji, postsinaptik reseptörler aracılığı ile serotonerjik ve noradrenerjik transmisyonunda rol oynayarak duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde rol alabilir ve bu sistemi etkileyen ilaçlar, glial bozukluğu düzeltebilir (25).

Son yıllarda duygudurum bozuklukları, major depresyon ve bipolar bozukluk hastalarında hem depresyon ve mani, hem de düzelmeye dönemlerinde GDNF düzeyleri ya da mRNA'ları çalışılmış ve çelişkili sonuçlar alınmıştır. Takebayashi ve arkadaşları 2006 yılında, tamamı ilaç tedavisi alan 39 remisyonunda major depresyon ve 17 ötimik bipolar bozukluk tanılı hastada tam kan GDNF düzeylerini 56 sağlıklı kontrollerden düşük olduğunu, hasta grupları arasında fark olmadığını göstermişlerdir (61). Rosa ve arkadaşları ise, 14'ü depresif, 15'i manik, 15'i ötimik 44 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 14 sağlıklı gönüllüde serum GDNF düzeylerinin, mani ve depresyon dönemlerinde ötimik hastalar ve kontrol grubundan yüksek olduğunu, ötimide ise kontrol grubu ile anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır (50).

GDNF düzeylerindeki değişikliklerin hastalık döneminde mi ortaya çıktığı (state dependent) yoksa iyilik döneminde de süren bir bozukluk mu olduğu (trait dependent) bilinmemektedir. Otsuki ve arkadaşları, major depresyonda, periferik kan hücrelerinde düşük GDNF mRNA ekspresyonu saptarken, remisyon dönemi ve bipolar bozukluğun depresif döneminde fark bulmamışlardır (62). Michel ve arkadaşları major depresyon tanılı hastaların post-mortem GDNF düzeylerinin pariyetal lobda kontrollerden yüksek olduğunu, psikotrop ilaç kullanmamanın GDNF düzeylerini etkilemediğini göstermişlerdir (63).

Mitterauer 2004 yılında, bipolar bozukluğun patofizyolojisinde glia-nöron etkileşiminde bozulma varsayımını öne sürmüş, gliaya bağlanan proteinin (glial binding protein) aşırı üretilmesi durumunda nörotransmitterlerin azalacağını ve depresyonun ortaya çıkacağını, az üretilmesinde ise nörotransmitterlerin aşırı aktif olup maninin, beyin farklı bölgelerinde az ya da aşırı yonde dengenin bozulma durumunda karma epizodun ortaya çıkacağını öngörmüştür (26).

#### **2.4. Duygudurum bozukluklarında tiroid işlevlerinin etkisi:**

Tiroid hormonları, merkezi sinir sisteminin işlevi ve gelişiminde çok önemli bir rol oynar (64). Gelişimin (65) ya da erişkinliğin (66) kritik dönemlerinde tiroid hormon yetersizliği nörolojik ve psikiyatrik sorunların oluşmasına neden olabilir.

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda bedensel hastalık ektanısı sık görülmektedir. Depresyon ektanlı hastalarda bedensel hastalığın prognozu kötüleşir, morbiditesi ve mortalitesi artar. Bipolar bozuklukta tiroid hastalıkları en sık görülen bedensel hastalıklardandır (67). Hipotalamo-pituiter-tiroid (HPT) eksen işlev bozukluğu, bipolar bozukluğun klinik seyri ve patofizyolojisi ile ilgilidir ve etyolojisinde unipolar depresyondakinden daha belirgin bir rolü vardır (68).

Tiroid işlev bozukluğu olan hastalarda, duygudurum dalgalanmaları ve bilişsel bozulma gibi birçok nöropsikiyatrik belirtiye rastlanmaktadır (68).

Depresyon ve bipolar bozuklukta çeşitli tiroid işlev bozuklukları görülebilir. Hipotiroidili olgularda depresif belirtiler ve bilişsel bozulma şeklinde psikiyatrik belirtiler başta olmak üzere enerjide ve iştahta azalma, uyku düzensizlikleri, konsantrasyon güçlüğü, apati gözlenir (69-70). Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda yaşamboyu depresyon gelişme riski %56 iken, ötiroid bireylerde bu risk %20 civarındadır (71).

Tiroid işlev bozukluğu, depresyon ve bipolar bozuklukta hastalığın başlaması, tedaviye direnç ve hızlı döngülülük ile ilişkilendirilmiştir (68, 72). Fransa'da %9'u hızlı döngülü olan 1090 bipolar bozukluk tip I hastası ile yapılan bir araştırmada bedensel hastalık ektanıları araştırılmış ve yalnızca tiroid işlev bozukluğu, hızlı döngülülük ile ilişkili bulunmuştur (73). Hızlı döngülü bipolar bozukluk ve hipotiroidinin birlikte görülmesinin önemli bir nedeni de lityum tedavisidir (74). Lityum tedavisinin ilk yılında düşük serum sT4 düzeyleri ile duygudurum epizodlarının sayısı ve depresyon şiddeti bağlantılı bulunmuştur (75). Lityum, tiroglobulin yapısını değiştirip tiroid hormon salınımını bozarak (76), tip II de'iyodinaz enzim inhibisyonu ile T4'ün T3'e dönüşümünü engelleyerek (77), tiroksine hücrel yanıtı değiştirip, tiroid hormon reseptörlerinin gen ekspresyonunu etkileyerek (78), en önemlisi de cAMP aracılığı ile tiroid hormon salınımını engelleyerek (79) hipotiroidi gelişimine neden olur. Lityum tedavisi alan hastalarda hipotiroidi prevalansı ve insidansı, genel popülasyona oranla yüksek saptanmıştır (79).



Kadın cinsiyet, 50 yaş üzeri olmak, otoimmün hastalığın olması, ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunması lityumla indüklenen hipotiroidi için risk faktörleridir (80, 81).

Bazı çalışmalarda azalmış tiroid işlevleri, karma epizodlarla da ilişkili bulunmuştur. Bipolar bozukluk ilk epizod mani ve karma olan hastalarla yapılan bir çalışmada pür manik hastaların %7'sinde TSH yüksekliği görülürken, karma epizod hastalarının %33'ünde TSH yüksekliği saptanmıştır (82). Benzer bir şekilde mani ve karma epizod hastalarının karşılaştırıldığı bir başka çalışma sonucunda karma epizod olgularında düşük T4 ve yüksek TSH düzeyleri olduğu gösterilmiştir (83).

Tedaviye dirençli bipolar ve unipolar depresyon hastalarında tedaviye T3 ya da T4 eklenmesinin de antidepresan tedaviyi hızlandırdığı ve güçlendirdiği bilinmektedir (68, 84). Ek olarak bipolar bozuklukta tedaviye tiroid hormonu eklenmesinin döngü sıklığını azalttığı da bildirilmiştir (72).

Hipertiroidizmde, duygudurum ve anksiyete semptomları, uykusuzluk, iritabilite, psikomotor ajitasyon sık görülen semptomlardır. Bu nedenle manik epizod ile örtüşen belirtileri vardır. Hipertiroidizmle indüklenen mani nadirdir ve öyküsünde ya da aile öyküsünde bipolar bozukluk olan hastalarda geliştiği gözlenmiştir (85). Hipertiroidizm olgularının yaklaşık %10'unda ağır psikiyatrik hastalık görülür (69).

## **2.5. Nörotrofik faktörler ve tiroid ilişkisi:**

Nörotrofik faktörlerin tiroid hormonları ile ilişkisi konusunda az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bunların çoğu preklinik çalışmalardır.

Sıçan beyninin farklı bölgelerinde T3'ün ve T4'ün BDNF ekspresyonunu etkilediği saptanmıştır. Camboni ve arkadaşları (2003) yenidoğan sıçanlarda, tiroksin uygulanarak yapılan kısa süreli tedavi sonrası erken postnatal dönemde ve genç erişkinlikte BDNF üreten nöronların sayısını ve boyutunu karşılaştırmış, erken postnatal dönemdeki sıçanlarda BDNF mRNA ve protein miktarının belirgin olarak arttığını, genç erişkin sıçanlarda ise BDNF üreten hücre sayısının azaldığını göstermişlerdir (27). Luesse ve arkadaşları hipertiroidili sıçanların kontrollere oranla daha yüksek BDNF mRNA düzeyleri olduğunu saptamışlardır (28). Sui ve arkadaşları'nın 2010'daki RT-PCR sonuçlarına göre, T3 uygulaması ile sıçan hipokampusunda total BDNF ve ekson spesifik BDNF mRNA ekspresyonunun arttığını ve bu artışın T3'e spesifik olduğunu gösterilmiştir (30). Bir deneysel çalışmada hipotiroidili sıçanlar kullanılarak nörotrofinlerin beyincik gelişimindeki

etkileri araştırılmış, T3 yetersizliğinin BDNF ekspresyonunda azalmaya neden olduğu ve BDNF uygulanması ile hipotiroidinin neden olduğu hücre ölümünün engellendiği bildirilmiştir (29). Bir başka çalışmada sıçanlarda BDNF'nin TRH düzeyini etkilemeden, pre/pro TRH mRNA ekspresyonunu geri dönüşümlü olarak artırdığı gösterilmiştir (86).

Kortikal nöronların hasarlanma sonrası BDNF'ye bağımlı duruma geldikleri, sıçanların hasarlı beyinlerinde T4'ün BDNF mRNA düzeylerini dozla bağlantılı olarak artırdığı gösterilmiştir (87, 88). Bu sonuçlar, BDNF salınımının nöron hasarından sonra, gelişim sürecine benzer bir şekilde tiroksin tarafından düzenlendiğini öne sürmektedir. Aynı zamanda hasarlı olmayan erişkin nöronlarda tiroksinin BDNF salınımını azalttığı gösterilmiştir (27, 88).

Sıçanlarda BDNF ile TSH reseptörlerinin anterior pitiüterde birlikte lokalize oldukları gösterilmiştir (31).

Serum BDNF düzeylerinin bipolar bozuklukta lityumun tedavi etkinliği ile ilişkili olduğu, lityumun duygudurum dengeleyici etkinliğinde BDNF'nin rolünün olabileceği ya da BDNF seviyesindeki değişikliklerin lityuma yanıtı etkileyebileceği öne sürülmüştür (89). İnsanlarda yapılan bir çalışmada EKT (elektrokonvülsif tedavi)'nin TSH, BDNF düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (32).

Literatürde GDNF'nin tiroid işlevleri ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tiroid dokusunda GDNF reseptörlerine ilişkin alt üniteler saptanmıştır (33). GDNF reseptörleri tirozin kinaz reseptör ailesinin üyesi olan ret-proto-onkogen, tiroid tümorogenezinde önemli rol oynar. Ancak normal tiroid dokusunda nörotrofinlerin, GDNF ve kendi reseptörlerinin ekspresyonları ile ilgili bilgi kısıtlıdır (33).

## **2.6. Duygudurum bozukluklarında B12 vitamini ve folik asidin rolü:**

Folik asit ve B12 vitamini, santral sinir sisteminin gelişimi, farklılaşması ve işlevlerinde rol oynar. Her iki vitamin de metiyonin-homosistein metabolizmasında yer alır; SAM, noradrenalin sentezinde gereklidir ve bazı antidepresanlara yanıtta da etkisi olabilir (34). Folik asit ayrıca, dopamin, noradrenalin, serotonin sentezinde de görevlidir (90).

Biyojenik aminlerin metabolizmasında bozulma, çeşitli psikiyatrik bozukluklara yol açabilir. Konfüzyon, bellek bozuklukları, bilişsel bozukluklar, duygudurum bozuklukları, şiddet içeren davranışlar, bitkinlik, deliryum ve paranoid psikoz gibi

birçok nöropsikiyatrik hastalığın patogeneğinde kobalamin ve folik asit eksikliği etkili olabilir (91).

2006 yılında Lerner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yeni tanı almış farklı psikiyatrik hastalık tanısı olan olgularda folik asit, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük, B12 vitamini eksikliği ise kontrol grubuna benzer, folik asit düzeyleri depresyonda manik hastalardan daha düşük bulunmuş, ancak B12 vitamini düzeyleri farklı bulunmamıştır (90).

Depresyonun düşük plazma folik asit ve yüksek plazma homosistein seviyeleri ile ilişkisi gösterilmiştir (34). B12 vitamini ve folik asitin depresif bozukluklarda altta yatan mekanizması farklı olabilir. B12 vitamini, depresyonla nedensel olarak ilişkili iken, folik asit fiziksel komorbidite ile bağlantılı olabilir. Tiemeier ve arkadaşlarının 2002’de Rotterdam’da yaptığı toplum bazlı bir çalışmada B12 vitamini, folik asit ve homosisteinin depresyonla ilişkisi incelenmiş; folik asit eksikliği, fonksiyonel yetersizlik ve kardiyovasküler hastalıklarda depresyonla ilişkili bulunurken, B12 vitamini eksikliği depresyon için bağımsız bir etken olarak görülmüştür (91).

Tze-Pin ve arkadaşlarının 2009 yılında 55 yaş ve üzeri 669 Çin’li erişkinle yaptığı kesitsel çalışmada folik asit, B12 vitamini, homosistein değerleri ve depresif semptomların ilişkisi incelenmiş; serum folik asit seviyesinde düşüklük ve B12 vitamini eksikliği, yaşlı erişkinlerde artmış depresyon riski ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (35).

Japonya’da lise öğrencisi 3067 erkek, 3450 kız ergende yapılan bir kesitsel çalışmada, depresif semptomların diyetle folik asit, riboflavin, B6, B12 vitamini alımı arasındaki ilişki incelenmiş; her iki cinsiyette de B12 vitamini ile depresif semptomlar arasında anlamlı ilişki saptanmazken, diyetle folik asit alımı ile depresif semptomlar arasında ters orantı saptanmıştır (92).

Folik asit, B6 ve B12 vitamini alımı ve depresyon prevalansının ilişkisini araştıran 9670 katılımcının dahil edildiği bir kohort çalışmasının sonucunda sigara içen ve anksiyete seviyesi düşük olan erkeklerde düşük folat alımı depresyon ile ilişkili bulunurken, kadınlarda depresyon düşük B12 vitamini alımı ile ilişkili bulunmuştur (93).

Sachdev ve arkadaşlarının 2005’te yayınladığı bir çalışmada 60-64 yaş arası 412 kişinin psikiyatrik taramaları ve beyin MR görüntülemeleri yapılmış, PRIME-MD Patient Health Questionnaire ile depresif belirtileri sorgulanmış, serum folik asit, B12

vitamini, homosistein, kreatinin seviyeleri ölçülmüş, düşük folik asit ve yüksek homosistein seviyeleri toplumdaki orta yaşlı bireylerde depresif semptomlar ile ilişkili bulunurken, B12 vitamini düşüklüğü depresyon ile korele bulunmamıştır (94).

Amerikan toplumunda yapılmış bir çalışmada major depresyonu olan hastalarda serumda ve eritrositlerde folat konsantrasyonu, hiç depresyon geçirmemiş bireylerden daha düşük saptanmıştır (95).

Bazı klinik çalışmalarda folik asit ve B12 vitamini eksikliği, ciddi depresyon ile ilişkili bulunmuş, folik asit ve B12 vitamini desteği ile antidepresanlara yanıtın arttığı görülmüştür (35). Stranger ve arkadaşlarının 2009'da yayınladıkları gözden geçirme çalışması sonucunda, depresyon hastalarında folik asit, B12 vitamini ve homosistein seviyelerinin ölçülmesi ve normal sınırlarda değil ise tedavi edilmesi gerektiği, folik asit seviyesi normal olsa bile folik asit eklenmesinin antidepresan etkisi olabileceği ya da özellikle ilaca dirençli depresyon hastalarında antidepresanlara yanıtı artırabileceği belirtilmiştir (34).

Naturalistik prospektif bir izlem çalışmasında, majör depresyon hastalarında başlangıç ve 6 aylık tedavi sonrası eritrosit folik asit ve serum B12 vitamini seviyeleri ölçülmüş; yüksek B12 vitamini seviyeleri daha iyi tedavi sonucu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş, folik asit seviyeleri ve tedavi sonucu arasında ise zayıf bir ilişki gözlenmiştir (96).

2005'te yapılan majör depresif bozukluk tanılı 110 hastanın katıldığı bir çalışmada hastalarda fluoksetin ile klinik iyileşme zamanı ve serum folik asit, B12 vitamini ve homosistein seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiş; düşük serum folik asit seviyesi olan hastaların, öfolatemik hastalardan daha geç klinik iyileşme gösterdiği saptanmış ve B12 vitamini düzeylerinin klinik iyileşme zamanını yordayamadığı saptanmıştır (97).

## **2.5. Nörotrofik faktörler, B12 vitamini ve folik asit ilişkisi:**

Literatürde BDNF, B12 vitamini ve folik asit ilişkisini araştıran iki çalışmaya rastlanmıştır. Matte ve arkadaşları 2009'da yaptıkları prelinik çalışmada, sıçanlarda homosistein enjeksiyonu ile bellek bozukluğu oluşturulduğunda hipokampal BDNF düzeylerinin düştüğünü, bu etkinin homosistein enjeksiyonu öncesi folik asit verilen sıçanlarda engellendiğini göstermişlerdir (36). Diğer çalışmada ise, hamile sıçanlarda normal ya da yüksek doz folik asit eklemenin vitamin B12 yokluğu ya da eksikliğinde BDNF ekspresyonunu nasıl etkilediğine bakılmıştır. Farklı diyet gruplarına ayrılan

hamile sıçanlar içinde yüksek dozda folik asit verilen ve B12 vitamini verilmeyen sıçanlarda BDNF mRNA düzeyleri düşük saptanmış ve gebelikte maternal mikrobesein kullanımının, nörotrofinlerin protein ve mRNA düzeylerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (37).

Literatürde B12 vitamini, folik asit ve GDNF arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

### **3. GEREK VE YÖNTEM**

#### **3.1. Örneklem**

Bu çalışma Ocak 2009 – Şubat 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı kliniğinde yatan, polikliniğe başvuran ya da Bipolar Bozukluk Biriminde izlenen, DSM-IV-TR (39) tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk Tip I ya da II- ötimi- manik epizod veya depresif epizod, ve Major Depresif Bozukluk- tek epizod ya da yineleyici tanıli ardışık hastalar ve sağlıklı gönüllülerle yapılan kesitsel desenli bir araştırmadır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Ana Bilim Dalı Psikiyatri kliniklerine başvuran Bipolar Bozukluk ve Major Depresif Bozukluk tanıli hastalara araştırmacılar tarafından yapılandırılmış SCID-I (98) görüşmeleri uygulanmış ve tanıları doğrulanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu ise daha önce psikiyatrik tedavi görmemiş, SCID-I görüşmesi sırasında DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre eksen I tanısı olmayan ve birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan kişilerden oluşmuştur.

