

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY
PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**BİPOLAR BOZUKLUK VE ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA SERUM GDNF (GLIAL CELL LINE-
DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) DÜZEYLERİNİN
ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ (EKT) ÖNCESİ VE
SONRASI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa AKKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

İSTANBUL - 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY
PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**BİPOLAR BOZUKLUK VE ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA SERUM GDNF (GLIAL CELL LINE-
DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) DÜZEYLERİNİN
ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ (EKT) ÖNCESİ VE
SONRASI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa AKKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

İSTANBUL - 2017

I. ÖNSÖZ

Sağladığı bilimsel çalışma ortamı nedeniyle Hastane Yöneticiliğine ve Başhekimliğine,

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve deneyimlerini esirgemeyen, eğitimimde büyük rol sahibi olan, insani ve etik değerleri ve mütevazı yapısıyla örnek olan değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Cem İLNEM'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sadece eğitim alanında değil, her alanda aktarıp yol gösteren, özverili ve yardımsever tutumuyla her zaman yanımda olan, rotasyon döneminde de eğitimime büyük katkılar sunan ve tez çalışmamın her aşamasında aktif desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Beraber çalışmaktan onur duyduğum asistanlık ve tez sürecimde tecrübe ve bilgilerini aktararak destek veren Uz. Dr. Tevfik KALELİOĞLU'na

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. E. Cüneyt EVREN' e, Doç. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM' a, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN' a, Doç. Dr. Gül KARAÇETİN' e ve Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ' a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım servisimizin değerli uzmanları Uz. Dr. Ferhan YENER' e, Uz. Dr. Ömer Faruk ASLANER' e, Uz. Dr. Derya İPEKÇİOĞLU' na, Uz. Dr. Neslihan ŞİMŞEK'e, Uz. Dr. Duru Saygın GÜLBAHAR' a ve Uz. Dr. İbrahim Enis KAYRAN' a,

Eğitimimde emeği olan hastanemiz uzmanlarına, beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer hastane çalışanlarına,

Tezimle ilgili olarak mesai dışında da fedakarca yardımlarını esirgemeyen tüm 7. psikiyatri birimi hemşire-sağlık memuru ve yardımcı personeline,

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve güç aldığım sevgili eşime, biricik oğluma ve aileme,

Kendilerinden mesleğim ve yaşam adına çok şey öğrendiğim hastalarım, teşekkür ederim

Dr. Mustafa AKKUŞ

İstanbul, 2017

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET.....	V
IV. ABSTRACT.....	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ.....	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Şizofreni.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyoloji	4
2.1.4.1. Genetik Faktörler	4
2.1.4.2. Biyokimyasal Faktörler	5
2.1.4.2.1. Dopamin hipotezi	5
2.1.4.2.2. Glutamat Hipotezi	5
2.1.4.2.3. Serotonin ve Noradrenalin Hipotezleri.....	6
2.1.4.2.4. GABA hipotezi	6
2.1.4.3. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar	6
2.1.4.4. Psikososyal Teoriler	7
2.1.4.4.1. Psikanalitik Teoriler	7
2.1.4.4.2. Öğrenme Teorileri	7
2.1.4.4.3. Aile Dinamikleri.....	7
2.1.4.5. Diğer Risk Faktörleri.....	7
2.1.5. Şizofreni DSM 5 Tanı Ölçütleri.....	8
2.1.6. Tedavi.....	9
2.1.6.1. Farmakoterapi	9
2.1.6.1.1. Tipik Antipsikotikler	9
2.1.6.1.2. Atipik Antipsikotikler	9
2.1.6.2. Elektrokonvülsif Terapi(EKT).....	10
2.1.6.3. Psikososyal Terapiler	10
2.2. Bipolar Bozukluk	11
2.2.1. Tanım.....	11
2.2.2. Tarihçe	11

2.2.3. Epidemiyoloji.....	11
2.2.4. Etiyoloji	12
2.2.4.1. Genetik.....	12
2.2.4.2. Biyolojik Aminler	12
2.2.4.2.1. Norepinefrin.....	12
2.2.4.2.2. Serotonin.....	13
2.2.4.2.3. Dopamin	13
2.2.4.2.4. Diğer Nörotransmitterler	13
2.2.4.3. İkincil Mesajcılar ve Hücre İçi Kaskadlar	13
2.2.4.4. Glial Hücrelerin Rolü	14
2.2.4.5. Hormonal Değişiklikler	14
2.2.4.6. Psikososyal Etkiler.....	14
2.2.5. Bipolar Bozukluk I DSM 5 Tanı Ölçütleri	15
2.2.6. Tedavi.....	19
2.2.6.1. Farmakoterapi	19
2.2.6.1.1. Duygudurum Dengeleyiciler.....	19
2.2.6.1.1.1. Lityum.....	19
2.2.6.1.1.2. Valproik Asit	20
2.2.6.1.1.3. Karbamazepin.....	20
2.2.6.1.1.4. Lamotrijin.....	21
2.2.6.1.2. Antipsikotikler	21
2.2.6.1.3. Antidepresanlar	22
2.2.6.2. Elektrokonvulsif Terapi.....	22
2.3. Elektrokonvulsif Terapi.....	23
2.3.1. Tarihçesi ve Genel Özellikleri	23
2.3.2. Etki Mekanizması.....	23
2.3.3. Endikasyonlar	25
2.3.4. Kontrendikasyonlar	26
2.3.5. Yan Etkiler	26
2.4. Nörotrofik Faktörler(Nörotrofinler)	27
2.4.1. Genel Özellikleri	27
2.4.2. Nörotrofik Faktörler ve Psikiyatri.....	28
2.5. GDNF(Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor).....	30
2.5.1. Tanımı ve Genel Özellikleri	30
2.5.2. Fonksiyonları	30
2.5.3. Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi	30
2.5.4. EKT İle İlişkisi Üzerine Çalışmalar	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Örneklem.....	33
3.2. Yöntem.....	33
3.3. Gereçler	35
3.4. İstatistiksel İncelemeler	39

4. BULGULAR.....	40
4.1. Sosyodemografik Veriler	40
4.2. Klinik Veriler	44
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER.....	70
EK 1 - Etik Kurul Onayı	70
EK 2 - Bilgilendirilmiş Onam Formu	74
EK 3 - Sosyodemografik Veri ve Klinik Takip Formu	76
EK 4 - Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	78
EK 5 - Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği.....	81



III. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK VE ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SERUM GDNF (GLIAL CELL LINE-DERIVED NEUROTROPIC FACTOR) DÜZEYLERİNİN ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ (EKT) ÖNCESİ VE SONRASI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa AKKUŞ

Amaç: Temel fonksiyonu dopaminerjik nöronların canlılığı ve devamlılığını sağlamak olan GDNF ile şizofreni ve BB gibi nöropsikiyatrik hastalıkların etyolojisi arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Ayrıca EKT tedavisinin muhtemel etki mekanizmaları arasında diğer nörotrofik faktörlerle beraber GDNF nin de olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda şizofreni ve BB tanılı hastalarda EKT öncesi ve sonrası serum GDNF düzeylerini ve şizofreni ve BB tanılı hasta grupla sağlıklı kontrol grubunun serum GDNF düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 7. Psikiyatri Ünitesinde yatarak tedavi gören, DSM-5 tanı ölçütlerine göre BB veya şizofreni tanısı almış, EKT tedavisi planlanan ve çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerini sağlayan 30 erkek hasta ile yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan gönüllü bireylerin klinik değerlendirmeleri BB tanılı hastalar için Young Mani Derecelendirme Skalası(YMRS) ile şizofreni tanılı hastalar için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği(PANSS) ile yapılmıştır. Hasta grupta EKT öncesi ve sonrasında ve sağlıklı kontrol grubunda serum GDNF seviyeleri ELISA kitleri kullanılarak hesaplanmış olup karşılaştırmalar yapılmıştır.

Bulgular: Şizofreni ve BB tanılı hastalarda EKT sonrasında öncesine göre serum GDNF düzeyinde artış olduğu gözlemlendi. Bunun yanı sıra şizofreni ve BB tanılı hastaların EKT öncesi serum GDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızdaki bulgularla şizofreni ve BB hastalarında EKT tedavisinin etkinliği ve muhtemel etki mekanizması ile GDNF arasında ilişki olabileceği değerlendirilmiş, etki mekanizması teorilerine katkıda bulunulmuştur. Çalışmada bulunan bir diğer önemli sonuç ise şizofreni ve BB hastalarında serum GDNF düzeyinin düşme eğiliminde olmasıdır. Bu sonuç da genel olarak literatürle uyumlu görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Bipolar Bozukluk, EKT, GDNF

İletişim Adresi: drmustafaakkus@gmail.com

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF SERUM GDNF (GLIAL CELL LINE-DERIVED NEUROTROPIC FACTOR) LEVELS IN BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIA PATIENTS WITH ELECTROCONVULSIVE TREATMENT (ECT) AND HEALTHY CONTROLS

Dr. Mustafa AKKUŞ

Objective: It is stated that the etiology of neuropsychiatric disorders such as schizophrenia and BB is related to GDNF, which is essential for maintaining the viability and continuity of dopaminergic neurons. It is also thought that among the possible mechanisms of action of ECT treatment, GDNF may be present along with other neurotrophic factors. We aimed to compare serum GDNF levels before and after ECT in patients with schizophrenia and BB in our study and serum GDNF levels in healthy control group with schizophrenia and BB patients.

Method: The 30 man patients which is treated as hospitalized in Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Research and Training Hospital Seventh Psychiatry Unit, diagnosed as schizophrenia or bipolar disorder according to DSM-5 , planned Electroconvulsive therapy, and provided the inclusion and exclusion criteria of the study and the 28 healthy control group which are matched for age and sex are included. The diagnostic evaluation of the volunteer people in this study are made by Young Mania Rating Scale(YMRS), Hamilton Depression Rating Scale(HAMD) for patients with diagnosed as bipolar disorder and Pozitive and Negative Syndrome Rating Scale for patients with diagnosed as schizophrenia. The serum GDNF levels of the before and after of the ECT for patients and healthy control group are accounted by using ELISA kits and the matchings are made.

Results: It was observed that in patients with schizophrenia and BB, there was an increase in serum GDNF levels after ECT compared to levels before ECT. In addition, serum GDNF levels in schizophrenia and BB patients were lower before ECT than healthy control group.

Conclusion: We have found out that the relationship between GDNF and the efficacy and possible mechanism of action of ECT treatment in patients with schizophrenia and BB was associated with the findings of our study and contributed to the theory of effect of mechanism. Another important finding in the study is that the serum GDNF level tends to decrease in schizophrenia and BB patients. This result is generally consistent with the literature.

Key Words: Schizophrenia, Bipolar Disorder, ECT, GDNF

Contact address: drmustafaakkus@gmail.com

V. KISALTMALAR

BB	: Bipolar Bozukluk
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GDNF	: Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
EKT	: Elektrokonvulsif Terapi
NMS	: Nöroleptik Malign Sendrom
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
DRD2	: Dopamin Reseptör D2
DTNBP1	: Dystrobrevin Binding Protein 1
NRG1	: Neuregulin 1
DISC1	: Distruped in Schizophrenia 1
DISC2	: Distruped in Schizophrenia 2
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
GABA	: Gama aminobütirik asit
DA2	: Dopamin 2 Reseptörü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
NMDA	: N-methyl-D-aspartic acid
MRI	: Magnetic Resonance İmaging
LH	: Luteinizing Hormone
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
EPS	: Ekstrapiramidal Sistem
5-HT	: Serotonin Reseptörü
SNP	: Single Nucleotide Protein
CNV	: Copy Number Variant
DNA	: Deoksiribonükleik asit
SERT	: Serotonin Taşıyıcı Protein
DAT	: Dopamin Taşıyıcı Protein
GSK-3β	: Glikojen Sentaz Kinaz -3 β
HPA	: Hypothalamic–pituitary–adrenal
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BDNF	: Brain-derived Neurotrophic Factor
Bcl-2	: B-cell Lymphoma 2
EEG	: Elektroensefalogram

DRD3	: Dopamin Reseptör D3
NET	: Norepinephrine Transporter
ACTH	: Adrenocortico trophic Hormone
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone
NPY	: Nöropeptid Y
CRF	: Corticotropin-releasing Factor
CGRP	: Calsitonin Gen-related Peptide
NGF	: Nerve Growth Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
NT	: Nörotrofin
TrkA	: Tropomyosine Receptor Kinase A
P75NTR	: p75 Neurotrophin Receptor
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
TrkB	: Tropomyosine Receptor Kinase B
GFL	: GDNF Family Ligand
GFRα	: GDNF Family Receptor α
ALS	: Amytrofik Lateral Skleroz
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
PTK	: Protein Tirozin Kinaz
ADHD	: Attention Deficit Hyperactivity Disorder
EMS	: Electrical Muscle Stimulation
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HRP	: Horseradish Peroxidase
OD	: Optik Dansite
BMI	: Body Mass Index
PANSS	: Positive and Negative Syndrome Scale
YMRS	: Young Mania Rating Scale
LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
CRP	: C- reaktif Protein
AST	: Aspartat amino transferaz
ALT	: Alanin amino transferaz
TSH	: Thyroid-stimulating Hormone
MPV	: Mean Platelet Volume

VI. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Çalışmaya katılan hastalara ait sosyodemografik veriler	40
Tablo 2: Hastaların psikiyatrik özgeçmişleri	43
Tablo 3: EKT seanslarının özellikleri.....	45
Tablo 4: Serum GDNF Düzeyleri (ng/ml).....	45
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun hemogram ve biyokimyasal verileri	47



VII. ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: GDNF standartının hazırlanması	38
Şekil 2: Hastaların medeni durumu dağılımı.....	41
Şekil 3: Hastaların yaşadığı yerlerin dağılımı	41
Şekil 4: Hastaların eğitim durumu dağılımı	42
Şekil 5: Hastaların çalışabilirlik durumu dağılımı.....	42
Şekil 6: Hastaların sigara kullanım durumu dağılımı	43
Şekil 7: EKT öncesi ve sonrası PANSS ve YMRS skor ortalaması.....	44
Şekil 8: EKT öncesi ve sonrası serum GDNF düzeylerinin karşılaştırılması	46
Şekil 9: Şizofreni ve BB hastaları (EKT öncesi) ile sağlıklı kontrol grubunun serum GDNF düzeylerinin karşılaştırılması	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nörotrofik faktörler; nöronal plastisite, nöron canlılığı ve gelişimi için güçlü düzenleyicilerdir. GDNF, başlangıçta dopaminerjik nöronlar için en güçlü yaşamsal faktörlerden biri olarak keşfedilmiş olup, TGF- β (Transforming growth factor- β) ailesine ait bir nörotrofik faktördür (1).

GDNF' nin embriyonik ön orta-beyin kültürlerinde hücre yaşamı ve dopamin alımını indüklemeye yeteneği ortaya konulmuştur. GDNF' nin dopaminerjik nöronlardaki rolünün yanı sıra tüm beyinde yaygın olarak gözlenebildiği ifade edilmiştir. Ayrıca GDNF'nin çeşitli santral ve periferik nöronlarda nöroprotektif etkileri vardır. Noradrenerjik lokus sereleus-hipokampus yolunu düzenlediği gösterilmiştir. GDNF mutant ratlarda anormal hipokampal sinaptik iletim ve özgül öğrenme performansında bozulma olduğu gösterilmiştir (2).

Çeşitli araştırmalarda GDNF ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. GDNF gen ifadesindeki değişikliklerle, majör depresyon patofizyolojisi ilişkili bulunmuştur (3). BB farklı evrelerinin ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada serum GDNF düzeyi manik ve depresif dönemlerde artmış olarak bulunmuş, ötimik dönemle sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da GDNF nin bipolar patofizyolojisinde rolü olabileceği veya adaptif cevap olarak artmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (2). Bir başka çalışmada da yine BB akut manik ve depresif dönemlerde GDNF düzeyinin azalmış olduğu gözlenmiştir (4).

Yapılan gen çalışmalarında GDNF geni ile şizofreni arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (5). Ülkemizde yapılan yakın zamanlı bir çalışmada şizofreni hastalarında sağlıklı gruba göre azalmış GDNF düzeyi saptanmış olup, hastalık süresi arttıkça GDNF'nin daha düşük olduğu da gösterilmiştir. Bu durum şizofrenide görülen dopaminerjik disfonksiyonla açıklanmıştır (6).

EKT, beynin elektriksel uyarımıyla jeneralize konvülsiyonlar oluşturulması esasına dayanan en eski biyolojik tedavi yöntemlerinden birisidir ve günümüzde halen en etkin tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Psikotik depresyon, öz kıyım riski, tedaviye yanıt vermeyen manik eksitasyon, katatonik eksitasyonlu şizofreni, şizoaffektif bozukluk, organik etiyolojili katatonik durumlar, deliryum, nöroleptik malign sendrom (NMS) gibi çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar EKT'nin birincil kullanım alanlarıdır (7,8). EKT'nin beyinde serotonin ve dopamin döngüsünü hızlandırdığı, monoaminerjik yolları aktive ettiği (9,10), serebral metabolizmada yavaşlamaya neden olduğu (11), nöbet eşiğinde yükselme ve antikonvülzan etkinlik oluşturduğu (12,13) ve nöroplastik etkileri olduğuna dair (14) birçok görüş ileri sürülmüştür. Ancak EKT' nin etki mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır.

EKT ile GDNF arasındaki ilişkiyle ilgili yeterince çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada depresif hastalarda EKT sonrasındaki manik kayma ile GDNF arasında ilişki saptanmıştır. Manik kayma görülen hastalarda GDNF düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (15). Bir diğer çalışmada ise ilaca dirençli depresyonlu hastalarda EKT sonrasında serum GDNF düzeylerinin öncesine göre anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Bu da EKT' nin GDNF' de artışa yol açarak klinik faydası olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (16).

Çalışmamızın birincil amacı; EKT tedavisi öncesi ile tedavi sonrasındaki serum GDNF düzeylerini karşılaştırarak, EKT nin serum GDNF düzeyi üzerindeki etkisini gözlemlemektir. Bunun yanı sıra şizofreni, BB gibi kronik psikiyatrik hastalıklar ile sağlıklı kontrollerin serum GDNF düzeylerini karşılaştırmak ve bu hastalıklardaki serum GDNF düzeyindeki değişiklikleri gözlemek ikincil amacımızdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanım

Şizofreni, genelde genç yaşlarda başlayan, kişinin dış dünyadan uzaklaşarak içine kapandığı; duygu, düşünce ve davranışlarda önemli bozuklukların meydana geldiği, beynin yapı ve işleyişinde değişikliklerin gözlemlendiği, kronik seyirli biyolojik bir beyin hastalığıdır. Şizofreni hastalarında gerçek dışı algılamalar ve düşünceler, toplumdan uzaklaşma, öz bakımda azalma, düşünce üretiminde fakirleşme, duygusal ifadelerde eksiklik, soyut düşünmede zayıflama, işlevsellikte azalma sık görülen belirtilerdir (17).

2.1.2. Tarihçe

Şizofreni kliniğinde görülen pek çok belirti ve bulgunun çok eski tarihlerde Hint, Çin ve Yunan metinlerinde de tanındığına ilişkin birçok yazılı belge vardır. Hipokrat M.Ö. 400’lü yıllarda, ruhsal hastalıkları ilk defa tıbbi bir durum olarak ele almıştır. Roma Dönemi’nde akıl hastalığı “delirium” olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Şizofreninin tanı, tedavi ve araştırmasına yönelik etkin adımların on sekizinci yüzyılın sonlarında atılmaya başlandığı söylenebilir. Fransa’da Philippe Pinel 1793’de ruh hastalarının zincirlerini çözüp modern psikiyatrinin başlangıcını oluşturmuştur. Morel, 1856’da yayımladığı “Traite des maladies mentales” adlı kitabında “Démence precoce” terimini ilk kez kullanmıştır. 1871’de, Ewald Hecker, “hebephrenie” sözcüğünü kullanarak görülen klinik tabloyu gençlik dönemi ile ilişkilendirmiştir. Kraepelin, psikiyatrik hastalıkları, sonlanışlarına göre, yıkım gösterenler (dementia praecox) ve göstermeyenler (manik-depresif psikoz) olarak iki büyük gruba toplamış ve sonrasında dementia praecox adını verdiği tabloyu hebefrenik tip, katatonik tip ve paranoid tip olmak üzere üç sınıfa ayırarak sınıflandırmasının esaslarını tamamlamıştır. 1911 yılında İsviçreli psikiyatrist Bleuler “dementia praecox” teriminin “şizofreni grubu hastalıklar” (schizophrenia groups) terimiyle değiştirilmesini önermiştir (18). Yirminci yüzyılın

ikinci yarısından sonra tanımlayıcı psikiyatrinin etkisinin azalmasıyla; bu alandaki belirsizliğin giderilmesi amacıyla Avrupa’da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) öncülüğünde ICD ve Amerikan Psikiyatri Birliği’nin DSM sınıflandırması ile bir dil birliğine ve standartlaşmaya gidilmesi amaçlanmıştır (19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreninin yaşam boyu prevalansının yüzde 0,6-1,9 arasında olduğu belirtilmektedir (20). Çalışmaların çoğunda şizofreni hastalarının ilk başvuru yaşının ortalama 25-35 arasında olduğu gözlenmiştir (21). Her iki cinsde de genetik yatkınlığı olanlarda şizofreni daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (22). Kadınlarda ve erkeklerde şizofreni görülme sıklığı açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Şizofreni hastalarının belirtilerinde cinsiyete ve yaşa göre bazı değişiklikler gözlenebilmektedir. Antisosyal davranışlar, şiddet içeren saldırgan davranışlar ve madde kötüye kullanımı gibi belirtiler erkek hastalarda daha sık görülürken , kadınlarda hastalık özellikle ergenlik ve genç erişkinlik dönemlerinde daha sık görülmektedir (20).

