

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

**DEPRESYON HASTALARINDA**  
**ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİNİN BEYİNDEN**  
**TÜREYEN NÖROTROFİK FAKTÖR**  
**DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet BAYIN**

**İZMİR – 2010**

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

**DEPRESYON HASTALARINDA  
ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİNİN BEYİNDEN  
TÜREYEN NÖROTROFİK FAKTÖR  
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet BAYIN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Tunç ALKIN**

# I. İÇİNDEKİLER

<b>I. İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>I</b>
<b>II. TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>III</b>
<b>III. ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>V</b>
<b>IV. KISALTMALAR</b> .....	<b>VI</b>
<b>V. TEŞEKKÜR</b> .....	<b>VIII</b>
<b>VI. ÖZET</b> .....	<b>IX</b>
<b>VII. ABSTRACT</b> .....	<b>X</b>
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Duygudurum Bozuklukları .....	3
2.2. Nöroplastisite Varsayımı .....	5
2.3. Nörotrofik/Büyüme Faktörleri .....	9
2.4. BDNF'nin Stres, Depresyon ve Tedavideki Rolü.....	11
2.4.1. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) .....	11
2.4.2. BDNF, stres ve tedavi (prelinik çalışmalar).....	15
2.4.2.1. Stres nörojenezi ve BDNF ekspresyonunu azaltmaktadır.....	15
2.4.2.2. Antidepresan tedavi, stresin etkisine karşıt olarak BDNF ekspresyonunu ve nörojenezi artırmaktadır .....	17
2.4.3. BDNF, depresyon ve tedavi (insan çalışmaları).....	19
2.4.3.1. Depresif hastalarda azalmış BDNF ekspresyonu: Tedavi ile restorasyon .....	19
2.4.4. BDNF ve bipolar bozukluk .....	21
2.4.5. BDNF, öğrenme ve bellek .....	23
2.5. EKT ve Nörotrofik Faktörler .....	24
2.5.1. EKT .....	24
2.5.2. EKT'nin etki mekanizması .....	26
2.5.3. EKT ve nörotrofik faktörler .....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	31
3.1. Örneklem .....	31
3.2. Ölçüm Araçları.....	33
3.3. EKT İşlemleri ve Güvenlik Önlemleri .....	34
3.4. BDNF İşlemleri.....	35
3.5. İstatistiksel İşlemler .....	36
4. BULGULAR .....	37
4.1. Demografik ve Klinik Veriler .....	37
4.2. EKT Öncesi BDNF Düzey Verileri ve İlişkili Olabilecek Etkenler .....	42
4.2.1. Hasta ve kontrol grubunda S-BDNF düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
4.2.2. Hasta ve kontrol grubunda S-BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	43
4.2.3. Hasta ve kontrol grubunda P-BDNF düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
4.2.4. Hasta ve kontrol grubunda P-BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması .....	45
4.2.5. S-BDNF örneğinde hasta ve kontrol grubunda bilişsel testler .....	46
4.2.6. P-BDNF örneğinde hasta ve kontrol grubunda bilişsel testler .....	47
4.3. EKT Sonrası S-BDNF Düzey Verileri ve İlişkili Olabilecek Etkenler .....	49
4.4. EKT Sonrası P-BDNF Düzey Verileri ve İlişkili Olabilecek Etkenler .....	53
5. TARTIŞMA.....	57
5.1. EKT Öncesi ve Sonrası BDNF Düzeyleri .....	57
5.2. BDNF Düzeyleri ve Bilişsel İşlevler.....	65
5.3 Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	68
6. SONUÇ .....	70
7. KAYNAKLAR.....	72
8. EKLER.....	80

## II. TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Duygudurum bozukluklarının patofizyoloji varsayımlarının gelişimi
- Tablo 2.** Nöroplastisitenin yetişkin beyinde başlıca hücresel/moleküler gösterimleri
- Tablo 3.** Duygudurum bozukluklarında hücresel atrofi ve/veya kayıp bildiren postmortem çalışmalar
- Tablo 4.** BDNF'nin stres ile regülasyonu
- Tablo 5.** BDNF'nin antidepresan tedavi ile düzenlenmesi
- Tablo 6.** Depresyon ve antidepresan tedavide BDNF değişiklikleri
- Tablo 7.** BPB hastaların manik, depresif ve ötimi durumlarında BDNF düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştıran ve tedavi etkisini inceleyen çalışmaların özeti
- Tablo 8.** EKT ve nörotrofik faktörlerin ilişkisini özetleyen çalışmalar
- Tablo 9.** S-BDNF grubunda hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri
- Tablo 10.** P-BDNF grubunda hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri
- Tablo 11.** S-BDNF grubunda bulunan hastaların klinik verileri
- Tablo 12.** P-BDNF grubunda bulunan hastaların klinik verileri
- Tablo 13.** S-BDNF grubunda bulunan altgrupların demografik verileri
- Tablo 14.** P-BDNF grubunda bulunan altgrupların demografik verileri
- Tablo15.** Hasta ve kontrol grubunun S-BDNF (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 16.** S-BDNF( pg/ml) düzeylerinin cinsiyet bakımından grup içi karşılaştırılması
- Tablo 17.** S-BDNF( pg/ml) düzeylerinin cinsiyet bakımından gruplar arası karşılaştırılması
- Tablo 18.** S-BDNF düzeylerinin demografik ve klinik veriler ile ilişkisi
- Tablo 19.** Hasta ve kontrol grubunun P-BDNF (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 20.** P-BDNF( pg/ml) düzeylerinin cinsiyet bakımından grup içi karşılaştırılması
- Tablo 21.** P-BDNF( pg/ml) düzeylerinin cinsiyet bakımından gruplar arası karşılaştırılması

**Tablo 22.** P-BDNF düzeylerinin demografik ve klinik verilerle ilişkisi

**Tablo 23.** S-BDNF grubunda nöropsikolojik test karşılaştırmaları

**Tablo 24.** S-BDNF grubunda BDNF düzeyleri ve nörobilişsel test sonuçları arasındaki ilişki

**Tablo 25.** P-BDNF grubunda nöropsikolojik test karşılaştırmaları

**Tablo 26.** P-BDNF grubunda BDNF düzeyleri ve nörobilişsel test sonuçları arasındaki ilişki

**Tablo 27.** S-BDNF grubunda yineleyen ölçümler

**Tablo 28.** EKT sonrası remisyona girenler ve girmeyenlerin karşılaştırılması

**Tablo 29.** P-BDNF grubunda yineleyen ölçümler

**Tablo 30.** EKT sonrası remisyona girenler ve girmeyenlerin karşılaştırılması

### III. ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Sress ve nöroprotektif düzeneklerin nöronlar ve gliaların çoğalma, gelişim ve işlevi üzerindeki etkilerinin şematik gösterimi

**Şekil 2.** Hipokampüste görülen yapısal değişiklik modeli

**Şekil 3.** Nörotrofin sinyal iletimi

**Şekil 4.** MAP kinaz yolağı

**Şekil 5.** PI3 kinaz yolağı

**Şekil 6.** Depresyonun yapısal hipotezi

**Şekil 7.** EKT sonrası remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak uzunlamasına S-BDNF (pg/ml) değişiklikleri

**Şekil 8.** EKT sonrası remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak uzunlamasına P-BDNF (pg/ml) değişiklikleri

#### IV. KISALTMALAR

EKT	: Elektokonvülsif tedavi
ECS	: Elektokonvülsif Nöbet (Electro Convulsive Seisure)
BDNF	: Beyinden türeyen nörotrofik faktor
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NT-3	: Nörotrofin 3
NT-4	: Nörotrofin 4
BPB	: Bipolar bozukluk
MDB	: Major depresif bozukluk
MDE	: Major depresif episod
TDD	: Tedaviye dirençli depresyon
GKİ	: Genel Klinik İzlenim
HDÖ-17	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 maddelik versiyonu
DSM-IV	: Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı
SMMT	: Kısa mini mental test
SSS	: Santral sinir sistemi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DDD	: Duygudurum düzenleyicileri
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörleri
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
SNRI	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri
TCA	: Trisiklik antidepresanlar
LTP	: Uzun süreli güçlendirme (Long Term Potentialization)
LTD	: Uzun süreli baskılama (Long Term Depression)
HC	: Hipokampus
PFC	: Prefrontal korteks
FC	: Frontal korteks
HPA	: Hipotalamik-hipofizer-adrenal
DST	: Deksametazon supresyon testi
mRNA	: Messenger Ribonükleikasit
cAMP	: siklik Adenozinmonofosfat



cGMP	: siklik Guanizinmonofosfat
5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: 5-Hidroksitriptofan
PI3	: Fosfatidil inozitol-3
PLC $\gamma$ 1	: Fosfolipaz C- $\gamma$ 1
MAP	: Mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz)
MEK	: MAP kinaz kinaz
ERK	: MAP kinaz
BAD	: Bcl-2 ilişkili ölüm promoteri
GSK-3	: Glikojen sentaz kinaz 3
RSK	: Ribozomal S6 kinazdır
NMDA	: N-metil-D-aspartat
GABA	: Gama-amino bütirik asit
AMPA	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asid
TMS	: Transkraniyal manyetik stimulasyon
ADT	: Antidepresan tedavi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme

## V. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve özellikle tez çalışmamın tüm aşamalarında gösterdiği yoğun destek ve yardımları için tez danışmanım Prof. Dr. Tunç ALKIN'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Doç. Dr. Berna B. Akdede, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem, Prof. Dr. Yıldız Akvardar, Doç. Dr. Elif Onur, Prof. Dr. Beyazıt Yemez, Uz. Dr. Mevhibe Tümüklü ve Uzm. Dr. Halis Ulaş'a teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca beraber çalışıp her zaman desteğini aldığım değerli arkadaşlarım Dr. Özgür Atlı, Dr. Neşe Koçuk, Dr. Ahmet Aktener, Dr. Seda Mertol ve diğer asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın biyokimyasal çalışmalarını yapan Prof. Dr. Halil Resmi'ye, EKT anesteziğini yöneten Doç. Dr. Leyla İyilikçi ve ekibine teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, istatistiksel değerlendirme sırasındaki yardımları için Dr. Refik Budak'a teşekkür ederim.

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümünden Prof. Dr. Süha Miral, Doç. Dr. Aynur Akay, Yard. Doç. Dr. Neslihan Emiroğlu, Yard. Doç. Dr. Burak Baykara'ya eğitimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Nöroloji rotasyonum süresince deneyim ve bilgilerini paylaşan Doç. Dr. Serkan Özakbaş, Prof. Dr. Görsev Yener, Doç. Dr. Beril Çolakoğlu, Prof. Dr. Egemen İdiman, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof. Dr. İbrahim Öztura, Prof. Dr. Fethi İdiman, Prof. Dr. Vesile Öztürk, Prof. Dr. Kürşat Kutluk'a, destekleri için Dr. Görkem Kösehasanoğulları, Dr. Gökhan Gürel, Dr. Ayşegül Özer ve Dr. Ozan Sagut'a teşekkür ederim.

Asistanlığımın son yılında geçirdiğimiz kaza sonrasında benim ve eşimin tedavisinde büyük emeği geçen hastanemiz ortopedi ve travmatoloji bölümü hocaları Prof. Dr. Hasan Havıtcıoğlu, Prof. Dr. M. Hasan Tatari, Prof. Dr. Halit Pınar ve asistanlarına özverileri için teşekkür ederim. Tedavi sürecinde yanımızda olan aile bireylerimize ve arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

## VI. ÖZET

### DEPRESYON HASTALARINDA ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİNİN BEYİNDEN TÜREYEN NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet BAYIN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tunç ALKIN

**Amaç:** Elektokonvülsif tedavinin (EKT) etki düzeneği henüz bilinmemektedir. Öncül çalışmalar EKT'nin nörotrofik etkisini desteklemektedir. Bu çalışmada, hasta ve kontrol grupları arasında serum ve plazma beyinden türeyen nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde farklılık olup olmadığını, hastaların EKT sonrası klinik seyirle ilişkili olarak serum ve plazma BDNF düzeylerinin değişip değişmediğini ve bunun bilişsel işlevlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Serum BDNF (S-BDNF) düzeyleri major depresif epizod (MDE) tanısı alan 30 hasta ile 33 sağlıklı kontrolde tedavi öncesi (T<sub>0</sub>), EKT'den sonra (T<sub>1</sub>) ve son EKT'den bir ay sonra (T<sub>2</sub>) ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü. Ayrıca bu örneklemin 17 hasta ve 19 kontrolden oluşan alt grubunda plazma BDNF (P-BDNF) düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Hastaların S-BDNF düzeyleri T<sub>0</sub>'da kontrollerden farklı değildi ve T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> arasında belirgin klinik iyileşmeye rağmen S-BDNF düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Bunun aksine, hastaların P-BDNF düzeyleri T<sub>0</sub>'da kontrollere göre anlamlı olarak düşüktü ve T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> arasında belirgin klinik iyileşmeye paralel olarak P-BDNF düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendi. Hastalar tüm bilişsel testlerde kontrollere göre daha düşük performans göstermesine rağmen BDNF düzeyleri ve bilişsel test puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Bulgularımız P-BDNF'nin depresyonun nörotrofik hipotezini ve EKT'nin antidepressan etkisinin nörotrofik düzenek üzerinden gerçekleştiğini desteklemekte, S-BDNF'nin ise depresyonun özgül olmayan bir özelliği olduğunu düşündürmektedir. Hastaların bilişsel performansı kontrollere göre daha kötü olmasına rağmen, serum/plazma BDNF düzeyleri ve bilişsel işlevler arasında anlamlı ilişkinin yokluğu çalışmamızın belleğe odaklanmış, dar kapsamlı bilişsel testlere sahip olmasıyla açıklanabilir.