#### **Çalışmaya alınma ölçütleri:**

- 18 – 65 yaş arası olmak
- DSM-IV-TR'e göre Bipolar Bozukluk Tip I ötimi, manik epizod veya depresif epizod, Bipolar Bozukluk Tip II depresif epizod veya Major Depresif Epizod tanısı almış olmak
- Sağlıklı gönüllü grubu için herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olmak
- Ötiroid olmak
- Çalışmayı kabul ederek bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak

#### **Dışlama ölçütleri:**

- Son 6 ay içinde EKT uygulanmış olması
- Karma epizod
- Hipomanik epizod

- Alkol ve madde kullanım bozukluğu (kötüye kullanım / bağımlılık) eş tanısı olması (sigara dışında)
- Kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsünün olması
- Ciddi bir nörolojik, otoimmün ya da kontrolsüz hipertansiyon ya da diyabet gibi kronik bir hastalığının olması
- Kafa travması ya da beyin ameliyatı öyküsünün olması
- Gebelik

Bu çalışma için BDNF ve GDNF serum düzeylerinin araştırıldığı geniş kapsamlı bir çalışmaya ek protokol yapıldı ve etik kurul onayı alındı (Ek-1). Ana çalışma için önceden yazılı onay vermiş ve serumları derin dondurucuda -80 C derecede saklanmakta olan hastalar ve sağlıklı gönüllülere telefonla ulaşılarak tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin ölçümü konusunda yeni bilgilendirilmiş olur formları imzalatıldı (Ek-2). Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Veri Tabanı'ndan ulaşılabilen hastaların BDNF ve GDNF serum düzeyleri için kan alımından önce en fazla 8 hafta içinde ölçülmüş olan TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit değerlerinden de yararlanıldı.

Çalışmaya alınan 221 kişi içinde 9 hasta çalışmadan çıkarıldı (2 hasta görüşmeleri yapıp bilgilendirilmiş olur formunu imzaladıktan sonra kan vermeye gelmediği için, 7 hasta kanların laboratuvara gönderilmesi aşamasında serumları kaybolduğu için). 145 hasta (37 ötimi, 41 mani, 29 bipolar bozukluk depresif epizod, 38 Major Depresif Bozukluk) ve 67 sağlıklı gönüllünün biyokimyasal ölçümleri yapıldı.

Çalışmada gereken biyokimyasal ölçümlerin yapılabilmesi için gereken maddi kaynak, Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Fonundan sağlandı (Proje No. S.150.3.4.6.2.4.9).

### **3.2. Ölçüm Araçları**

Hastalar ve sağlıklı gönüllüler ile yapılandırılmış psikiyatrik görüşmeler yapıldı ve hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarla biyokimyasal ölçümler yapıldı.

### 3.2.1 Tanısal Ölçümler

Tanımlar, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM-IV'ün standardize edilmiş SCID-I görüşmesi ile koyuldu (98).

### 3.2.2 Hastalık Şiddeti Ölçümleri

Çalışmaya katılan hastaların, hastalık şiddeti Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği – 17 (HAMD), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (KGDÖ) (CGI) ve İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (İGD) kullanılarak değerlendirildi (99-102).

#### *3.2.2.1 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği – 17 (HAMD) (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS – 17)*

Klinisyen tarafından uygulanan, depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini değerlendiren 17 itemlik bir ölçektir. Son 7 günlük dönemi değerlendirir. M. Hamilton tarafından geliştirilmiş (99), B. W. Williams tarafından yapılandırılmıştır (103). Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996'da Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (104).

#### *3.2.2.2 Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (Young Mania Rating Scale – YMRS)*

Klinisyen tarafından uygulanan, maninin şiddetini ve değişimini ölçen, son 2 – 7 günlük dönemi değerlendiren 11 itemli bir ölçektir. 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş (100) ve 2001 yılında Karadağ ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması yayınlanmıştır (105).

#### *3.2.2.3 Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (KGDÖ) (Clinical Global Impressions Scale ) (CGI)*

Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği kullanılmıştır (101). “1 – Normal, hasta değil” ile “7 – Çok ağır hasta” arasında değerlendirme yapılabilir.



#### *3.2.2.4 İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD) (The Global Assessment of Functioning Scale – Modified – GAF)*

DSM – IV – TR’nin V. Eksenini değerlendirmek için üzere geliştirilmiştir (102). Psikiyatrik belirtilerle ilişkili, genel işlevselliğin değerlendirilmesini sağlar. 100 puanlı ölçüm cetvelinde 10 puan aralıklarla tanımlanmış bilgilere dayanarak klinisyen tarafından değerlendirme yapılan bir ölçektir.

#### *3.2.3 Biyokimyasal Ölçümler*

Tüm ölçümler için katılımcılardan, sabah 9.00 – 11.00 saatleri arasında, aç karnına, antikoagülan içermeyen tüplere 10 mL kan örneği alınıp oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi ve 3000xg’de 10 dakika santrifüj edilerek hazırlanan serum örnekleri 4 – 5 kısım halinde ependorf tüplerine ayrıldıktan sonra -80°C derin dondurucuda saklandı.

BDNF ve GDNF ölçümleri Dokuz Eylül Üniversitesi Arlab Laboratuvarı’nda, TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit ölçümleri Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarı’nda yapıldı.

##### *3.2.3.1 BDNF Ölçümleri*

BDNF ölçümü için ticari sandviç – ELISA kiti kullanıldı. İnsan BDNF proteinine karşı üretilen tavşan poliklonal antikorları ile kaplanmış 96 – oyuklu mikrotipler serum örnekleri eklenip bağlanmaları sağlandıktan sonra, serum ile gelen tüm faktörler yıkama ile uzaklaştırıldı. Oyuklara, oyuk yüzeyine bağlı antikor – antijen kompleksini tanıyan biyotin ile işaretlenmiş monoklonal antikor eklendi ve yine yıkama işlemi yapıldıktan sonra, streptavidin ile işaretli peroksidaz enzimi katıldı. Streptavidin, biyotine dolayısı ile örnekten gelen BDNF’e bağlandığından her BDNF molekülü ortamda bir enzim tarafından temsil edildi. BDNF moleküllerinin sayısı arttıkça bağlı enzim de artar. Ortama en son katılacak peroksidaz substratı TMB’nin (tetrametil benzidin) oluşturacağı renkli bileşik asidik ortamda, 450 nm’de spektrofotometrik olarak okundu. Örneklerle birlikte aynı biçimde uygulanan BDNF standartları ile de kalibrasyon grafiği çizilerek örneklerdeki BDNF miktarları nicel olarak saptandı (45, 106).

### 3.2.3.2 GDNF Ölçümleri

GDNF seviyeleri ticari ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (Promega, USA). ELISA protokolüne başlamadan önce bütün serum örnekleri, seyreltilmemiş serumun mililitresi başına 125 uL 1N HCl (hidroklorik asit) kullanılarak 25 – 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Aynı miktarda NaOH (sodyum hidroksit) ile nötralizasyonun ardından hazırlanan örnekler, toplam GDNF (serbest ve konjuge) seviyelerinin ölçümü için kullanıldı. Üretim prosedürüne göre, 96 – oyuklu plakalar anti – GDNF monoklonal antikorları ile gece boyunca inkübe edildi. Standartlara göre serum örneklerinde yakalanan GDNF, ikinci bir özel poliklonal antikor ile bağlandı. Yıkama işleminden sonra, spesifik olarak bağlanmış antikor miktarı, üçüncü tepkime maddesi olarak yaban turpu peroksidaz ile türe özgü bir antikorun konjugasyonu kullanılarak ölçüldü. Bağlanmayan konjugat yıkama ile uzaklaştırıldı ve bir kromojenik substrat ile inkübasyonun ardından 450 nm’de renk değişimi ölçüldü. Çözeltilerin GDNF miktarı, oksidasyon – redüksiyon reaksiyonunda oluşan renkle orantılıydı. Analiz yönteminin duyarlılık oranı %1.43 CV olarak ölçüldü.

### 3.2.3.3 Tiroid Hormonlarının Ölçümü

TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri, Immulite 2500 cihazı ile “chemiluminescent” yöntemi kullanılarak yapıldı.

### 3.2.3.4 B12 vitamini ve Folik Asit Ölçümü

“Chemiluminesans Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemi ile ölçüm yapıldı.

Biyokimyasal ölçümleri gerçekleştiren kişiler hastaların tanılarına ve diğer bilgilerine, sağlıklı gönüllülerin bilgilerine kördü.

## 3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde değerleri ile verildi. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programında değerlendirildi. Sayısal verilerin homojen dağılıp dağılmadığı test edildi (Levene test) (Tablo 1). Bir çok değişken homojen dağılmadığı için gruplar arasında ikiden fazla sayısal değişkenin karşılaştırmalarında Kruskall Wallis, ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Grupların sayısal olmayan (kategorik) verilerinin karşılaştırılmasında ki kare testi uygulandı. İstatistik anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  kabul edildi.

|                               | Levene testi | df1 | df2 | p                |
|-------------------------------|--------------|-----|-----|------------------|
| Yaş                           | 0.931        | 4   | 203 | 0.447            |
| Hastalık başlangıç yaşı       | 3.121        | 3   | 126 | <b>0.028</b>     |
| İGD                           | 3.412        | 3   | 94  | <b>0.021</b>     |
| KGDÖ (CGI)                    | 14.020       | 3   | 140 | <b>&gt;0.001</b> |
| YMDÖ                          | 32.055       | 2   | 76  | <b>&gt;0.001</b> |
| HAMD                          | 11.785       | 3   | 115 | <b>&gt;0.001</b> |
| Toplam epizod sayısı          | 8.809        | 3   | 119 | <b>&gt;0.001</b> |
| Depresif epizod sayısı        | 4.928        | 3   | 99  | <b>0.003</b>     |
| Manik epizod sayısı           | 0.294        | 2   | 63  | 0.746            |
| Toplam hastalık süresi (yıl)  | 2.838        | 3   | 126 | <b>0.041</b>     |
| Son epizod süresi (hafta)     | 7.815        | 3   | 122 | <b>&gt;0.001</b> |
| Lityum dozu (mg)              | 1.911        | 2   | 37  | 0.162            |
| Serum Li düzeyi (mEq/L)       | 1.538        | 2   | 45  | 0.226            |
| Li kullanım süresi (hafta)    | 2.181        | 2   | 31  | 0.130            |
| Valproat dozu (mg)            | 0.494        | 2   | 35  | 0.614            |
| Serum valproat düzeyi (ng/mL) | 1.097        | 2   | 41  | 0.343            |
| VA kullanım süresi (hafta)    | 0.698        | 2   | 28  | 0.506            |
| BDNF düzeyi (pg/mL)           | 17.430       | 4   | 191 | <b>&gt;0.001</b> |
| GDNF düzeyi (pg/mL)           | 0.608        | 4   | 131 | 0.658            |
| TSH düzeyi                    | 0.984        | 4   | 144 | 0.418            |
| sT3 düzeyi                    | 0.364        | 4   | 149 | 0.834            |
| sT4 düzeyi                    | 2.642        | 4   | 151 | <b>0.036</b>     |
| B12 vitamini düzeyi           | 2.146        | 4   | 127 | 0.079            |
| Folik asit düzeyi             | 1.202        | 4   | 129 | 0.313            |

**Tablo 1. Dağılımın homojenitesi (Levene testi)**

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Demografik ve klinik özellikler**

Çalışma grubu 145 hasta (37 ötimi, 41 mani, 29 bipolar depresif epizod, 38 unipolar depresif epizod) ve 67 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 212 kişiden oluşuyordu. Tablo 2’de grupların demografik ve klinik bilgileri sunulmaktadır. Gruplar arasında yaş farkı saptanmadı. Cinsiyet açısından gruplar arasında fark vardı ( $\chi^2=9.700$ ,  $df=4$ ,  $p= 0.046$ ). Unipolar depresyonda kadın oranı bipolar depresyondan yüksekti. Unipolar depresyon tanılı hastaların başlangıç yaşı ortalaması, mani, bipolar depresyon ve ötimik hastaların başlangıç yaşı ortalamalarından yüksekti (Tablo 2) (Grafik 1). Ötimi grubunda süre, mani, bipolar ve unipolar depresyon gruplarının son epizod sürelerinden, bipolar bozukluk depresif epizodda, manik epizod süresinden uzundu (Tablo 3). Toplam epizod sayısı bipolar depresyon grubunda yüksek, unipolar depresyonda düşüktü (Tablo 3) (Grafik 2). Depresif epizod sayısı bipolar depresyonda, unipolar depresyondan yüksekti ( $z=-4.571$ ,  $p=0.0004$ ) (Tablo 3). Toplam hastalık süresi bipolar depresyonda diğer tüm gruplardan yüksekti (Tablo 3) (Grafik 3). Yaşam boyu psikoz varlığı açısından gruplar arasında fark vardı ( $\chi^2=49.396$ ,  $df=3$ ,  $p=0.0001$ ). Mani grubunda yaşam boyu psikoz varlığı unipolar depresyondan yüksekti (Tablo 3). CGI ve HAM-D puanları bipolar depresyonda unipolar depresyondan düşüktü ( $z=-2.311$ ,  $p=0.021$ ,  $z=-2.905$ ,  $p=0.004$  sırasıyla) (Tablo 2).

|                    | Sağlıklı Gönüllü           | Bipolar Bozukluk           |                            |                            | Unipolar Depresyon         | Kruskal Wallis |    | İkili Karşılaştırmalar                                     | p                                                  |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|----|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                    |                            | Ötisi                      | Mani                       | Depresyon                  |                            | $\chi^2$       | df |                                                            |                                                    |
| Yaş                | 38.28 ± 11.59<br>(s=63)    | 36.24 ± 10.02<br>(s=37)    | 36.00 ± 12.03<br>(s=41)    | 42.41 ± 10.34<br>(s=29)    | 41.28 ± 12.09<br>(s=38)    | 8.862          | 4  |                                                            | 0.065                                              |
| Cinsiyet           | 38K (%56.7)<br>29E (%43.3) | 23K (%62.2)<br>14E (%37.8) | 25K (%61.0)<br>16E (%39.0) | 10K (%34.5)<br>19E (%65.5) | 27K (%71.1)<br>11E (%28.9) | 9.700          | 4  | K → M > BD<br>K → Ö > BD                                   | 0.029<br>0.023                                     |
| Hast.Başl.<br>Yaşı |                            | 27.51 ± 11.85<br>(s=37)    | 25.33 ± 9.29<br>(s=33)     | 24.86 ± 7.10<br>(s=22)     | 35.05 ± 11.68<br>(s=38)    | 16.448         | 3  | UD > Ö<br>UD > M<br>UD > BD<br>UD > BD<br>Ö = BD<br>M = BD | 0.006<br>0.001<br>0.001<br>0.001<br>0.505<br>0.986 |
| GAF                |                            | 88.7 ± 6.01<br>(s=37)      | 37.10 ± 9.80<br>(s=20)     | 44.73 ± 9.20<br>(s=19)     | 39.77 ± 12.19<br>(s=22)    | 71.063         | 3  | Ö > M<br>Ö > BD<br>Ö > UD<br>BD > M<br>UD = BD             | 0.0003<br>0.0006<br>0.0009<br>0.037<br>0.089       |
| CGI                |                            | 1.16 ± 0.37<br>(s=37)      | 5.43 ± 1.04<br>(s=41)      | 4.48 ± 0.73<br>(s=29)      | 4.97 ± 0.79<br>(s=37)      | 94.394         | 3  | M > Ö<br>BD > Ö<br>UD > Ö<br>M > BD<br>UD > BD             | 0.0002<br>0.0001<br>0.0009<br>0.0001<br>0.021      |
| HAMD               |                            | 1.80 ± 1.93<br>(s=35)      | 0.78 ± 1.58<br>(s=19)      | 23.85 ± 5.69<br>(s=28)     | 27.97 ± 6.17<br>(s=37)     | 92.485         | 3  | Ö > M<br>BD > Ö<br>UD > Ö<br>BD > M<br>UD > BD             | 0.0001<br>0.0008<br>0.0002<br>0.0004<br>0.004      |
| YMİDÖ              |                            | 0.74 ± 1.65<br>(s=35)      | 32.29 ± 11.37<br>(s=41)    | 1.00 ± 1.73<br>(s=3)       |                            | 60.905         | 2  | M > Ö<br>M > BD<br>Ö = BD                                  | 0.0002<br>0.004<br>0.761                           |

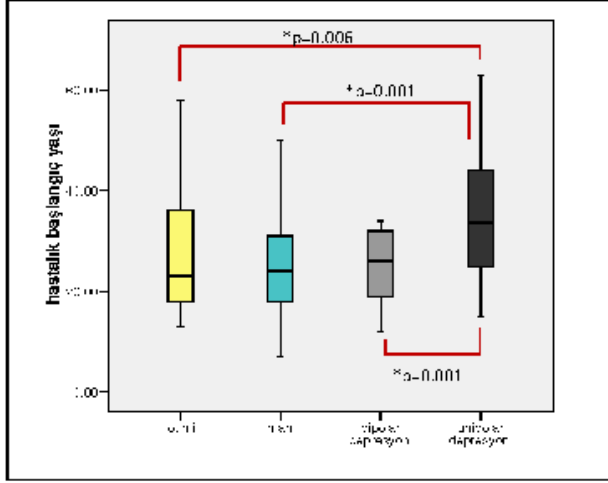
Tablo 2. Sağlıklı gönüllüler ve hastalara ilişkin klinik bulgular

Ö= ötisi M= mani BD= bipolar depresyon UD= unipolar depresyon SG= sağlıklı gönüllü