2.1.4. Etyoloji

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Şizofreni hastasının birinci derece akrabalarında şizofreni görülme ihtimali yaklaşık %10’ dur. Akrabalık uzaklaştıkça bu oran düşmektedir. Bu konuda yapılan araştırmalardan elde edilen veriler şizofrenide kalıtsal bir etkenin bulunduğu görüşünü desteklemektedir (23). İkiz çalışmalarında konkordans oranı tek yumurta ikizlerinde (monozigotik ikizler) yaklaşık % 50, çift yumurta ikizlerinde (dizigotik ikizler) %10-14 olarak görülmüş, kalıtılabilirlik oranı ise %80 olarak gösterilmiştir (23). Kalıtımın yanı sıra çevrenin de hastalık üzerine etkisini göstermek için evlat edinme araştırmaları yapılmıştır. Bu araştırmalarda biyolojik ana-babası şizofreni olan ve başkalarına evlat olarak verilen çocuklarda şizofreni oranı belirgin olarak yüksek bulunmuştur (17).

Şizofreni hastalığında kalıtım yeri net olmasına rağmen, hastalığın hassas bölgedeki basit bir pozisyon değişikliğinden mi, eksik penetransa sahip tek bir genden mi, yoksa değişik genlerden mi kaynaklandığı henüz açıklığa kavuşmamış olup, hastalık Nonmendelian kalıtıma uymakta ve eksik penetrans ve çoklu gen kuramı etyoloji için daha olası gözükmemektedir (24). Son yıllarda moleküler genetik çalışmaları

da gitgide artmaktadır. 5. kromozom, 11. kromozomda bulunan DRD2 (Dopamin-2) reseptörünün yerleşme noktası ve X kromozomları incelenmeye devam etmektedir (25). Bu çalışmalarda özellikle, sinaptik yayılım ve postsinaptik reseptör kontrolünü etkileyen DTNBP1, nöronal migrasyon ve beyin gelişiminde önemli rolleri olan NRG1, 1q42.1 bölgesinde bulunan DISC1 ve DISC2 (disrupted in schizopherenia) genleri ve ayrıca 22q11 silme sendromunun şizofreni için oldukça yüksek bir riske sahip olduğu ortaya konmuştur (26). Ayrıca dopaminin salınımını kontrol eden COMT' (Katekol-O-metiltransferaz) un kodlanmasını sağlayan gen üzerinde de çalışmalar vardır (25).

2.1.4.2. Biyokimyasal Faktörler

Hücrel iletişim ve antipsikotik ilaçların farmakolojik işlevleri hakkındaki bilgiler; dopamin, noradrenalin, seratonin, asetilkolin, glutamat, GABA, nöromodülatör proteinler ve bunların reseptörleri hakkında biyokimyasal hipotezlerin ortaya atılmasına katkıda bulunmuştur (23).

2.1.4.2.1. Dopamin hipotezi

Şizofreninin fizyopatolojisinde dopamin varsayımı amfetamin, kokain, levodopa ve metilfenidat gibi dopamin aktivitesini arttıran maddelerin paranoid psikoza yol açması, nöroleptiklerin antipsikotik etkisiyle bunların DA2 reseptörlerine bağlanma gücü arasında ilişki, şizofreni hastalarının post-mortem ve PET incelemelerinde beyinde DA2 benzeri reseptörlerin yoğunluğunda artma olması sebebiyle çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (27). Dopamin varsayımının altında yatan gözlem, kimi şizofreni hastalarında; mezolimbik, mezokortikal ya da nigrostriatal dopaminerjik nöronlarda göreceli bir etkinlik artmasıdır. Şizofrenide görülen sanrı, varsanı, düşünce bozukluğu, dezorganize davranışlar gibi pozitif belirtiler bu artma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Etkili nöroleptikler özellikle DA2 reseptörlerini inhibe ederek dopamin artımını önler ve bu yolla pozitif belirtileri düzeltirler (28).

2.1.4.2.2. Glutamat Hipotezi

Glutamat beyinde en fazla işlevi olan nörotransmitterlerden biridir. Glutamat aracılığıyla beyinde gerçekleştirilen nöral iletimin şizofreni hastalarında bozuk olabileceği gösterilmiştir. Glutamat hipotezine göre; glutamatın şizofreni patofizyolojisindeki yeri majör glutaminerjik reseptör olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör kompleksinde glutaminerjik etkinlikte bir eksiklik olmasıdır (27). Ayrıca

NMDA' nın antogonisti olan fensiklidinin kısa dönemli uygulanımı şizofrenide görülen pozitif ve negatif belirtilere yol açmakta, kronik uygulanımı ise prefrontal kortekste hipodopaminerjik durumu doğurmakta ve negatif belirtilere neden olmaktadır (29).

2.1.4.2.3. Serotonin ve Noradrenalin hipotezleri

Şizofreni hastalarının bir bölümünde beyinde ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminerjik yayılımın çoğaldığı belirtilmiştir. Serotonin reseptörlerini bloke edici etkisi yüksek olan klopazin kronik şizofreni hastalarında olumlu etki göstermektedir. Dopaminerjik ve serotonerjik nöronlar anatomik olarak birbirine bağlantılıdır ve işlevsel olarak birbirleriyle etkileşim içindedir. Noradrenalin ve serotonin üzerine yapılan araştırmalar dopamin varsayımına karşı değil onu tamamlamaya yöneliktir (17).

2.1.4.2.4. GABA hipotezi

İnhibitör nörotransmitter olan GABA dopamin üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. GABA' erjik nöron kaybı dopaminerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açar. Bazı şizofreni hastalarında hipokampüste azalmış GABA' erjik nöronlar saptanmıştır.

2.1.4.3. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar

Şizofrenide beynin farklı bölgelerinde nörokimyasal ve nöropatolojik anormalliklerle ilgili önemli adımlar atılmıştır. Serebral ventriküllerde genişleme ve korteks hacminde azalma olduğu çok sayıda çalışmada gözlenmiştir. Beynin birçok bölgesinde simetride azalma görülmüş, bu durum nörogelişim sürecinde beyin lateralizasyonunda bozulma olarak yorumlanmıştır.

Şizofreni hastalarında yapılan MRI çalışmalarında duygu kontrol bölgesi olan limbik sistem hacminde azalma ile uyumlu veriler elde edilmiştir. Prefrontal korteks anormallikleri ve prefrontal lobotomili veya frontal lob sendromlu hastalarda belirtilerin şizofreniye benzemesi bu bölgenin de önemini artırmıştır. Ayrıca talamustaki toplam nöron, oligodendrosit ve astrosit sayısının da şizofreni hastalarında yüzde 30-45 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bazal ganglia ve serebellum şizofrenide görülen garip hareketler (stereotipi, grimas, sallantılı yürüme) sebebiyle önemli ilgi odağıdır (23).

2.1.4.4. Psikososyal Teoriler

Şizofreniyi etkileyen biyolojik faktörlerin yanında psikososyal etkenler de göz önünde tutulmalıdır.

2.1.4.4.1. Psikanalitik Teoriler

Freud, yaşamın erken döneminde ortaya çıkan gelişim fiksasyonlarının ego gelişiminde defekte neden olarak saldırganlık, cinsellik gibi dürtülerin kontrolünün bozulması ve gerçeği yorumlamanın etkilenmesine yol açarak şizofreni belirtilerine neden olduğunu ileri sürmüştür.

2.1.4.4.2. Öğrenme Teorileri

Öğrenme teorisyenlerine göre şizofreni tanılı bireylerin zayıf kişilerarası ilişkileri, çocukluk sırasında öğrenebilecekleri kötü modellerden gelişir.

2.1.4.4.3. Aile Dinamikleri

Anne çocuk ilişkisi zayıf olan çocukların şizofreni gelişimi için daha riskli oldukları gösterilmiştir. İkili çıkmaz kavramının tanımlayıcı rolü olduğu düşünülmüştür. Bu kavramda ebeveynin çocuk üzerinde çelişkili tutumu çocuğun psikotik döneme çekilmesine sebep olur. Ayrıca yüksek duygu dışavurumu olan ailelerde şizofreni atak riskinin arttığı bildirilmiştir (30).

2.1.4.5. Diğer Risk Faktörleri

Şizofreni için bazı etkenlerin riski artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Annenin kötü beslenmesi, zehirlenmesi, strese maruz kalması, enfeksiyonlar, erken membran rüptürü, forsepsle doğum, düşük doğum ağırlığı ile riskin arttığı gözlenmiştir (31,32).

Şizofreni hastalarında hipokampus ve frontal loblarda N- asetil aspartat konsantrasyonları düşük görülmüş olup, bu durum nöron dejenerasyonunu göstermektedir.

Şizofrenide pek çok immünolojik anormallik de gözlenmiştir. Nörotoksik virüslerin etkisiyle ilgili çalışmalar yetersiz kalsa da otoimmün beyin antikollarının nörotoksik etki gösterme olasılığı halen güncelliğini korumaktadır. LH, FSH, büyüme

hormonu ve prolaktin salınımının şizofreni hastalarında baskılandığına yönelik veriler de mevcuttur (23).

2.1.5. Şizofreni DSM 5 Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da fazlasından) her biri 1 aylık zaman diliminin önemli bir kısmı boyunca (ya da başarılı şekilde tedavi edilmişse daha kısa) vardır. Bunlardan en azından birisi (1) , (2) veya (3) olmalıdır:

1. Sanrılar.
2. Varsanılar.
3. Dezorganize konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme veya enkoheran konuşma).
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış.
5. Negatif belirtiler (örn. duygusal katılımda azalma ya da avolusyon).

B. Bu bozukluğun başlangıcından itibaren geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok major alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da bozukluk çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, akademik, veya işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye ulaşmaz).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (aktif dönemdeki belirtiler) kapsamalıdır ve prodromal veya rezidüel belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluğun, prodromal ya da rezidüel evreleri sırasında, yalnızca negatif belirtiler ile ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin eşik altı biçimleriyle (örn. garip inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikotik özellikli depresyon ya da bipolar bozukluk dışlanmıştır. Çünkü ya 1) aktif dönem belirtileriyle eşzamanlı olarak major depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamış ya da 2) aktif dönem belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm spektrum bozukluğu ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni ek tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle olması gerekir (23).

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Farmakoterapi

2.1.6.1.1. Tipik Antipsikotikler

Klasik antipsikotik ilaçlar şizofrenide özellikle pozitif belirtilerin tedavisinde etkili olan dopamin reseptör antagonistleridir (23). Etki düzenekleri birbirine benzeyen klasik antipsikotikler, D2 reseptörlerini bloke ederek dopaminerjik aktiviteyi azaltırlar. Ayrıca serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik, muskarinik, GABA' erjik, glutaminerjik reseptörler gibi diğer nörotransmitter reseptörlerine de değişik derecelerde afiniteleri vardır. Klorpromazin, haloperidol, tiyoridazin, flufenazin, trifluoperazin, zuklopentiksol, flupentiksol, pimozid gibi ilaçlar bu gruptadır (33).

2.1.6.1.2. Atipik Antipsikotikler

Bu ilaçlar öncelikle pozitif belirtileri baskılamakta ancak, negatif belirtileri iyileştirmede yetersiz kalabilmektedirler. Hastaların yaşam kalitelerini ya da tedaviye uyumlarını olumsuz etkileyen EPS oluşturmaları ve ilaç kullanımına karşın mesleki ve sosyal işlevsellikteki bozulmanın sürmesi de kullanımlarını sınırlandırmaktadır (34,35). Çalışmalar atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotikler ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğunu ve hastalarda yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (36). Atipik antipsikotikler nigrostriatal nöronlardan çok mezolimbik nöronlarda etkilidirler, 5-HT₂ reseptörlerine afiniteleri D2 reseptörlerine olan afinitelerinden daha fazladır, prolaktin düzeylerinde uzun süreli artış yapmazlar, EPS oluşturma potansiyelleri düşüktür (37). Klinikte sıklıkla risperidon, olanzapin, ketiapin, klozapin, amilsülpirid, sertindol, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon, sülpirid gibi antipsikotikler kullanılmaktadır.

2.1.6.2. Elektrokonvülfik Terapi(EKT)

EKT, diğer psikiyatrik durumlarda kullanılmasının yanı sıra şizofreni hastalarında da bir tedavi seçeneği olup, akut şizofreni belirtileri için etkili bir yöntemdir. Pozitif belirtilerin belirgin olduğu, katatoni ve duygulanım belirtileri olan hastalarda yanıt alınma olasılığı daha yüksektir. Antipsikotiklere yanıtız veya hızlı yanıt beklenen olgularda kullanımı daha ön plandadır (38).

2.1.6.3. Psikososyal Terapiler

Şizofrenide sosyal yetenekleri artırmak, kendi kendine yeterlilik, pratik beceriler ve kişilerarası ilişkileri artırmak amaçlanır. Bu tedaviler hastane, ayaktan hasta klinikleri, ruh sağlığı merkezleri, gündüz hastaneleri, ev ve sosyal dernekler gibi yerlerde yürütölür. Bunun yanı sıra bazı diğer terapilerin kısmen de olsa etkisi vardır:

- Sosyal Beceri Eğitimi
- Aile-Yönelimli Terapiler
- Olgu Yönetimi
- Toplum İçinde Tedavi
- Grup Terapisi
- Bilişsel Davranışçı Terapi
- Bireysel Psikoterapi
- Uğraşı Terapisi
- Sanat Terapisi
- Bilişsel Eğitim (23).

2.2. BİPOLAR BOZUKLUK

2.2.1. Tanım

BB, tekrarlayan manik, depresif veya her ikisini de kapsayan karma veya hipomanik ataklarla giden ve bu ataklar arasındaki dönemde kişinin duygudurumunun düzelebildiği kronik gidişli bir duygulanım bozukluğudur. Toplumun önemli bir kesimini etkileyen bir sağlık sorunudur (39).

2.2.2. Tarihçe

BB, tarihsel olarak 2000 yıl evveline dayanan ataklarla seyreden bir hastalıktır. ‘Mani’ yunanca öfke ve gazap anlamında olup Homeros, İlyada Destanı'nda bu sözcüğü kullanmıştır. Hipokrat “Melankoli” terimini ilk defa M.Ö. 400' lü yıllarda uykusuzluk, yememe, üzüntü, irritabilite, umutsuzluk durumları için kullanmıştır (40). Emil Kraepelin maninin ve melankolinin ataklar halinde tekrarlayan, farklı aile öyküsü olan, “dementia precox”un ise bilişsel yıkımla giden hastalıklar olduğunu belirterek bunları birbirinden ayırmıştır (41).

2.2.3. Epidemiyoloji

DSM-IV'te BB; BB I ve BB II olmak üzere sınıflandırılmıştır. BB I bir ya da daha fazla manik veya karma epizod ve depresif epizodlarla seyretmektedir. BB II ise depresif ve hipomanik epizodları içerir, manik dönem izlenmez. Yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir ve yaşam boyu prevalansı BB I için yaklaşık olarak %0.4-1.6, BB II için %0.5'dir (42). Başlangıç yaşı genellikle 20 yaş civarı dönemdir ve hastaların % 90' ından fazlası ilk manik dönemlerini 35 yaşından önce geçirirler (43). BB II, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Hızlı döngülülük, karma dönem, manik kayma, tiroid hastalıkları ve migren ek tanılarının da yine kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (44). İntihar BB hastalarında yüksek oranda görülür. BB I hastalarında % 10-15 oranında tamamlanmış intihar görüldüğü bildirilmektedir (45). BB I ve BB II hastalarındaki yaşam boyu intihar girişimi oranları, unipolar hastalardaki oranlardan belirgin olarak daha yüksektir. Sadece BB I ve BB II alt grupları karşılaştırıldığında ise, intihar girişimi öyküsü BB II hastalarında, BB I hastalarından daha yüksektir. Ayrıca BB II hastalarında tamamlanmış intiharların daha yüksek olduğu gösterilmiştir (46,47).

2.2.4. Etyoloji

Biyolojik ve psikososyal sebepler birbirleriyle etkileşim içinde BB' ye neden olurlar.

2.2.4.1. Genetik

BB bazı ailelerde daha sık görülmektedir. Kalıtımda çok sayıda gen ve çevre etkeninin rol oynadığı karmaşık genetik geçiş üzerinde durulmaktadır. BB olan bireylerin birinci derece akrabalarında BB görülme riski %8.7 olarak bildirilmiştir (48). Yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde risk, çift yumurta ikizlerine göre yüksek çıkmaktadır. BB hastalarının tek yumurta ikizlerinde hastalık oranı %45-75 arasındadır (49). İkiz çalışmalarından belirlenen kalıtılabilirlik oranı % 90' lardadır (50).

Bağlantı çalışmaları hastalığın genetiğinde büyük etkisi olan bir kromozom yerleşmesinden bahsetmenin zor olacağını göstermiştir. Son yıllarda tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) görüldüğü genom boyu ilişkilendirme çalışmaları hız kazanmıştır. Bu çalışmalarda özellikle voltaja bağlı kalsiyum kanal etkinliğiyle ilgili genlere (CACNA1C, CACNA1D, CACNB2) dikkat çekilmiştir. Ayrıca kopya sayısı çeşitlemeleri (CNV) yöntemi, DNA diziminde silinmeleri ve yinelenmeleri çip analiziyle gösterme imkanı getirmiştir (47).

Fenotiplerin genotip karşılığının belirgin görülmemesi üzerine, hasta bireylerin ve ailelerdeki hasta olmayan bireylerin topluma göre sık olan, kalıtsal, tedavi gerektirmeyen özellik göstergeleri olan endofenotip kavramı üzerinde yoğunlaşmıştır. Buna göre örneğin şizofreni ve BB arasında ortak bir yatkınlık söz konusudur (51).

2.2.4.2. Biyolojik Aminler

2.2.4.2.1. Norepinefrin

Depresyonda β adrenerjik reseptörlerde görülen duyarlılık azalması ve noradrenerjik etkili antidepresanların depresyona klinik faydası bize depresyonun en azından bazı belirtilerinde norepinefrinin rolü olduğunu göstermektedir (23). Noradrenerjik sistem substansiya nigra üzerinden dopaminerjik aktiviteyi baskılamakta ve bu mekanizma antidepresan sonrası gelişen manik kaymanın sebebi olarak açıklanmaktadır. Manik dönemdeki öforiden noradrenalin sorumlu tutulmaktadır (40).

2.2.4.2.2. Serotonin

Serotoninin depresyon patofizyolojisindeki rolü çalışmalarla ve ilaçların etkinliğiyle ortaya konulmuştur (23). Serotoninin iştah, sirkadyen ritim ve libido düzenlenmesinde rolü olduğu ortaya konulmuştur. Akut stres durumunda serotonin salınımı artarken, kronik strese serotonin aktivitesinde azalma gözlenir (33). BB' de beyinde serotonin taşıyıcı proteinde (SERT) azalma olduğu gösterilmiştir (52). Ayrıca serotoninin öncülü olan L-triptofanın yüksek dozlarının mani benzeri belirtilere yol açması da serotoninin BB etyolojisindeki rolüne vurgu yapmaktadır (39).

2.2.4.2.3. Dopamin

Mevcut verilerle dopaminin depresyonda azalmış, manide artmış olabileceği belirtilmiştir. Bu konuda güncel teori; dopaminerjik hiperaktivitenin manik ve psikotik belirtilerle ilişkili olabileceği, depresyonda ise mezolimbik dopamin yolağının disfonksiyonel ve dopamin D1 reseptörünün hipoaktif olabileceğidir (53). Dopamin taşıyıcı proteini (DAT) kodlayan gendeki polimorfizm de BB patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (54).

2.2.4.2.4. Diğer Nörotransmitterler

Kolinerjik nöronlar monoamin sistemleriyle ilişkilidir. Kolinerjik agonist ilaçlar anjerji ve psikomotor retardasyona yol açarak depresyonu tetikleyebilir, mani belirtilerini azaltabilirler (23). GABA inhibitör bir nörotransmitter olup, beyinde GABA düzeyindeki azalmanın kognitif bozulmaya ve stresle ilgili nörobiyolojik hastalıklara yol açabileceği belirtilmiştir. GABA' nın kronik stres ve depresyonla ilişkisine vurgu yapılmıştır (55).

2.2.4.3. İkincil Mesajcılar ve Hücre İçi Kaskadlar

BB etyopatogenezinde ve tedavisinde ikincil mesajcılar ve kaskadların rolü ortaya konulmuştur. Hücre içinde disfonksiyon olduğu belirtilmiş olup tedavide altın standart olan lityumun protein kinaz C ve GSK-3 β ' yı içeren ikincil mesajcılar yani sinyal iletim kaskadlarının çok sayıda önemli bölgesini inhibe etme özelliği de bunu desteklemektedir (56). Sinyal sistemlerinin çoğunda inositol trifosfat tarafından salınan kalsiyum önemli rol oynar. Kalsiyum sinyalindeki bozulmanın da BB patolojisiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (57).

2.2.4.4. Glial Hücrelerin Rolü

1990'lı yılların sonunda duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde glial hücre anormalliklerinin önemli rol oynayabileceği yönünde teori geliştirildi (58). Yapılan çalışmalarda BB tanılı hastalarda beyinde özellikle prefrontal kortekste ve temporal kortekste glial hücre yoğunluğunda anlamlı azalmalar olduğu gözlenmiştir. Bu da BB etyolojisinde glial hücre kaybının önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (59, 60, 61). Ayrıca son gelişmeler ışığında BB' de görülen glial kaybın kronik stres, sitokinler, eksitotoksikite ve oksidatif stresin sonucu olarak meydana gelmiş olabileceği de belirtilmiştir (62).