**Anahtar kelimeler:** BDNF, elektokonvülsif terapi, major depresyon, bipolar bozukluk, nörobilişsel işlevler

## VII. ABSTRACT

### THE EFFECT OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY ON BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVELS IN DEPRESSED PATIENTS

Dr. Mehmet BAYIN

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Psychiatry

Supervisor: Prof. Dr. Tunc ALKIN

**Objectives:** The therapeutic mechanism of electroconvulsive therapy (ECT) are not fully understood. Preliminary studies support the neurotrophic effect of ECT. The aims of this study was to investigate serum and plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels of depressed patients and healthy controls, the effects of ECT on serum and plasma BDNF levels in patients in relation to clinical outcome and its relationship to neurocognitive function.

**Methods:** Serum BDNF (S-BDNF) levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method in 30 depressed patients and 33 healthy controls before ECT (T<sub>0</sub>), after ECT (T<sub>1</sub>) and one month after the end of ECT. Also, plasma BDNF (P-BDNF) levels were measured in subgroup of this population consisting 17 patients and 19 controls.

**Results:** S-BDNF levels of patients were not different than those found in control subjects at T<sub>0</sub> and no change occurred between T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> despite of prominent clinical improvement after ECT. On the contrary, P-BDNF levels of patients were significantly lower than those of control subjects at T<sub>0</sub> and significant increase has been identified parallel with the clinical improvement between T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub>. We did not find a significant association between BDNF levels and cognitive test score, even though patients performed significantly worse on all cognitive tests as compared to controls.

**Conclusion:** This study suggests that P-BDNF supports neurotrophic hypothesis of depression and neurotrophic mechanism of ECT, and S-BDNF is a nonspecific trait marker of depression. Our study has limited cognitive tests focused on memory which may explain the lack of association between serum/plasma BDNF levels and neurocognitive function, even though cognitive performance in patients was overall significantly worse as compared to healthy controls.

**Key words:** BDNF, electroconvulsive therapy, major depression, bipolar disorder, neurocognitive function

# BİRİNCİ BÖLÜM

## 1. GİRİŞ VE AMAC

Elektrokonvülsif tedavinin (EKT) depresif bozukluklar için yüksek oranda etkili ve güvenilir bir akut tedavi olduğu çok sayıda araştırmayla defalarca gösterilmiştir. EKT farmakoterapiye göre daha üstündür ve düzelmeler daha erken ortaya çıkmaktadır<sup>1</sup>. EKT sonrası relaps sık olmakla beraber sürdürüm ve idame EKT'nin relaps ve rekürrensini önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>2</sup>. Kontrollü bir çalışma, sürdürüm EKT ve farmakoterapinin relaps zamanı ve oranlarını benzer bulmuştur<sup>3</sup>.

EKT nörotransmitterler ve reseptörlerini, nöropeptidler, hormonlar ve nörotrofik faktörleri kapsayan çok sayıda santral sinir sistemi (SSS) yapısını etkilemektedir<sup>4</sup>. Bu geniş çaplı SSS etkileri bağlamında nörotransmitterler ve reseptörleri, kortizol, prolaktin, kortikotropin salgılatıcı hormon, adrenokortikotropik hormon, tiroid salgılatıcı hormon, oksitosin, vazopressin, dehidroepiandrosteron sülfat, deksametazon supresyon testi (DST) ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  çalışılmıştır. En sık çalışılan belirteç DST'dir. Fakat DST gibi diğer biyolojik belirteçlerle ilgili sonuçlar tutarlı değildir ve terapötik yanıt ile bu biyokimyasal değişiklikler arasında tutarlı bir ilişki kurulamamıştır<sup>1, 5, 6</sup>. Büyük olasılıkla bu yaygın etkilerden dolayı EKT'nin kesin etki düzeneği bilinmezliğini korumakta ve hâlihazırda EKT için kullanılan bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır. Bununla beraber prelinik çalışmalar, ECS'nin (Electro Convulsive Seizure) erişkin beyninde hücre proliferasyonu ve nörotrofik faktörleri arttırdığını göstermiştir<sup>7-10</sup>. Yapılan klinik çalışmalarda<sup>11-13</sup> EKT'nin nörorestoratif ve nörotrofik etkisini destekleyecek doğrultudadır. Dolayısıyla EKT'nin etki düzeneği olarak nörotrofik hipotez bu anlamda umut taşımaktadır.

Yaygınlığı, süregelen seyri ve belirgin yetiyetimine yol açması nedeniyle büyük bir halk sağlığı sorunu olan duygudurum bozukluklarının etyopatogenezi henüz aydınlatılamamıştır ve mevcut tedaviler yeterli değildir<sup>14</sup>. Bunun temel nedeni hastalığın patogenetik düzeneği ve tedavinin etki düzeneğinin henüz anlaşılammış olmasıdır. Bu hastalığın moleküler temellerini ve biyolojik risk etkenlerini saptamak farmakolojik tedaviler için yeni hedefler belirleme, ayırıcı tanı ve tedavi yanıtı için biyolojik belirteç sağlama bakımından büyük öneme sahiptir.

Nörotrofinler nöronal sağkalım, gelişim, işlev ve plastisitede önemli rolü olan düzenleyici faktörlerdir<sup>15, 16</sup>. Nörotrofik faktörlerin depresyonun patofizyolojisiyle ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Preklinik depresyon modellerinde “*stresin*” nörojenezi ve nörotrofik faktör gen ekspresyonunu azalttığı defalarca gösterilmiştir<sup>8,9</sup>. Tersine ECS’yi kapsayan “*antidepresan tedaviler*” nörojenezi ve nörotrofik faktör gen ekspresyonunu arttırmaktadır<sup>10</sup>. Ayrıca depresif bireylerde azalmış nörotrofik faktör aktivitesiyle uyumlu olarak limbik ve kortikal alanlarda atrofi saptanmıştır<sup>17</sup>.

Beyinden türeyen nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofinler arasında depresyon ile ilişkisi en çok araştırılmıştır. BDNF dimerik bir proteindir ve başta hipokampus ve serebral korteks olmak üzere beyinde yaygın olarak bulunur<sup>18</sup>. Depresif bireyler, postmortem çalışmalarda düşük hipokampal ve kortikal BDNF düzeyi göstermiştir<sup>19</sup>. Ayrıca depresif bireylerin serum ve plazma BDNF’si kontrollerden daha düşük bulunmuştur<sup>20-22</sup>. Yapılan çalışmalar, depresif hastalarda daha düşük olan BDNF düzeylerinin antidepresan ilaç tedavisiyle normal düzeylere yükseldiğini göstermişlerdir<sup>21,22</sup>.

Hayvan çalışmaları EKT’nin nörotrofik etkisini desteklemektedir. ECS’nin rodent beyinde “*BDNF mRNA düzeyini, nöronal dallanmayı ve nörojenezi*” arttırdığı<sup>23-25</sup>, ayrıca strese yanıt olarak BDNF mRNA düzeylerinin azalmasını engellediği<sup>9</sup> göstermiştir. Bugüne kadar EKT’nin insanlarda serum BDNF düzeylerini değiştirmedeğini saptayan bir çalışma<sup>26</sup>, serum BDNF düzeylerini arttırdığını gösteren iki çalışma<sup>12, 27</sup> ve plazma BDNF düzeylerini arttırdığını gösteren iki çalışma<sup>11, 13</sup> mevcuttur. Bu bulgular EKT’nin etki düzeneğinde BDNF’nin olası rolünü preklinik çalışmalarla uyumlu olarak desteklemektedir.

Anterograd ve retrograd amnezi EKT’nin en sık görülen yan etkisidir. EKT ile bellek sorunlarının neden olduğu hala aydınlatılmamış bir konudur. Önceki çalışmalar BDNF’nin bellekle ilişkili olan uzun dönem potensiyalizasyon süreçlerini etkilediğini<sup>28</sup>, ayrıca BDNF polimorfizminin -Met taşıyıcıları- episodik bellekte ve işleyen bellekte bozulmalara yol açtığını göstermiştir<sup>29, 30</sup>. Depresyon hastalarında EKT’nin oluşturduğu bellek sorunları ile BDNF’nin ilişkisini araştıran bir çalışma henüz yoktur.

Bu çalışmada depresif hastaların serum ve bu hastaların altgrubunda plazma BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığını, eğer varsa bu farklılığın EKT sonrası klinik seyir ile ilişkili olarak değişip değişmediğini, uygulanan kognitif testlerin EKT sonrası kendi içinde nasıl değiştiğini ve bunların BDNF düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## İKİNCİ BÖLÜM

### **2. GENEL BİLGİLER**

#### **2.1. Duygudurum Bozuklukları**

Duygudurum bozuklukları yaygındır ve halk sağlığını dünya genelinde en çok tehdit eden sorunlar arasında yer almaktadır. Major depresif bozukluğun (MDB) yaşam boyu prevalansı toplum örneklemelerinde kadınlar için %10-%25 arasında, erkekler için %5-%12 arasında değişmektedir<sup>31</sup>. Her depresyon epizodu hastalardaki rekürrens olasılığını belirgin bir şekilde arttırmaktadır. Depresyon hastalarının %25'i kronik, %75'i rekürren gidişe sahiptir<sup>32</sup>. Hastaların iyi kalma ihtimali beş yıl süre içerisinde dramatik bir şekilde azalmaktadır<sup>33</sup>. Bir izlem çalışmasında depresif epizodu iyileşmiş hastaların %85'i 15 yıl süre içerisinde en az bir rekürrens göstermiştir<sup>34</sup>. Tek major depresif epizod (MDE) geçirenlerin %5-10'u ise ileride bipolar bozukluk tanısı alır.

Bipolar bozuklukların yaşam boyu prevalansı yakın zamana kadar %0.5-1.6 aralığında bildirilmekteydi. Bununla beraber son yıllarda bazı çalışmalar %5'in üzerinde oranlar bildirmiştir. Epidemiyolojik Alan Çalışmasına [The Epidemiologic Catchment Area Study, ECA, 1991] göre yaşam boyu prevalans bipolar I için %0,8, bipolar II için %0,5'tir<sup>35</sup>. Ulusal Eşanı Araştırması Tekrarı [The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R, 2007)] çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla %1 ve %1,1 olarak hesaplanmıştır<sup>36</sup>. Bipolar I bozukluk (BPB I) MDB'ye oranla daha yineleyici olmakla beraber duygudurum epizodunun sayısı arttıkça benzer şekilde yineleme riski artar. Yirmi yıl süren bir izlem çalışmasında duygudurum belirtilerinin olduğu sürenin belirtisiz geçen süreden daha uzun olduğu bulunmuştur<sup>37</sup>. Hastaların depresif olduğu süre manik olduğu düreden daha uzundur. Bipolar depresyon maniye göre daha yüksek intihar riski ve işlevsel bozulmayla ilişkilidir<sup>38</sup>.

Duygudurum bozuklukları belirgin işlev kaybı ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Murray ve Lopez'in Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) için yaptıkları ve 1996 yılında yayınlanan Hastalıkların Toplam Yüğü çalışmasında depresyonun tüm hastalıklar içinde Yaşam Yıllarına Uyarlanmış Yetiyitimi (Disability Adjusted Life Years -DALY-) hesaplamasında 4. sırada yer aldığı saptanmıştır. Ayrıca depresyonun orta yaş grubunda diğer herhangi bir hastalıktan en az iki kat daha fazla yetiyitimine yol açtığı ve bipolar bozukluğun bu yaş grubunda yetiyitimine neden olan hastalıklar arasında 6. neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yetiyitimi

bakımından depresyonun 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırayı alacağı tahmin edilmiştir<sup>14, 33</sup>. WHO 2004 bildiriminde, Yaşam Yıllarına Uyarlanmış Yetiyitimi temel alınarak yapılan hesaplamada MDB dünya genelinde yetiyitimine yol açan hastalıkların içinde üçüncü sırada yer alarak daha önce tahmin edildiği gibi yükselişe geçmiş ve 2030 yılına kadar ilk sıraya yükseleceği öngörülmüştür<sup>39</sup>.

Mevcut tedavilerle hastaların ancak %50'den daha az bir kısmı remisyona ulaşabilmektedir. Büyük bir gereksinim olmasına rağmen geliştirilen yeni tedaviler görece olarak başarısız olmuştur. Bunun temel nedeni depresyonun patogenetik düzeneği ve mevcut tedavilerin etki düzeneklerinin henüz yeterli düzeyde anlaşılabilmiş olmasıdır<sup>40</sup>.

Depresyonu anlama yönündeki çabaların ilki 1960'lı yıllarda ortaya çıkan ilk antidepresanların -monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve trisiklik antidepresanların (TCA)- etki düzeneğine dayandırılan monoamin hipotezidir ve ortaya atıldığı günlerden bu yana önemli değişimler geçirmiştir (Tablo 1)<sup>40</sup>.