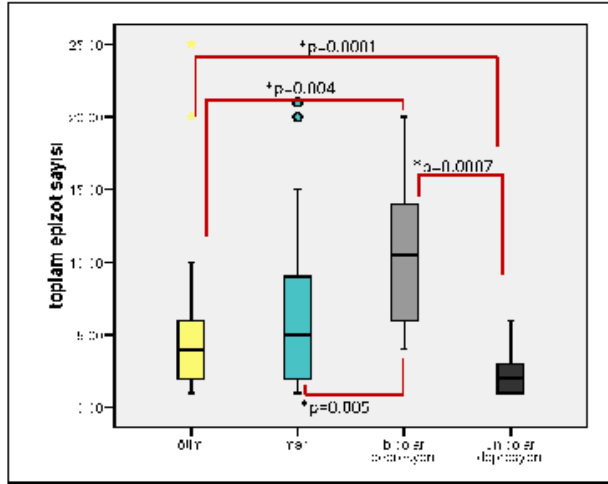
|                        | Sağlıklı<br>Gönüllü | Bipolar Bozukluk                 |                                 |                                 | Unipolar<br>Depresyon           | Kruskal Wallis |    |        | İkili<br>Karşılaştırmalar                                                                            | p                                            |
|------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                        |                     | Ötümü                            | Mani                            | Depresyon                       |                                 | $\chi^2$       | df | p      |                                                                                                      |                                              |
| Topl. Epizod<br>Sayısı |                     | 5.56 $\pm$ 5.50<br>(s=37)        | 6.44 $\pm$ 5.26<br>(s=29)       | 10.70 $\pm$ 5.26<br>(s=20)      | 2.08 $\pm$ 1.17<br>(s=37)       | 48.561         | 3  | 0.0001 | BD>Ö<br>Ö>UD<br>BD>M<br>BD>UD<br>Ö=M                                                                 | 0.0004<br>0.0001<br>0.005<br>0.0007<br>0.346 |
| Depr. Ep.<br>Sayısı    |                     | 2.41 $\pm$ 2.70<br>(s=36)        | 2.50 $\pm$ 3.32<br>(s=16)       | 6.00 $\pm$ 3.41<br>(s=14)       | 2.08 $\pm$ 1.17<br>(s=37)       | 20.191         | 3  | 0.0001 | BD>Ö<br>BD>M<br>BD>UD<br>Ö=M<br>Ö=UD                                                                 | 0.0001<br>0.003<br>0.0004<br>0.642<br>0.561  |
| Manik Ep.<br>Sayısı    |                     | 2.75 $\pm$ 2.96<br>(s=36)        | 3.37 $\pm$ 3.38<br>(s=16)       | 4.64 $\pm$ 2.61<br>(s=14)       |                                 | 7.734          | 2  | 0.021  | BD>Ö<br>BD=M<br>Ö=M                                                                                  | 0.005<br>0.085<br>0.496                      |
| Topl. Hast.<br>Yılı    |                     | 8.95 $\pm$ 5.74<br>(s=37)        | 9.82 $\pm$ 9.91<br>(s=33)       | 14.54 $\pm$ 7.41<br>(s=22)      | 6.31 $\pm$ 7.57<br>(s=38)       | 18.711         | 3  | 0.0001 | BD>Ö<br>Ö>UD<br>BD>M<br>BD>UD<br>Ö=M                                                                 | 0.004<br>0.007<br>0.016<br>0.0005<br>0.667   |
| Son Ep.<br>Süresi      |                     | 76.30 $\pm$ 72.95<br>(s=36)      | 4.46 $\pm$ 3.89<br>(s=33)       | 25.05 $\pm$ 36.37<br>(s=20)     | 50.43 $\pm$ 93.74<br>(s=37)     | 64.222         | 3  | 0.0007 | Ö>M<br>Ö>BD<br>Ö>UD<br>BD>M<br>UD=BD                                                                 | 0.0003<br>0.0001<br>0.001<br>0.0007<br>0.172 |
| Psikoz<br>Varlığı (YB) |                     | 18 var (%51.4)<br>17 yok (%48.6) | 32 var (%88.9)<br>4 yok (%11.1) | 7 var (%26.9)<br>19 yok (%73.1) | 4 var (%10.8)<br>33 yok (%89.2) | 49.396         | 3  | 0.0001 | Var $\rightarrow$ M>UD<br>Var $\rightarrow$ Ö>UD<br>Var $\rightarrow$ M>BD<br>Var $\rightarrow$ Ö>BD | 0.0001<br>0.0001<br>0.0001<br>0.047          |

Tablo 3. Sağlıklı gönüllüler ve hastalara ilişkin klinik bulgular (devamı)

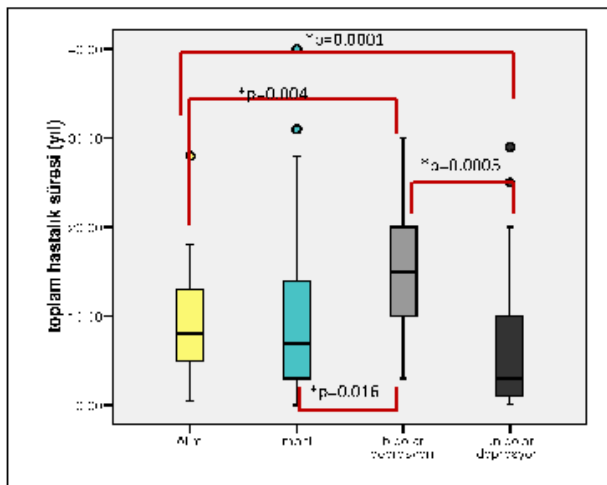
Ö= ötümi M= mani BD= bipolar depresyon UD= unipolar depresyon SG= sağlıklı gönüllü



**Grafik 1. Grupların hastalık başlangıç yaşı ortalamaları**



**Grafik 2. Grupların toplam epizot sayısı ortalamaları**



**Grafik 3. Grupların toplam hastalık süresi ortalamaları**



#### 4.2. Tiroid hormonları, B12 vitamini, folik asit, BDNF, GDNF değerleri

Gruplar arasında TSH, sT3, BDNF değerleri ortalamaları farklı idi (Kruskal Wallis test,  $p=0.016$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.0004$  sırasıyla). Ancak sT4, B12 vitamini, folik asit ve GDNF değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.321$ ,  $p=0.777$ ,  $p=0.800$ ,  $p=0.207$  sırasıyla) (Tablo 4 - 5).

TSH ortalamaları ötimi grubunda, bipolar depresyon, unipolar depresyon ve sağlıklı gönüllülerden yüksekti (Grafik 4). Bipolar depresyon ile unipolar depresyon, ötimi ile mani grubu arasında fark saptanmadı ( $z=-0.672$ ,  $p=0.502$ ,  $z=-1.379$ ,  $p=0.168$  sırasıyla) (Tablo 4). Ötimi grubu dışarda tutulunca TSH ortalamaları açısından mani, bipolar depresyon, unipolar depresyon ve sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı fark kayboldu ( $\chi^2=3.270$ ,  $df=3$ ,  $p=0.352$ ).

sT3 değerleri, sağlıklı gönüllülerde ötimi, mani, bipolar depresyon ve unipolar depresyondan yüksekti (Tablo 4) (Grafik 6). Sağlıklı gönüllüler çıkarıldığında hasta grupları arasında sT3 açısından anlamlı fark kalmadı ( $\chi^2=5.032$ ,  $df=3$ ,  $p=0.169$ ).

BDNF ortalaması ötimi grubunda, hem sağlıklı gönüllülerden hem de bipolar bozukluk mani, depresyon epizodları ve unipolar depresyondan yüksekti (Tablo 5) (Grafik 14). Mani, bipolar depresyon ve unipolar depresyon arasında BDNF değerleri açısından fark yoktu. İkili karşılaştırmaların detayları Tablo 5’de verilmiştir.

Ötimi, mani ve unipolar depresyonda TSH ortalamaları kadın cinsiyette, erkeklerden yüksekti ( $z=-2.312$ ,  $p=0.021$ ,  $z=-3.158$ ,  $p=0.002$ ,  $z=-2.147$ ,  $p=0.032$  sırasıyla) (Tablo 6) (Grafik 5).

Sağlıklı gönüllü ve bipolar depresyonda fark yoktu. Tüm gruplarda sT3, sT4, B12 vitamini, folik asit, BDNF ve GDNF ortalamaları açısından cinsiyetler arası fark saptanmadı (Grafik6-17).

|              | Sağlıklı Gönüllü          | Bipolar Bozukluk          |                           |                           | Unipolar Depresyon        | Kruskal Wallis |    | İkili Karşılaştırmalar                                                         | p                                                                                       |
|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                           | Ötimi                     | Mani                      | Depresyon                 |                           | $\chi^2$       | df |                                                                                |                                                                                         |
| TSH          | 1.63 ± 1.28<br>(s=21)     | 2.49 ± 1.23<br>(s=31)     | 2.21 ± 1.49<br>(s=37)     | 1.83 ± 1.15<br>(s=24)     | 1.79 ± 1.55<br>(s=36)     | 12.199         | 4  | Ö>BD<br>Ö>SG<br>Ö>UD<br>M=BD<br>M=UD<br>UD=BD<br>SG=BD<br>SG=UD<br>SG=M<br>Ö=M | 0.042<br>0.002<br>0.003<br>0.530<br>0.197<br>0.502<br>0.207<br>0.535<br>0.163<br>0.168  |
| sT3          | 3.44 ± 0.65<br>(s=24)     | 3.02 ± 0.59<br>(s=33)     | 3.00 ± 0.64<br>(s=38)     | 2.94 ± 0.57<br>(s=23)     | 2.71 ± 0.61<br>(s=36)     | 16.357         | 4  | SG>Ö<br>SG>BD<br>SG>UD<br>SG>M<br>Ö=M<br>Ö=BD<br>Ö=UD<br>M=BD<br>M=UD<br>UD=BD | 0.032<br>0.0008<br>0.005<br>0.031<br>0.991<br>0.479<br>0.050<br>0.517<br>0.061<br>0.270 |
| sT4          | 1.12 ± 0.15<br>(s=24)     | 1.24 ± 0.21<br>(s=33)     | 1.23 ± 0.43<br>(s=38)     | 1.22 ± 0.33<br>(s=24)     | 1.17 ± 0.21<br>(s=37)     | 4.689          | 4  |                                                                                |                                                                                         |
| B12 vitamini | 389.78 ± 261.03<br>(s=23) | 448.03 ± 247.64<br>(s=26) | 349.77 ± 139.00<br>(s=31) | 474.61 ± 426.99<br>(s=18) | 402.76 ± 227.14<br>(s=34) | 1.775          | 4  |                                                                                |                                                                                         |
| F. A.        | 7.90 ± 3.34<br>(s=23)     | 8.43 ± 3.19<br>(s=26)     | 7.93 ± 4.63<br>(s=31)     | 7.96 ± 4.91<br>(s=19)     | 7.94 ± 3.99<br>(s=35)     | 1.647          | 4  |                                                                                |                                                                                         |

Tablo 4. Sağlıklı gönüllüler ve hastaların TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve F.A. değerleri

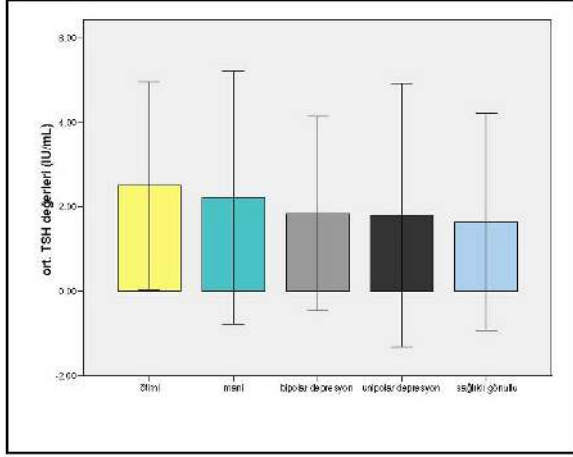
Ö= ötimi M= mani BD= bipolar depresyon UD= unipolar depresyon SG= sağlıklı gönüllü

|      | Sağlıklı Gönüllü          | Bipolar Bozukluk          |                           |                           | Unipolar Depresyon        | Kruskal Wallis |    | İkili Karşılaştırmalar                                                         | p                                                                                          |
|------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                           | Ötmi                      | Mani                      | Depresyon                 |                           | $\chi^2$       | df |                                                                                |                                                                                            |
| BDNF | 5646.23±2586.99<br>(s=61) | 6851.00±3275.91<br>(s=37) | 3966.67±1030.46<br>(s=34) | 3626.33±1369.72<br>(s=27) | 3818.85±1382.62<br>(s=37) | 35.201         | 4  | Ö>M<br>Ö>BD<br>Ö>SG<br>Ö>UD<br>SG>BD<br>SG>UD<br>SG>M<br>M=BD<br>M=UD<br>UD=BD | 0.0001<br>0.0001<br>0.045<br>0.0009<br>0.001<br>0.0001<br>0.001<br>0.738<br>0.581<br>0.973 |
| GDNF | 112.61 ±19.74<br>(s=29)   | 121.06 ± 33.49<br>(s=29)  | 120.16 ± 33.02<br>(s=30)  | 111.38 ± 24.23<br>(s=22)  | 105.65 ± 28.32<br>(s=26)  | 5.902          | 4  |                                                                                | 0.207                                                                                      |

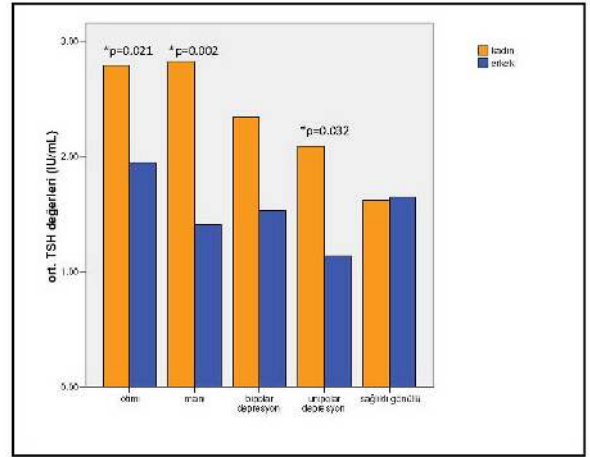
**Tablo 5. Sağlıklı gönüllüler ve hastaların BDNF, GDNF değerleri**

Ö= ötimi M= mani BD= bipolar depresyon UD= unipolar depresyon SG= sağlıklı gönüllü

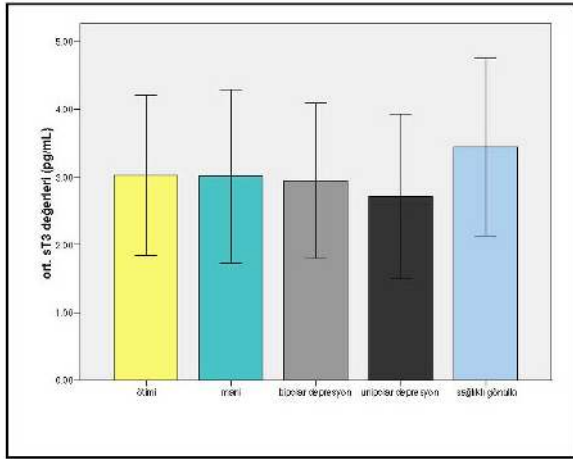




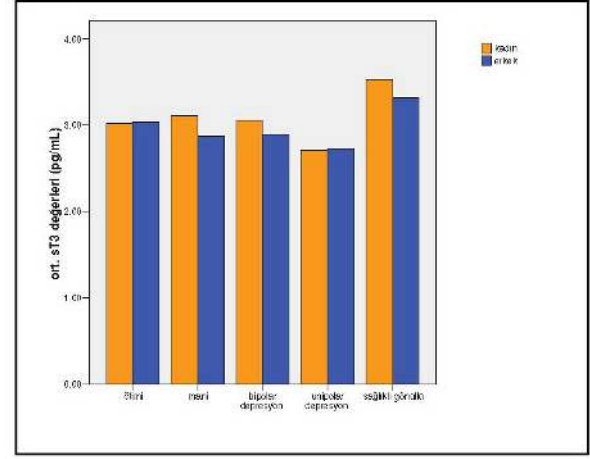
**Grafik 4. Grupların TSH ortalamaları**



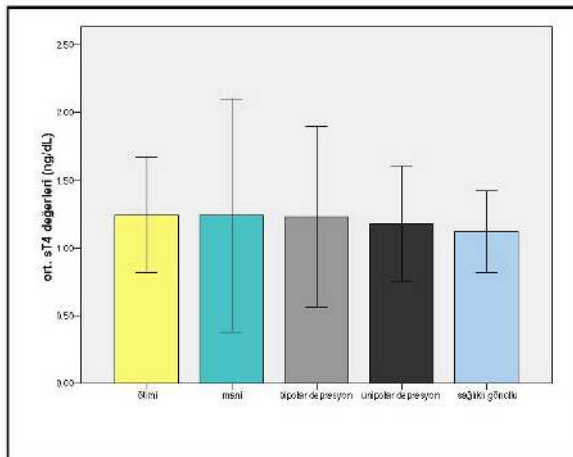
**Grafik 5. Cinsiyete göre TSH ortalamaları**



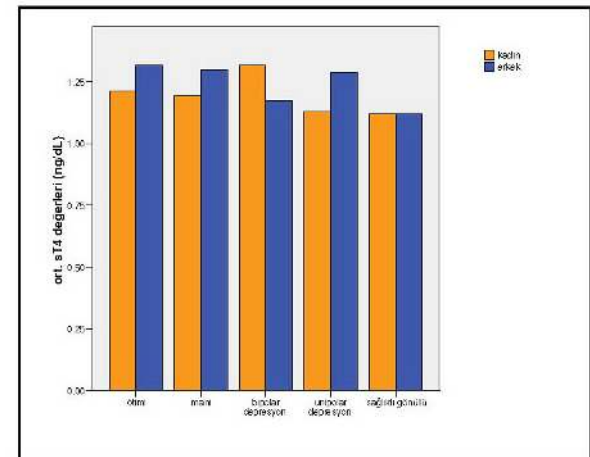
**Grafik 6. Grupların sT3 ortalamaları**



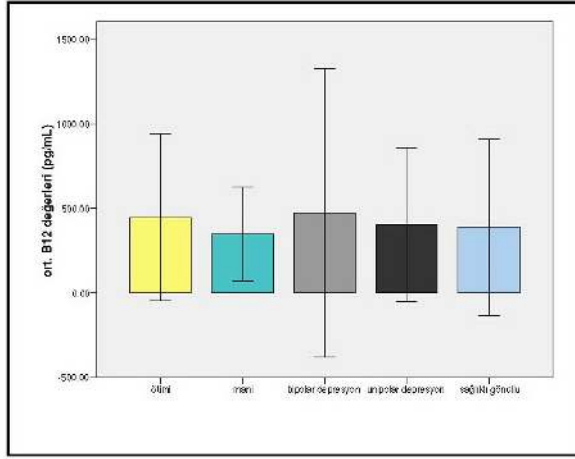
**Grafik 7. Cinsiyete göre sT3 ortalamaları**



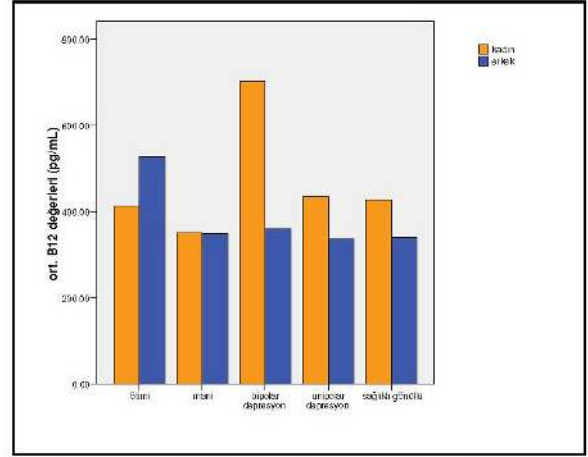
**Grafik 8. Grupların sT4 ortalamaları**