2.2.4.5. Hormonal Değişiklikler

Depresyon tanılı kişilerde yapılan çalışmalarda HPA aktivitesinde artış ve serebral kortekste yapısal değişiklikler gözlenmiştir. Artmış HPA aktivitesi stresin önemli bir özelliği olup depresyonla kronik stres arasındaki önemli bir bağlantıdır. Depresif hastaların %20-60' ında artmış HPA aktivitesi olduğu görülmüştür. Hiperkortizolemi ve diğer testlerle de bu ilişki doğrulanmıştır (23). BB' de deksametazon supresyon testine yetersiz yanıt olması ve HPA aksının bozukluğu da önemli bir sonuçtur (63).

Tiroid hormon aksının BB patofizyolojisinde rolü olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. Hızlı döngülü BB hastalarında yüksek doz tiroid hormonunun (T₄) standart tedaviye cevap alınamayan hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (64). BB hastalarında hipertroidi duygudurumda yükselme ile hipotiroidi ise duygudurumda çökme ile ilişkilendirilmiştir (17). Büyüme hormonunu inhibe eden somatostatin ise BOS' ta manik dönemde artmış olarak depresyonda ise azalmış olarak bulunmuştur (23).

2.2.4.6. Psikososyal Etkenler

Yaşam olayları ve çevresel stresin BB etyolojisinde katkısı olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Kişilik bozukluklarıyla BB arasında net ilişkiler kurulamamıştır. Distimik ve siklotimik bozukluklu kişilerin BB' ye yatkınlığı olduğu bildirilmiştir. Psikodinamik görüşler de maniye depresyona karşı bir savunma yanıtı olarak değerlendirmiştir (23).

2.2.5. Bipolar Bozukluk I DSM 5 Tanı Ölçütleri

BB I tanısı koyabilmek için aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Manik dönemin öncesinde ya da sonrasında hipomanik ya da major depresif dönemler bulunabilir.

Manik Dönem

A. Olağandışı ve süregen yükselmiş (eleve), coşkulu (ekpansif) ya da irritabl bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun ve enerji ya da etkinlikte artmanın olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece irritabl ise, dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da grandiyözite.
2. Uyku gereksiniminde azalma(örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş hissedir).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşabilmek için zorlama.
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarıştığı gibi öznel bir yaşantı.
5. Dikkatin çelinebilirliği(kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyararla kolaylıkla dağılır) olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (sosyal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere çok ve aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel etkinlikte bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

C. Duygudurum düzensizliği, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak kadar ya da kişinin kendisine ya da başkalarına zarar vermemesi için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir manik dönem, bir manik dönem için, dolayısıyla BB I için yeterli bir kanıttır.

Not: A'dan D'ye kadar olan tanı ölçütleri bir manik dönemi oluşturur. BB I tanısı konulabilmesi için yaşam boyu en az bir kez manik dönem geçirilmiş olması gerekir.

Hipomanik Dönem

A. Olağandışı ve süregen yükselmiş (eleve), coşkulu (ekpansif) ya da irritabl bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin, en az birbirini izleyen 4 gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun ve enerji ya da etkinlikte artmanın olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece irritabl ise, dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da grandiyözite.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş hisseder).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşabilmek için zorlama.
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarıştığı gibi öznel bir yaşantı.

5. Dikkatin çelinebilirliği (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyaranla kolaylıkla dağılır) olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi.

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (sosyal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere çok ve aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel etkinlikte bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak kadar ya da hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik özellikler varsa, söz konusu dönem, tanım olarak manik dönemdir.

F. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi(örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomanik dönem, bir hipomanik dönem tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan iritabilite, gerginlik ya da ajitasyon belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı ne de BB' ye yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Not: A'dan F'ye kadar olan tanı ölçütleri bir hipomanik dönemi oluşturur. BB I' de hipomanik dönemler sık görülür, ancak BB I tanısı konulabilmesi için hipomanik dönemlerin olması gerekli değildir.

Major Depresif Dönem

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden en az beşi (ya da daha fazlası) mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi-istek kaybı ya da zevk almamadır.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği (örn. üzüntülü, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) veya başkalarınca gözlenen, günün çoğunda, neredeyse her gün olan depresif duygudurumun bulunması (Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum olabilir).
2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması (öznel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir).
3. Diyet yapmıyorken çok kilo verme veya kilo alma (örn. bir ay içinde beden ağırlığının %5'inden daha fazla değişiklik) ya da neredeyse her gün, iştahta azalma ya da artma. (Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama dikkate alınmalıdır).
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk ya da fazla uyuma.
5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, yerinde duramama ya da yavaşladığı duygusu taşıma değildir).
6. Neredeyse her gün, yorgunluk ya da enerji azalması.
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değildir).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenen).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özgül plan yapmaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek üzere özgül plan yapma.

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

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

D. Major depresif dönem, şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamında diğer belirlenmiş ya da belirlenmemiş bozukluklar veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir manik ya da hipomanik dönem olmamıştır.

Bipolar I Bozukluk

A.En az bir manik dönem için tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B.Manik ve majör depresif dönem (ler) inin ortaya çıkışı, şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ya da şizofreni spektrum bozuklukları kapsamında diğer belirlenmiş ya da belirlenmemiş bozukluklar veya diğer psikotik bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

Hastalığın şiddeti, gidişi ve özelliklerine göre belirleyiciler kullanılır (42).

2.2.6. Tedavi

2.2.6.1. Farmakoterapi

2.2.6.1.1. Duygudurum Dengeleyiciler

2.2.6.1.1.1. Lityum

Lityum BB' un akut dönem ve idame tedavisinde kullanılan etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (65). Lityuma iyi yanıt veren hastaların özellikleri; öforik mani, atak sayısının az olması, hızlı döngülü olmaması, anksiyete ve madde kötüye kullanımı komorbiditesi olmaması, ailede BB öyküsü ya da birinci derecede akrabalarda

duygudurum bozukluğu öyküsü olması ve ailede lityuma iyi yanıt öyküsü olması olarak sıralanabilir. Lityumun suisid riskini azalttığı da değişik çalışmalarda gösterilmiştir (23).

Lityum BB tedavisinde uzun zamandır kullanılmasına rağmen lityumun duygudurum dengelemedeki spesifik mekanizması tam olarak netleşmemiştir. Lityum makroskopik olarak kognisyon ve beyin yapısında değişiklik oluşturabildiği gibi, hücre içinde ve moleküler düzeyde de bazı etkiler oluşturabildiği ortaya konulmuştur. Nöronal düzeyde dopamin ve glutamat gibi eksitatuvar nörotransmitterleri azaltıp, GABA gibi inhibitör nörotransmitterleri artırır.

Temelde ikincil mesajcı sistemi hedefler. Protein kinaz C, fosfatidil inositol ve adenilat siklazı azaltarak etki gösterir. Bunun yanında protektif proteinler olan BDNF ve Bcl-2' yi artırır ve GSK-3 β ' yi inhibe ederek apoptozu azaltır. Tekrarlayan manik ve depresif ataklarda oluşan oksidatif stresi azaltır (66). Böylece lityum, nörotrofik ve nöroprotektif etkiye katkıda bulunur, nöroplastisiteyi destekler ve nöral hücre koruması sağlar (67).

2.2.6.1.1.2. Valproik Asit

Valproik asit BB tedavisinde etkinliği gösterilmiş, akut ve idamede kullanılabilen antikonvülzan bir ilaçtır (68). Valproik asite iyi yanıt ölçütleri arasında karma- disforik mani olması, hızlı döngü varlığı, öncesinde iyi yanıt alınması, madde kötü kullanımı, lityuma yanıtızsızlık sayılabilir (69). Çalışmalarda valproat etkinliği BB depresyonda da gösterilmiştir (70).

Valproat; dopamin, GABA ve glutamat iletiminde ve hücre içi sinyalleşmede rol almaktadır (71). Hücresel düzeyde valproatın serebral kortikal ve serebellar granül hücrelerini glutamatla ilişkili eksitotoksisteden ve glioma hücrelerini apoptozisten koruduğu gösterilmiştir. Genetik düzeyde ise lityum ve valproat transkriptör faktörler ve nöronal döngülerde gen değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarla valproat tedavisinin BB' de nöroprotektif ve nörotrofik etkisi ortaya konulmuştur (72).

2.2.6.1.1.3. Karbamazepin

BB manik dönem ve koruma tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır (73). Karbamazepin, sıklıkla epileptik hastalıklarda ve nöropatik ağrıda kullanılmasının

yanında BB ikinci basamak tedavisinde, bazı şizofreni vakalarında ek olarak, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda, fantom sendromunda, sınır kişilik bozukluğunda, posttravmatik stres bozukluğunda da kullanılır (74).

Dopaminerjik (D2) ve glutaminerjik (NMDA) reseptörler aracılığıyla arakidonik asit nörotransmisyonunun inhibisyonu ile kaskad azalması yoluyla karbamazepin BB' da etkili olur. Çünkü BB' da artmış kaskad ve aşırı arakidonik asit saptanmıştır (75).

2.2.6.1.1.4. Lamotrijin

Lamotrijin voltaj duyarlı sodyum kanalları bloke ederek ve nöronal membran stabilizasyonu ile glutamat salınımını inhibe ederek fokal epilepsi tedavisinde kullanılan bir ajandır. Son yıllarda BB depresif dönemde etkinliği sıklıkla gösterilmiştir (76). Stevens-Johnson sendromu lamotrijin kullanımına bağlı önemli, fakat doz yavaş titre edilirse nadir görülen bir yan etkidir.

Lamotrijinin duygudurum dengeleyici özelliğinin mekanizması net bilinmemesine rağmen çeşitli iyon kanallarını düzenleyerek, nöronal eksitabiliteyi değiştirerek etki gösterdiği düşünülmektedir. Nöronal ateşlemeyi ve glutamat salınımını inhibe ederek de etki gösterir, fakat lityum ve valproattan farklı olarak protein kinaz C inhibisyonu yapmaz (77).

2.2.6.1.2. Antipsikotikler

BB tedavisinde antipsikotikler tek başına veya duygudurum düzenleyicilerle birlikte kullanılmaktadır. Duygudurum düzenleyicilere ek olarak antipsikotik ilaçların kullanılmasının, yalnız duygudurum düzenleyicilere göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (78).

Antipsikotik ilaçlar akut mani tedavisinde birinci basamakta yer almaktadır. 16.000' den fazla hastanın yer aldığı bir meta-analizde risperidon ve olanzapinin en etkin ve tolerabilitesi en yüksek antipsikotik ilaçlar olduğu gösterilmiştir (79). Haloperidol ve ketiapin de yüksek etkinlikte saptanmasına rağmen özellikle haloperidolün tolerabilitesi düşük görülmüştür. Birinci basamak antipsikotik tedavi etkisiz veya düşük toleranslı olursa bu dört antipsikotik arasında geçişler yapılması önerilmektedir (80).

2.2.6.1.3. Antidepresanlar

Antidepresanların BB depresyonlu hastalarda % 50' ye varan oranlarda kullanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir (81). Depresif dönemler BB' un sürecinin büyük bölümünü oluşturur ve önemli ölçüde işlevsellikte bozulmaya yol açar. Antidepresanlar etkinliği konusundaki endişelere ve manik kayma riskine rağmen BB depresyonda sıklıkla reçete edilir. Antidepresanların BB depresyonda kullanımıyla ilgili olumlu ve olumsuz çok sayıda çalışma mevcuttur (82).

2.2.6.2. Elektrokonvülsif Terapi

EKT,BB tedavisinde etkin olarak kullanılan ve özellikle medikal tedaviye yanıtız durumlarda, intihar riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır veya psikotik bulgulu olgularda ve gebelikte uygulanan bir tedavi yöntemidir (83). BB genelde duyudurum dengeleyiciler ve antipsikotiklerle tedavi edilir, fakat EKT' nin etkinliğiyle ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır. EKT' ye cevap oranı manide %56-100 arasında değişmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda EKT, psikotrop ilaç tedavisine göre üstün bulunmuştur (84). İntihar; psikiyatrik bozukluklarda, özellikle 30 yaş altında ölümlerin önemli sebebidir. Şiddetli depresyon, mani ve psikozda intihar dürtüsünde hızlı düzelmenin EKT tarafından sağlandığı gösterilmiştir (85).

2.3. ELEKTROKONVÜLSİF TERAPİ

2.3.1. Tarihçesi ve Genel Özellikleri

Major psikiyatrik hastalıklarda konvülsif terapi uygulamaları çok eskiye dayanmakta olup ilk EKT uygulaması 1938’de sanrılı ve enkoheran konuşması olan bir hastaya uygulanmıştır. 11 kür tedavi ile düzelme sağlanmıştır. EKT sonrası geriye dönük bellek sorunlarını hafifletmek için sonraki yıllarda tek tarafa elektrot yerleştirilmesi, alternatif dalga şekilleri gibi yöntemler uygulanmıştır. Güvenilirlik ve etkinlikle ilgili çalışmaların artmasıyla pratikte uygulamalar artış göstermiştir. Farmakoterapinin gelişmesiyle EKT daha çok dirençli vakalarda uygulanmaya başlanmıştır. EKT, major depresyonda halen en etkili tedavi yöntemidir. EKT’ de hastaya bilateral jeneralize nöbet oluşturulur. Bu nöbet sonrası 60-90 saniye EEG’ de baskılanma görülür. Sonrasında EEG normale döner. Uygulanan enerjinin yaklaşık %20’ si dokuları geçerek nöronları uyarabilir (23).

2.3.2. Etki Mekanizması

EKT’ nin etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Nörofizyolojik etki incelemesinde yapılan PET çalışmalarında, nöbetler esnasında kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin, glukoz ve oksijen kullanımının, serebral kan akımının arttığı gösterilmiştir (86). EKT aslında antikonvülsan olarak etki etmektedir. Tedavi ilerledikçe nöbet eşiği yükselir. Bunu GABA’ yı artırarak yaptığı düşünülmektedir. Nöral metabolik aktiviteyi de azaltır. Bu özelliğinden dolayı EKT’ nin epilepsi tedavisinde yeri olabileceği bildirilmektedir (87).

Bazı molekülleri kodlayan genlerdeki polimorfizmin EKT’ ye iyi yanıt vermesi mekanizmayı anlamak için önemlidir. Bunlardan BDNF, DRD2, DRD3, COMT, 5-HTT, 5-HT_{2A}, NET en çok çalışılan genlerdir (88). Yapılan bir çalışmada EKT tek seansının akut, geçici immün aktivasyonu artırmasına rağmen, tekrarlayan EKT tedavisinin uzun sürede immün aktivasyonu azalttığı gösterilmiştir. Ancak EKT etkisindeki immünolojik değişikliklerin muhtemel rolü tam netleşmemiştir (89).

Çeşitli çalışmalar EKT’ nin etki mekanizmasında çeşitli nörotransmitterlerin rolünü ortaya koymuştur. Son yıllarda çoğunlukla çeşitli reseptör aktivasyonlarıyla EKT’ de sıklıkla değişen nörotransmitter serotonin olarak saptanmıştır. Serotonin ve metabolitlerinin konsantrasyonları; önce beyin doku ve trombositlerdeki presinaptik ve

postsinaptik reseptörlerde, sonra da hücre içi sinyal iletim sistemi ve ikincil mesajcı düzeyinde değişmiştir (90). Serotoninle ilgili başka bir çalışmada postsinaptik nöronlarda 5-HT1A reseptörlerinin duyarlılığının EKT ile etkilendiği, fakat presinaptik nöronların değişmediği gösterilmiştir. Ayrıca EKT' nin hipokampüste 5-HT3 reseptör duyarlılığını artırarak glutamat ve GABA salınımının artmasına yol açtığı görülmüştür. 5-HT3 duyarlılığının artması, nörotransmitter salınımını kolaylaştırarak ilaçların etkinliği konusunda da rol oynamaktadır. Bu çalışmada EKT' nin antidepresan etkiyle dopaminerjik nöronlarda sinaptik modülasyona yol açarak etki ettiği gözlenmiştir (91). EKT' nin noradrenalin ve dopamin salınımını arttırdığı ifade edilmiştir (9). EKT sırasında histaminerjik sistemin de etkilendiği gösterilmiştir (92).

EKT sırasında ACTH, kortizol ve prolaktin hormonlarının kan ve BOS' a fazla salınımı ve bu hormonların birkaç saat içinde EKT öncesi bazal düzeylerine dönmesi, EKT' nin nöroendokrin mekanizması hakkında fikir vermektedir. Özellikle hormonal değişikliğin prolaktin ve kortizolde olması, EKT sırasında dopaminerjik antagonist ve antipsikotik özellikli bir maddenin salınmış olduğunu düşündürmektedir (93). EKT ile ilgili ratlarda yapılan bir çalışmada; çok sayıda subkortikal limbik ve frontal kortikal bölgede TRH sentezinin indüklendiği gösterilmiştir. TRH' nın ve ilişkili peptidlerin glutaminerjik subkortikal limbik nöronlarının inhibisyonunda önemli rol aldığı gösterilmiştir. EKT' nin ise bu inhibisyonu artırdığı yönünde görüş mevcuttur (94).

EKT' nin akut faz proteinlerine etksi de çalışılmıştır. Tekrarlayan EKT uygulamalarının özellikle plazma haptoglobin ve apolipoprotein A-IV düzeyini azalttığı gösterilmiş olup, bu değişikliğin immün sisteme bağlı olduğu öne sürülmüştür (95). EKT mekanizma çalışmalarında nöropeptid değişiklikleri sıklıkla araştırılmıştır. NPY, somatostatin, CRF, endotelin, substance P, CGRP gibi moleküllerde EKT sonrasında BOS değişiklikleri olduğu gözlenmiştir (96). Depresyon ve şizofreni araştırmalarında nöronal ve glial hücre sayısında anormallikler gözlenmiştir. Çok sayıda çalışmada EKT' nin nörojenezi uyardığına yönelik gözlemler mevcuttur. Bunun yanında EKT etkinliğinin kısmen glial hücrelerle ilişkili olduğu da gözlemlenmiştir (97). EKT ile frontal korteks, oksipital korteks ve hipokampüsteki NPY düzeyi arasında ilişki olduğu saptanmıştır (98).

NGF ve BDNF; santral sinir sisteminde nöronal canlılıkta ve dopaminerjik, kolinerjik, serotenerjik nöronal plastisitede rol alan proteinlerdir. Depresyon ve

şizofreni gibi hastalıklarda spesifik beyin bölgelerinde nöronal kayıp olduğu bulunmuştur ve antidepresan ve antipsikotik tedaviyi takiben nörotropinlerin seviyesinde değişiklik olduğu bildirilmiştir. Hayvan modellerinde EKT nin NGF, BDNF ve GDNF gibi nörotrofik faktörlere etkisi araştırılmıştır. EKT' nin hipokampus, frontal korteks, oksipital korteks ve striatumda nörotrofik faktörlerin konsantrasyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. EKT hayvan modelinde, elektrokonvülsif nöbetlerin hipokampus ve striatumda GDNF konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (99). Major depresyon tanılı hastalarda EKT sonrasında BDNF düzeylerinin araştırıldığı bir meta-analizde; 9 farklı çalışma ele alınmış ve EKT sonrasında BDNF düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BDNF' nin EKT sonrası tedaviye cevabın bir belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (100). Freire ve ark. tarafından depresyon hastalarında EKT cevabıyla BDNF düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, EKT ye cevap veren hastalarda başlangıçta BDNF düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (101). EKT ile BDNF' nin hipokampal ekspresyonunun, dentat nörogenezin ve nörotrofik faktörlerin beyin ekspresyonunun arttığı da gösterilmiştir. İlaça dirençli depresyon hastalarında EKT sonrasında serum GDNF düzeyinin arttığı gözlenmiştir (16). Ayrıca VEGF' nin EKT cevabında önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (102).

2.3.3. Endikasyonlar

Major Tanı Endikasyonları

- ✓ Major depresyon (unipolar veya bipolar)
- ✓ Psikotik depresyon
- ✓ Şizofreni akut alevlenme
- ✓ Katatonik şizofreni alt tipi
- ✓ Şizoafektif bozukluk
- ✓ Parkinson
- ✓ Nöroleptik malign sendrom

Klinik Endikasyonlar

- ✓ Tıbbi veya psikiyatrik gerekçelerle hızlı veya kesin yanıt ihtiyacı
- ✓ Alternatif tedavilerin risklerinin yararlarına ağır basması
- ✓ Geçmişte psikotropalara yetersiz veya EKT' ye iyi yanıt öyküsü
- ✓ Hasta tercihi
- ✓ Geçirilmekte olan dönemde farmakoterapiye yetersiz yanıt
- ✓ Geçirilmekte olan dönemde farmakoterapiye intolerans
- ✓ Hastanın durumunun kötüleşmesi dolayısıyla hızlı kesin yanıt ihtiyacı

2.3.4. Kontrendikasyonlar

EKT için mutlak kontrendikasyon yoktur. Bazı durumlarda risk artmış olup yakından izlenmelidir. Yer kaplayan merkezi sinir sistemi lezyonu, artmış kafa içi basıncı, serebrovasküler hastalık, anevrizma, yakın zamanda geçirilen miyokard enfarktüsü, yüksek riskli veya komplike gebelik gibi durumlar riskli durumlar olarak değerlendirilmiştir (23).