**Tablo 1.** Duygudurum bozukluklarının patofizyoloji varsayımlarının gelişimi<sup>40</sup>

- Monoamin hipotezi (1960-1970'ler)  
Depresyon monoamin nörotransmitterlerin azalmasından kaynaklanmaktadır ve antidepresanlar monoamin düzeylerini artırır
- Monoaminerjik reseptör hipotezi (1980'ler)  
Depresyon monoamin reseptör anormalliklerinden kaynaklanır ve kronik antidepresan tedavi reseptörlerin duyarlılığını değiştirir
- Sinyal adaptasyon hipotezi (1990'lar)  
Kronik antidepresan tedavi postreseptör sinyal kaskadlarında ve gen ekspresyonunda adaptif değişikliklere yol açar
- Nöroplastisite hipotezi (2000'ler)  
Kronik antidepresan tedavi nöroplastisite, hücre esnekliği ve sinaptik plastisiteyi etkiler

Monoamin hipotezi, monoaminlerin antidepresan tedaviyle sinaptik aralıkta saatler içerisinde artmasına karşın ancak birkaç haftada ortaya çıkan iyileşmenin düzeneğini açıklayamadığı için yetersiz bulunmuştur. Farmakolojik etki ve iyileşme zamanları arasındaki bu tutarsızlık, tedaviyle daha geç ortaya çıkan “*monoamin reseptör duyarlılığındaki değişiklikler*” öne sürülerek giderilmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar “*5-HT<sub>1A</sub> reseptör duyarlılığında azalma*” ve “*serotonerjik nöronların ateşleme oranında artışın*”



terapötik etkiyle bağıntılı olduğunu öne sürmüştür. Bu görüş serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) için tatmin edici olmakla beraber SSRI dışındaki antidepresan ilaçların etki düzeneğini açıklayamamaktadır. Ayrıca reseptör duyarlılığındaki karşıt değişim için gereken zaman antidepresan etkinin başladığı süre kadar uzun değildir. 1980'li yıllarda postreseptör sinyal iletim düzeneğiyle ilgili bilgiler arttıkça farklı bir görüş ortaya atılmıştır. Sonunda “*gen ekspresyonunda değişimle sonuçlanan postreseptör sinyal iletim kaskadlarının yavaş ilerleyen adaptif değişikliklerinin*” geç ortaya çıkan antidepresan etkinin araçları olabileceği düşünülmüştür. Daha sonra depresyonda hücre içi değişikliklerin ikincil mesajcılar ve nörotrofik faktörleri kapsamıyla bu hipotez sinaptik düzenek, nörotrofik düzenek ve nörojenez süreçleri ile bütünleştirilmiş ve “*nöroplastisite kuramı*” ortaya çıkmıştır<sup>40, 41</sup>.

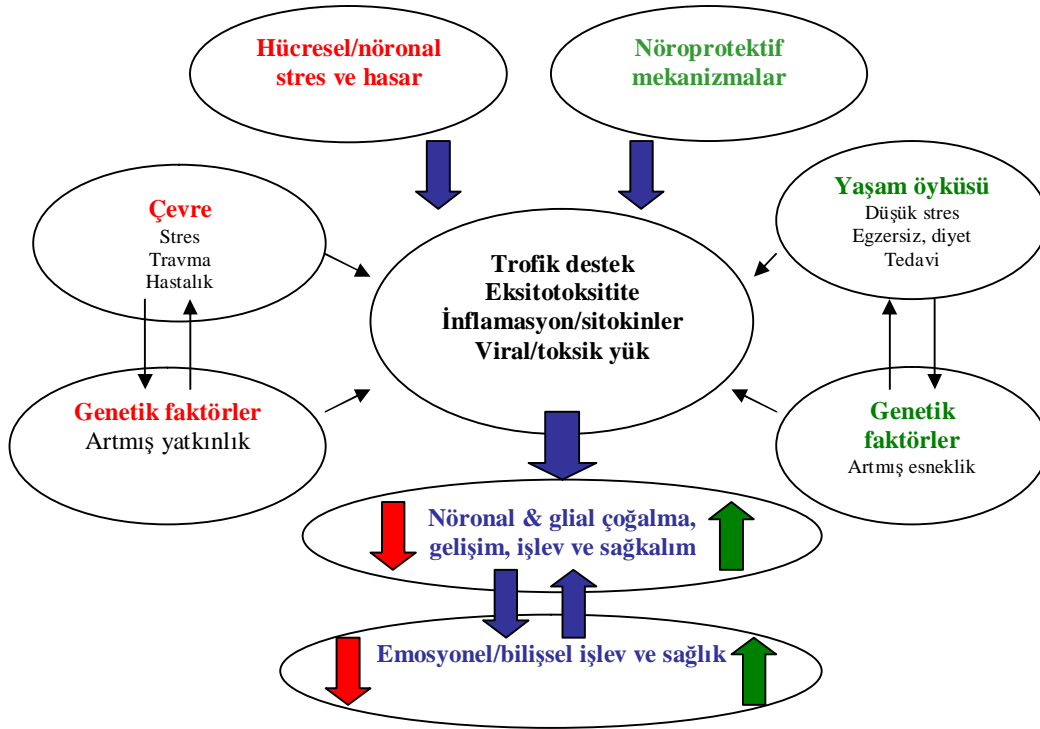
## **2.2. Nöroplastisite Varsayımı**

Nöroplastisite, beynin farklı doğada çeşitli iç ve dış uyararı algıladığı, uyum sağladığı ve yanıt verdiği çok sayıda sürecin bileşimidir<sup>42</sup>. Nöronal plastisite, hücrenin yanıtıllığıyla yakından ilişkili olduğundan, nöronun farklı koşullara uyum sağlama yeteneğinin göstergesi olarak düşünülebilir<sup>43</sup>. Nöroplastisitenin hem işlevsel hem de yapısal olabilen çok sayıdaki hücrel ve moleküler biçimleri üç kategoride tanımlanmıştır: *Gen açılımının modifikasyonu, sinaptik transmisyonun modifikasyonu ve nörojenez* (Tablo 2)<sup>40</sup>.

**Tablo 2.** Nöroplastisitenin yetişkin beyninde başlıca hücrel/moleküler gösterimleri<sup>43</sup>

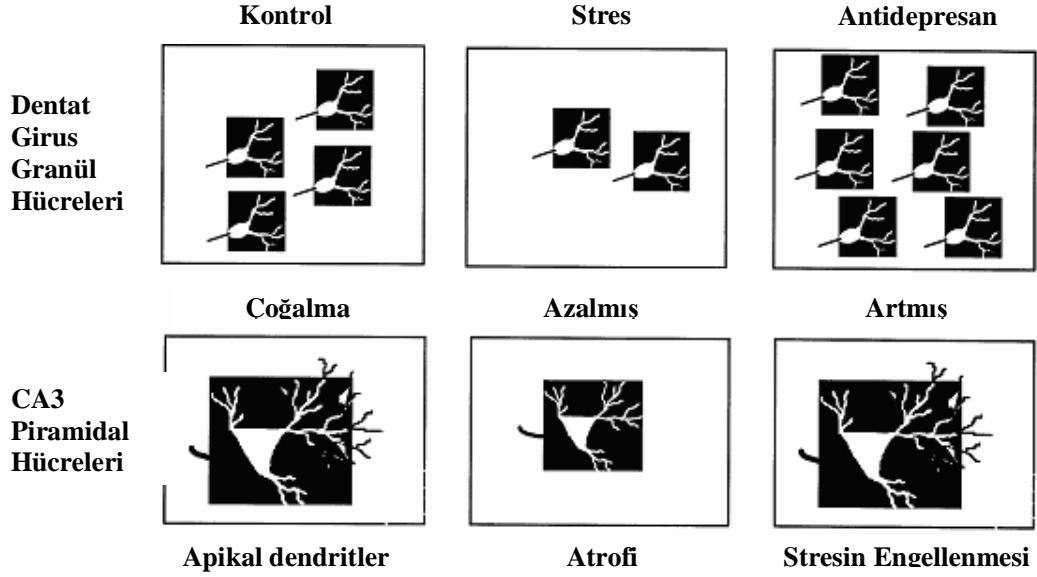
1. *Gen açılımının modifikasyonu*
  - Sinyal kaskadlarının aktivasyonu
  - Transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu
  - Epigenetik değişiklikler
  - Farklı genlerin aktivasyon/represyonu
2. *Sinaptik transmisyonun modifikasyonu (sinaptik plastisite)*
  - Sinaptogenez
  - Dendritik işlevin değişimi
  - Nörit gelişimi
  - Sinaptik yeniden yapılanma
  - Uzun süreli güçlendirme (Long Term Potentialization)
  - Uzun süreli baskılama (Long Term Depression)
3. *Nörojenez*

Nöroplastisite varsayımı, nörotrofik yollar dahil antidepresanların etkisiyle ilişkilendirilmiş tüm düzenekleri kapsamıyla, mevcutlar içinde en iyi açıklama modeli olarak öne çıkmaktadır. Bu varsayımın önermeleri; örneğin antidepresan tedavi ya da egzersiz ile indüklenen nöroplastisitenin olumsuz çevresel etkenlerin yıkıcı etkilerini engelleyerek ya da tersine çevirerek faydalı olacağı, aksine, maladaptif olduğunda ise çevresel zorluklara karşı savunmanın ortadan kalkmasıyla beyinde yıkıcı sonuçların ve işlevsel bozulmaların olacağıdır (Şekil 1)<sup>44</sup>.



**Şekil 1.** Sres ve nöroprotektif düzeneklerin nöronlar ve gliaların çoğalma, gelişim ve işlevi üzerindeki etkilerinin şematik gösterimi. Çevresel ve genetik etkenler ile yaşam öyküsü, emosyonel ve bilişsel sağlık ya da hastalıkla sonuçlanacak hüresel süreçleri etkiler. Ayrıca beyin devrelerinin normal ve sağlıklı etkinliği, nörotrofik ve nöroprotektif düzeneklerin işlev ve ekspresyonunun nöronal etkinliğe bağlı olmasından dolayı hücre işlev ve sağkalımını etkiler<sup>44</sup>.

Preklinik depresyon modellerinde, tekrarlayan stresin hipokampusun (HC) CA3 hücrelerinde apikal dendritlerin sayı ve uzunluğunda atrofi ve akut stresin hipokampus dentat girus hücrelerinde nörojenezini azalttığı bildirilmiştir (Şekil 2)<sup>45</sup>.



**Şekil 2.** Hipokampüste görülen yapısal değişiklik modeli. Stres granül hücre tabakasında hücre çoğalmasını azaltmakta ve CA3 piramidal hücre apikal dendritlerinde atrofiye yol açmaktadır. Aksine antidepresanlar hücre çoğalmasını arttırmakta ve atrofiyi önlemektedir<sup>45</sup>.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar strese yanıt olarak prefrontal korteks (PFC) piramidal nöronlarında benzer şekilde apikal dendritlerde atrofi ve spinlerde sayıca azalma saptamıştır. Ayrıca yüksek doz egzogen kortizol HC ve PFC nöronlarında benzer atrofiye yol açmaktadır. Bununla beraber stresin ortadan kaldırılmasıyla atrofi geriye döndürülmektedir. Dahası antidepresan tedaviler stres maruziyeti devam etse dahi atrofiyi engellemektedir. Bu bulgular dendritik değişimlerin yapısal plastisite tipi olduğunu desteklemektedir<sup>44</sup>.

Beyin görüntüleme ve postmortem çalışmalar duygudurum bozukluklarında beyinde hacimsel, işlevsel ve yapısal anormallikler olduğunu göstermektedir. Son yıllarda depresyonun patofizyolojisinde ilgi odağı olan hipokampus hacminin depresif hastalarda kontrollere göre %10–20 azaldığı tutarlı bir şekilde gösterilmiştir<sup>46, 47</sup>. Ayrıca hipokampus hacmi ile hastalığın süresinin negatif korelasyona sahip olduğu bulunmuştur. Bunun depresyonda sık görülen bellek yakınmaları ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür<sup>48</sup>. PFC depresyon ile ilişkilendirilen diğer bir beyin bölgesidir. PFC'nin birincil işlevi kognisyon, yürütücü işlevler ve emosyonla ilişkili beyin bölgelerini kontrol etmektir. Beyin görüntüleme çalışmaları MDB hastalarında özellikle azalmış kognisyondan sorumlu gösterilen PFC hacminde anlamlı düşüklük bildirmiştir<sup>49,50</sup>. Ayrıca MDB hastaları diğer subkortikal (amigdala, ventral striatum) ve kortikal (anteriyor singulat korteks, orbitofrontal korteks)

alanlarda hacimsel ve işlevsel anormallikler gösterebilmektedir<sup>51</sup>. Bipolar bozukluk (BPB) hastalarında ise beyin görüntüleme çalışmaları dorsolateral prefrontal korteks (DLPC), ön singulat, amigdala, üst temporal girus, korpus kallosum, orbital prefrontal korteks (OFC), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFC) gibi duygudurum ve kognisyonla ilişkili bölgelerde yapısal ve işlevsel anormallikler göstermektedir<sup>52, 53</sup>. MDB ve BPB hastaları kortikal bulgular bakımından benzerlik göstermekle beraber başta hipokampus (MDB’de düşük, BPB’de ise korunmuş hacim), amigdala ve striatum (MDB’de düşük, BPB’de artmış hacim) olmak üzere subkortikal yapılarda farklı etkileniyor görünmektedir.