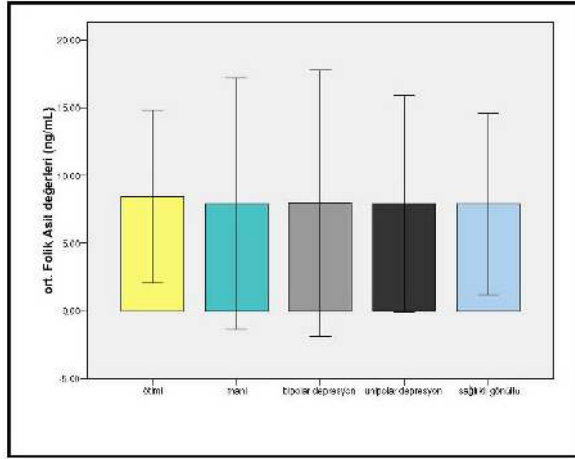
**Grafik 9. Cinsiyete göre sT4 ortalamaları**



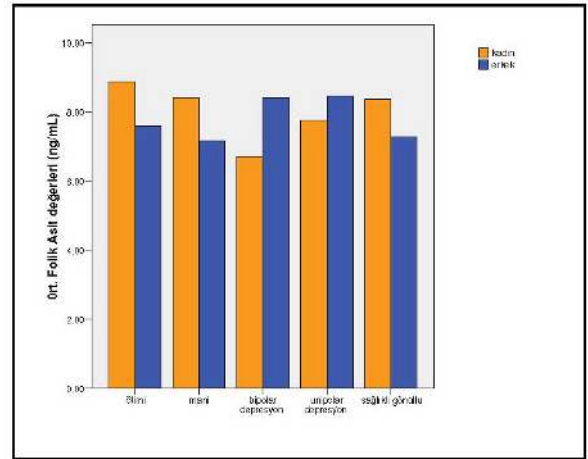
Grafik 10. Grupların B12 vitamini ortalamaları



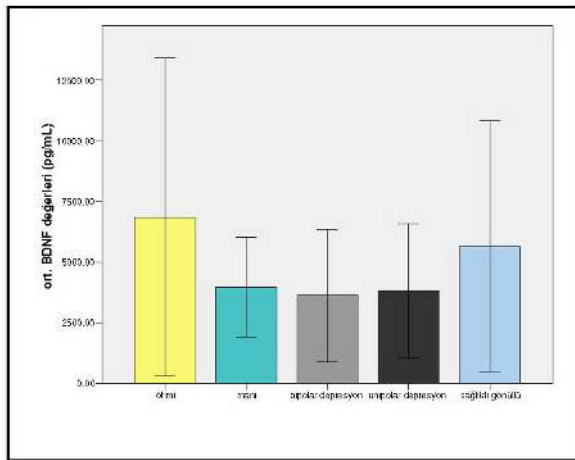
Grafik 11. Cinsiyete göre B12 vitamini ortalamaları



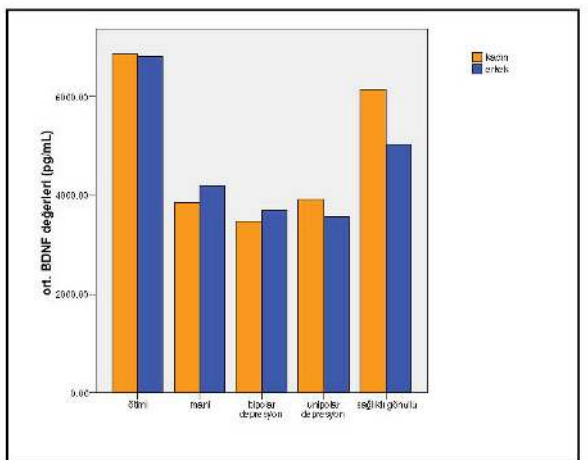
Grafik 12. Grupların folik asit ortalamaları



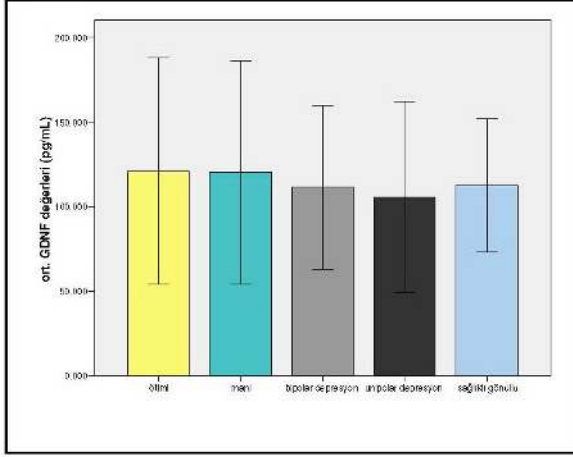
Grafik 13. Cinsiyete göre folik asit ortalamaları



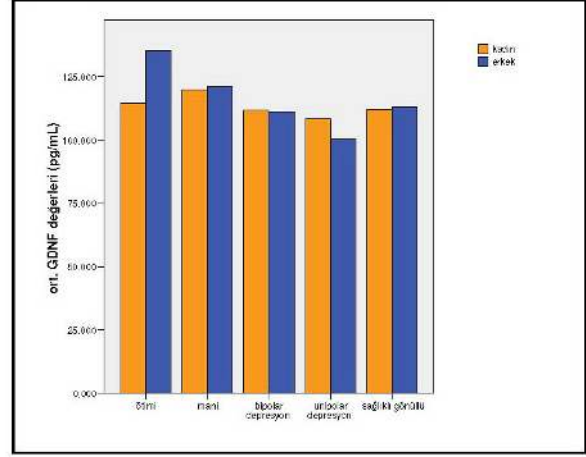
Grafik 14. Grupların BDNF ortalamaları



Grafik 15. Cinsiyete göre BDNF ortalamaları



Grafik 16. Grupların GDNF ortalamaları



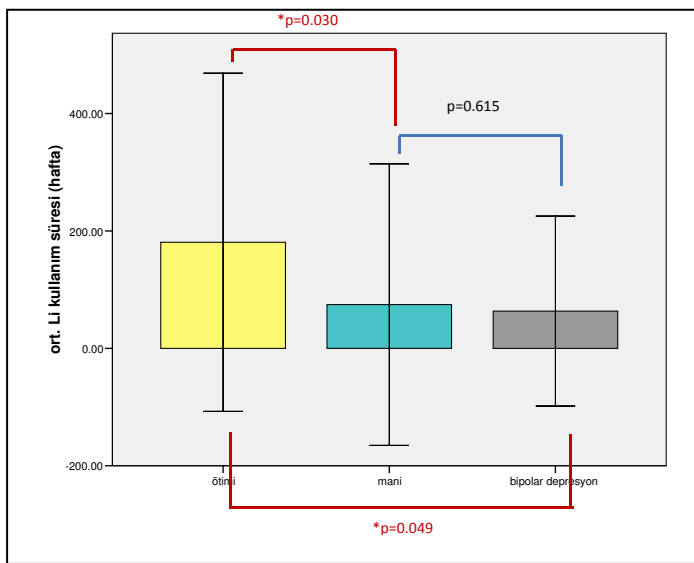
Grafik 17. Cinsiyete göre GDNF ortalamaları

Tablo 7. Gruplara göre hastaların tedavi dağılımı

|             | İlaçsız | Li-tek  | VA-tek  | Li+VA  | AP-tek  | Li+VA+AP | AD-tek  | Diğer Komb. | Toplam |
|-------------|---------|---------|---------|--------|---------|----------|---------|-------------|--------|
| Ötmi s      | 3       | 7       | 9       | 0      | 0       | 13       | 0       | 5           | 37     |
| %           | (%8.1)  | (%18.9) | (%24.3) | (%0)   | (%0)    | (%35.1)  | (%0)    | (%13.6)     | (%100) |
| mani s      | 4       | 1       | 1       | 2      | 1       | 19       | 0       | 2           | 30     |
| %           | (%13.3) | (%3.3)  | (%3.3)  | (%6.7) | (%3.3)  | (%63.3)  | (%0)    | (%6.8)      | (%100) |
| Bipolar s   | 2       | 0       | 0       | 2      | 3       | 2        | 0       | 12          | 21     |
| Depresyon % | (%9.5)  | (%0)    | (%0)    | (%9.5) | (%14.3) | (%9.5)   | (%0)    | (%33.2)     | (%100) |
| Unipolar s  | 11      | 0       | 0       | 0      | 0       | 0        | 15      | 4           | 30     |
| Depresyon % | (%36.7) | (%0)    | (%0)    | (%0)   | (%0)    | (%0)     | (%50)   | (%13.3)     | (%100) |
| Toplam s    | 20      | 8       | 10      | 4      | 4       | 34       | 15      | 23          | 118    |
| %           | (%16.9) | (%6.8)  | (%8.5)  | (%3.4) | (%3.4)  | (%28.8)  | (%12.7) | (%19.5)     | (%100) |

#### 4.3. Hastaların tedavi dağılımları:

Hastaların % 16.9'u (s=20) ilaç kullanmıyordu. Hastaların % 6.8'i lityum tek-tedavisi (s=8), % 8.5'i sodyum valproat tek-tedavisi (s=10) alıyordu. Hastaların %3.4'ü lityum+sodyum valproat, %3.4'ü antipsikotik tek-tedavisi alıyordu. Lityum+sodyumvalproat+antipsikotik kombinasyonu alan hastalar, toplam hasta grubunun %28.8'ini (s=34) oluşturuyordu ve üçlü kombinasyon tedavisi alan hastalarda en yüksek oran mani grubunda idi (s=19, %63.3) (Tablo 7). Gruplar arasında ilaç kullanım oranları farklı bulundu ( $\chi^2=144.529$ ,  $df=27$ ,  $p=0.0005$ ). Unipolar depresyon grubu dışarda tutulunca lityum ve sodyum valproat kullanım oranları açısından bipolar bozukluk grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.349$  ve  $p=0.468$  sırasıyla). Kullanılan lityum dozu ve serum lityum düzeyi, bipolar bozukluk grupları arasında farklı değildi ( $p=0.357$ ,  $p=0.050$  sırasıyla). Lityum kullanım süresi bipolar bozukluk grupları arasında farklı idi ( $\chi^2=6.536$ ,  $df=2$ ,  $p=0.038$ ), ötimi grubunda mani ve bipolar depresyondan yüksekti ( $z=-2.166$ ,  $p=0.030$ ,  $z=-1.965$ ,  $p=0.049$  sırasıyla), mani ve bipolar depresyon arasında fark yoktu ( $z=-0.503$ ,  $p=0.615$ ) (Tablo 8) (Grafik 18). Valproat dozu, serum valproat düzeyi ve valproat kullanım süreleri açısından bipolar bozukluk grupları arasında fark yoktu ( $p=0.928$ ,  $p=0.806$ ,  $p=0.053$  sırasıyla) (Tablo 8). Antipsikotik ilaç kullanımı mani grubunda, unipolar depresyondan yüksekti ( $p<0.001$ ). Hasta gruplarının tedavi dağılımları detayları ile Tablo 6'da verilmiştir.



**Grafik 18. Grupların Li kullanım süresi ortalamaları**



|                             | Bipolar Bozukluk                 |                                  |                                  | Unipolar Depresyon            | $\chi^2$ | df | p               | İkili Karşılaştırmalar                      |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------|----|-----------------|---------------------------------------------|
|                             | Ötlemi                           | Mani                             | Depresyon                        |                               |          |    |                 |                                             |
| Lityum Var/Yok              | 20 var (%54.1)<br>17 yok (%45.9) | 23 var (%56.1)<br>18 yok (%43.9) | 11 var (%39.3)<br>17 yok (%60.7) | 0 var (%0.0)<br>36 yok (%100) | 31.822   | 3  | <b>0.0001**</b> | Var → M>UD<br>Ö>UD<br>BD>UD<br>M=BD<br>Ö=BD |
| Lityum Dozu (mg)            | 1150.00 ± 257.24<br>(s=18)       | 1114.28 ± 414.83<br>(s=14)       | 975.00 ± 310.52<br>(s=8)         | YOK                           | 2.062    | 2  | 0.357*          |                                             |
| Lityum Seviyesi (mEq/L)     | 0.84 ± 0.18<br>(s=18)            | 0.67 ± 0.26<br>(s=20)            | 0.60 ± 0.27<br>(s=10)            | YOK                           | 5.983    | 2  | 0.050*          |                                             |
| Lityum Kullanım Süre(hft)   | 180.76 ± 143.99<br>(s=17)        | 74.55 ± 119.88<br>(s=11)         | 63.50 ± 80.93<br>(s=6)           | YOK                           | 6.536    | 2  | <b>0.038*</b>   | Ö>M<br>Ö>BD<br>M=BD                         |
| Valproat Var/Yok            | 17 var (%45.9)<br>20 yok (%54.1) | 20 var (%48.8)<br>21 yok (%51.2) | 17 var (%60.7)<br>11 yok (%39.3) | 0 var (%0.0)<br>36 yok (%100) | 31.201   | 3  | <b>0.0007**</b> | Var → M>UD<br>Ö>UD<br>BD>UD<br>Ö=BD<br>M=BD |
| Valproat Dozu (mg)          | 1279.41 ± 403.91<br>(s=17)       | 1285.00 ± 429.50<br>(s=10)       | 1295.45 ± 568.09<br>(s=11)       | YOK                           | 0.150    | 2  | 0.928*          |                                             |
| Valproat Seviyesi ng/mL     | 62.79 ± 22.00<br>(s=16)          | 61.95 ± 29.12<br>(s=16)          | 64.64 ± 24.96<br>(s=12)          | YOK                           | 0.431    | 2  | 0.806*          |                                             |
| Valproat Kullanım Süre(hft) | 173.40 ± 102.99<br>(s=15)        | 69.30 ± 113.53<br>(s=7)          | 142.22 ± 136.32<br>(s=9)         | YOK                           | 5.890    | 2  | 0.053*          |                                             |

(\*) Kruskal Wallis, (\*\*) ki kare

**Tablo 8. Hastaların tedaviye ilişkin bulguları**

#### **4.4. Trofik faktörler, tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin demografik, klinik ve biyokimyasal parametlerle korelasyonları:**

##### **4.4.1 Tüm grupta;**

BDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

GDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

BDNF ile; GAF ( $r=0.381$ ,  $p=0.0001$ ), son epizod süresi ( $r=0.361$ ,  $p=0.0005$ ) ve serum lityum seviyesi ( $r=0.298$ ,  $p=0.046$ ) arasında pozitif, CGI ( $r=-0.277$ ,  $p=0.001$ ), YMDÖ ( $r=-0.385$ ,  $p=0.001$ ), manik epizod sayısı ( $r=-0.282$ ,  $p=0.023$ ) arasında negatif korelasyon saptandı.

GDNF ile; hastalık başlangıç yaşı ( $r=-0.285$ ,  $p=0.005$ ) ve HAMD ( $r=-0.320$ ,  $p=0.002$ ) arasında negatif korelasyon saptandı.

TSH ile; GAF ( $r=0.283$ ,  $p=0.008$ ) arasında pozitif, CGI ( $r=-0.200$ ,  $p=0.024$ ), manik epizod sayısı ( $r=-0.466$ ,  $p=0.0001$ ), sT4 ( $r=-0.199$ ,  $p=0.016$ ) arasında negatif korelasyon saptandı.

sT3 ile HAMD ( $r=-0.234$ ,  $p=0.015$ ) arasında negatif korelasyon saptandı.

sT4 ile; GAF ( $r=0.257$ ,  $p=0.014$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

B12 vitamini ve folik asit ile herhangi bir klinik ya da laboratuvar parametresi arasında korelasyon saptanmadı.

##### **4.4.2 Sağlıklı gönüllü grubunda;**

BDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 9)

GDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 9)

sT3 ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.464$ ,  $p=0.026$ ). (Tablo 9)

#### **4.4.3 Ötini grubunda;**

BDNF ile; hastalık başlangıç yaşı arasında ve BDNF ile serum Li düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 14)

BDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 10)

GDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 10)

sT3 ile YMDÖ arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 10)

sT4 ile; CGI arasında ve lityum kullanım süresi arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 10)

B12 vitamini ile depresif epizod sayısı arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 10)

Folik asit ile lityum kullanım süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 10)

#### **4.4.4 Mani grubunda;**

BDNF ile; folik asit düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 11) (Grafik 19)

BDNF ile manik epizod sayısı arasında negatif korelasyon saptandı. (tablo 14)

BDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 11)

GDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 11)

GDNF ile; kullanılan valproat süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 15)

TSH ile; toplam epizod sayısı, depresif epizod sayısı ve manik epizod sayısı arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 11)

sT3 ile toplam hastalık süresi arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 11)

sT4 ile serum valproat düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 11)

B12 vitamini ile; depresif epizod sayısı ve lityum kullanım süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 11)

CGI ile valproat kullanım süresi arasında negatif korelasyon saptandı.

YMDÖ ile lityum kullanım süresi arasında negatif korelasyon saptandı.

#### **4.4.5 Bipolar depresyon grubunda;**

BDNF ile sT4 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 12) (Grafik 20)

BDNF ile; son epizod süresi ve CGI arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 14)

BDNF ile TSH, sT3, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 12)

GDNF ile TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 12)

GDNF ile; yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 15)

TSH ile son epizod süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 12)

sT4 ile B12 vitamini arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 12)

B12 vitamini ile lityum kullanım süresi arasında (s=3) negatif korelasyon saptandı. (Tablo 12)

GAF ile valproat kullanım süresi arasında negatif korelasyon saptandı.

Depresif epizod sayısı ile lityum kullanım süresi arasında (s=4) negatif korelasyon saptandı.

Manik epizod sayısı ile kullanılan valproat dozu arasında (s=3) pozitif korelasyon saptandı.