2.3.5. Yan Etkiler

EKT genellikle iyi tolere edilir ve yan etkileri hafiftir, kendiliğinden veya semptomatik tedaviyle geriler. Bu yan etkiler; anesteziye, antikolinergik ilaçlara, kas gevşeticiye, elektrik uyarısına veya nöbete bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler riskler çok nadir ve özellikle öncesinde riskli olan grupta görülebilen yan etkilerdir. EKT sonrasında kognitif yan etkiler en sık görülen yan etkiler olup, genelde retrograd amnezi gözlemlenir. Bunun yanı sıra ağız kuruluğu, bulantı, kas ağrıları, konfüzyon gibi yan etkiler de gözlemlenir ve semptomatik olarak tedavi edilir (103).

2.4. NÖROTROFİK FAKTÖRLER(NÖROTROFİNLER)

2.4.1. Genel Özellikleri

Nörotrofik faktörler; nöronların yaşamasını, büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen dimerik polipeptid yapılı büyüme faktör ailesi olarak tanımlanmıştır (104). Nörotrofinler; merkezi sinir sisteminden, periferik sinir sistemi nöronlarından ve periferik dokularda non-nöronal hücrelerden sentezlenmektedir. Nörotrofinler; sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5), nörotrofin-6 (NT-6) ve nörotrofin-7 (NT-7) olmak üzere sınıflandırılır (105).

NGF, nörotrofin ailesinin ilk tanımlanan üyesidir. NGF, periferik ve MSS hücrelerinin hayatta kalmasına katkı sağlayan ve fonksiyonlarını düzenleyen bir nörotrofik sitokindir (106). NGF' nin beyin dokusunda ve periferik dokularda yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir (107). NGF etkisini yüksek afiniteli reseptörü TrkA ve düşük afiniteli reseptörü p75NTR olmak üzere iki hücre yüzey reseptörü aracılığıyla gösterir(108). NGF' nin başlıca fonksiyonları, MSS' deki kolinerjik nöronların fonksiyonel bütünlüğünü sağlamak ve ganglion hücrelerinin canlı kalmalarını desteklemektir (109).

BDNF, çoğunlukla MSS nöronlarında sentezlenen bir nörotrofik faktördür. Bunun yanı sıra MSS' de nöron dışındaki hücrelerden, periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden lökositlerden, monositlerden, T ve B hücrelerinden sentezlendiği belirlenmiştir (110,111). BDNF etkisini yüksek afiniteli reseptörü TrkB, düşük afiniteli reseptörü p75NTR ile gösterir (112). BDNF' nin temel fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronların, kolinerjik nöronların ve periferik duyu nöronlarının canlılığını sağlamaktır. BDNF, beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişimin sürecinde gerçekleşen nöronal migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi gibi pek çok aşamada görev almaktadır (105,113).

NT-3, çevresel sinir sistemindeki nöronların sağkalımında ve farklılaşmasında görev alır, nörotrofinler ve nörotransmitter plastisite arasında bağlantı kurarak, sempatik nöronların kolinerjik farklılaşmasını sağlamaktadır (114). NT-4/5, hipokampustaki

prekürsör nöronların farklılaşmasında, sağkalımında ve yetişkin duyuşal nöronların sağkalımında rol oynamaktadır. NT-6' nın memelilerde henüz bulunduğuna dair bilimsel veri bulunmamaktadır, balıklarda NGF' nin bir alt ailesi ya da farklılaşmış formu olduğu varsayılmaktadır. NT-7 de zebra ve sazan balığında tanımlanmış memelilerde tanımlanmamış olan çoğunlukla periferik dokularda az miktarda beyinde eksprese edilen nörotrofik faktördür (105).

2.4.2. Nörotrofik Faktörler ve Psikiyatri

Son yıllarda nörotrofik faktörle psikiyatrik hastlıkların patofizyolojisi arasındaki bağlantı üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle BDNF ile duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi arasında güçlü kanıtlar bulunmuştur (115). BDNF' nin çoğu nörodejeneratif hastalıkta, depresyon, anksiyete ve diğer psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (116). Yapılan bir çalışmada hafif, orta ve ağır depresyonda NGF, BDNF, NF-3 serum konsantrasyonlarının azalmış olduğu ve bu nörotrofik faktörlerin nöroprotektif etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (117). Şizofreni, BB ve depresyon hastalarının alındığı bir çalışmada tanıdan bağımsız olarak hastaneye kabulden tedavi sonuna kadar geçen sürede serum BDNF düzeyinin arttığı gözlenmiştir (118). Şizofreni tanılı hastalarda azalmış serum BDNF düzeyleri saptandığına ilişkin veriler mevcuttur (119). Antipsikotiklerle BDNF düzeyi arasında da bazı ilişkiler çalışılmıştır. İlaç alan ve almayan her iki grup şizofreni hastasında da serum BDNF ve NGF düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır (120,121). BB' de manik ve depresif semptomların şiddeti arttıkça BDNF seviyelerinde azalma gözlenmiş, ayrıca akut mani tedavisi sonrasında plazma BDNF düzeyinde artış olduğu saptanmıştır (122). BB farklı dönemlerinin alındığı bir meta-analizde tüm evrelerde BDNF düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmış, dönemler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (123).

Yapılan bir çalışmada major depresyon tanılı hastaların EKT sonrasında BDNF düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (124). Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada 160 şizofreni tanılı hasta çalışmaya alınmış ve serum BDNF seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. EKT ve ilaç tedavisi sonrasında serum BDNF seviyesi ise artmıştır. Bu artışın hastaların psikotik semptomlarındaki değişimle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçla BDNF' nin, EKT' nin antipsikotik etkinliğinde rol oynadığı görüşü bildirilmiştir (125). Duygudurum bozukluklarında EKT sonrasında serum

BDNF düzeyinin arttığı izlenmiştir (126). Bunun yanı sıra ülkemizde yapılan bir çalışmada akut manik hastalarda EKT sonrasında BDNF düzeyinin azaldığı gözlenmiş olup, bu durum henüz tedavi sonrası BDNF artışı sağlayacak remisyon durumuna gelmemesiyle ilişkilendirilmiştir (127).

Major psikiyatrik hastalıkların incelendiği bir meta-analizde şizofreni ve major depresyonda serum NGF düzeyleri azalırken, BB' da NGF düzeyi ile sağlıklı grup arasında fark bulunmamıştır (128). Nöroplastisitenin bozulmasıyla BB' de NGF homeostazının bozulduğu açıklanmıştır. Ancak akut manide serum NGF düzeyinin arttığı fakat 8 haftalık tedavi sonrasında anlamlı değişiklik olmadığı da gösterilmiştir. Bu artış NGF' nin nöroprotektif rolüyle açıklanmıştır (129,130). Ayrıca serum NGF seviyesi ile EKT tedavisi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemeyen yayınlar da mevcuttur (131).

2.5. GDNF(GLIAL CELL LINE-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR)

2.5.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

GDNF proteini 1991’ de keşfedilmiştir ve GDNF ligand ailesinin (GFL) ilk üyesi olarak bulunmuştur. Diğer GFL üyeleri nörturin, artemin ve persefindir (132, 133). GDNF, insanlarda GDNF geni tarafından kodlanan, çok sayıda nöron tipinin canlılığını güçlü şekilde destekleyen küçük bir proteindir. GDNF proteini 134 aminoasit içeren homodimerdir ve TGF β süperailesinin bir üyesi olarak sistin rezidüleri içerir. GDNF nöronlar, astrositler, iskelet kas hücreleri gibi hücrelerden sentezlenir (134). Etkisini GFR α reseptörleriyle, özellikle de GFR α 1 reseptörüyle gösterir. Ayrıca RET tirozin kinaz reseptörüyle de etki gösterdiği bildirilmiştir (135, 136).

2.5.2. Fonksiyonları

GDNF proteininin rekombinant formunun kültürde dopaminerjik nöronların yaşaması ve farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir. Aksotomi ile oluşan motor nöronların apoptozisini önlediği görülmüştür. Kodlanmış protein homodimer olarak salınan olgun forma dönüşmek için işlenir ve olgun formu RET protoonkogen için bir ligand olmuştur. Parkinson ve ALS gibi hastalıklarda dopaminerjik ve motor nöronların canlılığı kaybolur. GDNF’ nin dopaminerjik nöronların canlılığını sağlaması özelliği mevcuttur. Parkinson ve ALS’ nin hayvan modellerinde nörodejenerasyonun düzeltilmesinde GDNF proteininin etkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur. İnsanlarda da bu hastalıklarda tedavide GDNF nin etkili olabileceği belirtilmiştir. Viral vektör aracılığıyla yapılan GDNF gen terapisi yaklaşımlarının etkinliği Parkinson hastalığının rat modellerinde ortaya konulmuştur. GDNF ayrıca böbrek gelişimi ve spermatogenezde rol oynar, alkol tüketimini de etkiler (137, 138).

2.5.3. Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi

GDNF’ nin psikiyatrik hastalıkların patogenezinde artan bir şekilde önemli rolü olduğu gösterilmeye başlanmıştır (139). GDNF, dopaminerjik sistem için farklılaşmayı sağlayan önemli bir nörotrofik faktördür. Şizofrenide hem nörogelişimsel hipotez hem dopamin teorisine göre hastalığın patogenezinde GDNF fonksiyonlarındaki değişiklikler rol almıştır (5). GDNF serum düzeylerinin şizofrenide tam olarak biyobelirteç olmasa da sıkça görülen dikkat eksiklikleriyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (140). Antipsikotik dozuyla GFR α 1 geni arasında da anlamlı ilişki ortaya konulmuştur.

Antipsikotik ilaçların serum GDNF sekresyonunu stimule ettiği gösterilmiştir. Atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofreni hastalarında tedavi sonrasında serum GDNF düzeylerinde artış gözlenmiştir. Ayrıca şizofreni hastalık süresi ile ilaç sonrası serum GDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. GDNF' nin şizofreni etyolojisinde ve farmakolojik tedavide rolü olabileceği ortaya konulmuştur. Bir antipsikotik olan iloperidona yanıt vermenin GDNFα2 reseptörü ile ilgili olduğu ve bunun tedavide göz önünde bulundurulabileceği belirtilmiştir (140, 139, 141).

Duygudurum bozukluğu bulunan hastaların kandaki GDNF düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde düşük GDNF düzeylerinin rol oynayabileceği şeklinde değerlendirilmiştir, ilaç tedavisi sonrasında serum GDNF düzeyinde artış olduğu görülmüştür (142, 4). Ayrıca bir duygudurum düzenleyici olan valproik asitin GDNF, BDNF gibi nörotrofik faktörlerin ifadesini arttırdığı saptanmış ve böylece dopamin nöronlar üzerinde nörotrofik etki gösterdiği ortaya konulmuştur (143). Genetik olarak da BB ile GDNF' nin potansiyel düzenleyici bölgelerindeki polimorfizmler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (144).

Major depresyon patofizyolojisinde düşük serum GDNF düzeylerinin rol oynayabileceği söylenmiştir ve antidepresan tedaviyle GDNF artışı saptanmıştır. Antidepresanların uzun süreli kullanımıyla GDNF mRNA ifadesi ve GDNF salınımı anlamlı olarak artmıştır. Böylelikle nöronal canlılık sağlanmış ve stresin zararlı etkilerinden nöronlar korunmuştur (145). Antidepresanların, glial hücrelerde ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz ve protein tirozin kinazın(PTK) monoaminden bağımsız aktivasyonu aracılığıyla GDNF üretimini arttırdığı gösterilmiştir (146). Serum GDNF seviyesinin depresyonda bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiş ve etkili antidepresan tedavilerle GDNF' de artış olacağı vurgulanmıştır (147).

İlaç kötüye kullanımı ve kokain, morfin bağımlılığındaki adaptasyonla GDNF arasında ilişki gösterilmiştir. Bağımlılık için önemli bir dopaminerjik beyin bölgesi olan ventral tegmental alana GDNF infüzyonu yapılmasıyla çekilme etkisi engellenmiştir (148). Obsesif kompulsif bozukluk tanılı hastalarda yapılan nörotrofik faktör incelemesinde işlevsellikte bozulma ile BDNF düzeyinin, yıkanma semptomlarının şiddetiyle NGF ve GDNF düzeylerinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır (149). Anoreksiya nervozalı hastalarda yapılan bir çalışmada NT-4' ün biyobelirteç olabileceği

değerlendirilmiş ve serum BDNF and GDNF düzeylerinin kişilik özellikleri ve yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu gözlenmiştir (150). Tedavi olmamış ADHD hastalarında yapılan çalışmada plazma GDNF düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir, bunun yanında plazma GDNF düzeyleri dikkatsizlik ve hiperaktivite-impulsivite ile pozitif korelasyon göstermiştir (151).

2.5.4. EKT İle İlişkisi Üzerine Çalışmalar

Elektrokonvülsif stimülasyonun ratlarda akut ve kronik etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada GDNF' yi ve onun reseptörlerini (GFR α 1, GFR α 2 ve RET) kodlayan mRNA ifadelerindeki değişim incelenmiştir ve hem akut hem kronik dönemde dentat girusta GFR α 1 ve GFR α 2 seviyelerinde artış saptanmıştır. Burada GDNF reseptör komplekslerinin bağlanma komponentlerinin stimülasyona adaptif yanıtta rol oynadığı ortaya konulmuştur (152).

EKT ve GDNF ilişkisi üzerine klinik çalışmalar oldukça azdır. EKT, farmakolojik tedaviye dirençli depresyon hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmakta olup, Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada dirençli depresyon hastalarında EKT tedavisini takiben serum GDNF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. EKT' ye yanıt veren grupta serum GDNF düzeyi anlamlı olarak artmış, cevap vermeyen grupta ise anlamlı bir artış görülmemiştir. Bu sonuçlar, başarılı EKT' nin serum GDNF düzeyleriyle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (16). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada; EKT sonrası gelişen manik kaymada serum GDNF düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir. Duygudurum bozukluklarında gözlemlenen artmış glutamat toksisitesinin glutamatın sinaptik geri alımını azalttığı ve bunun glial fonksiyonları bozduğu belirtilmiştir. Manik kayma sırasında saptanan artmış GDNF düzeyi ise glutamat toksisitesine karşı gelişen nörotrofik desteği artırmak için yapılan adaptif bir işlem olarak yorumlanmıştır (15). EMS uygulamasında düşük frekanslı elektriksel akımı impulslardan faydalanarak motor sinirler üzerinden kasları uyarmaya yönelik bir amaç vardır. EMS ile GDNF ilişkisini ortaya koyan bir çalışmada EMS uygulanımı sonrasında intramusküler GDNF mRNA seviyelerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Bu da elektriksel uyarının nöran rejenerasyonu arttırdığını göstermektedir (153).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamızda Eylül 2016 - Aralık 2016 arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi erkek psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören, içleme ve dışlama kriterlerini karşılayan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre BB veya şizofreni tanısı almış, EKT tedavisi düşünülen erkek hastalar rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya alındı. Sağlıklı bireylerden polikliniklerimize başvurmuş, cinsiyet ve yaşı eşleştirilmiş olan gönüllüler çalışmaya kontrol grubu olarak dâhil edildi. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi. Bilgilendirilmiş onam formu okunarak doldurmaları istendi.

Tez çalışmamız için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 741 karar no ve 24/01/2017 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. YÖNTEM

Eylül 2016 - Aralık 2016 arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi erkek psikiyatri kliniğinde yatmakta olan SCID-1 ile BB manik epizod veya şizofreni tanısı konmuş olan hastalar değerlendirildi. Şizofreni akut alevlenme veya BB manik epizod döneminde olan, suisid riski, homisid riski veya medikal tedaviye direnç endikasyonlarıyla EKT tedavisi planlanan, çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 33 hasta çalışmaya katıldı. EKT nin erken sonlandırılması, ve kan örneğinin hemolizli olup çalışılamaması gibi sebeplerden dolayı çalışma 30 hasta ile tamamlandı. Sağlıklı bireylerden polikliniklerimize başvurmuş, cinsiyet ve yaşı eşleştirilmiş olan 28 gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak dâhil edildi.

Çalışmaya katılanlara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formunu okuyarak doldurmaları istendi. Sosyodemografik bilgileri içeren soruların

olduğu form deneyimli klinisyen tarafından dolduruldu. Hastaların klinik değerdendirmeleri EKT öncesinde ve sonrasında BB tanılı hastalar için Young Mani Derecelendirme Skalası (YMRS) ile şizofreni tanılı hastalar için ise Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS) ile yapıldı. Hastaların rutin olarak bakılan hemogram ve biyokimya tetkikleri veri formuna kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalardan EKT tedavisi başlanmadan önce ve son EKT seansından sonra (2 kez) ve sağlıklı kontrollerden (1 kez) 10 cc. biyokimya tüplerine en az 8 saat ağılıktan sonra kan alındı ve bu kanların serumları ayrılarak -80°Cde derin dondurucuda saklandı. Sonrasında bu kanlarda serum GDNF düzeyi çalışıldı ve sonuçlara göre istatistiksel analizler ve değerdendirmeler yapıldı.

İçleme Ölçütleri:

- 18-65 yaş aralığında DSM-5 tanı ölçütlerine göre BB veya şizofreni tanısı konmuş olması.
- Herhangi bir endikasyonla EKT tedavisi başlanacak olması.
- Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra katılım için yazılı onay veren vakaların alınması.

Dışlama Ölçütleri:

- Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağı bir psikiyatrik hastalığın varlığı.
- Alkol-madde kullanım bozukluğu olması.
- Sağlıklı kontrol grubunda birinci derece yakınlarında psikiyatrik bir bozukluk olması.
- Nörolojik veya santral sinir sistemini etkileyen tıbbi durumlar; atipik baş ağrısı, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, aktif kanser varlığı, serebrovasküler hastalık, epilepsi, nöbetler.
- Herhangi bir sebeple EKT tedavisinin erken sonlandırılması.

3.3. GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

DSM-IV Eksen Tanıları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I):

SCID-I First ve ark. tarafından 1997’ de DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmedir. SCID I tanısallık değerlendirme standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanılarının geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. SCID-I’ in Türkiye için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve ark. tarafından 1999’ da yapılmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS):

Young ve ark. tarafından 1978’ de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve ark. tarafından yapılmıştır.

Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS):

Kay ve ark. tarafından geliştirilen 30 maddelik ve 7 puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Otuz psikiyatrik parametreden 7’ si pozitif belirtiler alt ölçeğine, 7’ si negatif belirtiler alt ölçeğine ve geri kalan 16’ sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve geçerlilik çalışması Kostakoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır.

EKT Prosedürü:

EKT planlanan hastalar için, EKT öncesinde rutin olarak yapılmış olan hemogram ve biyokimyasal tetkikler incelendi. Dahiliye ve anestezyoloji branşlarından konsultasyon istendi. Hastanın kendisinden veya birinci derece yakınından EKT onayı alındı. İşlemden 8 saat öncesinden hastaların aç kalması sağlandı. EKT seansları sabah saat 08:00 ve 12:00 arasında yapıldı. İşlem odasında defibrilatör ve kardiyopulmoner

resüsitasyon için gerekli ilaçlar mevcuttu. Elektrotlar bilateral temporal bölgelere elektriksel uyarının iletimi için yerleştirildi. Hastalara anesteziist tarafından kısa sürede etkili olan anestetik madde olarak 1 mg/kg propofol, kas gevşetici ajan olarak 0,5 mg/kg süksinilkolin uygulandı. Nöbet boyunca Ambu çantası ve maskeyle oksijen ventilasyonunu sağlamak için Guedel havayolu kullanıldı ve koruyucu aygıt dişlerin arasına yerleştirildi. EKT aygıtı sabit, bifazik ve kısa atım tipli dalgalara sahiptir. Elektriksel yük 250 ile 350 milicoulombs (mC) ve akım 550–800 miliamper (mA) ve frekans 0.5–2.0 saniye idi. 20 saniyeden uzun süren nöbetler etkili olarak düşünüldü. Kan basıncı, EKG trasesi ve oksijen saturasyon indeksi her konvülsif nöbet öncesi ve sonrasında monitörize edildi. Nöbetlerden sonra tüm hastalar tam düzelene kadar tıbbi gözetim altındaydı.

Örneklerin Toplanması ve Saklanması:

Çalışmaya alınan hastaların ve sağlıklı kontrollerin alınan venöz kanları, bu amaçla kullanılan tüplerde (13x100'lük 5 mL Vacutainer plastik SST jelli tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson), +4°C koşullarında laboratuara transportu sağlanmış; 4000 g'de 5 dk. çevrilmiş; ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar Özel Bilim Laboratuvarı'nda -80°C'de saklanmıştır.

Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar:

Malzemeler:

Human GDNF ELISA Kiti (Human Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor ELISA kit, ELABSCIENCE, E-EL-H1495)

Kurutma kağıdı

Parafilm

Pipet ucu (100, 200, 1000 µl. Fıratmed)

Cam test (deney) tüpleri

Yapıştırıcı film

Steril ependorf tüpler (1.5 ml,)

Cihazlar:

Çoklu pipet (100,200.1000 µl, Socorex)

ELISA Pleyt Okuyucusu (Epoch Mikroplaka Spektrometresi SN:242136, Biotek Winooski, VT, USA)

Shaker (Karıştırıcı, Nüve)

Etüv (37° C İnkübatör Heraeus)

Otomatik pipet (Socorex)

Santrifüj (Nüve, NF 800)

Vorteks (Nüve, NM 110)

Derin Dondurucu (ULTF80 (-40/-85°C),DAI 200)

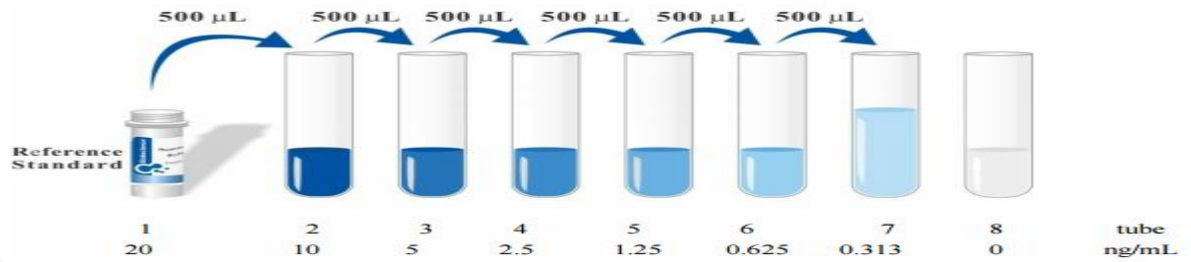
Serum GDNF Ölçümü ve Hesaplanması:

Çalışmamızda EKT öncesi ve EKT sonrası hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan kanların serumlarında GDNF ölçümleri yapılmıştır. Her bir test parametresi kolorimetrik ölçüm prensibi ve üretici firmanın önerisi üzerine gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem özet olarak in vitro deney ortamında insan serumlarında kantitatif olarak GDNF düzeyinin spektrofotometre aracılığı ile kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda 88 insan serum örneği çalışılmıştır.

Deneyin Yapılışı:**Ön Hazırlık:**

- Öncelikle serum örnekleri oda ısısına getirilerek, vortekslendi.
- Yıkama solüsyonu 1/25 oranında distile su ile sulandırıldı.
- Biotin Detection Antibody 1/100 oranında Biotin Detection Antibody Dilüenti ile dilüe edildi.

- Konsantre HRP Konjugatı 1/100 oranında Konsantre HRP Konjugat Dilüenti ile dilüe edildi.
- Standart 1.0 ml Referans Standart&Sample Dilüent ile sulandırılarak stok solüsyon hazırlandı.
- GDNF Standartı (20 ng/ml) Standart dilüenti ile aşağıdaki şekilde belirtildiği gibi hazırlanarak kullanılmıştır.



Şekil 1: GDNF standartının hazırlanması

Deney:

- Öncelikle her hastanın serum örneğinin, Standartların ve Blank çalışılmasını sağlayacak şekilde çalışma taslağı oluşturulmuştur.
- 100 µl Standart, blank ve örnekler çalışma taslağı uyarınca kuyucuklarına eklenerek 90 dakika 37°C’de inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda yıkama yapılmadan hazırlanan Biotin Detection Antikor’undan her bir kuyucuğa 100 µl eklenerek üzeri yapıştırıcı film ile kaplanarak 60 dakika 37°C’de inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 350 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile eklenmiş olup, ELISA plağı baş aşağı şekilde kurutma kağıdının üzerinde kurutuldu. Bu işlem üç kez tekrarlanmıştır.
- Yıkama işlemi sonunda her bir kuyucuğa hazırlanan HRP Konjugatı eklenerek, 30 dakika 37°C’de inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 350 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile eklenmiş olup, ELISA plağı baş aşağı şekilde kurutma kağıdının üzerinde kurutuldu. Bu işlem beş kez tekrarlanmıştır.
- Sonraki aşamada enzim işaretli antijen-antikor kompleksinin oluşturduğu kromojenik reaksiyonu ölçmek için, blank kuyucuğu dahil her bir kuyucuğa

90 µl Substrat solüsyonu eklendi ve plaklar 15 dakika 37°C’de karanlıkta inkübe edilmiştir.

- İnkübasyon sonrası ELISA reaksiyonu, her bir kuyucuğa 50’er µl Stop Solüsyonu eklenip durdurulmuştur.

Sonuçların Analizi:

- Çalışmanın verifikasyonu ve test edilen insan serum örneklerinin GDNF düzeylerinin belirlenmesi için standartların OD’ si (optik dansite) ile standart bir grafik elde edildi.
- Test edilen örnekler elde edilen standart eğri ve üretici firmanın önerdiği formül doğrultusunda hesaplandı.
- Test edilen insan serum örneklerinin GDNF sonuçları ng/ml cinsinden hesaplandı.
- Üretici firmanın önerdiği şekilde saptama aralığı 0.31 ng/mL-20 ng/mL olarak belirtilmiştir.

3.4. İSTATİKSEL İNCELEMELER

İstatiksel analiz, Windows için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22. sürümü kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, kategorik değişkenler yüzdelik olarak, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik değerler için gruplar arasında sürekli değişkenleri karşılaştırmada Student t testi , parametrik olmayan sürekli değişkenlerin ikili-grup karşılaştırması için Mann Whitney-U testi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası sürekli değişkenlerin karşılaştırılması, bağımlı gruplarda t testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson ve Spearman’ ın bağımlı analizleri yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

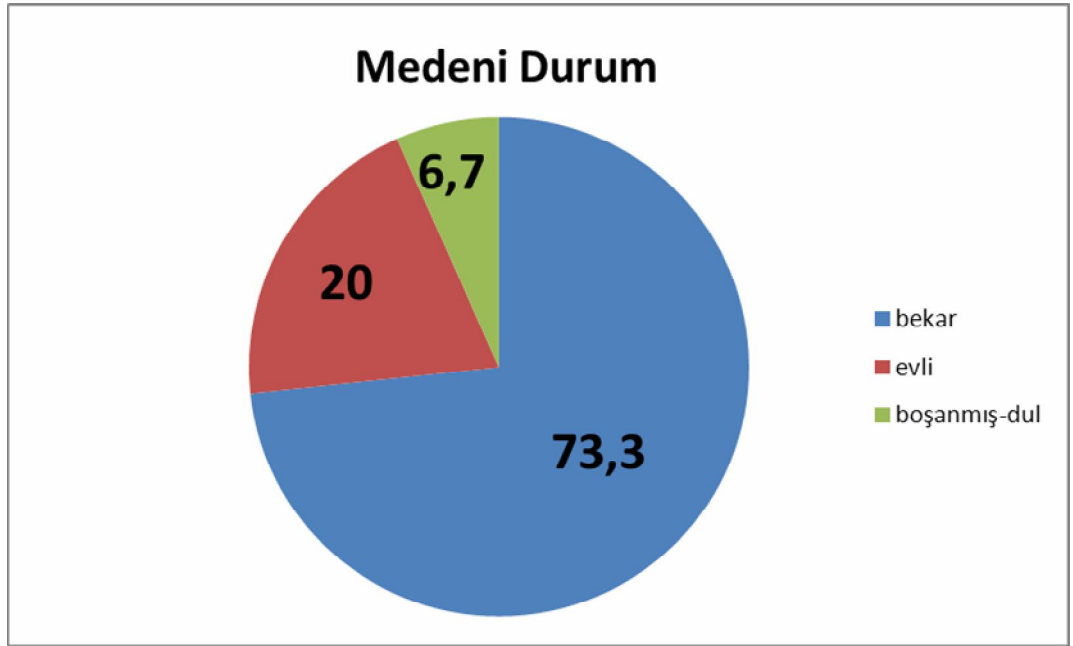
4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

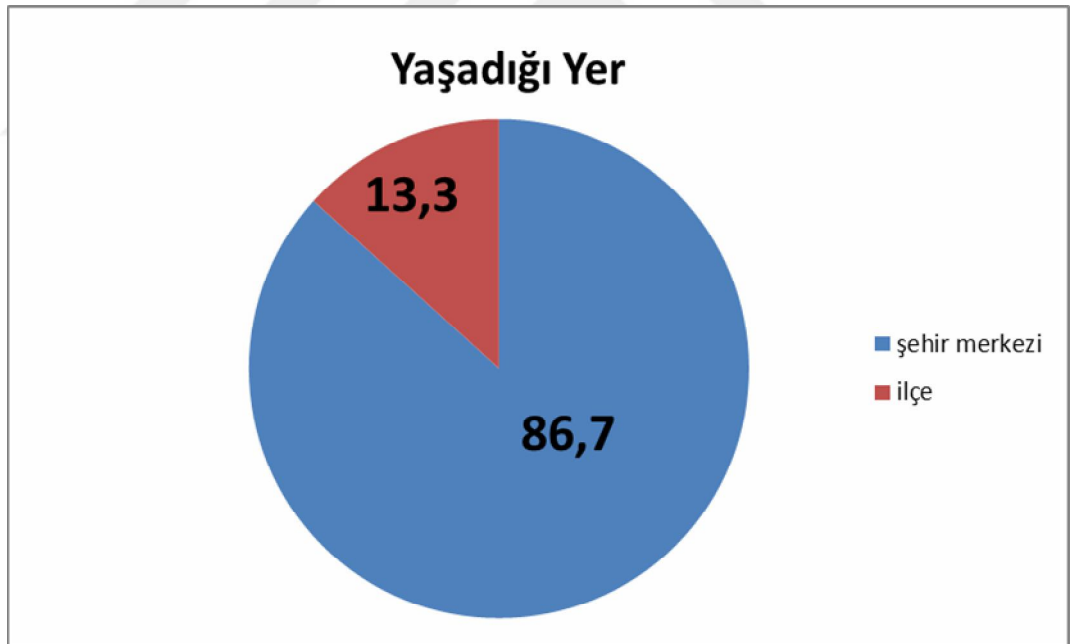
Çalışma grubumuz; şizofreni akut alevlenme veya BB manik epizod tanısı almış olan 30 hastadan ve 28 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun tüm katılımcıları erkeklerden oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 36.27 ± 9.77 yıl (n=30), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 36.60 ± 9.00 yıl (n=28) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,891$). Hasta grubun %20' (n=6) si evli olup, kontrol grubunun %70' (n=21) i evliydi. Hasta ve kontrol grubu arasında medeni durum açısından anlamlı fark sap"tı (p<0,001). Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında çalışabilirlik açısından anlamlı fark gözlendi (p<0,001). Hasta grubunda çalışma oranı %16,7 (n=5), kontrol grubunda ise tüm katılımcılar çalışıyordu. Sigara kullanımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.602$, $\chi^2=0.271$) (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya katılan hastalara ait sosyodemografik veriler

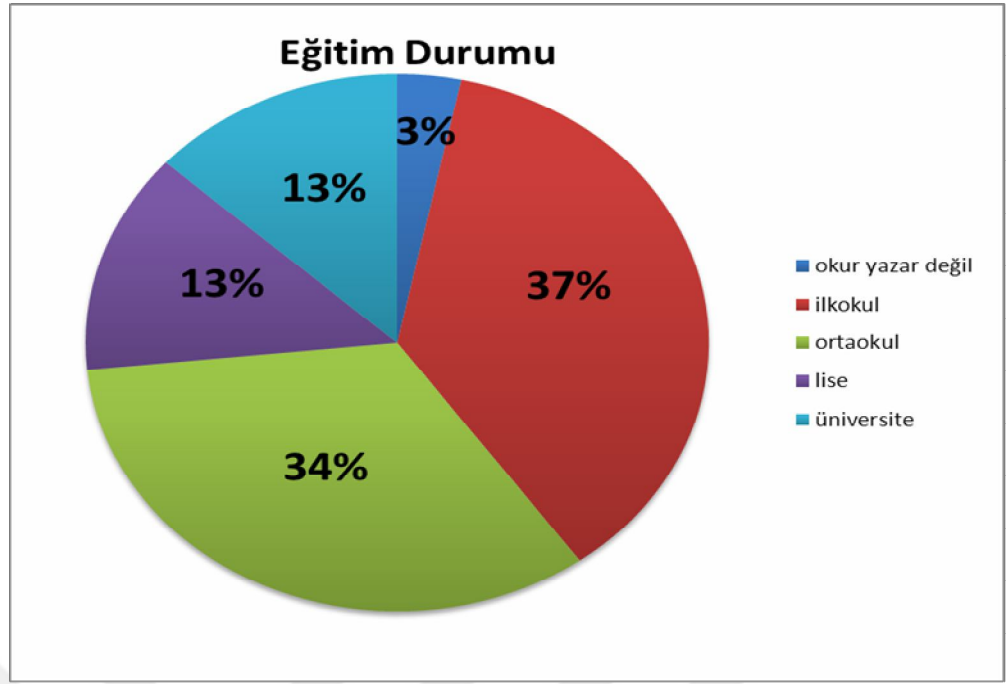
		Sayı (n=30)	Yüzde(%)
Medeni durum	Evli	6	20,0
	Bekar	22	73,3
	Boşanmış –Dul	2	6,7
Yaşadığı yer	Köy	0	0
	İlçe	4	13,3
	Şehir merkezi	26	86,7
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	1	3,3
	İlkokul	11	36,7
	Ortaokul	10	33,3
	Lise	4	13,3
	Üniversite	4	13,3
Çalışabilirlik	Çalışıyor-Öğrenci	5	16,7
	Emekli	2	6,7
	İşsiz	1	3,3
	Çalışmıyor	22	73,3
Sigara Kullanımı	Var	16	53,3
	Yok	14	46,7



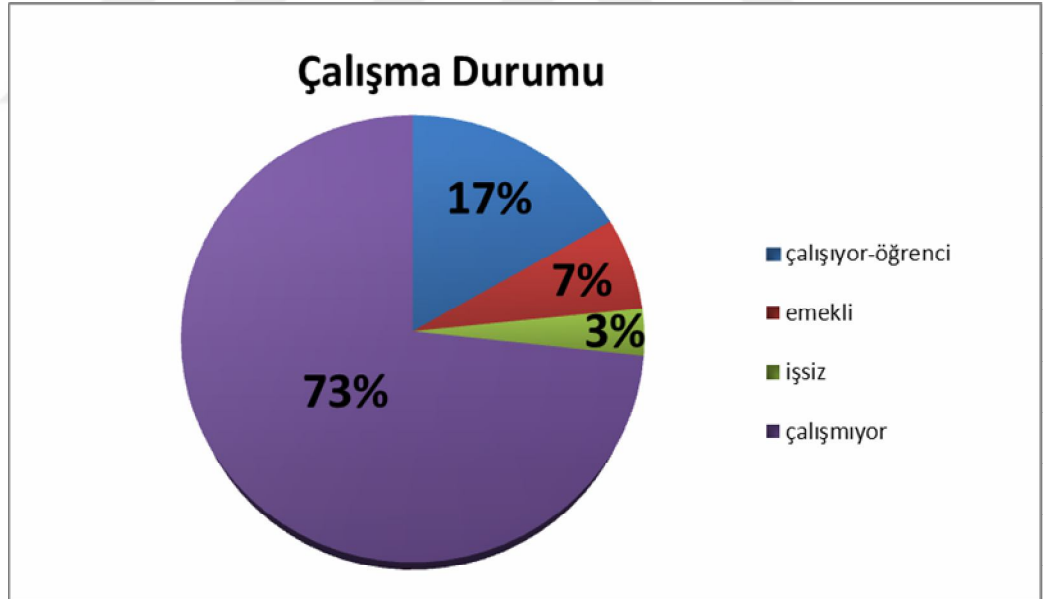
Şekil 2: Hastaların medeni durumu dağılımı



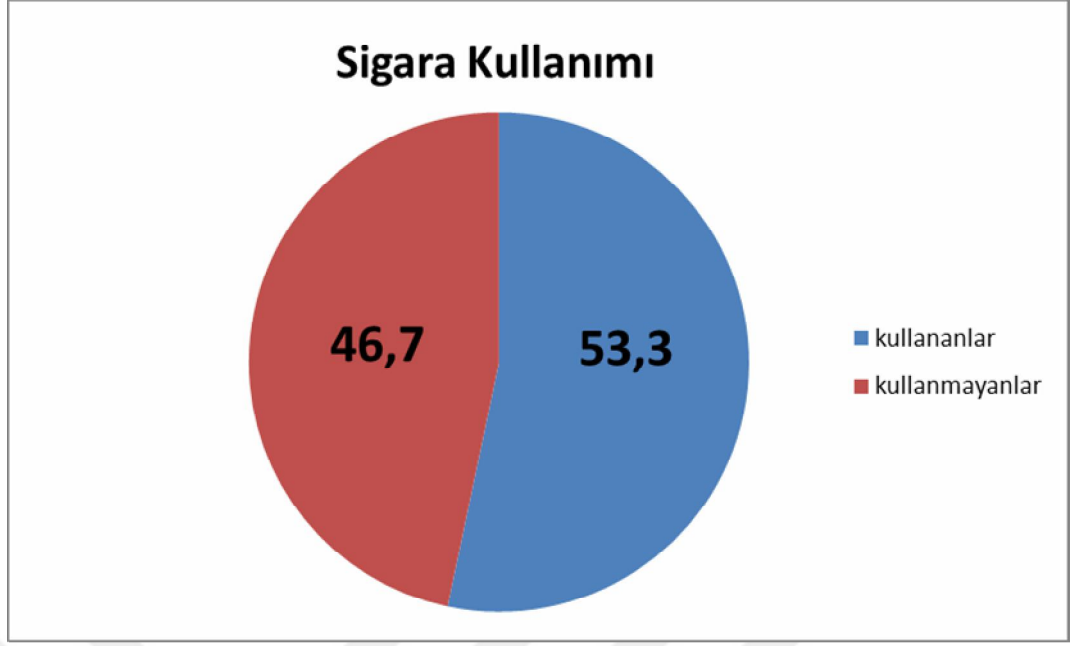
Şekil 3: Hastaların yaşadığı yerlerin dağılımı



Şekil 4: Hastaların eğitim durumu dağılımı



Şekil 5: Hastaların çalışabilirlik durumu dağılımı



Şekil 6: Hastaların sigara kullanım durumu dağılımı

Hastaların serviste ortalama yatış süresi 28.10 ± 7.64 gündü. Toplam psikiyatrik hastalık süresi ortalaması ise $13,16 \pm 8,85$ yıl olarak saptandı. Hastaların tedaviye ilk başlama yaşı da $24,16 \pm 4,17$ olarak gözlemlendi. Ortalama hastaneye yatış sayısı 7.20 ± 6.54 olarak izlendi (Tablo 2).

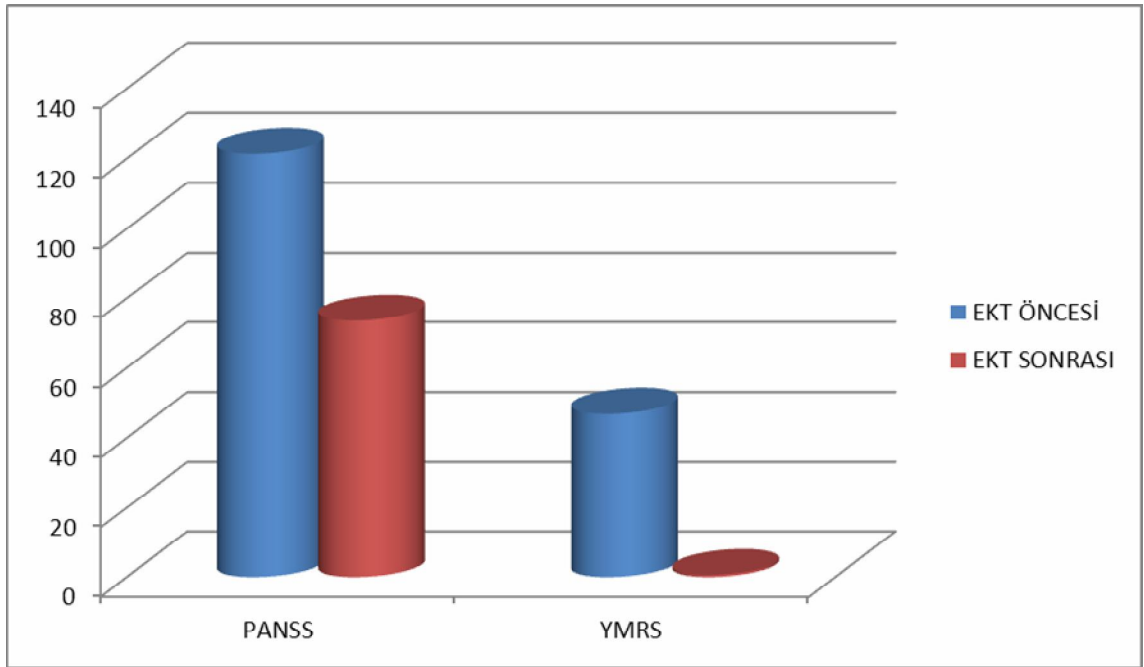
Tablo 2: Hastaların psikiyatrik özgeçmişleri

n=30	ortalama±standart sapma
Yatış Süresi (gün)	28,10 ± 7,64
Psikiyatrik Hastalık Süresi (yıl)	13,16 ± 8,85
İlk tedavi yaşı	24,16 ± 4,17
Toplam hastane yatış sayısı	7,20 ± 6,54

Hastaların boy ortalaması 172.60 ± 3.91 cm, kilo ortalaması 74.77 ± 17.25 kg olarak gözlenmiş olup, BMI ortalaması ise $25,01 \pm 5,41$ kg/m² olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında BMI açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,406$).

4.2. KLİNİK VERİLER

Hasta grubumuzun % 67.7' (n=20) si şizofreni, % 33.3' (n=10) ü ise BB tanılı hastalardan oluşmaktaydı. Şizofreni hastalarının EKT öncesi PANSS ortalaması 121.40 ± 9.54 , EKT sonrasında ise 73.55 ± 9.65 olarak ölçüldü. BB tanılı hastalarda EKT öncesi YMRS ortalaması 46.90 ± 5.02 olup, EKT sonrasında ise 2.10 ± 1.40 olarak ölçüldü.