**Tablo 3.** Duygudurum bozukluklarında hücresel atrofi ve/veya kayıp bildiren postmortem çalışmalar<sup>42</sup>

---

#### **Azalmış hacim/kortikal kalınlık**

- Rostral orbitofrontal korteks kortikal kalınlık, MDB (Rajkowska ve ark. 1999)
- Subgenual ön singulat korteks III, V ve VI. tabakada laminer kortikal kalınlık, BPB (Bouras ve ark. 2001)
- Subgenual prefrontal korteks hacmi, ailesel MDB ve BPB (Ongur ve ark. 1998)
- Nukleus akkumbens hacmi (sol), bazal gangliyonlar (bilateral), MDB ve BPB (Baumann ve ark. 1999)
- Parahippokampal korteks büyüklüğü (sağ), intiharda (Altshuler ve ark. 1990)

#### **Azalmış nöronal büyüklük ve/veya dansite**

- Piramidal nöronal yoğunluk, dorsolateral prefrontal korteks tabaka III ve V, MDB ve BPB (Rajkowska 2000)
- Prefrontal korteks tabaka V’te (%14) ve VI’da (%18) nöronal büyüklük, BPB (Cotter ve ark. 2002)
- Prefrontal korteks tabaka VI (%20) nöronal büyüklük, MDB (Cotter ve ark. 2002)
- Rostral orbitofrontal korteks tabaka II–IV’da nöronal yoğunluk ve büyüklük, kaudal orbitofrontal korteks tabaka V/VI’da ve dorsolateral prefrontal korteks supra ve infra granüler tabakada, MDB (Rajkowska ve ark. 1999)
- Ön singulat korteks tabaka VI’da (%23), MDB (Cotter ve ark. 2001)
- Subgenual ön singulat korteks III, V ve VI. tabakada nöronal yoğunluk, BPB (Bouras ve ark. 2001)
- Singulat korteks tabakaya özgü internöronlarda, BPD ve MDD’de (Vincent ve ark. 1997)
- Ön singulat korteks tabaka II’de non-piramidal nöronal yoğunluk (%27), BPB (Benes ve ark. 2001)

#### **Azalmış glia**

- Dorsolateral prefrontal korteks ve kaudal orbitofrontal kortekste glia yoğunluğu/büyüklüğü, MDB ve BPB (Miguel-Hidalgo ve Rajkowska 2002; Rajkowska ve ark. 1999)
- Subgenual prefrontal korteks glia sayısı, ailesel MDB (%24) ve BPB (%41) (Ongur ve ark. 1998)
- Prefrontal korteks tabaka V’te glial hücre dansitesi (%30), MDB (Cotter ve ark. 2002)
- Ön singulat korteks tabaka VI’da glial hücre dansitesi (%22), MDB (Cotter ve ark. 2001)
- Amigdalada glial hücre sayısı, glial yoğunluk ve glia/nöron oranı, MDB (Bowley ve ark. 2002)

---

MDB: Major depresif bozukluk, BPB: Bipolar bozukluk

Postmortem nöropatolojik çalışmalar MDB ve BPB hastalarında korteks kalınlığında, subgenual PFC, orbital korteks, dorsal anterolateral PFC, amigdala, bazal gangliyonlar ve dorsal rafe çekirdeklerinde glia hücre sayısı ve/veya nöron büyüklüğünde azalmalar olduğunu göstermiştir (Tablo 3)<sup>42</sup>. Hipokampus çalışmaları ise nöron ve glia sayısında değişim

bildirmemekle birlikte nöron hacminde azalma saptamış ve azalmış nöropil sayısının hipokampüste görülen hacim azalmasından sorumlu olabileceğini öne sürmüştür<sup>44</sup>.

Stres, depresyon ve antidepresan tedavi ile gelişen hücrel ve yapısal değişiklikler nöron ve gliaların çoğalma, gelişim, sağkalım ve işlevinde değişikliklere yol açan birçok düzenekten kaynaklanabilir. Bunlar nörotrofik/büyüme faktör desteği, hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) eksen hiperaktivasyonu, eksitotoksikite, inflamasyon/sitokinler, metabolik/vaküler destek, viral ve toksik etkenleri kapsamaktadır. Hücre işlevleri ve sağkalımında değişiklik tek büyük bir olaydan hemen sonra veya zararlı etkilerin birikimiyle zaman içerisinde gerçekleşebilir. Bu hücrel stresörlerin etkileri, genetik etkenlerin nörodestrüksiyona yatkınlığı arttırması ya da tam tersine yatkınlığı azaltarak hücrel direnci ve nöroproteksiyonu desteklemesinden etkilenmektedir (Şekil 1)<sup>44</sup>.

Yapısal değişikliklere neden olan ve nöroproteksiyona yol açan moleküler düzenekleri ve genetik etkenleri belirlemek depresyonun tanı ve tedavisi için önemli bilgiler sunacaktır. İnsan çalışmaları, prelinik depresyon modellerinde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, duygudurum ve kognisyon için kritik olan beyin bölgelerinde yapısal ve hücrel değişiklikler saptamıştır. Bu bulgular stresle indüklenen atrofiyi bertaraf eden, glia sayısı, nöron büyüklüğü ve nöronal işlevinin sürekliliğini sağlayan düzeneğin -başka bir deyişle nöroplastisitenin- önemine işaret etmekte ve bu bağlamda nörotrofik faktörlerin kritik araçlar olabileceğini düşündürmektedir.

### **2.3. Nörotrofik/Büyüme Faktörleri**

Nörotrofinlerin prototipi olan sinir büyüme faktörü (NGF), gelişim sırasında doğal olarak gelişen hücre ölümünün hedef organ tarafından salgılanan sağkalım faktörlerince düzenlendiğinin varsayıldığı 1950'li yıllarda sempatik gangliyonlarda nöron gelişimi ve sağkalımını destekleyen solubl peptid olarak keşfedilmiş, ardından yapısal homologu olan diğer nörotrofinler (BDNF, NT3, NT4/5) tanımlanmıştır. Daha sonra nörotrofinlerin sadece gelişim sırasında değil erişkin beyinde de önemli rolleri olduğu fark edilmiştir. Sonuç olarak nörotrofinler nöronal sağkalım, gelişim, işlev ve plastisitede önemli rolü olan düzenleyici faktörlerdir<sup>16</sup>.

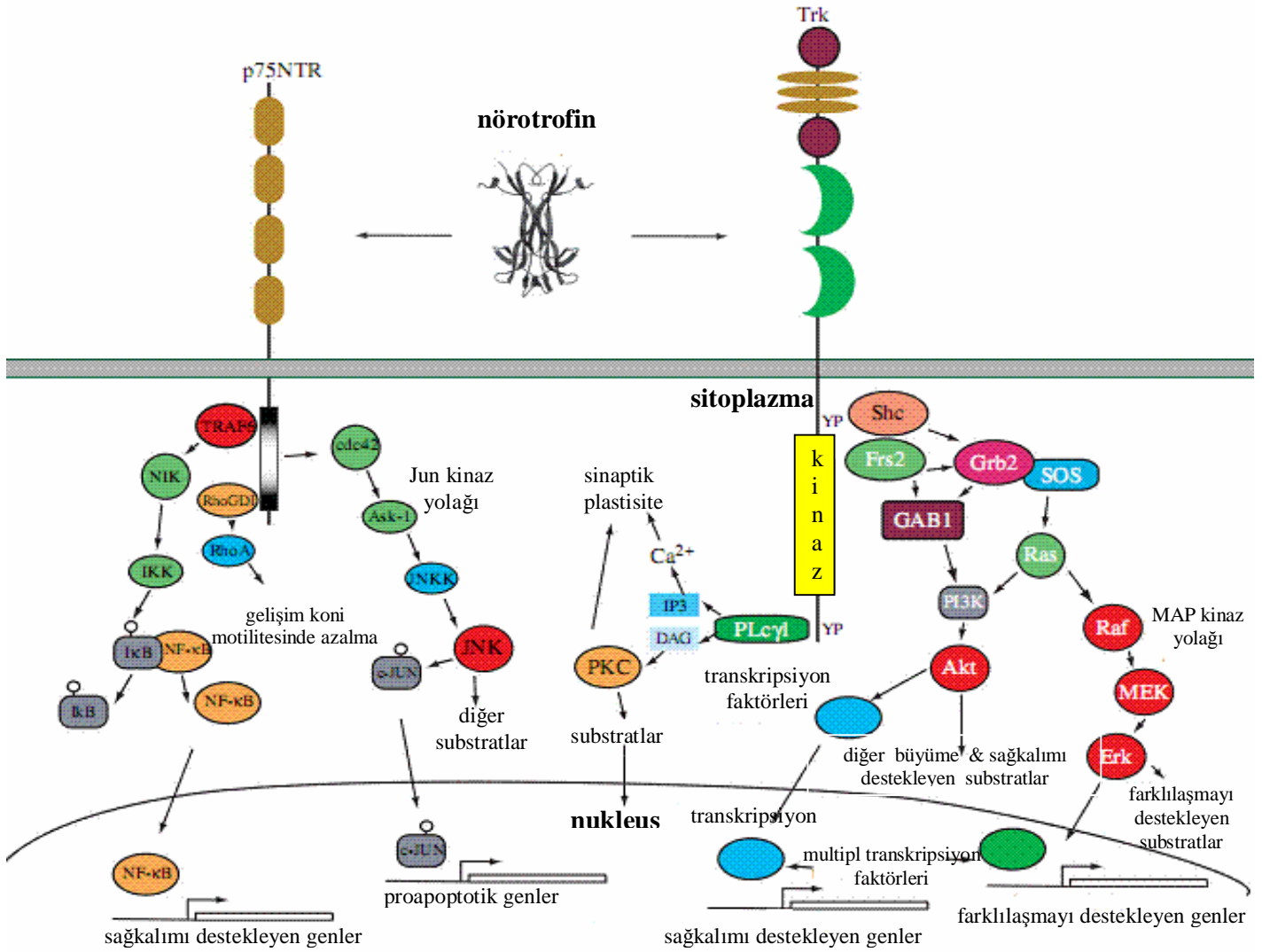
NGF, BDNF, NT3, NT4/5 (ayrıca, sadece NT4 veya NT5 olarak bilinir), NT6 ve NT7 ortak genden türemiş olduklarından benzer sekans ve yapı gösterirler. Bundan dolayı topluca nörotrofin ailesi olarak adlandırılırlar<sup>54</sup>. Nörotrofinlerin yanında GDNF, vasküler endotelial

büyüme faktörü (VEGF), insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) aileleri de nöroanal gelişim, sağkalım ve plastisitede düzenleyici rol oynamaktadır<sup>16</sup>.

Nörotrofinler etkilerini iki tür reseptör üzerinden gösterirler: sinir büyüme faktör reseptörü (p75NTR -pan nörotrofik reseptör- P75 olarak ta bilinir) ve tirozin kinaz reseptörleri (Trk -tropomyozin ilişkili kinaz- reseptörleri). Bütün pronörotrofinler p75'e bağlanırken Trk'ya bağlanamaz. Pronörotrofinlerin proteolizi ile maturasyon geliştikten sonra da P75'e tüm matür nörotrofinler bağlanabilirken Trk için seçicilik söz konusudur. BDNF TrkB'ye, NGF TrkA'ya, NT4/5 TrkB'ye, NT3 genellikle Trk C'ye (bazı durumlarda ise daha az etkili olarak TrkA ve TrkB'ye) seçici olarak bağlanır<sup>16, 55</sup>.

İlk keşfedilen reseptör p75'tir ve başlangıçta düşük afiniteli reseptör olarak tanımlanmıştı. Fakat daha sonra afinitesinin diğer reseptörlerle benzer olduğu anlaşıldı. p75 tümör nekroz reseptör üst ailesinin bir üyesidir ve bunlarla benzer olarak sitoplazmik bölgesinde "ölüm" alanı içerir. P75 üç ana sinyal yolağını düzenler. Jun kinaz yolağının aktivasyonu P53'ün aktive olmasıyla nöronal apoptosize yol açan bir dizi geni aktive eder. NF-kB aktivasyonu nöronal sağkalımı destekleyenleri de kapsayan çok sayıda genin transkripsiyonuyla sonuçlanır. P75 ayrıca gelişim koni (gelişen -sinaptik hedefini arayan- aksonun koni biçimli uzantıları) motilitesini kontrol eden Rho'yu düzenler (Şekil 3).

Her Trk reseptörü de üç ana sinyal yolağını kontrol eder. Birinci olarak, Ras aktivasyonu, nöronal farklılaşma ve nörit gelişimini destekleyen mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAP) sinyal kaskadını harekete geçirir. İkinci olarak, Ras veya Gab1 aracılığıyla fosfatidil inozitol-3 (PI3) kinaz uyarımı nöronal sağkalım ve gelişimi destekler. Üçüncü olarak, Fosfolipaz C- $\gamma$ 1 (PLC  $\gamma$ 1) aktivasyonu sinaptik plastisiteyi destekleyen Ca<sup>2+</sup> ve protein kinaz C ile düzenlenen yolları aktive eder (şekil 3)<sup>16, 55, 56</sup>.