#### **4.4.6 Unipolar depresyon grubunda;**

BDNF ile; serum TSH, sT3, sT4, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 13)

GDNF ile sT4 arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 13) (Grafik 21)

GDNF ile; TSH, sT3, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 13)

GDNF ile; CGI ve HAMD arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 15)

sT3 ile; GAF arasında pozitif, CGI ve HAMD arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 13)

sT4 ile; B12 vitamini, son epizod süresi arasında negatif, hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 13)

B12 vitamini ile folik asit arasında pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 13)

|             | TSH düzeyi |       |    | sT3 düzeyi |       |    | sT4 düzeyi |       |    | B12 vitamini-vit. düzeyi |       |    | Folik asit düzeyi |       |    |
|-------------|------------|-------|----|------------|-------|----|------------|-------|----|--------------------------|-------|----|-------------------|-------|----|
|             | r          | p     | s  | r          | p     | s  | r          | p     | s  | r                        | p     | s  | r                 | p     | s  |
| BDNF düzeyi | 0.262      | 0.251 | 21 | 0.026      | 0.906 | 23 | 0.401      | 0.058 | 23 | -0.420                   | 0.052 | 22 | -0.107            | 0.636 | 22 |
| GDNF düzeyi | -0.353     | 0.165 | 17 | -0.217     | 0.387 | 18 | 0.101      | 0.689 | 18 | 0.337                    | 0.171 | 18 | -0.018            | 0.945 | 18 |
| Yaş         | -0.017     | 0.945 | 20 | -0.464     | 0.026 | 23 | 0.048      | 0.827 | 23 | -0.167                   | 0.459 | 22 | 0.365             | 0.095 | 22 |

**Tablo 9. Sağlıklı gönüllülerde tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve yaş ile korelasyonu**

|                         | TSH düzeyi |       |    | sT3 düzeyi   |              |           | sT4 düzeyi    |              |           | B12 vitamini-vit. düzeyi |              |           | Folik asit düzeyi |              |           |
|-------------------------|------------|-------|----|--------------|--------------|-----------|---------------|--------------|-----------|--------------------------|--------------|-----------|-------------------|--------------|-----------|
|                         | r          | p     | s  | r            | p            | s         | r             | p            | s         | r                        | p            | s         | r                 | p            | s         |
| BDNF düzeyi             | 0.002      | 0.993 | 31 | 0.056        | 0.757        | 33        | -0.016        | 0.931        | 33        | 0.222                    | 0.277        | 26        | -0.367            | 0.065        | 26        |
| GDNF düzeyi             | -0.346     | 0.066 | 29 | -0.021       | 0.914        | 28        | 0.111         | 0.575        | 28        | 0.053                    | 0.819        | 21        | 0.171             | 0.448        | 22        |
| Yaş                     | 0.189      | 0.308 | 31 | -0.265       | 0.136        | 33        | 0.056         | 0.756        | 33        | -0.261                   | 0.198        | 26        | -0.141            | 0.493        | 26        |
| Hastalık başlangıç yaşı | 0.154      | 0.408 | 31 | -0.124       | 0.491        | 33        | 0.224         | 0.209        | 33        | -0.196                   | 0.338        | 26        | -0.300            | 0.137        | 26        |
| Toplam hastalık süresi  | 0.011      | 0.955 | 31 | -0.128       | 0.479        | 33        | -0.293        | 0.099        | 33        | -0.099                   | 0.632        | 26        | 0.346             | 0.083        | 26        |
| Toplam epizod sayısı    | -0.058     | 0.756 | 31 | 0.187        | 0.298        | 33        | -0.104        | 0.564        | 33        | -0.137                   | 0.504        | 26        | -0.176            | 0.390        | 26        |
| Manik epizod sayısı     | -0.194     | 0.305 | 30 | 0.159        | 0.384        | 32        | 0.089         | 0.629        | 32        | -0.046                   | 0.828        | 25        | -0.014            | 0.948        | 25        |
| Depresif epizod sayısı  | 0.178      | 0.346 | 30 | 0.167        | 0.360        | 32        | 0.044         | 0.811        | 32        | <b>-0.404</b>            | <b>0.045</b> | <b>25</b> | -0.043            | 0.837        | 25        |
| Son epizod süresi       | 0.255      | 0.166 | 31 | -0.059       | 0.746        | 33        | -0.226        | 0.207        | 33        | -0.112                   | 0.587        | 26        | -0.184            | 0.368        | 26        |
| CGI                     | -0.196     | 0.290 | 31 | -0.054       | 0.767        | 33        | <b>-0.359</b> | <b>0.040</b> | <b>33</b> | 0.215                    | 0.292        | 26        | 0.091             | 0.658        | 26        |
| GAF                     | 0.145      | 0.435 | 31 | -0.096       | 0.597        | 33        | 0.230         | 0.198        | 33        | -0.205                   | 0.315        | 26        | 0.319             | 0.113        | 26        |
| YMDÖ                    | -0.215     | 0.262 | 29 | <b>0.358</b> | <b>0.048</b> | <b>31</b> | -0.281        | 0.126        | 31        | 0.280                    | 0.176        | 25        | 0.018             | 0.932        | 25        |
| HAMD                    | 0.222      | 0.247 | 29 | -0.066       | 0.723        | 31        | -0.147        | 0.429        | 31        | 0.169                    | 0.420        | 25        | 0.010             | 0.963        | 25        |
| Lityum dozu             | -0.280     | 0.294 | 16 | 0.160        | 0.541        | 17        | -0.356        | 0.161        | 17        | -0.394                   | 0.183        | 13        | -0.138            | 0.653        | 13        |
| Lityum serum düzeyi     | 0.215      | 0.408 | 17 | 0.016        | 0.952        | 17        | 0.042         | 0.874        | 17        | 0.482                    | 0.133        | 11        | -0.355            | 0.285        | 11        |
| Lityum kull. süresi     | 0.170      | 0.515 | 17 | -0.103       | 0.695        | 17        | <b>-0.538</b> | <b>0.026</b> | <b>17</b> | 0.067                    | 0.837        | 12        | <b>0.709</b>      | <b>0.010</b> | <b>12</b> |
| Valproat dozu           | -0.251     | 0.386 | 14 | -0.144       | 0.624        | 14        | -0.064        | 0.828        | 14        | 0.320                    | 0.287        | 13        | -0.165            | 0.589        | 13        |
| Valproat serum düzeyi   | -0.190     | 0.535 | 13 | 0.027        | 0.929        | 13        | 0.459         | 0.115        | 13        | -0.182                   | 0.571        | 12        | 0.315             | 0.319        | 12        |
| Valproat kull.süresi    | 0.165      | 0.589 | 13 | -0.215       | 0.481        | 13        | -0.385        | 0.194        | 13        | -0.510                   | 0.091        | 12        | 0.449             | 0.143        | 12        |

**Tablo10. Ötümik hastalarda tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve klinik bulgularla korelasyonu**

|                         | TSH düzeyi    |               |           | sT3 düzeyi    |              |           | sT4 düzeyi    |              |           | B12 vitamini-vit. düzeyi |              |           | Folik asit düzeyi |              |           |
|-------------------------|---------------|---------------|-----------|---------------|--------------|-----------|---------------|--------------|-----------|--------------------------|--------------|-----------|-------------------|--------------|-----------|
|                         | r             | p             | s         | r             | p            | s         | r             | p            | s         | r                        | p            | s         | r                 | p            | s         |
| BDNF düzeyi             | 0.016         | 0.929         | 33        | -0.174        | 0.331        | 33        | -0.091        | 0.613        | 33        | -0.261                   | 0.189        | 27        | <b>-0.592</b>     | <b>0.001</b> | <b>27</b> |
| GDNF düzeyi             | -0.091        | 0.646         | 28        | -0.068        | 0.731        | 28        | -0.319        | 0.098        | 28        | -0.194                   | 0.376        | 23        | -0.089            | 0.680        | 24        |
| Yaş                     | -0.315        | 0.058         | 37        | -0.228        | 0.169        | 38        | 0.034         | 0.838        | 38        | 0.062                    | 0.742        | 31        | -0.124            | 0.506        | 31        |
| Hastalık başlangıç yaşı | -0.017        | 0.928         | 32        | -0.010        | 0.954        | 33        | 0.011         | 0.951        | 33        | -0.138                   | 0.501        | 26        | 0.003             | 0.988        | 26        |
| Toplam hastalık süresi  | -0.335        | 0.061         | 32        | <b>-0.505</b> | <b>0.003</b> | <b>33</b> | -0.023        | 0.899        | 33        | 0.360                    | 0.071        | 26        | -0.175            | 0.392        | 26        |
| Toplam epizod sayısı    | <b>-0.397</b> | <b>0.037</b>  | <b>28</b> | -0.188        | 0.328        | 29        | 0.267         | 0.162        | 29        | 0.287                    | 0.195        | 22        | 0.184             | 0.411        | 22        |
| Manik epizod sayısı     | <b>-0.809</b> | <b>0.0001</b> | <b>15</b> | -0.132        | 0.627        | 16        | 0.218         | 0.418        | 16        | 0.260                    | 0.440        | 11        | 0.414             | 0.205        | 11        |
| Depresif epizod sayısı  | <b>-0.528</b> | <b>0.043</b>  | <b>15</b> | -0.262        | 0.328        | 29        | 0.287         | 0.281        | 16        | <b>0.726</b>             | <b>0.011</b> | <b>11</b> | 0.354             | 0.286        | 11        |
| Son epizod süresi       | -0.275        | 0.128         | 32        | -0.341        | 0.052        | 33        | 0.130         | 0.471        | 33        | -0.055                   | 0.785        | 27        | -0.266            | 0.180        | 27        |
| CGI                     | -0.033        | 0.847         | 37        | 0.077         | 0.647        | 38        | -0.108        | 0.518        | 38        | -0.120                   | 0.519        | 31        | 0.203             | 0.272        | 31        |
| GAF                     | 0.039         | 0.875         | 19        | -0.095        | 0.689        | 20        | 0.165         | 0.487        | 20        | 0.183                    | 0.482        | 17        | -0.243            | 0.347        | 17        |
| YMDÖ                    | 0.036         | 0.832         | 37        | 0.077         | 0.644        | 38        | -0.194        | 0.243        | 38        | -0.046                   | 0.807        | 31        | 0.039             | 0.834        | 31        |
| HAMD                    | 0.062         | 0.800         | 19        | 0.050         | 0.839        | 19        | 0.122         | 0.620        | 19        | -0.322                   | 0.241        | 15        | 0.409             | 0.131        | 15        |
| Lityum dozu             | 0.533         | 0.061         | 13        | -0.058        | 0.844        | 14        | -0.301        | 0.295        | 14        | 0.165                    | 0.608        | 12        | 0.175             | 0.567        | 13        |
| Lityum serum düzeyi     | 0.249         | 0.319         | 18        | -0.177        | 0.634        | 19        | -0.197        | 0.419        | 19        | 0.524                    | 0.055        | 14        | -0.073            | 0.795        | 15        |
| Lityum kull. süresi     | -0.596        | 0.069         | 10        | -0.096        | 0.780        | 11        | 0.260         | 0.439        | 11        | <b>0.648</b>             | <b>0.043</b> | <b>10</b> | 0.018             | 0.960        | 10        |
| Valproat dozu           | -0.089        | 0.807         | 10        | -0.196        | 0.587        | 10        | 0.298         | 0.403        | 10        | 0.017                    | 0.965        | 9         | -0.362            | 0.338        | 9         |
| Valproat serum düzeyi   | -0.178        | 0.543         | 14        | -0.059        | 0.840        | 14        | <b>-0.572</b> | <b>0.033</b> | <b>14</b> | 0.280                    | 0.379        | 12        | -0.545            | 0.083        | 11        |
| Valproat kull. süresi   | 0.270         | 0.558         | 7         | 0.180         | 0.699        | 7         | -0.306        | 0.504        | 7         | 0.232                    | 0.658        | 6         | -0.232            | 0.658        | 6         |

**Tablo11. Manik hastalarda tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve klinik bulgularla korelasyonu**



|                             | TSH düzeyi   |              |           |        |       |    | sT3 düzeyi   |               |           |               |               |          | sT4 düzeyi   |              |           |   |   |   | B12 vitamini-vit. düzeyi |   |   |   |   |   | Folik asit düzeyi |   |   |   |   |   |
|-----------------------------|--------------|--------------|-----------|--------|-------|----|--------------|---------------|-----------|---------------|---------------|----------|--------------|--------------|-----------|---|---|---|--------------------------|---|---|---|---|---|-------------------|---|---|---|---|---|
|                             | r            | p            | s         | r      | p     | s  | r            | p             | s         | r             | p             | s        | r            | p            | s         | r | p | s | r                        | p | s | r | p | s | r                 | p | s | r | p | s |
| BDNF düzeyi                 | -0.217       | 0.319        | 23        | -0.009 | 0.968 | 22 | <b>0.416</b> | <b>0.048</b>  | <b>23</b> | 0.319         | 0.213         | 17       | -0.179       | 0.478        | 18        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| GDNF düzeyi                 | 0.201        | 0.423        | 18        | 0.176  | 0.85  | 18 | -0.241       | 0.336         | 18        | -0.159        | 0.603         | 13       | -0.121       | 0.694        | 13        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Yaş                         | -0.057       | 0.793        | 24        | -0.273 | 0.208 | 23 | -0.150       | 0.483         | 24        | -0.213        | 0.396         | 18       | <b>0.506</b> | <b>0.027</b> | <b>19</b> |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Hastalık başlangıç yaşı     | -0.106       | 0.655        | 20        | -0.207 | 0.396 | 19 | 0.134        | 0.574         | 20        | 0.132         | 0.652         | 14       | 0.387        | 0.154        | 15        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Toplam hastalık süresi      | 0.029        | 0.905        | 20        | -0.059 | 0.809 | 19 | -0.057       | 0.813         | 20        | -0.011        | 0.970         | 14       | -0.124       | 0.660        | 15        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Toplam epizod sayısı        | -0.352       | 0.139        | 19        | 0.269  | 0.297 | 17 | 0.167        | 0.495         | 19        | -0.078        | 0.801         | 13       | 0.290        | 0.315        | 14        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Manik epizod sayısı         | -0.265       | 0.350        | 14        | 0.141  | 0.646 | 13 | 0.218        | 0.454         | 14        | 0.181         | 0.574         | 12       | 0.237        | 0.458        | 12        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Depresif epizod sayısı      | -0.481       | 0.082        | 14        | 0.200  | 0.512 | 13 | 0.465        | 0.094         | 14        | 0.146         | 0.650         | 12       | 0.425        | 0.168        | 12        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Son epizod süresi           | <b>0.472</b> | <b>0.048</b> | <b>18</b> | -0.181 | 0.473 | 18 | -0.305       | 0.218         | 18        | 0.013         | 0.964         | 14       | -0.039       | 0.895        | 14        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| CGI                         | -0.053       | 0.805        | 24        | -0.101 | 0.648 | 23 | 0.022        | 0.919         | 24        | -0.039        | 0.876         | 18       | 0.093        | 0.704        | 19        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| GAF                         | 0.102        | 0.697        | 17        | -0.250 | 0.350 | 16 | -0.232       | 0.369         | 17        | -0.352        | 0.262         | 12       | 0.201        | 0.511        | 13        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| YMDÖ                        | .            | .            | 2         | 0.000  | 1.000 | 3  | .            | .             | 2         | .             | .             | 1        | .            | .            | 1         |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| HAMD                        | -0.046       | 0.836        | 23        | 0.139  | 0.538 | 22 | -0.153       | 0.485         | 23        | -0.208        | 0.424         | 17       | 0.367        | 0.134        | 18        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Lityum dozu                 | -0.062       | 0.884        | 8         | 0.620  | 0.137 | 7  | -0.494       | 0.213         | 8         | -0.316        | 0.684         | 4        | 0.400        | 0.600        | 4         |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Lityum serum düzeyi         | 0.000        | 1.000        | 9         | 0.096  | 0.821 | 8  | -0.218       | 0.574         | 9         | -0.300        | 0.624         | 5        | 0.100        | 0.873        | 5         |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Lityum kull. süresi         | 0.086        | 0.872        | 6         | -0.051 | 0.935 | 5  | -0.600       | 0.208         | 6         | <b>-1.000</b> | <b>0.0001</b> | <b>3</b> | -1.000       | 1.000        | 2         |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Valproat dozu               | -0.446       | 0.196        | 10        | 0.136  | 0.708 | 10 | 0.428        | 0.217         | 10        | 0.545         | 0.162         | 8        | 0.329        | 0.388        | 9         |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Valproat serum düzeyi       | -0.042       | 0.915        | 9         | 0.210  | 0.587 | 9  | -0.597       | 0.090         | 9         | -0.536        | 0.215         | 7        | 0.333        | 0.420        | 8         |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| Valproat kull. süresi       | 0.214        | 0.610        | 8         | 0.095  | 0.823 | 8  | 0.683        | 0.062         | 8         | 0.643         | 0.119         | 7        | -0.464       | 0.294        | 7         |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |
| B12 vitamini vitamin düzeyi | 0.0160       | 0.526        | 18        | 0.005  | 0.984 | 18 | <b>0.760</b> | <b>0.0001</b> | <b>18</b> | 1.000         | .             | 18       | 0.001        | 0.996        | 17        |   |   |   |                          |   |   |   |   |   |                   |   |   |   |   |   |

**Tablo12. Bipolar depresyon hastalarında tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve klinik bulgularla korelasyonu**

|                             | TSH düzeyi    |              |           | sT3 düzeyi    |              |           | sT4 düzeyi    |              |           | B12 vitamini-vit. düzeyi |              |           | Folik asit düzeyi |              |           |
|-----------------------------|---------------|--------------|-----------|---------------|--------------|-----------|---------------|--------------|-----------|--------------------------|--------------|-----------|-------------------|--------------|-----------|
|                             | r             | p            | s         | r             | p            | s         | r             | p            | s         | r                        | p            | s         | r                 | p            | s         |
| BDNF düzeyi                 | -0.029        | 0.871        | 35        | 0.130         | 0.455        | 35        | -0.065        | 0.708        | 36        | 0.092                    | 0.611        | 33        | 0.207             | 0.240        | 34        |
| GDNF düzeyi                 | -0.030        | 0.885        | 26        | -0.025        | 0.904        | 25        | <b>-0.408</b> | <b>0.039</b> | <b>26</b> | 0.346                    | 0.098        | 24        | 0.153             | 0.476        | 24        |
| Yaş                         | -0.057        | 0.741        | 36        | -0.172        | 0.315        | 36        | 0.260         | 0.120        | 37        | 0.008                    | 0.966        | 34        | -0.020            | 0.907        | 35        |
| Hastalık başlangıç yaşı     | -0.244        | 0.152        | 36        | -0.024        | 0.889        | 36        | <b>0.360</b>  | <b>0.029</b> | <b>37</b> | -0.019                   | 0.913        | 34        | -0.009            | 0.958        | 35        |
| Toplam hastalık süresi      | 0.124         | 0.471        | 36        | -0.079        | 0.645        | 36        | -0.125        | 0.462        | 37        | -0.032                   | 0.858        | 34        | -0.018            | 0.918        | 35        |
| Toplam epizod sayısı        | 0.098         | 0.577        | 35        | -0.017        | 0.923        | 35        | -0.085        | 0.621        | 36        | -0.013                   | 0.943        | 33        | 0.032             | 0.859        | 34        |
| Depresif epizod sayısı      | 0.098         | 0.577        | 35        | -0.017        | 0.923        | 35        | -0.085        | 0.621        | 36        | -0.013                   | 0.943        | 33        | 0.032             | 0.859        | 34        |
| Son epizod süresi           | 0.106         | 0.545        | 35        | -0.004        | 0.980        | 35        | <b>-0.399</b> | <b>0.016</b> | <b>36</b> | -0.047                   | 0.793        | 33        | 0.076             | 0.670        | 34        |
| CGI                         | -0.072        | 0.677        | 36        | <b>-0.345</b> | <b>0.042</b> | <b>35</b> | 0.159         | 0.353        | 36        | -0.309                   | 0.080        | 33        | -0.021            | 0.908        | 34        |
| GAF                         | -0.171        | 0.460        | 21        | <b>0.508</b>  | <b>0.019</b> | <b>21</b> | 0.081         | 0.726        | 21        | 0.257                    | 0.288        | 19        | -0.252            | 0.298        | 19        |
| HAMD                        | <b>-0.399</b> | <b>0.043</b> | <b>26</b> | <b>-0.434</b> | <b>0.009</b> | <b>35</b> | 0.209         | 0.222        | 36        | -0.099                   | 0.583        | 33        | -0.055            | 0.759        | 34        |
| B12 vitamini vitamin düzeyi | 0.166         | 0.354        | 33        | -0.210        | 0.241        | 33        | <b>-0.402</b> | <b>0.018</b> | <b>34</b> | 1.000                    | .            | 34        | <b>0.380</b>      | <b>0.029</b> | <b>33</b> |
| Folik asit düzeyi           | -0.129        | 0.469        | 34        | 0.254         | 0.146        | 34        | -0.190        | 0.274        | 35        | <b>0.380</b>             | <b>0.029</b> | <b>33</b> | 1.000             | .            | 35        |