Şekil 7: EKT öncesi ve sonrası PANSS ve YMRS skor ortalaması

(PANSS: Şizofreni hastaları için YMRS: Bipolar Bozukluk hastaları için)

Çalışmamızdaki hasta grubunun aldığı ortalama EKT seans sayısı 7.16 ± 1.31 olarak gözlemlendi. İlk ve son EKT seansı arasında geçen ortalama süre ise 14.16 ± 3.10 gün olarak saptandı. Ayrıca hastaların yaşam boyunca aldığı toplam EKT seansı ortalaması ise 14.30 ± 11.17 idi. EKT seansları anestezili ve kas gevşeticili olarak uygulandı. Uygulanan anestezik madde propofol olup ortalama dozu 60.66 ± 12.29 mg olarak gözlemlendi, uygulanan kas gevşeticisi ise süksinilkolin olup seanslarda kullanılan ortalama dozu 35.66 ± 6.66 mg olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: EKT seanslarının özellikleri

n=30	ortalama±standart sapma
EKT Seans Sayısı	7,16 ± 1,31
EKT Seanslarının Toplam Süresi(gün)	14,16 ± 3,10
Yaşamboyu Uygulanan EKT Seans Sayısı	14,30 ± 11,17
Uygulanan Anestezik İlaç Dozu(propofol mg)	60,66 ± 12,29
Uygulanan Kas Gevşetici İlaç Dozu(süksinilkolin mg)	35,66 ± 6,66

mg: miligram

Şizofreni ve BB tanılı hasta grubumuzun EKT öncesindeki serum GDNF seviyesi ortalaması 3.57 ± 1.13 ng/ml, EKT sonrasında ise 3.88 ± 1.45 ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunun serum GDNF ortalaması da 4.03 ± 1.42 ng/ml olarak ölçüldü. EKT sonrasında EKT öncesine kıyasla serum GDNF düzeyi artmıştı, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.149$). Hasta grubunda hem EKT öncesi hem EKT sonrası serum GDNF düzeyi kontrol grubundan daha düşüktü, ancak bu düşüklükler istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.177$ ve $p=0.703$) (Tablo 4).

Tablo 4: Serum GDNF Düzeyleri (ng/ml)

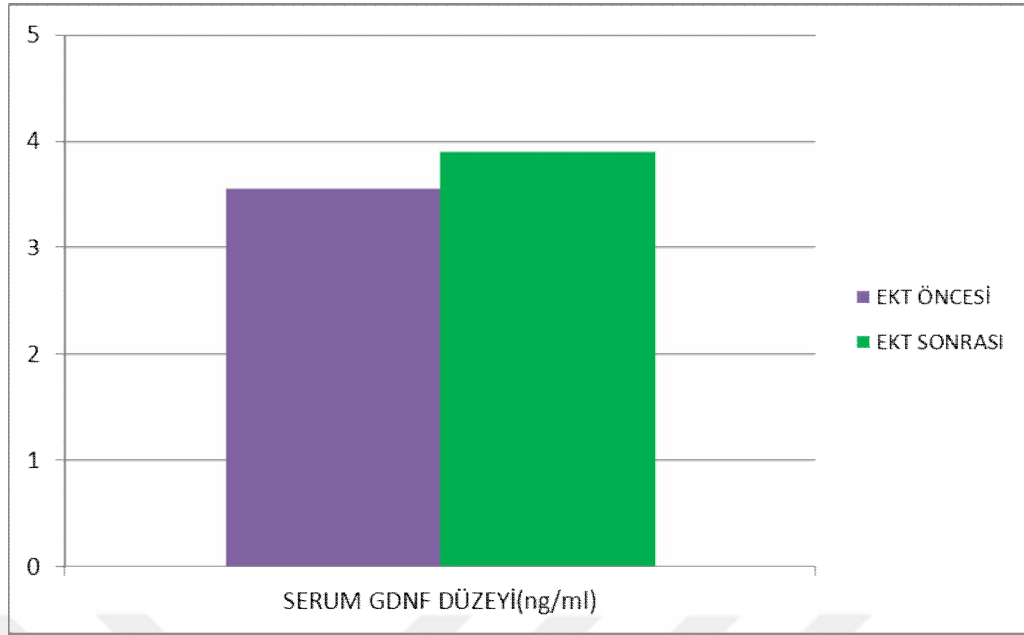
	Hasta grup EKT Öncesi (n=30) Ortalama±SS	Hasta grup EKT Sonrası(n=30) Ortalama±SS	Kontrol grubu(n=28)	p1	p2	p3
Serum GDNF Düzeyi(ng/ml)	3,56 ± 1,14	3,89 ± 1,44	4,03 ± 1,42	0,177	0,703	0,149

p1: EKT öncesi hasta grubu ve kontrol grubu serum GDNF düzeyi karşılaştırılması, Student t testi uygulandı.

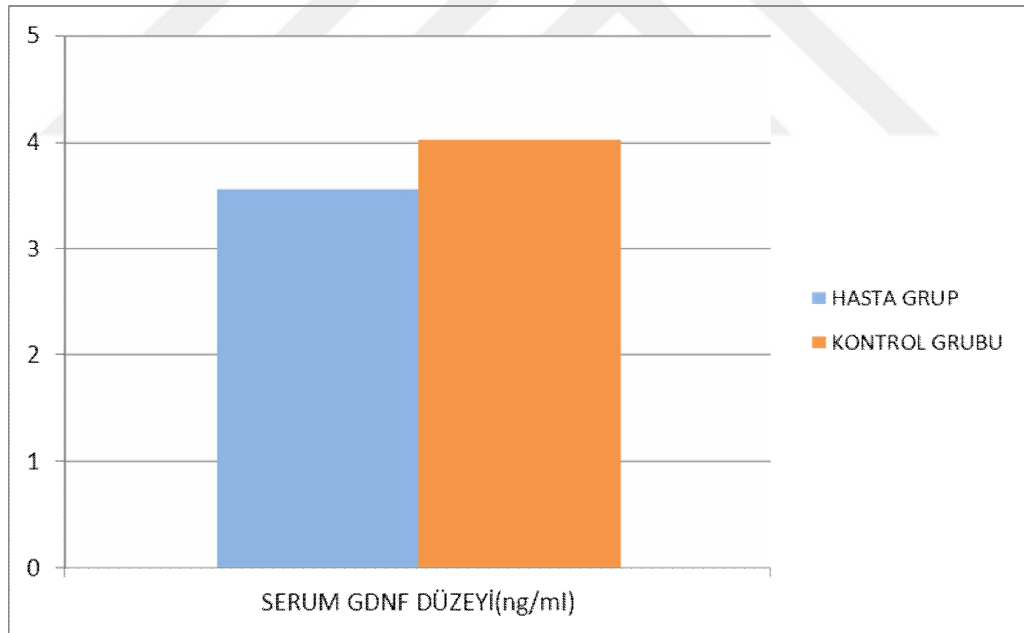
p2: EKT sonrası hasta grubu ve kontrol grubu serum GDNF düzeyi karşılaştırılması, Student t testi uygulandı.

p3: EKT öncesi ve sonrası serum GDNF düzeyi karşılaştırılması, Paired samples t testi uygulandı

SS: Standart Sapma, $p<0.05$:* $p<0.001$:**



Şekil 8: EKT öncesi ve sonrası serum GDNF düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 9: Şizofreni ve BB hastaları (EKT öncesi) ile sağlıklı kontrol grubunun serum GDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grupta EKT öncesi serum GDNF düzeyi ile hastaneye yatış sayısı, psikiyatrik hastalık süresi, toplam hastane yatış sayısı, EKT öncesi PANSS ortalaması , EKT öncesi YMRS ortalaması, EKT seans sayısı ve yaşamboyu EKT seans sayısı karşılaştırıldı. Bu parametrelerden sadece serum GDNF düzeyi ile EKT öncesi PANSS arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi (p:0.048 r:0.448).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun hemogram ve biyokimyasal verileri

	Hasta(n=30) Ortalama±SS	Kontrol(n=28) Ortalama±SS	P
Açlık Kan Şekeri(mg/dl) ^a	86,33 ± 12,42	92,13 ± 11,83	0,069
Total Kolesterol(mg/dl) ^a	161,03 ± 33,79	195,56 ± 38,88	< 0,001**
LDL(mg/dl) ^a	96,64 ± 31,93	125,06 ± 36,43	0,002*
HDL (mg/dl) ^a	42,03 ± 9,89	44,00 ± 11,20	0,474
Trigliserid (mg/dl) ^β	111,06 ± 32,66	134,96 ± 58,31	0,098
Sodyum (mg/dl) ^a	143,20 ± 2,07	143,10 ± 1,97	0,849
Potasyum(mg/dl) ^a	4,33 ± 0,44	4,40 ± 0,30	0,499
Klor(mg/dl) ^β	101,85 ± 2,74	101,42 ± 1,91	0,630
Total Protein(g/dl) ^a	6,90 ± 0,48	7,32 ± 0,31	< 0,001**
Albumin(g/dl) ^a	4,35 ± 0,35	4,86 ± 0,38	< 0,001**
Üre(mg/dl) ^a	26,20 ± 9,68	27,10 ± 5,68	0,662
Kreatinin(mg/dl) ^β	0,83 ± 0,12	0,90 ± 0,11	0,012*
AST (IU/L) ^β	34,80 ± 14,13	19,16 ± 5,03	< 0,001**
ALT (IU/L) ^β	24,96 ± 13,86	25,46 ± 16,12	0,830
Sedimentasyon (mm/saat) ^β	7,43 ± 8,06	3,80 ± 5,97	0,006*
CRP (mg/L) ^β	0,88 ± 1,50	0,17 ± 0,17	< 0,001**
Lökosit (10 ³ /uL) ^a	8,82 ± 2,00	7,79 ± 1,66	0,034*
Nötrofil (10 ³ /uL) ^β	5,38 ± 1,78	4,44 ± 1,20	0,033*
MPV (fL) ^β	8,46 ± 1,76	8,05 ± 1,39	0,506
Lenfosit(10 ³ /mm ³) ^a	2,47 ± 0,77	2,54 ± 0,64	0,734
Platelet(/mm ³) ^a	233,25 ± 55,37	232,70 ± 40,53	0,966
Hemoglobin (g/dl) ^a	14,94 ± 1,11	15,08 ± 1,41	0,678
Hematokrit(% ^a)	45,06 ± 3,23	45,69 ± 3,81	0,498
sT3 (pg/mL) ^a	3,36 ± 0,50	3,51 ± 0,45	0,261
sT4 (ng/dl) ^a	1,35 ± 0,18	1,28 ± 0,13	0,083
TSH (mIU/L) ^β	2,17 ± 1,06	2,00 ± 1,21	0,438

p<0.05:* p<0.001:** SS: Standart Sapma

α: Student-t testi, β:Mann-Whitney U testi uygulandı.

5. TARTIŞMA

GDNF, TGF- β süper ailesinin alt gruplarından olan GFL grubunun tanımlanmış ilk üyesidir. Bu grubun diğer üyeleri yapısal olarak GDNF ye benzer olan nörturin, artemin ve persefin olarak tanımlanmıştır. Temelde GDNF glial hücrelerden izole edilmesine karşın dopaminerjik nöronların da GDNF ekspresyonu yaptığı gösterilmiştir. GDNF fonksiyonlarını bağlayıcı alt birimi olan GDNF ligand ailesi reseptörü $\alpha 1$ (GFR $\alpha 1$) ve iletili alt birimi olan Ret tirozin kinaz reseptörü aracılığıyla gösterir. GDNF, GFR $\alpha 1$ reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanır Ret tirozin kinazı fosforile ederek ilişki kurar. Ret reseptörü de Ras-MAP kinaz yolu, fosfatidilinositol-3 kinaz, Jun kinaz ve fosfolipaz C gibi ikincil mesajcı sistemlerini aktive ederek etki gösterir. Bu mekanizmalarla GDNF bilinen en önemli fonksiyonu olan dopaminerjik nöronların canlılığını, devamlılığını ve farklılaşmasını sağlamaktadır (137, 154). Bunun yanı sıra kolinerjik nöronların asetilkolin reseptörü aracılığıyla ve iskelet kaslarından salgılanan GDNF' yi kullanarak GDNF sekresyonunu düzenlediği gösterilmiştir. (155)

Sıklıkla BDNF ile ilgili çalışmalar yapılmış olup son yıllarda GDNF gibi diğer nörotrofik faktörlerle ilgili çalışmalar da giderek yoğunlaşmaktadır. Şizofreni ve BB gibi psikiyatrik hastalıklarda genel olarak serum GDNF düzeyinin sağlıklı popülasyona göre azalmış olduğu gözlenmiş olup, değişik çalışmalarda antipsikotik, duygudurum dengeleyici gibi farmakolojik tedavilerle tedavi öncesine göre serum GDNF düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (140, 142).

EKT' nin etki mekanizmasına yönelik genetik, nörotransmitter, nöroendokrin, nöropeptid ve nörotrofik faktörler gibi çok sayıda etyolojik teori olmasına rağmen etki mekanizması net olarak henüz anlaşılamamıştır (93). Nörotrofik faktörlerle ilgili prelinik araştırmalarda EKT' nin GDNF düzeyini etkilediği gösterilmiş olup, literatürde EKT ve GDNF ilişkisi üzerine yapılmış klinik çalışma kısıtlı sayıdadır. Yapılan klinik çalışmalarda EKT' nin GDNF üzerinde değişiklik yaptığı ve glial sistemin EKT etki mekanizmasında rol aldığı vurgulanmıştır (15).

Daha önce hem prelinik hem klinik olarak depresyon alanında EKT ve GDNF ilişkisi üzerine çalışmalar olmakla beraber bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla şizofreni ve BB hastalarında EKT' nin GDNF ile ilişkisine dair yapılmış ilk çalışmadır.

Hastaların tedaviye ilk başvuru yaşı bizim çalışmamızda ortalama 24.16 ± 4.17 olarak bulundu. Daha önce yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında tedaviye başvuru yaşı 25-35 yaş arası olarak saptanmıştır (21). Ülkemizde yapılan BB alanındaki en geniş sosyodemografik çalışmalardan biri olan HOME çalışmasında tedaviye ilk başvuru yaşı ortalaması 26.1 ± 8.6 olarak gözlenmiştir (156). Hastalarımızın tamamen erkeklerden oluşması ve şizofreninin erkeklerde ortaya çıkma yaşının erken olması sebebiyle de literatür ile uyumlu görünmektedir (157).

Hasta grubumuzun %86.7' si şehir merkezinde yaşamakta, diğerleri de ilçede yaşamını sürdürmektedir. Ayrıca hastaların yalnızca %13.3' ü lise mezunu, %13.3' ü üniversite mezunu ve geriye kalanlar daha düşük eğitim düzeyine sahip olarak saptandı. Bu durum da sanayileşmenin yoğun olduğu büyük kentlerin alt sosyoekonomik kesimlerinde şizofreni sıklığının arttığı şeklinde literatürle benzerdi (158).

Hem şizofreni hem de BB tanılı hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı gruplara göre evlilik oranlarının düşük olduğu ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (159, 160). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda evlilerin oranı %20 olarak ölçülmüştür ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Evlilik oranının erkek şizofreni hastalarında daha düşük olduğu (161) göz önüne alındığında çalışmamızın erkek hastalardan oluşması bu farklılığın sebebini daha iyi ortaya koymaktadır. Şizofreni ve BB mesleki işlevsellikte bozulmaya yol açabilen hastalıklardır (17). Bu çalışmada da hasta grupta %16.7 oranında (n=5) çalışan kişi hesaplandı.

Çalışmamızda hastaların hastanede ortalama yatış süreleri 28.10 ± 7.64 gün olarak gözlemlendi. Literatürde EKT uygulanan hastaların ortalama yatış süreleri yaklaşık 20 gün olarak bulunmuş olup (162) çalışmamızda yatış süresinin fazlalığı EKT endikasyonunun daha net ortaya konulması ve etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi konusunda avantaj sağladığı düşünülebilir.

Hastaların hastaneye yatış sayısı ortalama 7.20 ± 6.54 olarak saptandı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının yatış sayısı ortalama 1.85 olarak

bulunmuş (163), yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada BB tanılı hastalar arasında en az 4 kez hastaneye yatanların oranı %8.1 olarak bulunmuştur (156). Çalışmamızdaki hastaneye yatış sayısının yüksekliği hastanemizin özel dal hastanesi olması, ülkemizin her bölgesinden dirençli hastaların hastanemize başvurması ile ilgili olduğu söylenebilir.

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında uygulanan EKT sonrasında PANSS değerlendirmelerinde en azından % 20 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (164). Manik epizod tedavisinde de EKT etkinliğinin %56-100 arasında olduğu saptanmıştır (165). Çalışmamızda şizofreni hastalarında EKT uygulamasından sonra PANSS ortalaması 121.40 ± 9.54 ’ ten 73.55 ± 9.65 ’ e düşmüş olarak olarak gözlemlendi(yaklaşık olarak %40 azalma), BB tanılı hastalarda ise YMRS ortalaması 46.90 ± 5.02 den 2.10 ± 1.40 ’ a düşmüş olarak belirlendi. Ülkemizde daha önce yapılan bir çalışmada ortalama EKT seans sayısı 8.9 ± 5.13 olarak gözlenmiş olup (166) ayrıca ortalama EKT seansının idame EKT dışında 7-12 arasında olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da bu ortalama diğer çalışmalara benzer şekilde 7.16 ± 1.31 olarak saptandı.

Çalışmamızın ana bulgularından birincisi; şizofreni ve BB tanılı hastalarda serum GDNF düzeyinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, düşme eğiliminde olmasıdır.

GDNF ile nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezi arasında ilişkilere yönelik veriler mevcuttur. Şizofreniye genetik yatkınlık ve GDNF arasındaki ilişkiye yönelik Lee ve ark. tarafından polimorfizm ve bağlantı analiz çalışmasında 50 şizofreni hastasının genetik yatkınlığı ve GDNF gen polimorfizmi arasındaki ilişki incelenmiş, ilişkiye dair net bir sonuç bulunamamış olsa da bazı alleller için zayıf bağlantı görülmüştür. Çalışmada tüm polimorfizmlerin değerlendirilememesi bazı mutasyonların gözden kaçmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (5).

Çok yakın zamanlı Xiao ve ark. tarafından yapılan çalışmada 138 ilaç kullanmayan şizofreni hastası ve 77 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve tüm hastalar atipik antipsikotik monoterapisiyle tedavi edilmiş, GDNF serum seviyesi ile psikiyatrik semptomların ilişkisi karşılaştırılmış olup tedaviye cevap veren grupta tedavinin 8 hafta sonrasında GDNF’ nin belirgin olarak arttığı, tedaviye cevap vermeyen grupta ise artış olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuç, antipsikotikle GDNF

arasındaki ilişkiden yola çıkarak GDNF' nin şizofreni etyolojisinde rol oynayabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (139).

Ülkemizde Tunca ve ark. tarafından BDNF ve GDNF ile ilgili yapılan çalışmada 171 hasta alınmış bu hastaların 33' ü şizofreni, 39' u BB manik epizod, 64' ü bipolar veya unipolar depresyon, 35' i ise obsesif kompulsif bozukluk tanılı olup, 78 kişi de sağlıklı kontrol grubu olarak alınmış, tüm tanı gruplarında BDNF düzeyi kontrol grubundan düşük olarak bulunmuş ve GDNF düzeyi ise manik hastalarda yüksek olarak bulunurken şizofreni tanılı hastalarda düşük olarak bulunmuştur. Bu da GDNF' nin şizofreni ve manik hastalarda ayırıcı bir faktör olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (6).

Duygudurum bozuklukları ile GDNF ilişkisi üzerine yapılmış çalışma çok sayıdadır. Takebayashi ve ark. nin TGFβ1, TGFβ2 ve GDNF nin duygudurum bozuklukları ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada 39 major depresyon, 8 BB I ve 9 BB II tanılı toplam 56 hasta ve 56 sağlıklı kontrol grubunun alındığı çalışmada tüm hastalar kısmi veya tam remisyonda olarak değerlendirilmiş ve remisyondaki major depresyon ve BB tanılı hastalarda kan GDNF seviyesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuş, hastalar ve kontrol grubu arasında TGFβ1 ve TGFβ2 açısından farklılık gözlenmediği değerlendirilmiştir. Ayrıca major depresyon ve BB grupları arasında GDNF düzeyi açısından anlamlı farklılık gösterilmemiştir (167). Barbosa ve ark. nin 2011' de yaptığı çalışmada 35 manik hasta 35 ötimik hasta 50 sağlıklı kontrol alınmış olup sağlıklı kontrol grubu ile BB hastaları arasında anlamlı fark bulunamamış, ötimik hastalarda plazma GDNF düzeyi manik hastalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, manik hastalarla sağlıklı grup arasında anlamlı fark bulunmamış ancak manik hastalarda azalmış seviyeye yönelik eğilim olduğu şeklinde yorumlanmıştır (1).

Zhang ve ark. nin 40 manik ve bipolar depresyon hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubuyla yapmış olduğu çalışmada ilaç almayan manik ve depresif hastalarda serum GDNF düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuş, bu durum periferik GDNF salınımının BB akut atak sürecinde azaldığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu da GDNF' nin hastalığın patolojisiyle ilgili süreçte rol oynayabileceğini göstermesi olarak değerlendirilmiştir (4).

Bazı çalışmalarda ise GDNF' nin BB' de kompensatuar cevap olarak hastalık dönemlerinde artmış olabileceği belirtilmiştir. Rosa ve ark. nın 2006'da yapmış olduğu çalışmada 15 manik, 14 depresif, 15 ötimik ve 14 sağlıklı kontrol alınmış, serum GDNF düzeyi manik ve depresif dönemlerde artmış, ötimik dönemde ise farklı bulunmamıştır. Bu bulgular BB' de GDNF' nin kompensatuar olarak artmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (2).