Şekil 3. Nörotrofin sinyal iletimi<sup>55</sup>

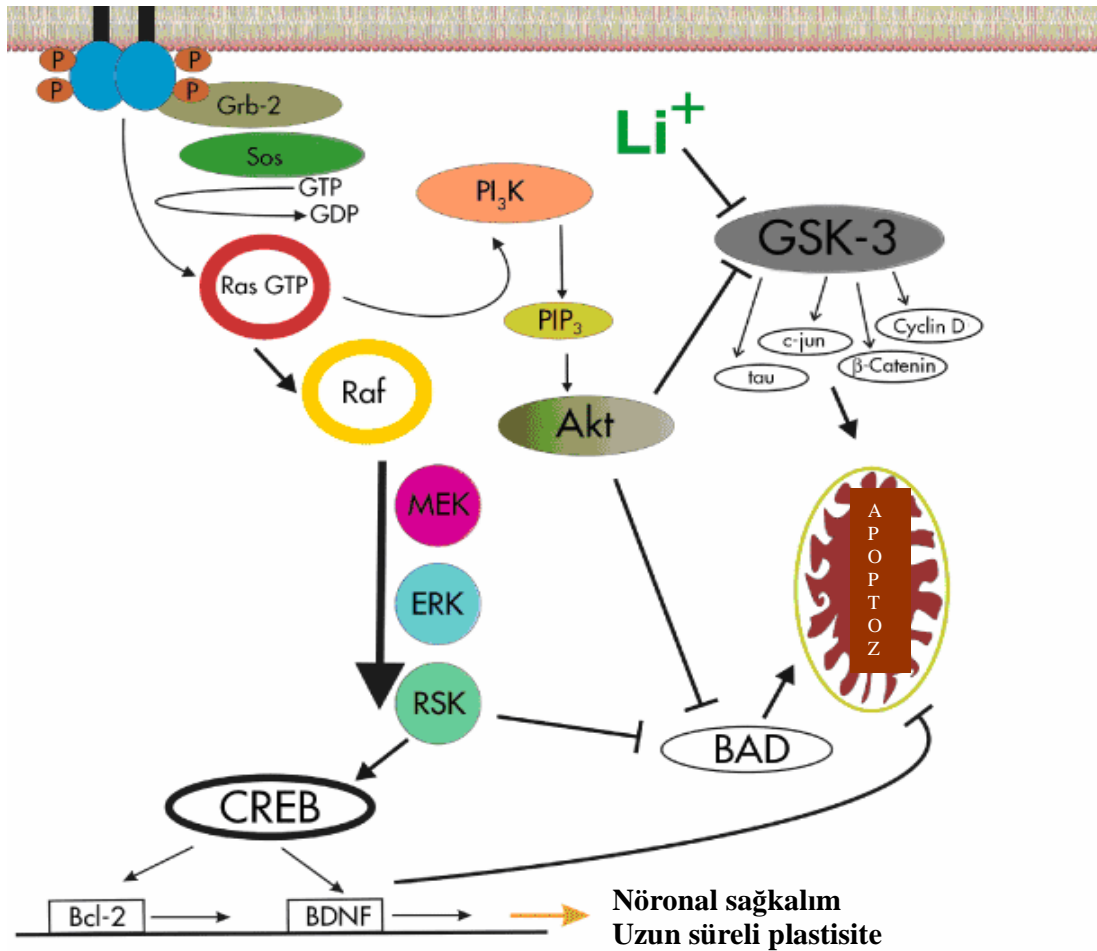
## 2.4. BDNF'nin Stres, Depresyon Ve Tedavideki Rolü

### 2.4.1. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)

Nörotrofin ailesinin NGF'den sonra keşfedilen ikinci üyesi olan BDNF, 1978'de embriyonik arka kök gangliyon nöron kültüründe duysal nöronların sağkalımını destekleyen ve NGF'den farklı yapıda bir faktör olarak tanımlanmış, ardından 1982'de domuz beyninden pürifiye edilmiştir<sup>57</sup>.

BDNF fizyolojik etkilerini daha önce sözü edilen üç ana yolak üzerinden gösterir; *MAP kinaz yolağı*, *PI3 kinaz yolağı* ve *PLC γ1 yolağı*. BDNF'nin bağlanması, TrkB'nin

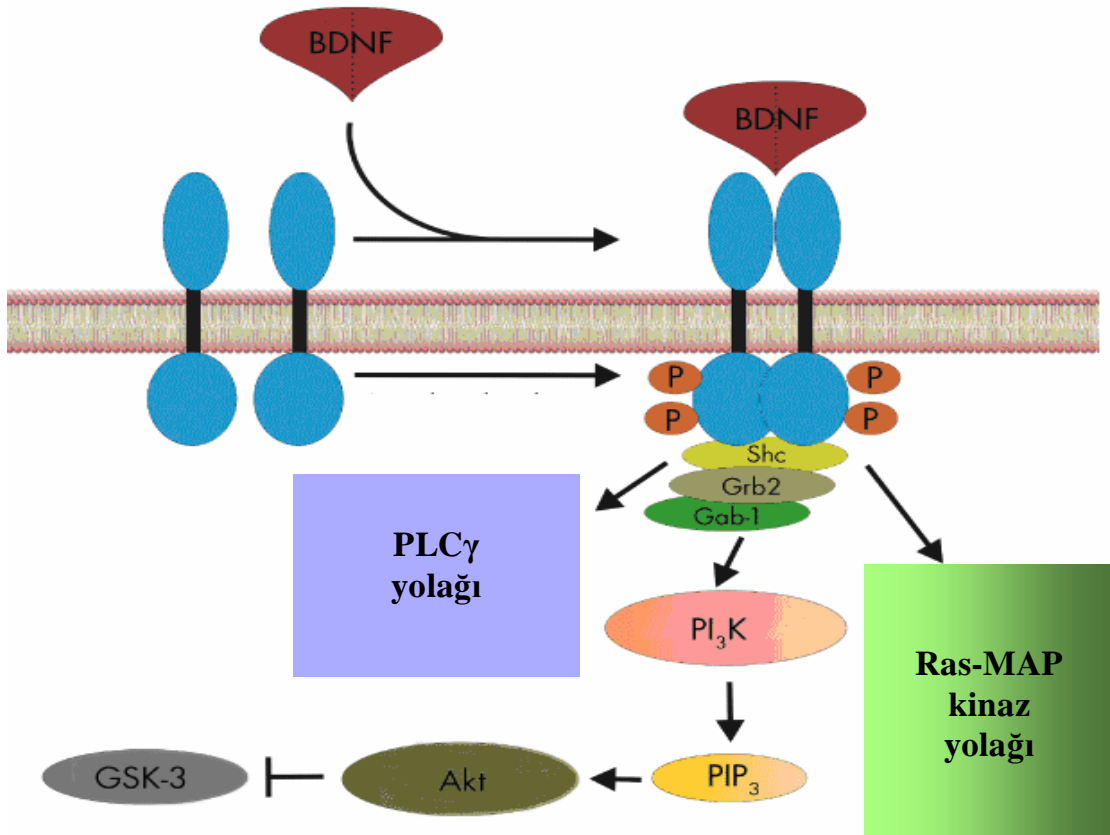
sitoplazmik bölgesindeki tirozin rezidülerinin dimerizasyon ve transfosforilasyonu sonuçlanır. Bir adaptör protein olan shc'nin fosforilasyonu ve guanin nükleotid değiştirici faktör sos'un dahil edilmesi, küçük guanozin trifosfat bağlayıcı protein ras'ın aktivasyonu sonuçlanır. Bu da sırasıyla raf, MAP kinaz kinaz (MEK) ve MAP kinaz (ERK) aktivasyonuna yol açar. MAP kinazın bir hedefi hücre sağkalımını en az iki yolla etkileyen ribozomal S6 kinazdır (RSK). RSK pro-apoptotik BAD'yi (Bcl-2 ilişkili ölüm promoteri) fosforiller ve inaktive eder. RSK ayrıca cAMP yanıt elementi bağlayıcı proteinini (CREB) fosforiller ve dolayısıyla anti-apoptotik faktör Bcl-2 ve BDNF ekspresyonunu artırır. Ras ayrıca birincil hedefi glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3)'ü inaktive etmek olan PI3 kinaz yolağını da aktive eder. GSK-3'ün transkripsiyon faktörleri (beta katenin, c-Jun) ve tau gibi çok sayıda hedefi vardır. Bunların çoğu aktive olduklarında pro-apoptotiktir. Dolayısıyla GSK-3'ün PI3 aracılığıyla inaktivasyonunun nörotrofik etkileri vardır (şekil 4)<sup>58</sup>.



şekil 4. MAP kinaz yolağı<sup>58</sup>



Ayrıca PI3 kinaz yolağı, bazı hücrelerde adaptör proteinler aracılığıyla (Shc, Grb-2 ve Gab-1) doğrudan aktive edilebilmekte bu da Akt aracılığıyla proapoptotik BAD ve GSK-3'ü inhibe etmektedir (şekil 5)<sup>58</sup>.



Şekil 5. PI3 kinaz yolağı<sup>58</sup>

Üçüncü yolak olarak, fosforile TrkB sinaptik plastisiteyi destekleyen Ca<sup>2+</sup> ve protein kinaz C ile düzenlenen yolları aktive eden PLC γ1'i fosforiller ve aktive eder (Şekil 3).

BDNF beyinde en yaygın olarak bulunan nörotrofindir. Hipokampüste en yüksek düzeyde bulunur ve bunu serebral korteks izler<sup>59</sup>. Gelişim sırasında BDNF'nin arka kök gangliyonlar, kortikal ve hipokampal nöronları kapsayan çok sayıda nöron grubu için sağkalım ve büyümeyi destekleyen rolü vardır. Vestibüler ve nodoz-petrozal gangliyon başta olmak üzere belirli periferik duysal nöronların varlığı BDNF'ye bağlıdır, çünkü iki geni de olmayan homozigot BDNF (-/-) fareler bu nöronlardan yoksundur. BDNF homozigot (-/-) fareler üç haftadan fazla yaşayamazlar fakat bir geni olmayan BDNF heterozigot (+/-) fareler yaşayabilir ve obezite, azalmış nöbet yatkınlığı ve bozulmuş spasyal öğrenme sergiler<sup>16</sup>.

BDNF gen ekspresyonunun fizyolojik düzenlenişi gelişen beyin için önemli görünmektedir. Veriler BDNF'nin gelişim sırasında aksonların yolunu bulmada önemli rolü olduğuna işaret etmektedir. BDNF ayrıca dendritik morfolojide önemli etkilere sahiptir<sup>60</sup>. BDNF gelişim sırasında nöronal çoğalma, farklılaşma ve olgunlaşmayı etkilemekle beraber erişkinde sinaptik plastisite, dendritik gelişim ve ayrıca LTP'de önemli role sahiptir.

BDNF'nin sinaptik transmisyon üzerindeki etkileri vardır. Bu konudaki çalışmalar BDNF'nin eksitator (glutamaterjik) sinapsları güçlendirdiği, inhibitör (GABAerjik) sinapsları inhibe ettiği yönündedir. Schuman ve arkadaşları (1995), rat hipokampal kesitlerinde BDNF'nin hipokampal piramidal hücrelerin aferent inputlarında LTP'yi güçlendirdiğini göstermişlerdir. TrkB inhibisyonu ve BDNF geni olmayan (BDNF knockout) hayvanlarda LTP'nin bozulması ve bunun BDNF restorasyonu ile düzeldiğinin gösterilmesi BDNF'nin LTP'de rolü olduğunu desteklemiştir. Dolayısıyla LTP defisitleri, normal işleyen TrkB işlevinin olmadığı durumda artmış GABAerjik inhibisyonla kaynaklanıyor olabilir<sup>16</sup>.

BDNF kan beyin engelini iki yönlü geçebilmektedir<sup>61</sup>. Farelerde serum BDNF düzeyi ile kortikal BDNF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır<sup>62</sup>. Serum BDNF düzeyi plazmadan 100 katı aşan bir düzeyde daha yüksektir. Bu farklılık pıhtılaşma sürecinde trombositlerin degranülasyonundan kaynaklanmaktadır. Çünkü serum BDNF'nin büyük kısmı trombositlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca insan megakaryosit öncül hücrelerinde BDNF'nin üretilmediği ve trombositlerin BDNF'yi dışsal kaynaklardan depoladığı gösterilmiştir. Olası BDNF kaynakları vasküler endotel ve düz kas hücreleridir. Diğer olası kaynaklar aktive makrofaj veya lenfositlerdir. BDNF kan-beyin engelini iki yönlü geçebildiğine göre serum düzeylerinin önemli bir kısmının nöron ve glia hücrelerinden köken aldığı varsayılmaktadır. Dolayısıyla trombositlerde depolanan BDNF muhtemelen beyin hücreleri, plazma havuzu ve diğer dokulardan köken almaktadır. Trombositler 11 gün kadar, BDNF ise 1 saatten daha kısa bir sürede periferik kanda döngülenmektedir. Bundan dolayı serum BDNF düzeylerinin sirkadiyan ritmin etkileri ile beraber günleri kapsayan bir periyod süresince plazma BDNF düzeylerinin uzun süreli bir göstergesi olduğu söylenebilir<sup>63</sup>. Ancak, trombositten fakir plazma BDNF düzeyleri, trombositlerde depolanan miktarlardan çok az etkileneceğinden beyin BDNF düzeylerinin daha duyarlı bir göstergesi olabilir<sup>11</sup>.

## 2.4.2. BDNF, stres ve tedavi (preklinik çalışmalar)

### 2.4.2.1. Stres nörojenezi ve BDNF ekspresyonunu azaltmaktadır

Duygudurum bozuklukları sıklıkla akut veya kronik stresörler tarafından tetiklendiğinden dolayı stres beynin yapısal ve işlevsel değişikliklerini incelemek için bir model olarak kullanılmaktadır. Nörotrofik faktör çalışmalarından önce stresin, özellikle yüksek düzey glukokortikoid reseptörleri bulunduran hipokampus başta olmak üzere belirli beyin bölgelerinde nörojenezi azalttığı, hasar ve atrofiye yol açtığı gösterilmiştir. Hipokampus duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilen limbik yapılardan biridir. Hipokampal devrelerin işlevleri arasında depresyonda bozulan öğrenme, bellek ve HPA ekseninin kontrolü vardır. Ayrıca hipokampus, emosyon ve kognisyon ile doğrudan bağlantılı olan amigdala ve prefrontal korteks ile bağlantılara sahiptir<sup>17</sup>.