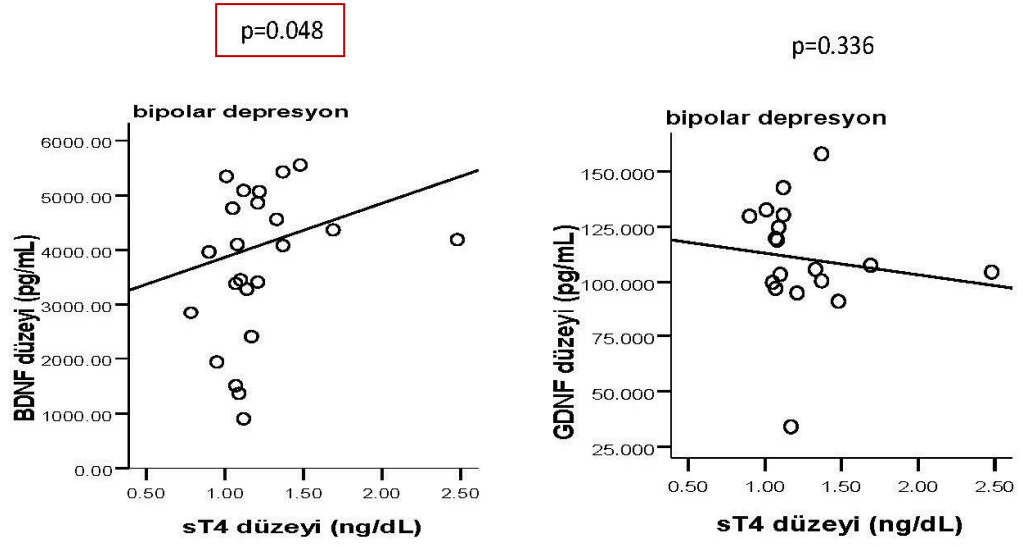
**Tablo13. Unipolar depresyon hastalarında tiroid hormonları, B12 vitamini ve folik asitin trofik faktörler ve klinik bulgularla korelasyonu**

| BDNF ile korelasyon     | ÖTİMİ        |              |           |               |              |           | MANİ         |              |           |        |       |    | BİPOLAR<br>DEPRESYON |       |    |   |   |   | UNİPOLAR<br>DEPRESYON |   |   |   |   |   | SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ |  |  |  |  |  |
|-------------------------|--------------|--------------|-----------|---------------|--------------|-----------|--------------|--------------|-----------|--------|-------|----|----------------------|-------|----|---|---|---|-----------------------|---|---|---|---|---|------------------|--|--|--|--|--|
|                         | r            | p            | s         | r             | p            | s         | r            | p            | s         | r      | p     | s  | r                    | p     | s  | r | p | s | r                     | p | s | r | p | s |                  |  |  |  |  |  |
| Yaş                     | 0.219        | 0.192        | 37        | -0.040        | 0.822        | 34        | -0.330       | 0.093        | 27        | 0.053  | 0.754 | 37 | -0.155               | 0.251 | 57 |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Hastalık başlangıç yaşı | <b>0.353</b> | <b>0.032</b> | <b>37</b> | -0.078        | 0.693        | 28        | 0.007        | 0.978        | 21        | 0.102  | 0.549 | 37 | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Toplam hastalık süresi  | -0.227       | 0.177        | 37        | -0.001        | 0.994        | 28        | -0.136       | 0.557        | 21        | -0.027 | 0.874 | 37 | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Toplam epizod sayısı    | 0.051        | 0.766        | 37        | -0.288        | 0.137        | 28        | -0.284       | 0.224        | 20        | -0.192 | 0.262 | 36 | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Manik epizod sayısı     | 0.002        | 0.989        | 36        | <b>-0.713</b> | <b>0.003</b> | <b>15</b> | -0.450       | 0.106        | 14        | YOK    |       |    | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Depresif epizod sayısı  | 0.080        | 0.645        | 36        | -0.507        | 0.054        | 15        | -0.025       | 0.934        | 14        | -0.192 | 0.262 | 36 | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Son epizod süresi       | 0.103        | 0.551        | 36        | 0.168         | 0.393        | 28        | <b>0.543</b> | <b>0.016</b> | <b>19</b> | 0.114  | 0.509 | 36 | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| CGI                     | 0.069        | 0.686        | 37        | -0.051        | 0.774        | 34        | <b>0.425</b> | <b>0.027</b> | <b>27</b> | 0.015  | 0.931 | 36 | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| GAF                     | 0.002        | 0.992        | 37        | 0.343         | 0.151        | 19        | -0.076       | 0.757        | 19        | 0.042  | 0.856 | 21 | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| YMDÖ                    | -0.007       | 0.969        | 35        | -0.035        | 0.844        | 34        | -0.866       | 0.333        | 3         | YOK    |       |    | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| HAMD                    | -0.106       | 0.544        | 35        | -0.109        | 0.657        | 19        | -0.028       | 0.892        | 26        | -0.142 | 0.410 | 36 | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Lityum dozu             | -0.093       | 0.712        | 18        | 0.213         | 0.485        | 13        | -0.581       | 0.131        | 8         | YOK    |       |    | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Lityum serum düzeyi     | <b>0.471</b> | <b>0.049</b> | <b>18</b> | -0.137        | 0.587        | 18        | -0.268       | 0.486        | 9         | YOK    |       |    | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Lityum kull. süresi     | -0.275       | 0.285        | 17        | -0.079        | 0.829        | 10        | -0.086       | 0.872        | 6         | YOK    |       |    | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Valproat dozu           | -0.307       | 0.230        | 17        | 0.222         | 0.538        | 10        | -0.287       | 0.391        | 11        | YOK    |       |    | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Valproat serum düzeyi   | 0.268        | 0.316        | 16        | 0.423         | 0.150        | 13        | -0.601       | 0.050        | 11        | YOK    |       |    | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |
| Valproat kull.süresi    | -0.163       | 0.562        | 15        | 0.342         | 0.452        | 7         | -0.017       | 0.966        | 9         | YOK    |       |    | YOK                  |       |    |   |   |   |                       |   |   |   |   |   |                  |  |  |  |  |  |

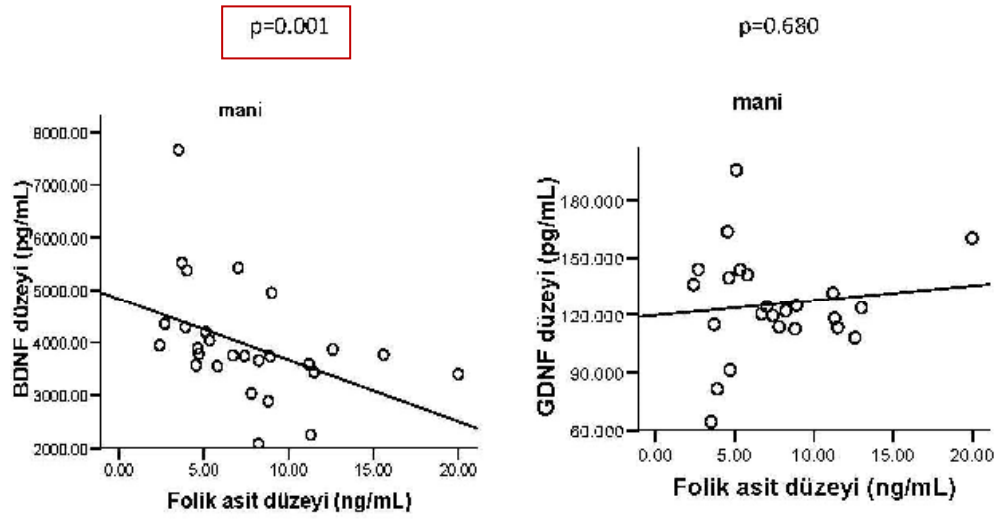
Tablo14. Tüm gruplarda BDNF'nin klinik bulgularla korelasyonu

| GDNF ile korelasyon     | ÖTİMİ  |       |    | MANİ   |       |    | BİPOLAR<br>DEPRESYON |       |    | UNİPOLAR<br>DEPRESYON |       |    | SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ |       |    |
|-------------------------|--------|-------|----|--------|-------|----|----------------------|-------|----|-----------------------|-------|----|------------------|-------|----|
|                         | r      | p     | s  | r      | p     | s  | r                    | p     | s  | r                     | p     | s  | r                | p     | s  |
| Yaş                     | 0.030  | 0.879 | 29 | 0.112  | 0.556 | 30 | -0.560               | 0.007 | 22 | -0.030                | 0.884 | 26 | -0.234           | 0.250 | 26 |
| Hastalık başlangıç yaşı | -0.157 | 0.415 | 29 | -0.120 | 0.585 | 23 | -0.649               | 0.006 | 16 | -0.169                | 0.408 | 26 | YOK              |       |    |
| Toplam hastalık süresi  | 0.237  | 0.215 | 29 | 0.062  | 0.778 | 23 | -0.087               | 0.749 | 16 | 0.257                 | 0.205 | 26 | YOK              |       |    |
| Toplam epizod sayısı    | 0.109  | 0.574 | 29 | 0.071  | 0.754 | 22 | -0.471               | 0.077 | 15 | 0.083                 | 0.694 | 25 | YOK              |       |    |
| Manik epizod sayısı     | -0.082 | 0.680 | 28 | 0.072  | 0.807 | 14 | -0.575               | 0.082 | 10 | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |
| Depresif epizod sayısı  | 0.084  | 0.670 | 28 | 0.154  | 0.599 | 14 | -0.232               | 0.519 | 10 | 0.083                 | 0.694 | 25 | YOK              |       |    |
| Son epizod süresi       | -0.082 | 0.673 | 29 | 0.105  | 0.632 | 23 | 0.108                | 0.702 | 15 | 0.315                 | 0.126 | 25 | YOK              |       |    |
| CGI                     | -0.229 | 0.232 | 29 | -0.234 | 0.214 | 30 | -0.190               | 0.397 | 22 | -0.418                | 0.033 | 26 | YOK              |       |    |
| GAF                     | 0.335  | 0.075 | 29 | -0.076 | 0.780 | 16 | -0.095               | 0.747 | 14 | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |
| YMDÖ                    | -0.071 | 0.724 | 27 | -0.314 | 0.091 | 30 | 0.000                | 1.000 | 3  | -0.399                | 0.043 | 26 | YOK              |       |    |
| HAMD                    | -0.086 | 0.671 | 27 | -0.310 | 0.281 | 14 | -0.360               | 0.109 | 21 | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |
| Lityum dozu             | 0.081  | 0.764 | 16 | 0.240  | 0.452 | 12 | -0.283               | 0.538 | 7  | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |
| Lityum serum düzeyi     | -0.264 | 0.341 | 15 | 0.289  | 0.260 | 17 | 0.096                | 0.821 | 8  | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |
| Lityum kull. süresi     | 0.222  | 0.426 | 15 | -0.250 | 0.516 | 9  | -0.700               | 0.188 | 5  | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |
| Valproat dozu           | 0.395  | 0.203 | 12 | -0.371 | 0.413 | 7  | -0.584               | 0.099 | 9  | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |
| Valproat serum düzeyi   | -0.373 | 0.259 | 11 | 0.191  | 0.574 | 11 | 0.201                | 0.604 | 9  | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |
| Valproat kull.süresi    | 0.134  | 0.713 | 10 | 0.841  | 0.036 | 6  | 0.180                | 0.699 | 7  | YOK                   |       |    | YOK              |       |    |

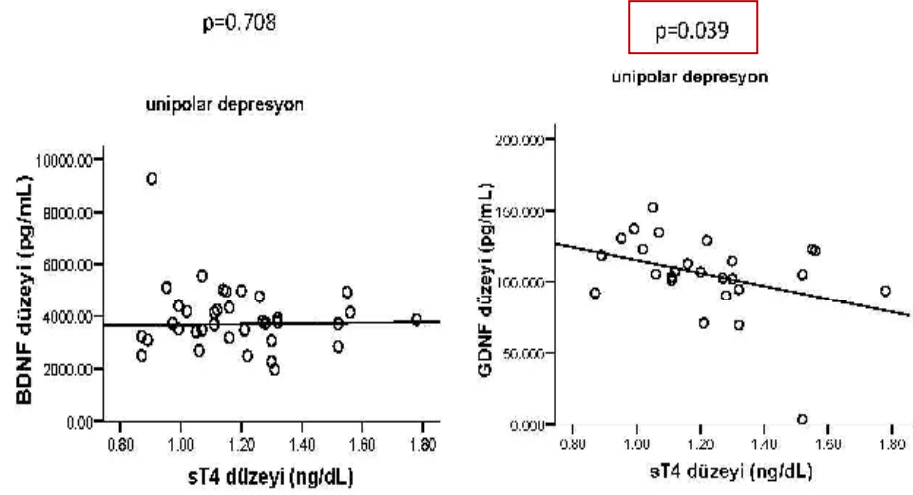
**Tablo15. Tüm gruplarda GDNF'nin klinik bulgularla korelasyonu**



**Grafik 20. Bipolar Depresyonda sT4, BDNF/GDNF korelasyonu**



**Grafik 19. Manide folik asit, BDNF/GDNF korelasyonu**



**Grafik 21. Unipolar Depresyonda sT4, BDNF/GDNF korelasyonu**



## **5.TARTIşMA:**

Çalışmamız literatürde duygudurum bozukluğu tanılı hastalarda BDNF, GDNF, tiroid işlevleri, B12 vitamini, folik asit ilişkisini inceleyen ilk klinik çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Bu çalışmanın ana bulgularından biri, bipolar bozukluk mani ve depresif epizod hastalarında ve unipolar depresyon tanılı hastalarda BDNF serum düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden düşük bulunmuş olmasıdır. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Örneęin, serum ve plazma BDNF düzeyleri majör depresyon hastalarında sağlıklı gönüllülere oranla düşük bulunmuştur (43-45). Majör depresyon, bipolar bozukluk mani ve depresif epizod hastalarının dahil edildiği bir çalışma sonucunda sağlıklı gönüllülere göre tüm hasta gruplarında BDNF düşük saptanmış, grupların kendi aralarında fark saptanmamış, ilaç kullanan bipolar bozukluk ötimi hastalarında BDNF azalması saptanmamıştır (51). 13 çalışma ve 1113 katılımcının verilerinin gözden geçirildiği bir metaanalizin sonuçlarına göre, hem manide hem depresyonda BDNF düzeyleri kontrollere oranla düşük saptanmıştır, ötimi ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (52). Depresyonda BDNF düşüklüğü hipokampus ve prefrontal korteksdeki atrofi ile ilişkili olabilir (22). Bizim çalışmamızın sonucunda da literatürü destekler şekilde BDNF düzeyleri bipolar mani, depresif epizod ve unipolar depresyonda, kontrollere göre düşük bulunmuştur ve duygudurum epizodları arasında fark saptanmamıştır. Literatürde hastalık şiddeti arttıkça BDNF düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (44), bizim sonuçlarımızda da benzer şekilde BDNF düzeyleri ile CGI ve YMDÖ skorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. BDNF düzeyleri tekrarlayan epizodu olan hastalarda ilk depresif epizoddan düşük bulunduğu (45) ve ötimide BDNF düzeylerinin yaşla ve hastalık süresi uzadıkça azaldığı (52) bildirilmiştir, bu bulgularla uyumlu olarak çalışmamızın sonucunda ötimide BDNF düzeyleri ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar da periferik BDNF'nin duygudurum epizodlarında bir progresyonu gösteren bir biyokimyasal belirteç olabileceği görüşünü desteklemektedir (52).

Bir diğer bulgumuz olan ötimide, BDNF düzeylerini hasta gruplarından yüksek bulunması ve serum lityum düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanması da literatürde ötimi grubunun BDNF düzeylerinin duygudurum epizodlarından yüksek bulunmasını

desteklemektedir (51) ancak bizim çalışmamızda BDNF düzeylerinin kontrollerden de yüksek saptanması hastalarımızın düzenli duygudurum dengeleyicisi kullanmasının bir sonucu BDNF'nin up-regülasyonu ile ilişkili olabilir (107). Literatürde serum BDNF düzeylerinin bipolar bozuklukta lityumun tedavi etkinliği ile ilişkili olduğu, lityumun duygudurum dengeleyici etkinliğinde BDNF'nin rolünün olabileceği ya da BDNF seviyesindeki değişikliklerin lityuma yanıtı etkileyebileceği öne sürülmüştür (89).

Çalışmanın diğer önemli bulgusu TSH düzeyi ortalamalarının ötimi grubunda sağlıklı gönüllülerden, bipolar ve unipolar depresif hastalardan yüksek, sT3 düzeylerinin ise tüm hasta gruplarında sağlıklı gönüllülerden düşük bulunmuş olmasıdır. sT4 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Ötiroid hasta sendromu, tiroid işlev bozukluğunun tiroidin kendi hastalığından kaynaklanmadığı, birçok farklı kronik ve akut hastalığın neden olabildiği, düşük T3 ve yüksek rT3 seviyeleri ile giden, ileri dönemlerde T4 ve TSH seviyelerinin de etkilenebildiği bir durumdur (108). Bizim çalışma grubumuzda da sT3 düzeyleri hasta grupları arasında benzer ve sağlıklı gönüllülerden düşük saptanmıştır. Bu sonuç duygudurum bozukluklarının kronik seyirli gidişinin de ötiroid hasta sendromuna neden olabileceğini düşündürmektedir. Mani grubunda sT3 ile toplam hastalık süresi arasında negatif korelasyon saptanması da bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Ayrıca unipolar depresyonda sT3 düzeylerinin CGI ve HAMD skorları ile negatif, GAF ile pozitif korelasyon göstermesi de hastalık şiddetlendikçe sT3 düzeylerinde azalma olduğunu ve ötiroid hasta sendromunun ilerlediğini düşündürmektedir.