Bir duygudurum düzenleyici olan valproik asitle ilgili yapılan prelinik bir çalışmada ratlarda valproik asit verilmesi sonrasında astrositlerdeki BDNF ve GDNF ekspresyonu incelenmiş ve bu düzeylerde anlamlı artış olduğu gösterilmiş ve bu sonuç da nörodejeneratif hastalıklarda beyinde nöron ve glia kaybının olduğu ve valproatın nörotrofik etkisiyle bunun düzeltildiği şeklinde yorumlanmıştır (143).

Literatürde yukarıda tartıştığımız çeşitli çalışmalarda şizofreni hastalarında serum GDNF seviyesinde azalma baskın olarak gözlenirken, duygudurum bozukluklarında serum GDNF düzeyindeki değişiklikler artmış veya azalmış olarak gözlenebilmiştir. Gözlemlenen artışlar hastalığın patofizyolojisine karşılık kompensatuar bir cevap olarak yorumlanmış, daha sıklıkla saptanan serum GDNF düzeyi azalmaları ise GDNF' nin hastalığın patofizyolojisinde bir etken olarak rol alabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda 20 şizofreni tanılı, 10 BB tanılı toplam 30 hasta alınmış olup serum GDNF düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmış, fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Anlamlı farklılığın çıkmaması çalışmadaki hasta sayısının azlığı ve çalışmadaki tanısal heterojeniteye bağlanabilir. Bu sonuç şizofreni ve BB gibi psikiyatrik hastalıklarda serum GDNF düzeyinin düşmeye meyilli olduğu ve bu hastalıkların patofizyolojisinde GDNF' nin rol alabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın ikinci ana bulgusu ise şizofreni ve BB tanılı hastalarda EKT sonrasında, öncesine göre serum GDNF düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artma eğilimi gözlenmiştir.

Ongur ve Heckers' in EKT mekanizmasında glia hücrelerinin rolüyle ilgili derlemelerinde nöron fonksiyonlarının tam çalışması için onlara destek sağlayan glial hücrelerinin fonksiyonundaki değişikliğin tedavide rol oynayabileceği belirtilmiş ve EKT etkinliğinin glial hücreler üzerindeki etkisiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (97).

EKT ile BDNF ve diğer nörotrofik faktörlerin ilişkisi üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, EKT ve GDNF ilişkisi üzerine bildiğimiz kadarıyla hali hazırda yapılmış iki çalışma mevcuttur. Her iki çalışma da depresyonlu hastalarda yapılmıştır. Çalışmamız ise şizofreni ve BB tanılı hastalarda EKT ve GDNF ilişkisini değerlendirmesi bakımından literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çin’ de 2009 yılında Zhang ve ark. tarafından medikal tedaviye dirençli 16 depresyon hastasıyla yapılan EKT ile GDNF ilişkisinin araştırıldığı çalışmada EKT’ ye cevap veren 11 hastada serum GDNF düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmış şekilde gözlenmiş, tedaviye cevap vermeyen 5 hastada tedavi öncesine göre GDNF düzeyinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmanın kısıtlılıkları arasında örnek sayısının azlığı ve EKT öncesi kullanılan antidepresanların devam eden etkisinin olası GDNF düzeyini etkileme ihtimali olarak gösterilmiştir. EKT’ ye cevap ile artmış serum GDNF düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (16).

Yapılan diğer çalışma ise 2015 yılında ülkemizde Tunca ve ark. tarafından 25 unipolar depresyon ve 5 bipolar depresyon hastasının alındığı EKT’ nin BDNF ve GDNF üzerindeki etkisine yönelik çalışmadır. Bu çalışmada 21 hastada EKT’ ye cevap gözlenmiş, 6 hastada depresyon relapsı gözlenmiş, 3 hastada ise manik kayma gözlenmiştir. Manik kayma gözlenen hastalarda tedavi öncesine göre ve sağlıklı gruba göre serum GDNF düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Depresyon relapsı görülen grupta ve EKT’ ye cevap veren grupta ise sağlıklı gruba göre GDNF açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuç duygudurum bozukluklarının patogeneğinde glial sistemin muhtemel rolünü gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (15).

Biz de çalışmamızda EKT sonrası serum GDNF düzeyinin EKT öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile artmış olarak bulunduğunu gözlemledik. Çalışmamızın sonucu bize şizofreni ve BB hastalarında EKT tedavisiyle GDNF düzeyinde artma eğilimi gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Bu durum EKT’ nin muhtemel mekanizmaları arasında, glial sistem üzerindeki etkisinin olabileceği ve şizofreni ve BB gibi psikiyatrik hastalıklarda etyolojide rol oynayabileceği öne sürülen glial kaybın (62) EKT’ nin muhtemel GDNF artırıcı etkisiyle düzeltilebileceğini düşündürmektedir.

Hastaların beden kitle indeksleri ile kontrol grubunun değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Nörotrofinlerin enerji dengesi ve vücut ağırlığıyla ilişkisi olduğuna yönelik veriler mevcuttur (168). Yalnızca EKT' nin GDNF' ye olan etkisini gözlemleyebilmek için beden kitle indeksinin farklı olmaması çalışmamız adına önemli bir avantaj olarak yorumlanabilir.

Glukoz konsantrasyonlarındaki değişikliklerin GDNF ekspresyonunda değişiklik oluşturabildiğiyle ilgili yayınlar mevcuttur (169). Bu çalışmada kontrol grubu ve hasta grup arasında glukoz düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış olup, bu sonuç sadece hastalığın GDNF üzerindeki etkisini gözleyebilmeyi sağlamış ve glukoz düzeyinin karıştırıcı etken olmasını ortadan kaldırmıştır. Çalışmalarda genelde total kolesterol, açlık glukoz ve trigliserid düzeyi şizofreni ve BB tanılı hastalarda yüksek düzeyde saptanmış olmasına karşın (170) bizim çalışmamızda açlık glukoz ve trigliserid seviyesi hasta grup ve sağlıklı grup arasında farklı bulunmamış, total kolesterol ise sağlıklı grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, psikotrop ilaçlara bağlı dislipidemi ve hasta grubun atak döneminde düzensiz ilaç kullanması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın avantajları arasında hasta ve kontrol grubu popülasyonumuzun sadece erkeklerden oluşması gösterilebilir. Bu durum kadınlardaki hormonal değişikliklerin GDNF' yi etkileyebilmesi (171) sebebiyle daha homojen bir grup oluşturma amacımızdan kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında GDNF ve EKT ilişkisi üzerine yapılan bizden önceki çalışmalara göre hasta sayısının görece fazla olmasına rağmen genel olarak az olması, EKT uygulaması sürecinde devam eden antipsikotik veya antimanik tedavinin GDNF düzeyini etkileme ihtimali ve şizofreni ve BB hastalıklarının birlikte incelenmesiyle oluşan heterojen tanı olarak sayılabilir. Bunun yanı sıra katılımcıların yalnız erkeklerden oluşması, evrenin genelleyici olmaması yönünden düşünülürse kısıtlılık olarak da değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmadaki bulgular ile vardığımız ana sonuçlar; a) şizofreni ve BB tanıılı hastaların serum GDNF düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı sapatanmamakla birlikte düşük olma eğilimindedir. b) şizofreni ve BB tanıılı hastalarda EKT tedavisi ile serum GDNF düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiş ancak yükselme trendi gözlenmiştir.

Çalışmamızın sadece erkeklerden oluşması çalışma evreninin genelleyiciliği açısından kısıtlılık olarak düşünülebilir. Bu konuda yapılacak çalışmalarda kadın katılımcılar da eklenirse daha genel veriler ortaya konulabilecektir. EKT tedavisi süresince ek olarak ilaç tedavisinin de verilmeye devam edilmesi hastalarda yalnızca EKT' nin GDNF üzerindeki etkisini gözlemlemeyi engellemesi ihtimali sebebiyle çalışmamızdaki bir başka kısıtlılıktır. Eğer ilaç almayan sadece EKT ile tedavi edilen hasta grubu alınabilirse daha net bağlantılar kurulabilir.

Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı sonucun anlamlılık düzeyini etkilemiş olabilir. Daha fazla sayıda katılımcıyla çalışılması literatüre daha güçlü katkılar sunacaktır. Çalışmadaki tanı grubumuzun şizofreni ve BB olması tanısal heterojenite sebebiyle bir hastalığa spesifik sonuç göstermediğinden hastalığa özel sonuçlar için tek tanıılı hasta popülasyonu seçilmesi bundan sonraki çalışmalar için faydalı olacaktır.

Şizofreni ve BB' de EKT ve serum GDNF ilişkisinin araştırılması açısından çalışmamız ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmaların arttırılması literatüre farklı bir alanda önemli katkılar sunacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Barbosa IG, Huguet RB, Sousa LP, Abreu MN, Rocha NP, Bauer ME, Carvalho LA, Teixeira AL. (2011). Circulating levels of GDNF in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 502(2):103-106.
2. Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Cunha AB, Quevedo J, Santin A, Gottfried C, Gonçalves CA, Vieta E, Kapczinski F. (2006). Serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 407(2):146-150.
3. Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Fujimoto M, Matsubara T, Funato H, Watanabe Y. (2008). Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. *J Psychiatr Res.* 42(14):1145-1153.
4. Zhang X, Zhang Z, Sha W, Xie C, Xi G, Zhou H, Zhang Y. (2010). Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in bipolar patients. *J Affect Disord.* 126(1-2):326-329.
5. Lee K, Kunugi H, Nanko S. (2001). Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis. *Psychiatry Res.* 104(1):11-17.
6. Tunca Z, Kivırcık Akdede B, Özerdem A, Alkın T, Polat S, Ceylan D, Bayın M, Cengizçetin Kocuk N, Şimşek S, Resmi H, Akan P. (2015). Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) support between mania and schizophrenia: a comparative study in four major psychiatric disorders. *Eur Psychiatry.* 30(2):198-204
7. Cimilli C. (1994). EKT'nin alışılmışın dışında kullanım alanları. *Türk Psikiyatr Derg.* 5:279-282.
8. American Psychiatric Association (APA) Task Force on ECT. The practice of ECT: recommendations for treatment, training and privileging. Washington DC, American Psychiatric Association Press. (1990)
9. Ishihara K, Sasa M. (1999). Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy on depression. *Jpn J Pharmacol.* 80:185-189.
10. Mann JJ. (1998). Neurobiological correlates of the antidepressant action of ECT. *J ECT.* 14:172-180.
11. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell CC, Sackeim HA. (2001). Decreased regional brain metabolism after ect. *Am J Psychiatry.* 158:305-308.
12. Sackeim HA. (1999). The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT.* 15:5-26.

13. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. (1995). Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. the anticonvulsant effect of ECT. *Biol Psychiatry*. 37:777-788.
14. Manji HK, Duman RS. (2001). Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull*. 35:5-49.
15. Tunca Z, Bayn M, Alkn T, Özerdem A, Resmi H, Akan P.(2015). A Preliminary Observation of Increased Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Manic Switch due to Electroconvulsive Treatment in Depressive Patients. *J ECT*. 31(3):167-172.
16. Zhang X, Zhang Z, Sha W, Xie C, Xi G, Zhou H, Zhang Y. (2009). Electroconvulsive therapy increases glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) serum levels in patients with drug-resistant depression. *Psychiatry Res*. 170(2-3):273-275.
17. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı, Tuna Matbaacılık, Ankara, 2008.
18. Soygür H, Erkoç Ş. Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Bilimsel Çalışma Birimi 1. Baskı, Ankara, 2007.
19. Simon B, Weiner M. Models of mind and mental illness in ancient Greece. The Homeric model of mind. *Journal of the History of Behavioural Sciences* 1996; 2: 303-314.
20. Jablensky A. The 100 year epidemiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 1997; 28: 111-125.
21. Hafner H, Heiden W. Epidemiology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 1997; 42: 139-151.
22. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psych Clinics North Am*, 1998; 21 (1): 1-25.
23. Sadock J, Alcott Sadock V. Kaplan&Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Eleventh Edition, Wolters Kluwer Copy, 2015.
24. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia. *Mol Interv*, 2003; 3(1):27-39.
25. Kornhuber J, Wiltfang J, Bleich S. The etiopathogenesis of schizophrenias. *Pharmacopsychiatry*, 2004; 37 (2): 103-12.

26. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002; 71(2): 337-348.
27. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia. *Mol Interv*, 2003; 3(1):27-39.
28. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 50(11):825-844.
29. Hirayasu Y, Tanaka S, Shenton ME, Salisbury DF, DeSantis MA, Levitt JJ, Wible C, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex*, 2001; 11(4):374-381.
30. Glick ID, Stekoll AH, Hays S. The role of the family and improvement in treatment maintenance, adherence, and outcome for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology*. 2011; 31: 82.
31. Torrey EF. Are we overestimating the genetic contribution to schizophrenia? *Schizophr Bull*. 1992;18(2):159-170.
32. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger U, Murray RM. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(3):413-423.
33. Buckley PF, Meltzer HY. Treatment of schizophrenia. In: *Textbook of Psychopharmacology*: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds, Washington: American Psychiatric Press. 1995; 615-639.
34. Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry*. 1993; 163(22):7-18.
35. Birsöz S. Psikotik bozukluklar ve antipsikotik ilaçlar. *Psikiyatride İlaç Tedavisi içinde*: Birsöz S, Turgay A eds, Ankara: Medikomat, 1994:167-198.
36. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res*. 2000; 43:135-145.
37. Frangou S, Murray RM. Schizophrenia. London, 1996.
38. Painuly N, Chakrabarti S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: The Indian evidence. A review and a meta-analysis. *J ECT*. 2006; 22:59.

39. Işık E. Bipolar Bozukluklar. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Görsel Sanatlar Matbaacılık Ankara. 2003; 467-627.
40. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları. 1. Baskı, 4. Cilt, İstanbul, CSA Medikal Yayın. 2001:1-71.
41. Kendler KS. Kraepelin and the differential diagnosis of dementia praecox and manic-depressive insanity. Compr Psychiatry 1986;27(6):549-558.
42. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV- TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington D.C, 2000'den çeviri editörü: Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara: MedicoGraphics Ajans ve Matbaacılık Hizmetleri., 2001.
43. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: Epidemiology. In Sadock BJ, Sadock AJ, (editors). New York: Lippincott Williams &Wilkins., 2005.
44. Kennedy N. ve ark., Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. Psychol Med. 2005; 35(855-863).
45. Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, Lonnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. Am J Psychiatry 1994; 151:1020-1024.
46. Raja M, Azzoni A. Suicide attempts: differences between unipolar and bipolar patients and among groups with different lethality risk. J Affect Disord. 2004; 82:437-442.
47. Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. J Affect Disord. 2000; 59:107-117.
48. Smoller J.W, Finn C.T, Family twin and adaptation studies of bipolar disorder. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2003; 123(48-58).
49. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2001; 178(128-133).
50. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet. 2013; 381(1654-1662).
51. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, C. ve ark. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat Genet. 2013; 45(984-994).
52. Chou YH, Hsieh WC, Chen LC, Lirng JF, Wang SJ. Association between the serotonin transporter and cytokines: implications for the pathophysiology of bipolar disorder. J Affect Disord. 2016; 191(29-35).

53. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A, Sekizinci Baskı, Güneş Kitabevi 2007;2:1559-1717.
54. Vaughan RA, Foster JD. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34(9):489-496.
55. Ghosal S, Hare B, Duman RS. Prefrontal Cortex GABAergic Deficits and Circuit Dysfunction in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Stress and Depression. *Curr Opin Behav Sci.* 2017; 14(1-8).
56. Niciu MJ, Ionescu DF, Mathews DC, Richards EM, Zarate CA Jr. Second messenger/signal transduction pathways in major mood disorders: moving from membrane to mechanisms of action, part II: bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2013; 18(5):242-251.
57. Berridge MJ. Calcium signalling remodelling and disease. *Biochem Soc Trans.* 2012; 40(2):297-309.
58. Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull.* 2001; 55(5):585-595. Review.
59. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(22):13290-13295.
60. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2001; 49(9):741-752.
61. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. 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(4):386-394.
62. Czéh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007; 257(5):250-260. Review.
63. Cervantes P, Gelber S, Kin FN, Nair VN, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2001; 26(5):411-416.
64. Kay J, Tasman A (editors) *Mood Disorders: Bipolar (Manic-Depressive) Disorders.* In: *Essentials of Psychiatry.* John Wiley & Sons, Ltd. 2006, 556-573.
65. Kalelioğlu T, Taşdemir A, Genç A, Genç ES, Özver İ, Yeşilbaş D, Altınbaş K, Kurt E. Lityum tekli tedavisi alan hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin incelenmesi. *Journal of Mood Disorders* 2012; 2(3):109-114.

66. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. 2013; 27(2):135-153.
67. Şengül C, Şengül CB, Okay T, Dilbaz N. Ellibeşinci yılında lityumun öyküsü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14(1):50-56.
68. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 17(10):CD003196.
69. Yüksel N. Duygudurum Dengeleyici İlaçlar. *Psikofarmakoloji* 2. baskı Çizgi Yıp Yayınevi Ankara., 2003,287-320.
70. Samalin L, Nourry A, Llorca PM. Lithium and anticonvulsants in bipolar depression. *Encephale*. 2011; 37(3):203-208.
71. Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5(5):539-551.
72. Atmaca M. Valproate and neuroprotective effects for bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2009; 21(4):410-413.
73. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic depressive illness: a new treatment. *American Journal of Psychiatry* 1980; 137:782-790.
74. Alrashood ST. Carbamazepin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2016; 41:133-321.
75. Rapoport SI, Basselin M, Kim HW, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev*. 2009; 61(2):185-209.
76. Prabhavalkar KS, Poovanpallil NB, Bhatt LK. Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer. *Front Pharmacol*. 2015; 23(6):242.
77. Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF, Lenox RH. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(6):791-804.
78. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115:12-20.
79. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378(9799):1306-1315.

80. Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E, Marcus E; Guideline Development Group of the National Institute for Health and Care Excellence. Assessment and management of bipolar disorder: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014; 349:g5673.
81. Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S. Patterns of psychotropic drug prescription for US patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv*. 2007; 58(1):85–91.
82. McNerney SJ, Kennedy SH. Review of evidence for use of antidepressants in bipolar depression. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014; 16(5).
83. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9 : 213-221.
84. Riis MG, Videbech PB. Marked effect of ECT in the treatment of mania. *Ugeskr Laeger*. 2015; 177(20):2-6.
85. Fink M, Kellner CH, McCall WV. The role of ECT in suicide prevention. *J ECT*. 2014; 30(1):5-9.
86. Schmidt EZ, Reininghaus B, Enzinger C, Ebner C, Hofmann P, Kapfhammer HP. Changes in brain metabolism after ECT-positron emission tomography in the assessment of changes in glucose metabolism subsequent to electroconvulsive therapy--lessons, limitations and future applications. *J Affect Disord*. 2008; 106(1-2):203-208.
87. Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Malitz S, Resor SR. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: a proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry*. 1983; 18(11):1301-1310.
88. Pinna M, Manchia M, Oppo R, Scano F, Pillai G, Loche AP, Salis P, Minnai GP. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review. *Neurosci Lett*. 2016; 3940(16):30801-1.
89. Guloksuz S, Rutten BP, Arts B, van Os J, Kenis G. The immune system and electroconvulsive therapy for depression. *J ECT*. 2014; 30(2):132-137.
90. Ramírez N, Arranz B, Dueñas RM, San L. Electroconvulsive therapy and serotonergic system. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000; 28(5):330-336.
91. Kobayashi K, Imoto Y, Yamamoto F, Kawasaki M, Ueno M, Segi-Nishida E, Suzuki H. Rapid and lasting enhancement of dopaminergic modulation at the hippocampal mossy fiber synapse by electroconvulsive treatment. *J Neurophysiol*. 2016; 740.2016.
92. Vetulani J. Studies on the neurochemical basis of action of antidepressant drugs and electroconvulsive treatment. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1984; 36(2-3):101-115. Review.

93. Haskett RF. Electroconvulsive therapy's mechanism of action: neuroendocrine hypotheses. *J ECT*. 2014; 30(2):107-110.
94. Sattin A. The role of TRH and related peptides in the mechanism of action of ECT. *J ECT*. 1999; 15(1):76-92. Review.
95. Glaviano A, O'Donovan SM, Ryan K, O'Mara S, Dunn MJ, McLoughlin DMJ. Acute phase plasma proteins are altered by electroconvulsive stimulation. *Psychopharmacol*. 2014; 28(12):1125-1134.
96. Mathé AA. Neuropeptides and electroconvulsive treatment. *J ECT*. 1999; 15(1):60-75.
97. Ongür D, Heckers S. A role for glia in the action of electroconvulsive therapy. *Harv Rev Psychiatry*. 2004; 12(5):253-262. Review.
98. Jiménez Vasquez PA, Salmi P, Ahlenius S, Mathé AA. Neuropeptide Y in brains of the Flinders Sensitive Line rat, a model of depression. Effects of electroconvulsive stimuli and d-amphetamine on peptide concentrations and locomotion. *Behav Brain Res*. 2000; 111(1-2):115-123.
99. Angelucci F, Mathé AA, Aloe L. Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res*. 2004; 146:151-165.
100. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, Quevedo J, da Rosa MI. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J Psychiatr Res*. 2016; 83:47-53.
101. Freire TF, Fleck MP, da Rocha NS. Remission of depression following electroconvulsive therapy (ECT) is associated with higher levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Brain Res Bull*. 2016; 121:263-269.
102. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, Abate M, Giacomuzzi M, Maina G, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 129(6):461-466.
103. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr Clin North Am*. 2016; 39(3):513-530.
104. Yano H, Chao MV. Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharm Acta Helv*. 2000; 74(2-3):253-260. Review.
105. Kazak F, Yarım GF. Nörotrofinler. *Kocatepe Veteriner Dergisi*. 2014; 7(1):47-57.