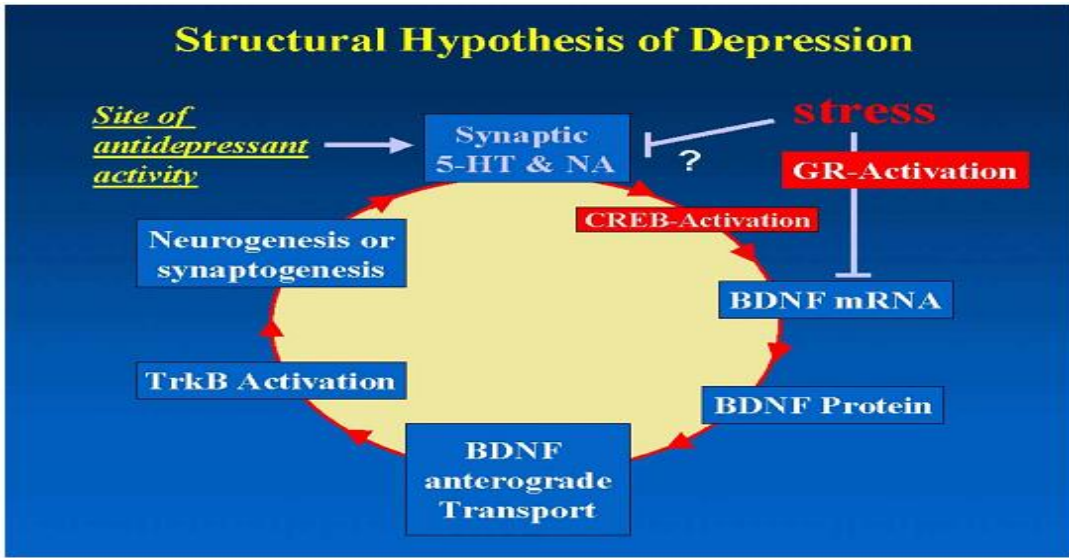
Hipokampal yapı ve işlevin stres ile değişiklik göstermesi nörotrofik faktör çalışmaları için bir temel oluşturmuştur. İlk olarak 1995 yılında Smith ve arkadaşlarının immobilizasyon stresinin kemirgen hipokampusünde BDNF düzeylerini düşürdüğü bildiriminden sonra bu etki diğer stres tipleri ile de gösterilmiştir. Farklı akut (tek) ve kronik (7–21 gün) stres paradigmalarının hipokampus BDNF düzeylerini düşürmektedir (Tablo 4)<sup>17</sup>.

**Tablo 4.** BDNF'nin stres ile regülasyonu<sup>17</sup>

Stres tipi	Etki	Referans
İmmobilizasyon (45 dk/g, 1, 7 gün)	Azalma	Smith ve ark. 1995
İmmobilizasyon (45 dakika)	Azalma	Nibuya 1995; Vaidya 1997
İmmobilizasyon (8 saat)	Azalma	Ueyama ve ark. 1997
Kestirilemez (10 gün)	Azalma	Nibuya ve ark. 1999
Ayak Şoku (.4 mA X 4, 60 dakika)	Azalma	Rasmussen ve ark. 2002
Sosyal İzolasyon (6 saat)	Azalma	Barrientos ve ark. 2003
Sosyal Yenilgi (10 dakika)	Azalma	Pizarro ve ark. 2004
Anne Yoksunluğu (24 saat, P9)	Azalma (erişkin)	Roceri ve ark. 2002
Yüzme Stresi (10 dk/g, 14 gün)	Azalma	Roceri ve ark. 2004
Kısıtlanma (6 hours/day, 21 days)	Etki yok	Kuroda ve McEwen 1998
Kısıtlanma (4 dk/g, 3 gün)	Azalma	Xu ve ark. 2004

İlk çalışmalar immobilizasyon stresinin hipokampus CA3, CA1 ve özellikle dentat girusunda BDNF mRNA ekspresyonunu belirgin bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir. Bu etki, ilk çalışmada hem tek bir maruziyetten hemen sonra hem de tekrarlayan stres uygulamalarından sonra gözlenmiştir. Bununla beraber kronik stres ile değişiklik bildirmeyen bir çalışma vardır. Bu tutarsızlık, uygulama süresinin (21 gün) uzun olması ve bu süre içinde stres desensitizasyonunun gelişmiş olabileceği ile açıklanmaktadır. Anne yoksunluğu çalışmasında doğum sonrası dokuzuncu günde strese maruz bırakılan hayvanlar erişkin dönemde BDNF defisitleri göstermiştir. İlginç olarak hayvanları daha önce ayak şoku ile eşleştirilmiş strese maruz bırakmak da BDNF ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu bulgular önceki deneyimlerin uzun süreli BDNF değişikliklerine yol açabileceğine kanıt niteliğindedir<sup>64</sup>.

BDNF'nin stresle azalmasının düzeneği henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber çalışmalar birden fazla olası faktöre değinmiştir. Kortikosteron uygulaması, strese benzer olarak hipokampüste nörojenezi ve BDNF ekspresyonunu azaltmaktadır. Aksine adrenalectomi nörojenezi ve BDNF ekspresyonunu arttırmaktadır<sup>17, 64</sup>. Araştırmacılar hücre membranının ötesinde 5-HT, NE ve glukokortikoid reseptör (GR) değişikliklerinin sonuçlarına bakarak cAMP yanıt elementi bağlayıcı (CREB) proteininin nörotrofinler için transkriptör faktör olarak önemine işaret etmiştir<sup>65</sup> (Şekil 6).



Şekil 6. Depresyonun yapısal hipotezi yatkın bireylerde stresin katekolamin ve HPA eksenini etkileyerek CREB inaktivasyonuna yol açabileceğini, bunun da BDNF, nörojenez ve sinaptojenezde azalmayla sonuçlanacağını önermektedir<sup>65</sup>

Ancak adrenalectomi, stresin BDNF üzerindeki etkisini tamamiyle önleyememektedir. 5-HT<sub>2A</sub> reseptör blokajının olasılıkla GABAerjik inhibisyon yoluyla stresin BDNF üzerindeki etkisini kısmen önlediği bulunmuştur. Ayrıca interlökin-1 $\beta$ 'nin ve BDNF'nin epigenetik düzenlenmeyle BDNF'nin azalmasına yol açtığına dair kanıtlar vardır<sup>17, 44</sup>.

#### **2.4.2.2. Antidepresan tedavi, stresin etkisine karşıt olarak BDNF ekspresyonunu ve nörojenezi arttırmaktadır**

Uzun süreli antidepresan tedavi gereksinimi, daha önce söz edildiği gibi terapötik yanıt için işlevsel ve yapısal sinaptik plastisite değişikliklerinin gerekli olduğu hipotezine yol açmıştır. Nörotrofik faktörlerin gelişim sırasında ve erişkin beyindeki etkileri nedeniyle antidepresanların birincil hedefi olabileceği düşünülmüş ve bu doğrultuda çalışmalar yapılmıştır. İlk çalışmalar bu hipotezi doğrulayacak şekilde farklı sınıftan antidepresanların stresin etkisine karşıt olarak hipokampusün CA3, CA1 ve dentat girusunda BDNF mRNA ekspresyonunu belirgin bir şekilde arttırdığını göstermiştir<sup>9, 66</sup>.

BDNF artışı SSRI, SNRI, NESRI, MAOI, atipik antidepresanlar ve elektokonvülsif nöbeti (ECS) kapsayan tedavilerle de gözlenmiştir. Bunların içinde ECS ve MAOI, BDNF artışında en büyük etkiyi göstermiştir. Ayrıca alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asid (AMPA kinler), N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti, transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve egzersizle de artış bildirilmiştir<sup>17</sup> (Tablo 5).

**Tablo 5.** BDNF'nin antidepresan tedaviyle düzenlenmesi<sup>17</sup>

Tedavi	Etki	Referans
ECS	Artış	Nibuya1995; Smith1997 Newton 2003; Altar 2003, 2004
MAOI (tranilsipromin)	Artış	Nibuya 1995, 1996; Russo- Neustadt 1999; Coppell 2003; Dias 2003; Garza 2004
MAOI ( tranilsipromin )	Etki yok	Altar 2003
SSRI (paroksetin, fluoksetin)	Artış	Nibuya 1996; Coppell 2003, De Foubert 2004; Vinet 2004
SSRI (sertralin)	Artış	Nibuya 1995; Coppell 2003
SSRI (sitalopram)	Artış	Holoubek 2004
SSRI (fluoksetine)	Etki yok	Dias 2003; Conti, 2002; Altar 2003; Miro 2002
NESRI (desipramin)	Artış	Nibuya 1995; Dias 2003; Vinet 2004 Russo-Neustadt 1999
NESRI (reboksetin)	Artış	Russo-Neustadt 2004
NESRI (desipramin, maprotilin)	Etki yok	Coppell 2003; Altar 2003
NE/SSRI (venlafaksin)	Artış	Xu 2003
Trisiklik (imipramin, amitriptilin)	Artış	Van Hoomissen 2003; Xu 2003
Atipik (mianserin)	Artış	Nibuya 1995
Atipik (mianserin, tianeptine)	Etki yok	Coppell 2003; Kuroda and McEwen 1998
AMPAkinler	Artış	Lauterborn 2003
NMDA Antagonisti (memantin)	Artış	Marvanova 2001
Transkranyal Manyetik Stim.	Artış	Muller 2000
Egzersiz	Artış	Neeper 1996; Adlard 2004 Russo-Neustadt 1999, 2000, 2004

Tablo 5'te gösterildiği gibi hipokampüste kronik antidepresan tedaviyle BDNF artışı farklı laboratuvarlardan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca kronik antidepresan tedavi frontal kortekste de (FC) BDNF ekspresyonunu arttırmaktadır. Bununla beraber az sayıda çalışma bu etkiyi gözlemlememiştir. Bu çelişkili bulguların uygulanan tedavi dozu ve süresini kapsayan tedavi paradigmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür<sup>17, 67</sup>.

Stresin etkilerinin bir yolu olarak adrenal glukokortikoid (GC) artışı ve NMDA resetörlerinin aktivasyonu olduğu düşünülmekte, antidepresanların ise bu etkileri 5-HT ve NE'yi artırma yoluyla BDNF düzeylerini yükseltme üzerinden tersine çevirdiğine inanılmaktadır (şekil 9)<sup>64</sup>. Antidepresanların nörotrofik faktörleri arttırdığı bulgusu erişkin nörojenez çalışmaları için temel oluşturmuştur. Prekilinik çalışmalarda ECS'yi de kapsayan antidepresan tedavilerle erişkin HC'de ve PFC'de nörojenezin arttırıldığını göstermiştir. Ayrıca HC'ye BDNF infüzyonunun nörojenezini arttırdığı, ayrıca ADT'ye yanıt olarak gelişen yeni hücrelerin sağkalımının BDNF'ye bağlı olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla beraber, BDNF reseptörlerinin ADT ile indüklenen nörojenez ve antidepresan etki için gerekli olduğunun gösterilmesi BDNF'nin antidepresan tedavinin nörojenik ve davranışsal etkilerine katıldığı hipotezini desteklemektedir<sup>44</sup>.

### **2.4.3. BDNF, depresyon ve tedavi (insan çalışmaları)**

#### **2.4.3.1. Depresif hastalarda azalmış BDNF ekspresyonu: Tedavi ile restorasyon**

Depresyon hem genetik hem de çevresel temele sahiptir. İkiz çalışmaları genetiğin %25–30, çevresel faktörlerin %75 civarında etkili olduğunu düşündürmektedir. En önemli çevresel faktör ise stresdir<sup>65</sup>.

Postmortem beyin çalışmaları, BDNF ekspresyonunun depresif bireylerde azaldığını, aksine antidepresan alırken ölen bireylerde ise arttığını göstermiştir<sup>68, 69</sup>. Çalışmalar depresif hastalarda, BDNF düzeyinin kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunduğunu ve antidepresan tedavi ile BDNF düzeylerinin anlamlı olarak arttığını bildirmiştir. Bununla beraber az sayıda çalışma çelişkili bulgular bildirmiştir. (Tablo 6)<sup>17, 70-72</sup>.

Çalışmalar arasındaki çelişkili bulguların çözümlenmesine yarayacak depresyonla BDNF ilişkisini araştıran 3 metaanaliz mevcuttur. Bunlardan serum BDNF düzeylerini hasta-kontrol ve tedavi öncesi-sonrası bağlamında inceleyen Sen ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz (2008) depresif hastaların sağlıklı kontrollere göre serum BDNF düzeylerinin düşük olduğuna dair güçlü kanıt sunmuştur. Ayrıca antidepresan tedavi öncesi ve sonrası düzeyler incelenmiş ve antidepresan tedavi ile serum BDNF düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Araştırmacılar, BDNF ölçümünün hastalığın biyolojik belirteç olarak veya antidepresan etkinliğin belirleyicisi olarak potansiyel rolü olabileceğini tartışmışlardır<sup>70</sup>. Diğer metaanaliz hem serum hem de plazma BDNF düzeylerini incelemiş ve her iki ölçüm için de MDB hastalarında tedavi ile anlamlı artış bildirmiştir. Bu çalışma BDNF düzeyleri ve

depresyon puanı değişiklikleri arasında anlamlı korelasyon saptamıştır<sup>71</sup>. Üçüncü metaanaliz tedavi öncesi serum ve plazma BDNF düzeylerini incelemiş ve bu alanda diğerleriyle benzer sonuçlara varmıştır<sup>72</sup>.

Birlikte ele alındığında depresif bireylerin serum/plazma ve postmortem BDNF çalışmaları prelinik çalışmaları tutarlılık göstererek depresyonun nörotrofik hipotezini desteklemektedir.