Ek olarak çalışmamızın sonucunda TSH, ötimi grubunda sağlıklı gönüllülerden, unipolar ve bipolar depresyondan yüksek saptanmıştır ve duygudurum epizodları arasında fark bulunmamıştır. Ötimi, mani ve unipolar depresyonda kadınlarda erkeklerden yüksek bulunmuştur. Literatürde de tiroid fonksiyon bozukluğunun kadınlarda erkeklerden 4-5 kat fazla görüldüğü, depresif hastalarda göreceli sT4 yüksekliği ve göreceli sT3 düşüklüğü şeklinde tiroid işlev bozukluğu görülebileceği bildirilmiştir (72). Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların iatrojenik hipotiroidi gelişimine neden olabileceği bildirilmiş, belirgin ya da subklinik hipotiroidi duygudurum bozukluklarının başlamasıyla ve tedaviye direnç ile ilişkilendirilmiş (72). Bizim çalışmamızda da bipolar depresyonda TSH ile son epizod süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve bu durum gelişen subklinik hipotiroidinin depresyonda



tedaviye yanıtı geciktirdiği bilgisi ile uyumludur. Ayrıca lityum tedavisi alan hastalarda sT4 düzeylerinin düşük olduğu ve hipotiroidi prevalansının genel toplumdan yüksek olduğu bildirilmiştir (74, 79). Bu bilgi, çalışmamızda ötimi grubunda serum lityum düzeyi ve sT4 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanması ile uyumludur.

Bipolar depresyon hastalarında BDNF ile sT4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Deneysel çalışmalarda, gelişmekte olan ve erken postnatal beyinde hipotiroidizm varlığında BDNF'nin azaldığı (29, 109), hipertiroidizmde ise arttığı bildirilmiştir (27, 28, 30). Gebeliğin erken dönemlerindeki hipotiroidinin BDNF mRNA ekspresyonunda azalmaya yol açtığı, benzer biçimde T3 yetersizliğinin de BDNF ekspresyonunda azalmaya neden olduğu saptanmıştır (29). Hipotiroidizmde pro-NGF'nin arttığı, matür NGF'nin azaldığı, pro-NGF'nin hücre ölümünü uyarıcı bir etkisi olduğu, bunun hipotiroidizmde bazı beyin bölgelerinde nöronal sağkalımın azalmasını açıklayabilecek bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (108). Gelişmekte olan sıçan beyincğinde T3 eklenmesinin hipokampusta total BDNF ve ekzon-spesifik BDNF mRNA ekspresyonunda artışa neden olduğu, yani gelişmekte olan beyincikte tiroid hormonunun promoter spesifik şekilde BDNF gen ekspresyonunu düzenlediği bildirilmiştir (30) ancak tiroid hormonunun BDNF ekspresyonuna etkisinin yaşa bağımlı olduğu, erişkin sıçanlarda tiroid hormonu eklenmesi ile BDNF immünopozitif nöronların sayısının azaldığı (27) ve BDNF'nin düştüğü (110) saptanmıştır. Shulga'nın 2009'da yaptığı çalışma sonucunda travmadan sonra BDNF'nin gelişim sürecine benzer şekilde tiroksin tarafından düzenlendiğini göstermiş, yani yaralanma sonrası tiroksinin, BDNF mRNA seviyelerini doza bağımlı olarak yükselttiği bildirilmiştir (88). Daha önce de sıçanların yaralı omuriliğinde (111, 112) ve yaralı hipokampusunda (113) BDNF seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Travmanın tek başına BDNF mRNA düzeylerinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmektedir (108). Bizim çalışmamızın sonucunda da bipolar depresyon hastalarında BDNF ile sT4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması duygudurum bozukluklarının beyinde travma benzeri etki oluşturduğunu, bipolar depresyon hastalarındaki tiroksin düşüklüğünün BDNF ekspresyonunun azalmasına yol açtığını düşündürmektedir. Camboni 2003'te yayınladığı çalışma sonucunda tiroid hormonu ile tedavi edilen sıçanlarda Broca'nın diagonal bant ve medial septumdaki BDNF üreten nöron sayısındaki artışın nörotrofin ve nörotrofin reseptörlerinin gelişmekte olan hipokampal sistemdeki değişiklikler için

mediyatör olduklarını, BDNF'nin merkezi sinir sisteminde tiroid hormonu etkilerine aracılık ettiğini ileri sürmüş (27). Tiroksinin nöroprotektif etkisini BDNF aracılığı ile yaptığı düşünülmektedir (108).

Çalışmamızın bir diğer bulgusu da B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin sağlıklı kontroller ile hasta grupları arasında farklılık göstermemesidir.

Literatürde depresyon tanılı hastalarda folik asit düşüklüğü tutarlı olarak bildirilmiştir (34, 35, 90, 94, 95). Benzer şekilde B12 vitamini eksikliği de depresif semptomlarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (35). Ancak bu konudaki veriler çelişkilidir (90). Folik asit düzeyleri depresif hastalarda manik hastalardan daha düşük bulunmuştur (90). Ancak bizim çalışmamızda sağlıklı gönüllülerle hasta grupları arasında serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri yönünden fark saptanmamıştır. Bu tutarsızlık çalışmamızın bir kısıtlılığı olan hastaların vitamin replasmanı alıp almadıklarına dair bilgi eksikliğimizden kaynaklanıyor olabilir. Diyetle folik asit alımı ve depresif semptomlar arasında negatif korelasyon saptanırken, B12 vitamini alımı ve depresif semptomlar arasında ilişki gösterilmemiştir (92).

Çalışmamızda ötimi grubunda B12 vitamini düzeylerinin depresif epizod sayısı ile negatif korele saptanması, yüksek B12 vitamini düzeylerinin, tedaviye iyi yanıt ile ilişkili olduğu bulgusunu desteklemektedir (96).

Çalışmamızda manide BDNF düzeyleri ile folik asit arasında negatif korelasyon saptanmış olması, daha önce prelinik çalışmalarla saptanan BDNF ile folik asit arasında bir ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir. Sıçanlarda homosistein ile oluşturulan bellek bozukluğu ve BDNF düzeylerinde azalmanın, önceden folik asit verilerek engellenebildiği bildirilmiştir (36). Ayrıca, gebe sıçanlara B12 vitamini verilmeden sadece yüksek doz folik asit verilmesinin BDNF mRNA düzeylerinde düşmeye neden olduğu, ancak gebelik döneminde anneye bu iki vitaminin birlikte verilmesinin mRNA düşüklüğüne neden olmadığı bildirilmiştir (37). Bizim çalışmamızda gösterilmiş olan manik epizodda BDNF ile folik asit arasındaki negatif korelasyon bulgusunu yorumlamak güçtür. Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Bizim çalışma sonuçlarımız GDNF düzeylerinde sağlıklı gönüllüler ve hasta grupları arasında fark olmadığını göstermiştir. Literatürde duygudurum bozukluğu

hastalarından elde edilen GDNF sonuçları çelişkilidir. Mani ve depresyonda GDNF düzeyleri sağlıklı gönüllülerden yüksek saptandığı, ötimikler ile sağlıklı gönüllüler arasında fark olmadığı bildirilmiştir (50). Postmortem bir çalışma sonucuna göre depresyonu olanların beyin dokusunda kontrollere kıyasla parietal korteksde artmış GDNF konsantrasyonu saptanmıştır (63). Bipolar bozukluk depresif epizod ve remisyon dönemleri arasında GDNF düzeyleri arasında fark saptanmamıştır, majör depresyonda ise depresif dönemde iken GDNF düzeyleri kontrollere göre düşük saptanırken, remisyonunda düşük bulunmamıştır ve GDNF düşüklüğünün majör depresyonda state-dependent olabileceği ileri sürülmüştür (62). GDNF düzeyleri arasında majör depresyonda ve bipolar depresyonda fark saptanmazken, kontrol grubundan düşük bulunmuştur (61). Ayrıca, depresyonda başta hipokampus olmak üzere limbik sistem yapılarında atrofi yanında frontolimbik beyin bölgelerinde glial hücrelerin sayısının ve yoğunluğunun azaldığı ve prefrontal korteksde gözlenen immünoreaktif astrositler ve GFAP (glial fibriler asidik protein) yoğunluğunun yaşa bağlı azaldığı bildirilmiştir (58). Bipolar depresyonda GDNF düzeylerinin yaş ile negatif korele olduğu saptanmıştır. Bu sonuç yaş ilerledikçe glial hücrelerde ve beyin destek dokusunda kayıp nedeniyle GDNF'nin azalması şeklinde açıklanabilir. Ek olarak unipolar depresyonda GDNF ile CGI arasında negatif korelasyon saptanması da hastalık şiddeti ile ters orantılı olabileceği düşünülebilir. Ancak duygudurum bozukluklarında, GDNF düzeylerinde tutarsız sonuçlar elde edilmesi, duygudurum bozuklukları için uygun bir biyokimyasal belirteç olamayacağını düşündürmektedir.

Mani grubunda GDNF ile valproat kullanım süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç valproik asitin GDNF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerin astrositlerden ekspresyonunu artırdığını gösteren literatür ile uyumludur (114).

Bizim çalışmamızda saptanmış olan unipolar depresyonda GDNF ile sT4 arasında negatif korelasyon, tiroksinin glial hücreleri etkilediği görüşünü desteklemektedir. Tiroksinin yalnızca nöronlara değil, glial hücrelere de etki ettiği bildirilmiştir (108). Tiroid dokusunda GDNF mRNA'sına rastlanmazken, GDNF reseptör alt ünitelerinin (GDNFR-a) transkriptleri yüksek seviyede saptanmıştır (33).

## **5.SONUC VE ÖNERİLER:**

Çalışma bulgularımız duygudurum bozukluğu olan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden elde edilmiştir. Bu çalışma duygudurum bozukluğu tanılı hastalarda trofik faktörlerin, tiroid hormonları ve B12 vitamini ve folik asit ile ilişkisini inceleyen ilk klinik çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

BDNF düzeylerinin duygudurum epizodlarında sağlıklı gönüllülerden düşük ve epizod şiddetleri ile negatif korele olduğunu göstermiş olduğumuz bulgular literatürle uyumludur.

Bipolar depresyonda tiroksin ve BDNF düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyon, literatürdeki prelinik çalışma sonuçları ile uyumludur ve tiroid hormonlarının sinir sistemindeki etkilerini BDNF aracılığı ile yaptığı hipotezini desteklemektedir. Özellikle tedaviye dirençli depresyon hastalarında yapılacak çalışmalar bu konuya katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda GDNF serum düzeylerinin sağlıklı gönüllüler ve farklı epizodlardaki hastalar arasında benzer olması, literatürde bu konuda çelişkili sonuçların bulunması, serum GDNF düzeylerinin duygudurum bozuklukları için uygun bir biyokimyasal belirteç olmayacağını düşündürmektedir.

B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin hasta grupları ve sağlıklı gönüllüler arasında benzer bulunmuş olması ve trofik faktörlerle ilişkisinin gösterilememiş olması, bu iki vitaminin duygudurum bozukluklarının etyolojide ya da hastalığın gidişindeki etkilerinin açıklanabilmesi için seçilmiş hasta gruplarında daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

## **7. KAYNAKLAR:**

1. Prof. Dr. M. Orhan Öztürk, Prof. Dr. Aylin Uluşahin. Ruh sağlığı ve Bozuklukları Cilt-I, Yenilenmiş 11. Baskı, Ankara 2008. Bölüm XVIII Duygudurum Bozuklukları; 364-370
2. Hyman SE, Nestler EJ. The molecular foundations of psychiatry. American Psychiatric Pres. Inc. Washington DC, 2005
3. Durany N, Michel T, Zöchling R, Boissl KW ve ark. Brain derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. Schizophr Res. 2001;52(1-2):79-86
4. Hock C, Heese K, Müller-Spahn F, Huber P, ve ark. Increased cerebrospinal fluid levels of neurotrophin 3 (NT-3) in elderly patients with major depression. Molecular Psychiatry. 2000;5:510-513
5. Shelton RC. Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants. Psychiatric Clinics of North America 2000;23(4)
6. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, ve ark. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) in depressed patients with or without antidepressants. Biol Psychiatry 2003;54:70-5
7. Sher L. The role of brain-derived neurotrophic factor in the pathophysiology of adolescent suicidal behavior. Int J Adolesc Med Health. 2011;23(3):181-5
8. Blugeot A, Rivat C, Bouvier E, Molet J, ve ark. Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers. The Journal of Neuroscience. 2011;31(36):12889-99
9. Chen Y, Ai Y, Slevin J. R, Maley B. E, Gash D. M. Progenitor proliferation in the adult hippocampus and substantia nigra induced by glial cell line-derived neurotrophic factor. Experimental Neurology. 2005; 196: 87-95
10. Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, ve ark. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. Nature. 1996;380(6571): 252-5
11. Hisaoka K, Takebayashi M, Tsuchioka M, Maeda N, ve ark. Antidepressants increase glial cell line-derived neurotrophic factor production through monoamine-independent activation of protein tyrosine kinase and extracellular signal-regulated kinase in glial cells. Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics. 2007;321(1):148-157

- 12.** Tomac A, Lindqvist E, Lin LF, Ogren SO, ve ark. Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF in vivo. *Nature*. 1995;373(6512):335-9
- 13.** Elmariah SB, Hughes EG, Oh EJ, Balice-Gordon RJ. Neurotrophin signaling among neurons and glia during formation of tripartite synapses. *Neuron Glia Biol*. 2005;1:1-11
- 14.** Hisaoka K, Nishida A, Koda T, Miyata M, ve ark. Antidepressant drug treatments induce glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) synthesis and release in rat C6 glioma cells. *Journal of Neurochemistry*. 2001;79:25-34
- 15.** Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *Journal of Neurochemistry*. 2002;82:1367-75
- 16.** McAllister AK, Katz LC and Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity, *Annu. Rev. Neurosci*. 1999;22:295-318
- 17.** Newton SS, Duman RS. Regulation of neurogenesis and angiogenesis in depression. *Curr Neurovasc Res*. 2004;1(3):261-7
- 18.** Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M. Ve ark. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus, *J. Neurosci*. 2005;25:1089–1094
- 19.** Scharfman H, Goodman J, Macleod A, Phani S, ve ark. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats, *Exp. Neurol*. 2005;192:348–356
- 20.** Segal RA. Selectivity in neurotrophin signaling: theme and variations, *Annu. Rev. Neurosci*. 2003;26:299–330
- 21.** Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995;270:593–598
- 22.** Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*. 2006;59:1116-27
- 23.** Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, ve ark. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13-25
- 24.** Malberg JE, Schechter LE. Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11:145-55

25. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells *Biological Psychiatry* 2000;48(8):766-777
26. Mitterauer B. Imbalance of glial-neuronal interaction in synapses: A possible mechanism of the pathophysiology of bipolar disorder. *Neuroscientist*. 2004;199-205
27. Camboni D, Roskoden T, Schwegler H. Effect of early thyroxine treatment on brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and protein amount in the rat medial septum/diagonal band of Broca. *Neuroscience Letters* 2003;350:141-4
28. Lüsse HG, Roskoden T, Linke R, Otten U, ve ark. Modulation of mRNA expression of the neurotrophins of the nerve growth factor family and their receptors in the septum and hippocampus of rats after transient postnatal thyroxine treatment. *Exp Brain Res*. 1998;119:1-8
29. Neveu I, Arenas E. Neurotrophins promote the survival and development of the neurons in the cerebellum of hypothyroid rats in vivo. *The Journal of Cell Biology*. 1996;133(3):631-46
30. Sui L, Ren WW, Li BM. Administration of thyroid hormone increases reelin and brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus in vivo. *Brain Research* 2010;1313:9- 24
31. Hopker VH, Amoureux MC, Varon S. NGF and BDNF in the anterior pituitary lobe of adult rats. *Journal of Neuroscience Research*. 1997;49:355-363
32. Grønli O, Stensland GØ, Wynn R, Olstad R. Neurotrophic factors in serum following ECT: a pilot study. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2009;10:295-301
33. Belluardo N, Mudò G, Caniglia G, Corsaro M, ve ark. Expression of neurotrophins, GDNF, and their receptors in rat thyroid tissue. *Cell Tissue Res*. 1999;295:467-75
34. Stanger O, Fowler B, Pietrzik K, Huemer M, ve ark. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev. Neurother*. 2009;9(9):1393–1412
35. Tze-Pin N, Feng L, Med B, Niti M, ve ark. Folate, Vitamin B12, Homocysteine, and Depressive Symptoms in a Population Sample of Older Chinese Adults. *JAGS* 2009;57:871–876

- 36.** Matt  C, Pereira LO, Dos Santos TM, Mackedanz V, ve ark. Acute homocysteine administration impairs memory consolidation on inhibitory avoidance task and decreases hippocampal brain-derived neurotrophic factor immunocontent: prevention by folic acid treatment. *Neuroscience*. 2009;163:1039-45
- 37.** Sable P, Dangat K, Kale A, Joshi S. Altered brain neurotrophins at birth: consequence of imbalance in maternal folic acid and vitamin b12 metabolism. *Neuroscience* 2011;190:127–34
- 38.** Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, ve ark. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;6:127-137
- 39.** DSM-IV-TR Tanı  l  tleri Ba vuru Elkitabı. Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington, DC 2000,  eviri Edit r ; Prof. Dr. Ertuęrul K roęlu. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2001;151-174
- 40.** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010. Chapter V, Mental and behavioural disorders (F00-F99)
- 41.** McEwen B.S. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals New York Academy of Science*. 2001;933:265-277
- 42.** 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. *Neurobiology of Aging*. 2005;26:115-23
- 43.** Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, ve ark. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005;57:1068-72
- 44.** Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, ve ark. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*. 2002;109:143-8
- 45.** Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of Affective Disorders*. 2007;101:239-44



- 46.** 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. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;188:21-5
- 47.** Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, ve ark. No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study. *Biol Psychiatry*. 2004;56:376-8
- 48.** Lohoff FW, Sander T, Ferraro TN, Dahl JP, ve ark. Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and Bipolar I Disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 2005;139B:51-3
- 49.** Cunha ABM, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, ve ark. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience Letters*. 2006;398:215-9
- 50.** Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, ve ark. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neuroscience letters* 2006;407(2):146-150
- 51.** 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):95-100
- 52.** Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, ve ark. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Psychiatr Research*. 2011;45(8):995-1004
- 53.** Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001;58:545-53
- 54.** Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, ve ark. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder cereb cortex. 2002;12:386-394
- 55.** Öngür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998;95:13290-5

- 56.** Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, ve ark. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry* 1999;45:1085–1098
- 57.** Rajkowska G, Stockmeier CA. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr Drug Targets*. 2013 Mar 7
- 58.** Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2007;6:219–233
- 59.** Uranova AN, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium Schizophrenia Research 2004;67(2-3):269-275
- 60.** Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Molecular Psychiatry*. 2000;5:578-93
- 61.** Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, ve ark. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor GDNF in remitted patients with mood disorders *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2006;9:607-612
- 62.** Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, ve ark. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 2008;42(14):1145-53
- 63.** Michel TM, Frangou S, Camara S, Thiemeyer D, ve ark. Altered glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in the brain of patients with depressive disorder: a comparative post-mortem study. *Eur Psychiatry*. 2008;23(6):413-20
- 64.** Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. *J Endocrinol Invest*. 2002 Mar;25(3):268-88
- 65.** Gilbert ME, Sui L. Dose-dependent reductions in spatial learning and synaptic function in the dentate gyrus of adult rats following developmental thyroid hormone insufficiency. *Brain Research*. 2006;1069:10-22
- 66.** Sui L, Wang F, Li BM. Adult-onset hypothyroidism impairs paired-pulse facilitation and long-term potentiation of the rat dorsal hippocampomedial prefrontal cortex pathway in vivo. *Brain Research*. 2006;1096:53-60