106. Bischoff SC, Dahinden CA. Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils. *Blood*. 1992; 79(10):2662-2669.
107. Bradshaw RA, Murray-Rust J, Ibáñez CF, McDonald NQ, Lapatto R, Blundell TL. Nerve growth factor: structure/function relationships. *Protein Sci*. 1994; 3(11):1901-1913.
108. Mamidipudi V, Wooten MW. Dual role for p75(NTR) signaling in survival and cell death: can intracellular mediators provide an explanation? *J Neurosci Res*. 2002; 68(4):373-384. Review.
109. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*. 2012; 10:239.
110. Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron*. 1996; 16(6):1137-1145.
111. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfeld R. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med*. 1999; 189(5):865-870.
112. Chao MV. The p75 neurotrophin receptor. *J Neurobiol*. 1994; 25(11):1373-1385. Review.
113. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol*. 2004; 25(2):77-107. Review.
114. Cristofaro B, Stone OA, Caporali A, Dawbarn D, Ieronimakis N, Reyes M, Madeddu P, Bates DO, Emanuelli C. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(6):1143-1150.
115. Castrén E. Neurotrophins and psychiatric disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2014; 220:461-479. Review.
116. Mitre M, Mariga A, Chao MV. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(1):13-23. Review.
117. Ogłodek EA, Just MJ, Szromek AR, Araszkiewicz A. Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. *Pharmacol Rep*. 2016; 68(5):945-951.

118. Nuernberg GL, Aguiar B, Bristot G, Fleck MP, Rocha NS. Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment in severe mental illness inpatients. *Transl Psychiatry*. 2016; 6(12):e985.
119. Libman-Sokołowska M, Drozdowicz E, Nasierowski T. BDNF as a biomarker in the course and treatment of schizophrenia. *Psychiatr Pol*. 2015; 49(6):1149-58.
120. Huang TL. Effects of antipsychotics on the BDNF in schizophrenia. *Curr Med Chem*. 2013; 20(3):345-350. Review.
121. Martinotti G, Di Iorio G, Marini S, Ricci V, De Berardis D, Di Giannantonio M. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26(3):347-356.
122. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CM, Machado-Vieira R, Ribeiro TL, Silva JC, Sales PM, Quevedo J, Oertel-Knöchel V, Vieta E, González-Pinto A, Berk M, Carvalho AF. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med*. 2015; 13:289.
123. Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(2):216-228.
124. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, Quevedo J, da Rosa MI. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J Psychiatr Res*. 2016; 83:47-53.
125. Li J, Ye F, Xiao W, Tang X, Sha W, Zhang X, Wang J. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2016; 36:23-28.
126. Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz WF, Vanderhasselt MA. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2014; 15(5):411-418.
127. Karamustafalioglu N, Genc A, Kalelioglu T, Tasdemir A, Umut G, Incir S, Akkuş M, Emul M. Plasma BDNFs level initially and post treatment in acute mania: comparison between ECT and atypical antipsychotic treatment and healthy controls. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(8):898-902.
128. Rao S, Martínez-Cengotitabengoa M, Yao Y, Guo Z, Xu Q, Li S, Zhou X, Zhang F. Peripheral blood nerve growth factor levels in major psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*. 2016; 86:39-45.
129. Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, Janka Z, Palotás A, Teixeira AL. Impaired nerve growth factor homeostasis in patients with bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2011; 12(3):228-232.

130. Liu X, Zhang T, He S, Hong B, Peng D, Su H, Li F, Tang Y, Lin Z, Fang Y, Jiang K. Nerve growth factor variations in patients with mood disorders: no changes in eight weeks of clinical treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10:835-840.
131. Bilgen AE, Bozkurt Zincir S, Zincir S, Ozdemir B, Ak M, Aydemir E, Sener I. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. *Brain Res Bull*. 2014; 104:82-87.
132. Vastag B. Biotechnology: Crossing the barrier. *Nature*. 2010; 466(7309):916-918.
133. Sidorova YA, Saarma M. Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their therapeutic potential]. *Mol Biol (Mosk)*. 2016; 50(4):589-598.
134. Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*. 1993; 260(5111):1130-1132.
135. Jing S, Yu Y, Fang M, Hu Z, Holst PL, Boone T, Delaney J, Schultz H, Zhou R, Fox GM. GFRalpha-2 and GFRalpha-3 are two new receptors for ligands of the GDNF family. *J Biol Chem*. 1997; 272(52):33111-33117.
136. Drinkut A, Tillack K, Meka DP, Schulz JB, Kügler S, Kramer ER. Ret is essential to mediate GDNF's neuroprotective and neuroregenerative effect in a Parkinson disease mouse model. *Cell Death Dis*. 2016; 7(9):e2359.
137. Bohn MC. A commentary on glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). From a glial secreted molecule to gene therapy. *Biochem Pharmacol*. 1999; 57(2):135-142. Review.
138. Sariola H, Saarma M. Novel functions and signalling pathways for GDNF. *J Cell Sci*. 2003; 116(Pt 19):3855-3862.
139. Xiao W, Ye F, Ma L, Tang X, Li J, Dong H, Sha W, Zhang X. Atypical antipsychotic treatment increases glial cell line-derived neurotrophic factor serum levels in drug-free schizophrenic patients along with improvement of psychotic symptoms and therapeutic effects. *Psychiatry Res*. 2016; 246:617-622.
140. Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2014; 575:37-41.
141. Lavedan C, Licamele L, Volpi S, Hamilton J, Heaton C, Mack K, Lannan R, Thompson A, Wolfgang CD, Polymeropoulos MH. Association of the NPAS3 gene and five other loci with response to the antipsychotic iloperidone identified in a whole genome association study. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(8):804-819.

142. Hisaoka K, Takebayashi M. Glia as targets for antidepressants: an involvement in glial cell line-derived neurotrophic factor. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2007; 27(5-6):173-179. Review.
143. Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, Wu X, Wang CC, Wilson B, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol Psychiatry*. 2006; 11(12):1116-1125.
144. Safari R, Tunca Z, Ozerdem A, Ceylan D, Yazicioglu CE, Sakizli M. New alterations at potentially regulated regions of the Glial Derived Neurotrophic Factor gene in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014; 167:244-250.
145. Hisaoka K, Nishida A, Koda T, Miyata M, Zensho H, Morinobu S, Ohta M, Yamawaki S. Antidepressant drug treatments induce glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) synthesis and release in rat C6 glioblastoma cells. *J Neurochem*. 2001; 79(1):25-34.
146. Hisaoka K, Takebayashi M. Glia as targets for antidepressants: an involvement in glial cell line-derived neurotrophic factor]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2007; 27(5-6):173-179. Review.
147. Lin PY, Tseng PT. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study. *J Psychiatr Res*. 2015; 63:20-27.
148. Messer CJ, Eisch AJ, Carlezon WA Jr, Whisler K, Shen L, Wolf DH, Westphal H, Collins F, Russell DS, Nestler EJ. Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. *Neuron*. 2000; 26(1):247-257.
149. Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, Rocha NP, Silva Miranda A, Teixeira AL. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2012; 199(3):195-200.
150. Dmitrzak-Weglarz M, Skibinska M, Slopian A, Tyszkiewicz M, Pawlak J, Maciukiewicz M, Zaremba D, Rajewski A, Hauser J. Serum neurotrophin concentrations in polish adolescent girls with anorexia nervosa. *Neuropsychobiology*. 2013; 67(1):25-32.
151. Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, Kwon YJ, Lee HY, Hwang JA, Kim YK. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry*. 2015; 69(7):546-551.
152. Chen AC, Eisch AJ, Sakai N, Takahashi M, Nestler EJ, Duman RS. Regulation of GFRalpha-1 and GFRalpha-2 mRNAs in rat brain by electroconvulsive seizure. *Synapse*. 2001; 39(1):42-50.
153. Willand MP, Rosa E, Michalski B, Zhang JJ, Gordon T, Fahnstock M, Borschel GH. Electrical muscle stimulation elevates intramuscular BDNF and GDNF mRNA following peripheral nerve injury and repair in rats. *Neuroscience*. 2016; 334:93-104.

154. R. Christopher Pierce and Ausaf A. Bari. The Role of Neurotrophic Factors in Psychostimulant-induced Behavioral and Neuronal Plasticity. *Reviews in the Neurosciences*. 2001; 12:95-110.
155. Vianney JM, Spitsbergen JM. Cholinergic neurons regulate secretion of glial cell line-derived neurotrophic factor by skeletal muscle cells in culture. *Brain Res*. 2011; 1390:1-9.
156. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yasan A, Tomruk N, Kurt E. Türkiye’de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 22(1):31-42.
157. Castle DJ, Murray RM. The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1993; 19(4):691-700. Review.
158. Harvey CA, Pantelis C, Taylor J, McCabe PJ, Lefevre K, Campbell PG, Hirsch SR. The Camden schizophrenia surveys. II. High prevalence of schizophrenia in an inner London borough and its relationship to socio-demographic factors. *Br J Psychiatry*. 1996; 168(4):418-426.
159. Gultekin BK, Kesebir S, Tamam L. Türkiye’de Bipolar Bozukluk Bipolar Disorder in Turkey. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2014; 6(2):199-209.
160. Tien AY, Eaton WW. Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49(1):37-46.
161. Cetingök M, Chu CC, Park DB. The effect of culture on the sex differences in schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry*. 1990; 36(4):272-279.
162. Mohammadbeigi H, Alizadegan S, Barekatain M. Electroconvulsive therapy in single manic episodes: a case series. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2011; 14(1):56-59.
163. Yıldız M, Candansayar S. Şizofrenili hastaların ayaktan tedavisinde ruhsal ve toplumsal girişimler neden gereklidir ve nasıl uygulanabilir. *Neden Nasıl Şizofreni*. Ankara, PEDAY:237-268.
164. Kim HS, Kim SH, Lee NY, Youn T, Lee JH, Chung S, Kim YS, Chung IW. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy Augmentation on Clozapine-Resistant Schizophrenia. *Psychiatry Investig*. 2017; 14(1):58-62.
165. Riis MG, Videbech PB. [Marked effect of ECT in the treatment of mania]. *Ugeskr Laeger*. 2015; 177(20):2-6.
166. Saatcioglu O, Tomruk NB. Practice of electroconvulsive therapy at the research and training hospital in Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008; 43(8):673-677.

167. Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T, Hikasa S, Okamoto Y, Shinno H, Morinobu S, Yamawaki S. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006; 9(5):607-612.
168. Rios M. Neurotrophins and the regulation of energy balance and body weight. *Handb Exp Pharmacol*. 2014; 220:283-307. Review.
169. Liu H, Ma Q, Li J. High glucose promotes cell proliferation and enhances GDNF and RET expression in pancreatic cancer cells. *Mol Cell Biochem*. 2011; 347(1-2):95-101.
170. Wysokiński A, Strzelecki D, Kłoszewska I. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9(3):168-176.
171. Arnold E, Thebault S, Baeza-Cruz G, Arredondo Zamarripa D, Adán N, Quintanar-Stéphano A, Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Binart N, Martínez de la Escalera G, Clapp C. The hormone prolactin is a novel, endogenous trophic factor able to regulate reactive glia and to limit retinal degeneration. *Neurosci*. 2014; 34(5):1868-1878.

8. EKLER

EK 1 - Etik Kurul Onayı

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

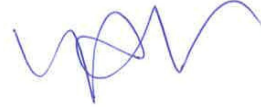
Sayı:1382
Konu: Onay Yazısı

Tarih: 24/01/2017

Doç.Dr.Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

“Bipolar ve şizofreni Hastalarında serum GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor) düzeylerinin elektrokonvülsif tedavi EKT) öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bipolar ve şizofreni Hastalarında serum GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotropic Factor) düzeylerinin elektrokonvülsif tedavi (EKT) öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bakırköy Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar ve şizofreni Hastalarında serum GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotropic Factor) düzeylerinin elektrokonvülf tedavi EKT) öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.01.2017		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.01.2017		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	Uygun			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DiĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:741	Tarih: 24/01/2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	Endokrinoloji	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Yard.Doç.Nezaket Eren	Biyokimya	Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD	E	K X	E	H X	E X	H	
Doç.Dr.Z.Yıldız Yıldırım	Çocuk	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.H.Kübra Elçioğlu	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD	E ☐	K X	E ☐	H X	E	H X	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	Fizyoloji	Bilim Üniv.Fizyoloji ABD	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	Etik Deontoloji	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bipolar ve şizofreni Hastalarında serum GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotropic Factor) düzeylerinin elektrokonvülsif tedavi EKT) öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU								
		Hastanesi Etik						
Gönül Gül	Tekstil	Serbest Üye	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H
Doç.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	Nöroloji	Bilim Üniv.Nöroloji ABD	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H
Uzm.Dr.Aslı Aksu Çerman	Dermatoloji	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2 - Bilgilendirilmiş Onam Formu

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir. Formda anlamadığınız ifadeler varsa çalışmada yer alan doktorlara sorarak bilgi edininiz.

Çalışmanın adı “ BİPOLAR BOZUKLUK VE ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SERUM GDNF (GLIAL CELL LINE-DERIVED NEUROTROPIC FACTOR) DÜZEYLERİNİN ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ (EKT) ÖNCESİ VE SONRASI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI” dır. Bu çalışmanın birincil amacı EKT tedavisinin hastaların klinik düzelmesindeki etkisinde GDNF nin (kanda bulunan bir değer) rolünü saptamaktır. Çalışmamızın bir diğer amacı beyin hacim değişiklikleri ve nörodejenerasyon (beyin sinir hasarı) gözlenen kronik psikiyatrik hastalıklarda (tanısı Bipolar bozukluk ve Şizofreni olan) GDNF ’nin düzeyini sağlıklı kontrollerle kıyaslamaktır.

Bu araştırmada bipolar bozukluk ve şizofreni tanısıyla hastanede yatan hastalardan EKT tedavisi başlanmadan önce ve son EKT seansından sonra (2 kez) kan tetkikleri yapılacaktır. Hastanemize psikiyatrik hastalık tanısı olmayıp başka rahatsızlıklar için başvurmuş diğer gönüllülerden 1 defa en az 8 saat açlıktan sonra kan alınacak ve bu kanların hasta grubu ile karşılaştırmak üzere biyokimyasal olarak analizi yapılacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki muayene ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Bu araştırmaya katılacak gönüllü sayısı en az 60 kişidir.

Bu araştırmanın tedaviniz için öngörülen ek şimdilik bir yararı yoktur ve tedavinizin seyrinin değişeceği beklenmemelidir. Ancak bu araştırmanın sonuçları, bu konudaki araştırmalar arttıkça bu hastalıktaki sorunların ve rahatsızlıkların saptanmasına ve tedavilerine yardımcı olabilir.

Bu araştırma sizin için herhangi bir risk içermemektedir. Kan alma işlemi ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı herhangi bir ilaç/besin yoktur. Uygulanan tedavi şemasını yerine getirmemeniz, bizim müdahalelerimiz haricinde herhangi bir yan etkiye maruz kalmanız durumunda doktorunuz sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışma ile ilgili herhangi bir olumsuzluk durumunda Dr. Mustafa Akkuş’a 0546 596 06 32 numaralı telefondan ulaşabilir, uygulama süresi boyunca zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda, araştırma hakkında ek bilgiler almak ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için yine aynı araştırmacı doktor ile iletişime geçebilirsiniz. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında

bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcının,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel:
Tarih ve İmza:

Hastanın vasisinin,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının
Adı-Soyadı:
Tarih ve İmza:

Onam alma işleminin başından sonuna kadar yer alan kuruluş görevlisinin
Adı-Soyadı:
Görevi:
Tarih ve İmza:

EK 3 - Sosyodemografik Veri ve Klinik Takip Formu

Dosya no:

Yatış-çıkış tarihi:

1. Adı- Soyadı:
2. Cinsiyet:
3. Yaş:
4. Doğum Yeri:
5. Yaşadığı Yer: 1) Şehir içi 2) İlçe 3) Köy
6. Adres:
7. Telefon:
8. Medeni Durum: 1) Evli 2) Bekar 3) Boşanmış 4) Dul 5) Diğer
9. Çocuk: 1) Var (sayısı.....) 2) Yok
10. Eğitim Durumu: 1) Yok 2) İlkokul 3) Ortaokul
4) Lise 5) Üniversite
11. Çalışabilirlik: 1) Çalışıyor/öğrenci 2) Emekli (malulen.../emekli....)
3) İşsiz 4) Çalışmıyor
12. Psikiyatrik tanısı 1) Bipolar Boz. 2) Şizofreni
13. Alışkanlıklar, miktar ve süresi: 1) Sigara (,) 2) Alkol
(,) 3) PAM (,) 4) Yok
14. Bilinen sürekli tıbbi hastalık: 1) Yok 2) Var
15. Sürekli tıbbi ilaç kullanımı: 1) Yok 2) Var (.....)
16. Soygeçmiş :
17. Psikiyatrik hastalık süresi:(yıl)
18. İlk tedavi yaşı:
19. Toplam epizod sayısı:.....
20. Ortalama epizod süresi:
21. Toplam hastaneye yatış:
22. Hastaneye yatışından önce almakta olduğu sağaltım: 1) Yok 2) Var
23. Hastaneye yatıştan kaç gün önce ilaç kullanımını bırakmış:
24. Halen almakta olduğu tedavi: 1)(.....mg) 2)(.....mg)

3)(.....mg) 4)(.....mg)

5)(.....mg)

25. Aynı ilaçları aldığı süre toplamı:.....(hafta)

26. Ne zamandan beri hastalık remisyonunda:.....(hafta)

27. Young-Mani Ölçeği: 1.ölçüm:2. ölçüm:

PANSS Ölçeği 1.ölçüm:2. ölçüm:

28. Boy(cm):..... Kilo:..... BMI:.....

Bel Çevresi:.....(cm) Sistolik/ Diastolik TA:/.....

29. Şimdiki yatışında kaç seans EKT uygulandı.....

30. İlk ve son EKT seansı arası geçen süre.....(gün)

31. EKT de kullanılan Anestezik -doz.....

Kas gevşetici-doz.....

32. Hastalık süresince kaç kür EKT uygulanmış.....(mümkünse toplam kaç seans).....(eski dosyalardan taranacak)

	EKT ÖNCESİ	EKT SONRASI		EKT ÖNCESİ	EKT SONRASI
GDNF			Üre		
AKŞ			Kreatinin		
T. Kolesterol			AST		
LDL-Kolesterol			ALT		
HDL-Kolesterol			WBC		
Trigliserid			Hb		
Na ⁺			Htc		
K ⁺			Nötrofil		
Cl ⁻			Lenfosit		
Ca ⁺⁺ (iyonize)			Platelet		
Albumin			MPV		
sT3			Sedimentasyon		
sT4			CRP		
TSH					

EK 4 - Young Mani Derecelendirme Ölçeği

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

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden

belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık

atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
 4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız
- 8) Düşünce içeriği
0. Normal
 2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
 4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
 6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
 8. Sanrılar; varsanılar
- 9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış
0. Yok, işbirliğine yatkın
 2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
 4. Tehdide varacak derecede talepkar
 6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
 8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız
- 10) Dış görünüm
0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
 1. Hafif derecede dağınıklık
 2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
 3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
 4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler
- 11) İlgörü
0. İlgörsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
 1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
 2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
 3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
 4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK 5 - Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	FR-0430 REV-01				
PANSS POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ						
Hastanın Adı Soyadı: Doğum Tarihi: Protokol No: Değerlendiren:	PUAN	... / ... / 20...	... / ... / 20...	... / ... / 20...	... / ... / 20...	... / ... / 20...
1) POZİTİF ALT ÖLÇEK		(1-7)				
P1	Hezeyan (sanrı)	(1-7)				
P2	Düşünce Dağınıklığı	(1-7)				
P3	Varsanılar	(1-7)				
P4	Taşkınlık	(1-7)				
P5	Büyükölük Duyguları	(1-7)				
P6	Şüphedilik/ Kötölük görme	(1-7)				
P7	Düşmanca tutum	(1-7)				
2) NEGATİF ALT ÖLÇEK						
N1	Duygularında küntleşme	(1-7)				
N2	Duygusal içe çekilme	(1-7)				
N3	İlişki kurmada güçölük	(1-7)				
N4	Pasif / kayırsız biçimde kendini toplumdandan çekme	(1-7)				
N5	Soyut düşünme güçölüğü	(1-7)				
N6	Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	(1-7)				
N7	Stereotipik düşünme	(1-7)				
3) GENEL PSİKOPATOLOJİ ALT ÖLÇEĞİ						
G1	Bedensel kaygı	(1-7)				
G2	Anksiyete	(1-7)				
G3	Suçluluk duyguları	(1-7)				
G4	Gerginlik	(1-7)				
G5	Mannerizm ve Vücut duruşu	(1-7)				
G6	Depresyon	(1-7)				
G7	Motor yavaşlama	(1-7)				
G8	İşbirliği kuramama	(1-7)				
G9	Olağandışı düşünce içeriği	(1-7)				
G10	Yönelim bozukluğu	(1-7)				
G11	Dikkat azalması	(1-7)				
G12	Yargılama ve içgönü eksikliği	(1-7)				
G13	İrade bozukluğu	(1-7)				
G14	Dürtü Kontrolsüzlüğü	(1-7)				
G15	Zihinsel aşırı uğraş	(1-7)				
G16	Aktif biçimde sosyal kaçınma	(1-7)				

1: Yok 2:Minimal 3:Hafif 4:Orta 5:Orta şidetli 6:Şidetli 7:Aşırı