**Tablo 6.** Depresyon ve antidepresan tedavide BDNF değişiklikleri<sup>17</sup>

	Bulgu	Referans
<b>Depresyon BDNF Düzeyi (Postmortem, Hipokampus)</b>		
Suisid, depresif	Azalma	Chen ve ark. 2001
Suisid, depresif	Azalma	Dwivedi ve ark. 2003
Suisid, depresif	Azama	Karege ve ark. 2005
<b>Antidepresan tedavi ve postmortem HC BDNF</b>		
SSRI, SNRI, TCA	Artış	Chen ve ark. 2001
<b>Depresyon, Serum/plazma BDNF</b>		
Serum BDNF	Azalma	Karege ve ark. 2002
Serum BDNF	Azalma	Shimizu ve ark. 2003
Serum BDNF	Azalma	Karege ve ark. 2005
Serum BDNF	Azalma	Gonul ve ark. 2005
Serum BDNF	Azalma	Piccinni ve ark. 2007
Serum BDNF	Fark yok	Ziegenhorn ve ark. 2007
Serum BDNF	Fark yok	Başterzi ve ark. 2009
Serum BDNF	Azalma	Molendijk ve ark. 2010
Serum BDNF	Azalma	Bocchio-Chiavetto ve ark. 2010
Plazma BDNF	Fark yok	Bocchio-Chiavetto ve ark. 2010
Plazma BDNF	Azalma	Fujimura ve ark. 2002
Plazma BDNF	Azalma	Bun-Hee Lee ve ark. 2006
Plazma BDNF	Azalma	Piccinni ve ark. 2007
Plazma BDNF	Fark yok	Kim ve ark. 2007
Plazma BDNF	Azalma	Dell'Osso ve ark. 2010
<b>Antidepresan tedavi ve serum/plazma BDNF</b>		
Venlafaksin, Serum BDNF	Artış	Aydemir ve ark. 2004
SSRI, SNRI, Serum BDNF	Artış	Gönül ve ark. 2005
SSRI, TCA, desipramin, Serum BDNF	Değişiklik yok	Piccinni ve ark. 2007
SSRI, TCA, desipramin, Plazma BDNF	Artış	Piccinni ve ark. 2007
TCA, desipramin, fluvoksamin, milnasipran, Serum BDNF	Artış	Shimizu ve ark. 2003
SSRI, SNRI, Serum BDNF	Artış	Gervasoni ve ark. 2005

BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör, HC: Hipokampus



#### 2.4.4. BDNF ve bipolar bozukluk

Bipolar bozukluk (BPB) yaygın, şiddetli, kronik ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Kişilerdeki yıkıcı etkilerine rağmen BPB'nin etyolojisi ve nörobiyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Tarihsel olarak, unipolar depresyonda olduğu gibi patofizyolojide monoaminergic sisteme odaklanılmıştır. Ancak geliştirilen yeni ve başarılı tedaviler sınırlı kalmıştır. Daha iyi tedavi gereksinimi, hücre içi sinyal iletim kaskadları ve nöroplastisite araştırmalarını beraberinde getirmiştir. Hücresel plastisite ve esnekliğin bozulmasının BPB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı ve duygudurum düzenleyicilerinin (DDD) nöroplastisiteyi düzenleyen sinyal iletim yolları üzerinde etki gösterdiğine dair kanıtlar, bu hastalığın nörobiyolojisiyle ilgili bakış açısını, dolayısıyla çalışmaların doğrultusunu değiştirmiştir<sup>73</sup>.

Daha önce söz edildiği gibi BPB hastalarının beyin volümetrik çalışmaları ve postmortem nöropatolojik çalışmalarında değişiklikler bildirilmiştir. Preklinik çalışmalarda lityum ve valproatın nörojenez ve BDNF ekspresyonunu arttırdığı, ketiyapinin ise stres ile indüklenmiş BDNF azalmasını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca lityum ve valproatın MAP kinaz yolağını aktive ettiği, GSK-3 aktivitesini (dolayısıyla proapoptotik faktörleri) inhibe ettiği ve bcl-2'yi arttırdıkları gösterilmiştir. Bu bulguları takiben insanlarda yapılan çalışmalar, kronik lityum tedavisinin -hastalık ile ilişkili atrofiyi geriye çevirdiğini düşündüren- gri madde hacmini arttırdığını göstermiştir<sup>73,74</sup>.

Son yıllarda bir dizi çalışma BPB hastalarının manik, depresif ve ötimi durumlarında BDNF düzeylerini ve tedavi etkisini incelemiştir. Bazı çalışmalar mani, depresif ve hatta ötimi durumunda BDNF düzeylerinin düşük bulunduğunu, ayrıca manik dönemde saptanan düşük BDNF düzeyinin farmakolojik tedavi sonrası düzeldiğini bildirmiştir. Bununla beraber bazı çalışmalar aksini bulgulamıştır (Tablo 7).

**Tablo 7.** BPB hastaların manik, depresif ve ötimi durumlarında BDNF düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştıran ve tedavi etkisini inceleyen çalışmaların özeti

<b>Durum</b>	<b>Ölçüm kaynağı</b>	<b>Bulgu</b>
<b>Depresif</b>		
Cunha ve ark. 2006	Serum BDNF	H<K, Hastalar ilaç tedavisi alıyor
Yoshimura ve ark. 2006	Plazma BDNF	Tedavi öncesi H<K
Mackin ve ark. 2007	Serum BDNF	H=K
De Oliveira ve ark. 2009	Serum BDNF	H<K, İlaç alan ve almayan hastalar arasında fark yok
<b>Ötimik</b>		
Cunha ve ark. 2006	Serum BDNF	H=K
Monteleone ve ark. 2008	Serum BDNF	H<K
Kauer-Sant'Anna ve ark. 2009, erken dönem	Serum BDNF	H=K
Kauer-Sant'Anna ve ark. 2009, geç dönem	Serum BDNF	H<K
Dias ve ark. 2009	Serum BDNF	H=K
<b>Manik</b>		
Cunha ve ark. 2006	Serum BDNF	H<K
Palomino ve ark. 2006	Plazma BDNF	H<K, ilk atak, hastalar tedavi almıyor
Yoshimura ve ark. 2006	Plazma BDNF	Tedavi öncesi H=K
Machado-Vieira ve ark. 2008	Plazma BDNF	Hastalar İlaç almıyor, BDNF düzeyi şiddetle (-) korele
Tramontina ve ark. 2009	Serum BDNF	Tedavi öncesi H<K
De Oliveira ve ark. 2009	Serum BDNF	H<K, İlaç alan ve almayan hastalar arasında fark yok
<b>Tedavi sonrası - manik</b>		
Palomino ve ark. 2006	Plazma BDNF	İlk atak, DDD ve/veya AAP ile tedavi sonrası anlamlı artış, H=K
Yoshimura ve ark. 2006	Plazma BDNF	Risperidon ile tedavi sonrası düzeylerde değişiklik yok
Tramontina ve ark. 2009	Serum BDNF	Tedavi sonrası anlamlı artış, H=K

H: hasta, K: kontrol, DDD: duygudurum düzenleyici, AAP: atipik antipsikotik

Bu alışmaları inceyen metaanaliz BPB hastalarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük BDNF düzeylerine sahip olduğunu doğrulamıştır. Fakat bu çalışmalar farklı affektif durumlara ayrıldığında, anlamlılık manik ve depresif durumlar için devam ederken, ötimik durum kontrollere göre fark göstermemektedir. Ayrıca BDNF düzeyleri, manik dönemin farmakolojik tedavisi ile anlamlı olarak yükselmektedir<sup>75</sup>. Bu bulgular, BDNF düzeylerinin BPB için duruma bağlı (state dependent) bir biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

#### 2.4.5. BDNF, ğrenme ve bellek

BDNF aktiviteye bağlı sinaptik plastisitede kritik bir rol oynadığından dolayı öğrenme ve bellekte ki rolü ilgi konusu olmuştur. Uzun süreli bellek formları için gerekli olan hipokampus BDNF'nin önemli bir etki alanıdır. Farelerde bağlamsal öğrenme sırasında BDNF'nin hipokampüste hızlı ve seçici artışı gösterilmiştir<sup>76</sup>. Ayrıca BDNF'nin işlevini engeleyen antikorlar<sup>77</sup> ve BDNF geninin çıkarılması (BDNF knockout) farelerde spasyal öğrenmeyi bozmaktadır<sup>78</sup>. Bir başka çalışmada, maymunların araç kullanımını öğrenmesiyle ilişkili olarak paryetal kortekste BDNF artışı saptanmıştır<sup>79</sup>.

BDNF'nin kognisyon, morfoloji ve davranışla olan ilişkisi genetik çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu çalışmaların çoğu BDNF'nin işleme ve salınımını azaltan işlevsel polimorfizmi “*val66met*” üzerinde odaklanmıştır. BDNF'nin met allelini taşıyan bireyler, val/val genotipini taşıyan bireylere göre fMRI'da saptanan hipokampus aktivasyonundaki anormallikler ve daha zayıf epizodik bellekle ilişkili bulunmuştur<sup>29</sup>. Major depresif epizodu olan hastalar ve sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada ise hem hasta hem de sağlıklı bireylerde BDNF'nin met allelini taşıyanların val/val homozigot olanlara göre daha düşük hipokampal hacme sahip olduğu bulunmuştur<sup>80</sup>. Bir başka çalışma, sağlıklı bireylerde epizodik bellek ve deklaratif bellek görevlerinde BDNF'nin met allelini taşıyanların val/val homozigot olanlara göre fMRI'da daha düşük hipokampal aktivasyon gösterdiğini bildirmiştir<sup>30</sup>. Sağlıklı yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada ise daha yüksek serum BDNF düzeyi daha iyi nöropsikolojik işlev ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki bir dizi başka ölümün yanısıra yaşlı bireylerin bilişsel yıkım taramasında sıklıkla kullanılan SMMT'de saptanmıştır<sup>81</sup>. nceki alışmalar da erken Alzheimer hastalığı ve vaküler demansta daha yüksek serum BDNF düzeylerinin daha iyi SMMT test performansı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir<sup>82</sup>. Daha yüksek serum BDNF düzeylerinin nöroprotektif etki mekanizması tam

olarak bilinmemekle birlikte BDNF'nin sinaptik plastisitedeki rolüyle bağlantılı olabilir<sup>83</sup>. Ayrıca, daha yüksek serum BDNF düzeyleri bilişsel işlev için önemli olan nöral yolların dayanıklılığını artırıyor olabilir<sup>84</sup>.

## **2.5. EKT Ve Nörotrofik Faktörler**

### **2.5.1. EKT**

Farmakolojik olarak indüklenmiş grand mal nöbetlerin şizofreni tedavisi için kullanımı ilk olarak 1935 yılında Laszlo Meduna tarafından tanımlanmıştır. Bu uygulama, nöropatolojik çalışmalarda glia hücrelerinde epileptik hastalarda artış, şizofreni hastalarında ise azalma saptanması üzerine Meduna tarafından öne sürülen "biyolojik antagonizm" varsayımına dayandırılmıştır. Daha sonraları pentilenetetrazolun preiktal dönemde istenmeyen yan etkileri nedeniyle epileptik nöbet indüklemek için alternatif yöntem arayışına girilmiştir. Bu arayışın sonucunda elektriğin kullanımı Ugo Cerletti and Lucio Bini tarafından 1938 yılında gerçekleştirilmiş ve başarıyla sonuçlanmıştır<sup>2</sup>.

Uygulanmaya başlandığı 1940'tan itibaren EKT'nin tarihi birçok nedenden dolayı inişli çıkışlı bir seyir izlemiştir. 1950'li yıllarda antidepresanların ortaya çıkışı ile kullanımı azalmıştır. 60'lı ve 70'li yıllarda ise antipsikiyatri akımının EKT üzerinde negatif odaklanmasıyla uygulanması belirgin ölçüde azalmıştır. EKT'nin beyin hasarına yol açtığı eleştirisi akademik çevrelerce tartışılmış ve bu konuda American Journal of Psychiatry'de (1977) bir makale yayınlanmıştır<sup>85</sup>. Bu eleştirilerin çoğu, başlangıçta uygulanan EKT tekniğinin yanlış yorumlanmasından kaynaklanmıştır. 1951'de kısa etkili anestezikler ile süksinilkolin kullanılmaya başlanmış, izleyen yıllarda anestezi ve kas gevşeticiler EKT uygulamasının bir standardı haline gelmiştir. EKT'nin beyin hasarı yaptığı eleştirileri olmakla beraber, o dönemde ve daha sonra yapılan çalışmalar buna dair kanıt göstermemiştir<sup>6, 86</sup>.

Farmakoterapideki gelişmelere rağmen depresyonun büyüyen bir sorun olmaya devam etmesiyle EKT, 1980'lerden itibaren tedaviye dirençli depresyon (TDD) nedeniyle tekrar anımsanmaya başlanmıştır. Günümüzde TDD artarak devam eden bir sorundur. TDD oranları 1994'te %10-15 olarak tahmin edilirken, 2006'da %40 düzeyine ulaşmıştır. Zaman geçtikçe EKT cihazında da gelişmeler olmuştur. Yeni EKT cihazlarında geleneksel kısa vurumlu sinüs dalgası yerine, çok kısa vurumlu enerji kullanılarak tedavi daha düşük enerjiyle gerçekleşmekte, dolayısıyla yan etki ve riskler azalmaktadır. EKT tekniğindeki gelişmeler etkinliğini azaltmamıştır<sup>86</sup>.