- 67.** McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, ve ark. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatric Services*. 2006;57:1140-1144
- 68.** Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:1-13
- 69.** Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow P. C. The Thyroid-Brain Interaction in Thyroid Disorders and Mood Disorders. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008;20:1101-14
- 70.** Nemeroff CB. Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal. *J Clin Psychiatry*. 1989 May;50 Suppl:13-20
- 71.** Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, ve ark. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? . *Am J Psychiatry*. 1993 Mar;150(3):508-10
- 72.** Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis, *Psychiatric Clinics of North America Psychoneuroendocrinology of Mood Disorders* 1998;21(2)
- 73.** Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Hantouche EG ve ark. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study. *CNS Spectr*. 2008 Sep;13(9):780-7
- 74.** Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Garcia-Espana F, ve ark. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry*. 2003;53:899-905
- 75.** Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, ve ark. Lack of Correlation between Cerebrospinal Fluid Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) and TRHStimulated Thyroid-Stimulating Hormone in Patients with Depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1909-14
- 76.** Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*. 1998;8(10):909-13
- 77.** Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, ve ark. Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10 (2):103-5

- 78.** Hahn CG, Pawlyk AC, Whybrow PC, Tejani-Butt SM. Differential Expression of Thyroid Hormone Receptor Isoforms by Thyroid Hormone and Lithium in Rat GH3 and B103 Cells. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1004-1012
- 79.** Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2006;2(23):1-5
- 80.** Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients. *Journal of Affective Disorders*. 1998;50:33-40
- 81.** Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry*. 1999 Oct;175:336-9
- 82.** Zarate CA, Tohen M, Zarate SB. Thyroid function tests in first-episode disorder manic and mixed types. *Biol Psychiatry* 1997;42:302-4
- 83.** Chang KD, Keck PE, Stanton SP, McElroy SL, ve ark. Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biol Psychiatry* 1998;43:730-3
- 84.** Kelly TF, Lieberman DZ. Long term augmentation with T3 in refractory major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2009;115:230-233
- 85.** Josephson AM, Mackenzie TB. Thyroid-induced mania in hypothyroid patients. *Br J Psychiatry*. 1980 Sep;137:222-8
- 86.** Ubieta R, Uribe RM, Gonzales JA, Garcia-Vazquez A, ve ark. BDNF up-regulates pre-pro-TRH mRNA expression in the fetal/neonatal paraventricular nucleus of the hypothalamus. Properties of the transduction pathway. *Brain Research* 2007;1174:28-38
- 87.** Shulga A, Thomas-Crusells J, Sigl T, Blaesse A, ve ark. Posttraumatic GABA(A)-mediated  $[Ca^{2+}]_i$  increase is essential for the induction of brain-derived neurotrophic factor-dependent survival of mature central neurons. *J Neurosci*. 2008;28(27):6996-7005
- 88.** Shulga A, Blaesse A, Kysenius K, Huttunen HJ, ve ark. Thyroxine regulates BDNF expression to promote survival of injured neurons. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2009;42:408- 418
- 89.** Suwalska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Serum brain-derived neurotrophic factor in euthymic bipolar patients on prophylactic lithium therapy. *Neuropsychobiology* 2010;62:229-34

- 90.** Lerner V, Kanevskya M, Dwolatzkya T, Rouachb T, ve ark. Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clinical Nutrition*. 2006;25:60-7
- 91.** Tiemeier H, Ruud van Tuijl H, Hofman A, Meijer J, ve ark. Vitamin B12, Folate, and Homocysteine in Depression: The Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002;159:2099–2101
- 92.** Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, ve ark. Dietary folate, riboflavin, vitamin b-6, and vitamin b-12 and depressive symptoms in early adolescence: the ryukyus child health study. *Psychosomatic Medicine*. 2010;72:763-768
- 93.** Sa´ nchez-Villegas A, Doreste J, Schlatter J, Pla J, ve ark. Association between folate, vitamin B6 and vitamin B12 intake and depression in the SUN cohort study. *J Hum Nutr Diet*, 2009; 22:122–133
- 94.** Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, ve ark. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychological Medicine* 2005;35:529–538
- 95.** Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J, ve ark. Depression and folate status in the us population. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2003;72:80-87
- 96.** Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamäki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2003;3(17):1-6
- 97.** Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, Mischoulon D, ve ark. The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005;8:523–528
- 98.** First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, research version. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002
- 99.** Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62
- 100.** Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: realibility, validity and sensivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435

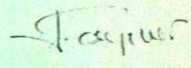
- 101.** Busner J and Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28–37
- 102.** Patterson DA, Lee MS. Field trial of the Global Assessment of Functioning Scale-Modified. *Am J Psychiatry* 1995;152(9):1386-1388
- 103.** Williams JB. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:742-747
- 104.** Akdemir A, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, ve ark. Hamilton Depresyon derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 1996;4(4):251-259
- 105.** Karadağ F, Oral ET, Yalçın Aran F, Erten, E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13:107-114
- 106.** Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2005;29:261-5
- 107.** Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158(1):100-6
- 108.** Shulga A, Rivera C. Interplay between Thyroxin, BDNF and gaba in injured neurons. *Neuroscience* 2013;239:241-252
- 109.** Koibuchi, Fukuda H, Chin WW. Promoter-specific regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene by thyroid hormone in the developing rat cerebellum. *Endocrinology*. 1999;140(9):3955-61
- 110.** Chen X, Li Y, Kline AE, Dixon CE, ve ark. Gender and environmental effects on regional brain-derived neurotrophic factor expression after experimental traumatic brain injury. *Neuroscience* 2005;135:11–17
- 111.** Gonzalez SL, Labombarda F, Deniselle MC, Mougél A, ve ark. Progesterone neuroprotection in spinal cord trauma involves up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in motoneurons. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;94:143–149

- 112.** Ying Z, Roy RR, Edgerton VR, Gomez-Pinilla F. Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury. *Exp Neurol* 2005;193:411–419
- 113.** Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2001;14:135–144
- 114.** Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, et al. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Molecular Psychiatry*. 2006;11:1116-25



## **8. EKLER:**

### **8.1. Ek 1: Etik kurul onayı**

| <b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ</b><br><b>KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU</b><br>Tarih ve Sayı: 16.01.2009/ 07                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Etik Kurul Üyeleri</b><br>Prof.Dr.A.Arzu SAYINER<br>Prof.Dr.Tunç ALKIN<br>Prof.Dr.Mustafa SEÇİL<br>Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR<br>Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK<br>Doç.Dr.Murat DUMAN<br>Doç.Dr.Cülyen ASLAN<br>Doç.Dr.Servet AKAR<br>Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN<br>Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN<br>Yunus KARSLI | <b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</b><br><br>Etik Kurulumuzun 15 Ocak 2009 tarih ve 07/01/2009 no.lu toplantısında; 447/2008 Protokol numaralı Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Zeliha TUNCA'nın proje yöneticisi ve Dr.Hakan AYHAN'ın sorumlusu olduğu, "Psikiyatrik hastalıklarda gliadan köken alan nörotrofik faktör (glia derived neurotrophic factor) (GDNF) ve beyinden köken alan nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor)(BDNF)'nin rolü" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.<br><br>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.<br><br>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.<br><br><br><b>Prof. Dr.A.Arzu SAYINER</b><br>Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları<br>Etik Kurul Başkanı |
| <b>Etik Kurul Sekreteri</b><br>Hatice İÇÇİ                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Tel: 0232 412 22 54</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                                                  |                                                                  |                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b>                                                                                                                                          | Karar No:2012/07-05<br>Tarih: 22.03.2012<br>Prof.Dr.Zeliha TUNCA'nın sorumlusu Dr.Yaprak Çilem YALÇIN ARSLAN'ın yürüttüğü olduğu "Duygudurum Bozukluklarında Beyin Trofik Faktörlerinin Tiroid İşlevleri, B12 Vitamini Ve Folik Asitle İlişkisi" isimli klinik araştırmaya ait istenilmiş olan eksikliklere ait gönderilmiş olan 13.03.2012 tarihli yazı ve ekinde sunulan belge incelenmiştir;<br>19 Ağustos 2011 tarihinde yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 6. Maddesi D bendinde " <u>Kan, idrar, doku, radyoloji görüntüleri ve benzeri materyalin toplanmış koleksiyonlarını klinik araştırma amacıyla kullanabilmek için her bir materyalin sahibinden veya yasal temsilcilerinden imzalanmış olur alınır. Ancak materyallerin sahiplerine veya yasal temsilcilerine ulaşma imkânı kalmamış ise etik kurulun bu durumu tespit etmesi ve onayı halinde ilgili koleksiyon anonim olarak kabul edilir. Koleksiyondan elde edilecek veriler, materyal sahibinin kimlik bilgilerinin gizli kalması şartıyla, klinik araştırma amacıyla kullanılabilir. Bu bentte bahsedilen anonimleştirme işlemi bu Yönetmeliğin yayımlanmasından önce toplanmış materyal için geçerli olup, Yönetmelik yürürlüğe girdikten sonra toplanacak materyal için uygulanmaz.</u> " belirtildiği üzere anonimleştirme ancak materyal sahiplerine veya yasal temsilcilerine ulaşma imkanı kalmamış ise mümkündür. Ancak 13.03.2012 tarihli yazınızda belirtmiş olduğunuz üzere gönüllülere ulaşılmış olduğundan materyal kullanımı ancak gönüllülerin kendi onayları ile mümkündür.<br>Materyallerinin kullanımına onay vermemiş olan gönüllülerin materyali kullanılmamak üzere, onay veren gönüllülerle Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda "Duygudurum Bozukluklarında Beyin Trofik Faktörlerinin Tiroid İşlevleri, B12 Vitamini Ve Folik Asitle İlişkisi" isimli çalışmanın yapılması etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur. |                                                               |                                                                  |                                                                  |                                                       |      |
| <b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU</b>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                                                  |                                                                  |                                                       |      |
| <b>ÇALIŞMA ESASI</b> Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu<br><b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b> Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                               |                                                                  |                                                                  |                                                       |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                                                                                                               | Kurumu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Uzmanlık Alanı                                                | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişkisi                                           | Katılım *                                             | İmza |
| Prof.Dr.Ayşegül YILDIZ                                                                                                                                          | Psikiyatri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı                    | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Dr.Ecz.Iskender İNCE                                                                                                                                            | Biyofarmasötik ve Farmakokinetik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ege Üniversitesi İlaç ve Farmakokinetik Arş-Uyg.Merk.         | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Hale AKPINAR                                                                                                                                            | İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Caner ÇAVDAR                                                                                                                                            | İç Hastalıkları (Nefroloji)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Nuray DUMAN                                                                                                                                             | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yeni Doğan)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ                                                                                                                                         | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | DEU Onkoloji Enstitüsü Prevatif Onkoloji A.D.                 | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Dayimi KAYA                                                                                                                                             | Kardiyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DEU Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Murat ÖZGÖREN                                                                                                                                           | Biyofizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DEU Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı                     | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Yeşim ÖZTÜRK                                                                                                                                            | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Gastroenteroloji)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Erol TAVMERGEN                                                                                                                                          | Kadın Hastalıkları ve Doğum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi                                | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Yeşim TUNÇOK                                                                                                                                            | Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DEU Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Şule KALKAN                                                                                                                                             | Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DEU Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Taner DAĞCI                                                                                                                                              | Fizyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi                                | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Tayfun OZANKAYA                                                                                                                                                 | Hukuk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Serbest                                                       | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| İhsan ÇELİKDEMİR                                                                                                                                                | 75.Yıl Özel İlköğretim Okulu Md. Yard.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye                            | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |

## 8.2. Ek 2:

### **Beyin trofik faktörleri ile tiroid hormonları ve B12-vitamini, folik asitin ilişkisi çalışması hasta bilgilendirilmiş olur formu**

Ruhsal hastalıklar beyin hücrelerinin işlevlerinde bozulma sonucu ortaya çıkmaktadır. Beyin hücreleri “nöron (sinir hücresi)” ve “glia (destek hücresi)” olmak üzere iki ana gruptan oluşur. Bu hücrelerin yaşamını sürdürebilmesi, yenilenmeleri, aralarında bağlantılar oluşturarak görevlerini yapabilmeleri için besleyen maddelere bağlıdır. BDNF (Beyinden köken alan sinir hücresi yapılandırıcı madde ) nöronları, GDNF (Gliadan köken alan hücre yapılandırıcı madde) ise glia hücrelerini besleyen protein yapısında maddelerdir. Bilimsel araştırmalarda, depresyon, bipolar bozukluklar, şizofreni, anksiyete bozuklukları gibi ruhsal hastalıklarda BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu ve tedavi sonrasında yükseldiği gösterilmiştir. GDNF ise son yıllarda önem kazanmış olan besleyici bir faktör olup, özellikle duygudurum bozukluğu olan hastalarda, şizofreni ve alkol kullanım bozukluklarında rolü olduğu gösterilmiştir.

Psikiyatrik hastalıklarda genetik (kalıtsal) özelliklerin neler olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada hastalarımız ve birinci derecede kan bağı olan akrabalarından alacağımız kanlarda **GDNF, BDNF, TSH, sT4, sT3, B12 vitamini ve folik asit düzeyi** ölçümleri bu hastalıkların genetik özellikleri konusunda bilgiler sağlayacaktır.

DEÜTF ve Celal Bayar UTF Psikiyatri Anabilim Dallarında depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk ve alkol kullanım bozukluğu olan hastalar (2100 kişi), onların birinci derece akrabaları (150 kişi) ve sağlıklı gönüllülerden (30 kişi) oluşan çalışmamızda serum **BDNF, GDNF, TSH, sT4, sT3, B12 vitamini ve folik asit düzeyi** düzeyleri ölçülecektir. Tedavi öncesi ve tedavinin 8. haftasında ve tam düzelmenin ardından (8. hafta öncesi ya da sonrası) alınacak 10cc kanda (yaklaşık iki çorba kaşığı) bu iki besleyici faktörün, tiroid hormonlarının ve iki vitaminin serumdaki düzeylerini ölçeceğiz. Sağ/sol ön kolunuzdan (bazı hastalarımızdan tedavi öncesi ve sonrası iki kez) 10 cc kan alacağız. Bu işlem sırasında hafif bir ağrı, bazen de hematoma (iğne yerinde kan pıhtısı oluşumu) gözlemlenebilir. Kan örneklerinde BDNF, GDNF, TSH, sT4, sT3, B12 vitamini ve folik asit düzeyi düzeyleri çalışıldıktan sonra kanlar imha edilecektir

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde tüm kayıtlarınız gizli kalacaktır. Sadece yerel etik kurulların ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Katılımınız bilim dünyasına adı geçen ciddi psikiyatrik hastalıkların nedenleri ile ilgili önemli bilgiler kazandıracaktır.

Teşekkür ederiz.

DEÜTF  
Psikiyatri Anabilim Dalı

**Çalışma öncesi verilen gerekli bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Hastanın**

Adı-Soyadı :.....Tarih :.../.../..... İmza :

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kurum Görevlisinin**

Adı-Soyadı : .....Tarih :.../.../..... İmza :

Telefon Numarası:

**Araştırmaya katılan araştırmacının**

Adı-Soyadı :.....Tarih :.../.../..... İmza :

Telefon Numarası :

## **Beyin trofik faktörleri ile tiroid hormonları ve B12-vitamini, folik asitin ilişkisi çalışması sağlıklı gönüllü bilgilendirilmiş olur formu**

Ruhsal hastalıklar beyin hücrelerinin işlevlerinde bozulma sonucu ortaya çıkmaktadır. Beyin hücreleri “nöron (sinir hücresi)” ve “glia (destek hücresi)” olmak üzere iki ana gruptan oluşur. Bu hücrelerin yaşamını sürdürebilmesi, yenilenmeleri, aralarında bağlantılar oluşturarak görevlerini yapabilmeleri için besleyen maddelere bağlıdır. BDNF (Beyinden köken alan sinir hücresi yapılandırıcı madde ) nöronları, GDNF (Gliadan köken alan hücre yapılandırıcı madde) ise glia hücrelerini besleyen protein yapısında maddelerdir. Bilimsel araştırmalarda, depresyon, bipolar bozukluklar, şizofreni, anksiyete bozuklukları gibi ruhsal hastalıklarda BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu ve tedavi sonrasında yükseldiği gösterilmiştir. GDNF ise son yıllarda önem kazanmış olan besleyici bir faktör olup, özellikle duygudurum bozukluğu olan hastalarda, şizofreni ve alkol kullanım bozukluklarında rolü olduğu gösterilmiştir.

Psikiyatrik hastalıklarda genetik (kalıtsal) özelliklerin neler olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada hastalarımızın birinci derecede kan bağı olan akrabalarından alacağımız kanlarda GDNF ve BDNF ölçümleri bu hastalıkların genetik özellikleri konusunda bilgiler sağlayacaktır.

DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı’nda depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk ve alkol-madde kullanım bozukluğu olan hastalar (210 kişi), onların birinci derece akrabaları (150 kişi) ve sağlıklı gönüllülerden (30 kişi) oluşan çalışmamızda serum **BDNF, GDNF, TSH, sT4, sT3, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri** ölçülecektir. Bu iki besleyici faktörün serumdaki düzeylerini ölçmek üzere sağ ya da kolunuzdan 10cc kan (yaklaşık iki çorba kaşığı) alacağız . Bu işlem sırasında hafif bir ağrı, bazen de hematoma (iğne yerinde kan pıhtısı oluşumu) gözlemlenebilir. Sağlıklı kişilerden kan almamızın nedeni, hastalarımızın ölçümleri ile aralarında bir farklılık olup olmadığını karşılaştırmaktır.

Kan örneklerinde yalnızca BDNF, GDNF, TSH, sT4, sT3, B12 vitamini ve folik asit düzeyi düzeyleri çalışılacak ardından imha edilecektir

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde tüm kayıtlarınız gizli kalacaktır. Sadece yerel etik kurulların ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Katılımınız bilim dünyasına adı geçen ciddi psikiyatrik hastalıkların nedenleri ile ilgili önemli bilgiler kazandıracaktır.

Teşekkür ederiz.

DEÜTF  
Psikiyatri Anabilim Dalı

**Çalışma öncesi verilen gerekli bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Sağlıklı gönüllünün**

**Adı-Soyadı :.....Tarih :.../.../..... İmza :**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kurum Görevlisinin**

**Adı-Soyadı : .....Tarih :.../.../..... İmza :**

**Telefon Numarası :**

**Araştırmaya katılan araştırmacının**

**Adı-Soyadı :.....Tarih :.../.../..... İmza :**

**Telefon Numarası :**