EKT'nin depresif bozukluklar için yüksek oranda etkili ve güvenilir bir akut tedavi olduğu defalarca gösterilmiştir. EKT farmakoterapiye göre daha üstündür ve düzelmeler daha erken ortaya çıkmaktadır<sup>1</sup>. Bununla beraber, EKT'nin yanıt ve remisyon oran ve hızları iyi tanımlanmamıştır. Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy'nin (CORE) bir araştırmasında 253 şiddetli MDB hastasında bu sorulara cevap aramıştır. Yanıt oranı 1. haftada (3. EKT'den sonra) %53.8, 2. haftada %83.4 (6. EKT'den sonra) ve çalışmanın sonunda %79.1 olarak saptanmıştır. Hastaların %74.7'si remisyon (üstelik dışlanan 36 hasta remisyon girmeyen olarak kabul edilmiş) ulaşmış. Remisyon oranı çalışmayı tamamlayanların arasında %87'dir. Hastaların %10'u ilk haftada ( $\leq 4$ . EKT), %34'ü 2. haftada ( $\leq 6$ . EKT), %65'i 3-4. haftada ( $\leq 10$ . EKT) remisyon girmiştir. En yüksek remisyon oranı 4-9 EKT aralığında gerçekleşmiştir. Bu çalışmanın farmakoterapi kolu olmadığından veriler daha önce yapılan farmakoterapi çalışmaları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalara göre farmakoterapi ile yanıt genellikle %50-60 aralığında iken remisyon %35-45 aralığında gerçekleşmektedir. Yanıt süresi EKT'den daha uzundur ve 10 haftaya kadar uzayabilmekte iken remisyon ulaşmak ise ayları bulabilmektedir<sup>87</sup>.

EKT sonrası relaps sık görülmektedir. Bir sürdürüm farmakoterapi çalışmasında, EKT ile remisyon girmiş 84 MDB hastası lityum, lityum+nortriptilin ve plesebo gruplarında randomize edilerek relaps bakımından 6 ay süreyle karşılaştırılmıştır. Relaps oranı plesebo için %84, nortriptilin için %60 ve lityum+nortriptilin kombinasyonu için %39 saptanarak kombinasyon tedavisinin pleseboya ve sadece nortriptiline göre üstün olduğu bulunmuştur<sup>88</sup>.

Sürdürüm EKT (S-EKT) relaps önlemede klinik uygulaması yaygın olmakla beraber iyi düzenlenmiş çalışma bakımından eksiktir. Bu doğrultuda ilk olarak kontrollü bir çalışma olan CORE çalışmasının ikinci fazında, (184 hasta, 6 ay) S-EKT ve farmakoterapi (lityum + nortriptilin) relaps zamanı ve oranları karşılaştırılmıştır. S-EKT grubunda %37.1 relaps, %46.1 çalışmanın sonuna kadar remisyon kalma ve %16.8 çalışma dışı kalma, farmakoterapi grubunda ise %31.6 relaps, %46.3 çalışmanın sonuna kadar remisyon kalma ve % 22.1 çalışma dışı kalma oranları saptanmış ve iki grup arasında yukarıdaki oranlar açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır<sup>3</sup>. S-EKT'nin devamının (idame EKT) rekürrens önlenmesinde etkili olduğunu bildiren olgu sunumları ve küçük açık çalışmalar vardır<sup>2</sup>.

### 2.5.2. EKT'nin etki düzeneği

EKT nörotransmitterler ve reseptörlerini, nöropeptidler, hormonlar ve nörotrofik faktörleri kapsayan çok sayıda santral sinir sistemi (SSS) yapısını etkilemektedir<sup>5</sup>. Dolayısıyla EKT'nin antidepresan etkisi ile ilişkilendirilen nörobiyolojik düzenekler; 1) *inhibitör ve monoamin nörotransmitterler*, 2) *endokrinolojik yollar* ve 3) *nörojenez*i kapsamaktadır.

Öncelikli olarak EKT'nin etki düzeneği için antikonvülsiv hipotez öne sürülmüştür<sup>89</sup>. Bu hipoteze göre GABA transmiyonunun kompensatuar artışı EKT'nin antidepresan ve antikonvülzan etkisinden sorumludur. Yakın zamanda depresif hastaların EKT ile tedavisinden sonra proton manyetik rezonans spektroskopide (MRS) artmış oksipital GABA konsantrasyonu saptanması bu hipotezi desteklemiştir<sup>90</sup>. Ayrıca yeni bir prelinik çalışma, konjenital öğrenilmiş çaresizlik modelinde MRS ile HC ve PFC'de saptanan artmış glutamat/GABA oranının antidepresan tedavi ve ECS ile azaldığını göstermiştir<sup>91</sup>.

Serotonin, dopamin ve norepinefrin EKT'nin tedavi etkisinin olası araçları olarak tartışılmıştır. ECS sıçanlarda 5-HT ve DA transmiyonunu arttırmaktadır. Ayrıca ECS serotonerjik reseptör işlevini -özellikle 5-HT<sub>1A</sub> reseptör duyarlılığını-, D<sub>1</sub> ve D<sub>3</sub> reseptör bağlanmasını arttırmaktayken lokus seruleusta bulunan noradrenerjik nöronlarda  $\alpha_2$  reseptör miktarını azaltmaktadır<sup>6</sup>.

Desametazon/kortikotropin salıcı hormon (Dex/CRH) sonuçlarını normalize etme yoluyla EKT'nin HPA eksenine ilişkisi gösterilmiştir. Depresif hastalarda kontrollere göre başlangıçta Dex/CRH testinde anlamlı olarak artmış HPA yanıtı (kortizol ve ACTH artışı) saptanmıştır. Bununla beraber EKT tedavisiyle iyileşmeye paralel olarak bu anormallikler anlamlı olarak azalmıştır<sup>92</sup>.

EKT plazma katekolaminleri, büyüme hormonu (GH), oksitosin ve prolaktinde akut dalgalanmalara neden olmaktadır. Ayrıca plazma GABA düzeyinde hızlı düşüş gerçekleşmektedir. Bununla beraber kortizol, CRH, ACTH, tiroid salgılatıcı hormon (TRH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), oksitosin, vazopressin, dehidroepiandrosteron sülfat, DST ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  çalışılmış olup değişikliklerin hiçbiri tedaviye yanıtla tutarlı bir şekilde ilişkili bulunmamıştır<sup>1, 5, 6</sup>.

Büyük olasılıkla bu yaygın etkilerden dolayı EKT'nin etki düzeneği bilinmezliğini korumakta ve hâlihazırda EKT için kullanılan bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır. Bununla beraber prelinik çalışmalar, ECS'nin erişkin beyninde hücre proliferasyonu ve nörotrofik faktörleri arttırdığını göstermiştir<sup>7, 9, 10</sup>. Yapılan klinik çalışmalar<sup>11, 12</sup> da EKT'nin

nörorestoratif ve nörotrofik etkisini destekleyecek doğrultudadır. Dolayısıyla EKT'nin etki düzeneği olarak nörotrofik hipotez bu anlamda umut taşımaktadır.

### 2.5.3. EKT ve nörotrofik faktörler

Kronik stres dendritik atrofisinin yanı sıra, erişkin HC ve PFC'de hücre proliferasyonunu azaltmaktadır. HC dentat girusu kemirgenlerde, insan olmayan primatlarda ve insanlarda erişkin dönemde de yeni hücre oluşumu devam eden nadir bölgelerden biridir. Nörojenez hızı, çevresel ve endokrin etkenlerden etkilenmektedir ve stres en tutarlı ve güçlü olumsuz düzenleyicidir. Yeni hücre oluşumu HC'de kısıtlanma, ayak şoku, anne yoksunluğu, psikososyal stres ve uyku yoksunluğunu kapsayan çok sayıda farklı stres tipi ve egzogen kortikosteronla azaltılmaktadır. PFC'de ise yineleyici stres glia hücre proliferasyonunu azaltmaktadır<sup>44</sup>.

Buna karşılık prelinik bir çalışmada normal sıçanlara tek bir ECS uygulanmasının dentat girusta yeni hücre oluşumunu anlamlı ölçüde arttırdığı ve bu hücrelerin en az 3 ay sağkalımını sürdürdüğü saptanmıştır. Daha fazla ECS uygulamasının ise doza bağlı bir düzeneği gösterecek şekilde nörojenezi daha çok arttırdığı saptanmıştır<sup>25</sup>. Benzer olarak başka bir prelinik çalışma kronik antidepresan (28 gün) ve ECS (10 gün) tedavisinin erişkin sıçan HC subgranüler zonunda nörojenezi arttırdığı ve bu artışın ECS tedavisi ile daha belirgin olduğunu saptamıştır<sup>10</sup>. Maymunlarda yapılan bir çalışmada, kronik ECS uygulaması (haftada 3 kez, 4 hafta) HC dentat girus subgranüler zonunda nöroprotektif gen ürünü bcl-2 artışı ile beraber hücre oluşumu ve nörojenezde artış saptamakla primatlarda da bu bulguyu doğrulamıştır<sup>7</sup>. Dahası, bu çalışmaların hiçbirinde nöronal hasar ve ölüm saptanmamıştır.

Bir prelinik depresyon modelinde kaçınılmaz şok uygulanan sıçanlarda azalan HC nörojenez, kaçınılmaz şok sonrası 2. ve 8. günlerde uygulanan fluoksetin ile kaçış latensindeki defisitlerle beraber düzeltilmiştir<sup>93</sup>.

Bununla beraber stres, nöroplastisite de önemli rolü olan BDNF ekspresyonunda belirgin azalmaya yol açmaktadır. Bunun aksine ECS ve antidepresanlar BDNF ekspresyonunu arttırmaktadır<sup>23, 94, 95</sup>. Nibuya ve arkadaşları (1995) tarafından yapılan çalışma da kronik ECS'nin (10 gün) normal ratlarda FC, HC ve piriform kortekste BDNF ve TrkB reseptör ekspresyonunu arttırmakla beraber kısıtlanma stresinin hipokampüste azalttığı BDNF ekspresyonunu geriye çevirdiği gösterilmiştir<sup>9</sup>.

Daha önce sözü edildiği gibi postmortem çalışmalarda, ölüm sırasında antidepresanla tedavi edilen depresif hastaların tedavi almayan depresiflere göre daha yüksek HC BDNF<sup>68</sup> ve HC/PFC BDNF<sup>69</sup> ekspresyonu gösterdiği, depresif hastaların kontrollerden daha düşük BDNF ekspresyonuna sahip olduğu saptanmıştır.

Bununla beraber TDD hastaları, remisyonda depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller, gri madde hacmi bakımından karşılaştırmıştır. MRI incelemesinde TDD'si olan hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük total gri madde hacmine sahip bulunmuş ve atrofinin daha şiddetli depresyonu olanlarda daha belirgin olduğu saptanmış. Ayrıca remisyonda depresyon hastalarının kontrollerden anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuş<sup>96</sup>. Bu çalışmanın tedaviye yanıt verenlerin gri madde hacminin kontroller ile benzer olduğunu saptaması, tedavinin beyin hacim kaybını önlediği, belki de beyin hacim kaybı üzerinde restoratif etkisinin olabileceğini akla getirmektedir.

Daha özgül olarak, duygudurum bozukluklarında anahtar rol oynadığı düşünülen hipokampal atrofinin tedaviyle geriye döndürülüp döndürülemeyeceği merak konusu olmuştur. Bu bağlamda yapılan bir MR görüntüleme çalışması depresyonu olan hastalarda EKT sonrası hipokampal hacimde EKT öncesine göre anlamlı artış saptamıştır<sup>97</sup>. Ayrıca bir MRS görüntüleme çalışması, EKT alan ve iyileşen depresif hastalarda hipokampüste atrofi veya hücre ölümünün işareti olan N-asetilaspartartat (NAA) düzeyinde düşüklük saptamamıştır. Aksine olasılıkla “mossy fiber sprouting” ile ilişkili olan membran döngüsünde artışı temsil eden kolin içeren bileşiklerin (Ch) sinyalinde anlamlı artış bulmuştur<sup>98</sup>. Bu bulgular prelinik çalışmaların ECS'nin olasılıkla nörotrofik faktörler üzerinden gerçekleşen nörojenik etkilerini insanlarda da doğrulamıştır.

Bu verilerden hareketle EKT tedavisi alan depresif hastalarda serum ve plazma da nörotrofik faktörler çalışılmıştır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Tablo 8).



**Tablo 8:** EKT ve nörotrofik faktörlerin ilişkisini özetleyen çalışmalar.

Çalışma	Hasta grubu	Sayı	Bulgu
Bocchio-Chiavetto ve ark. (2006)	TDD'si olan MDB	MDB: 23	Serum BDNF, $T_2 > T_0$ , $T_1$ 'de sadece başlangıç düzeyi düşük olanlarda artış.
Gronli ve ark. (2007)	MDB ve BPD	MDB: 8 BPD: 2	Serum BDNF $T_1 = T_0$
Marano ve ark. (2007)	MDB ve BPD	MDB: 10 BPD: 5	Plazma BDNF $T_1 > T_0$
Piccinni ve ark. (2009)	TDD'si olan MDB ve BPD	MDB: 2 BPD: 16	Plazma BDNF, remisyona girenlerde $T_1 > T_0$
Okamoto ve ark. (2008)	TDD'si olan MDB ve BPD	MDB ve BPD: 18	Serum BDNF tedaviye yanıt verenlerde $T_1 > T_0$
Fernandes ve ark. (2009)	TDD'si olan MDB	MDB: 15	Serum BDNF $T_1 = T_0$

$T_0$ : EKT öncesi,  $T_1$ : EKT sonrası 1-7. gün  $T_2$ : EKT sonrası 1. ay. MDB: Major Depresif Bozukluk. BPD: Bipolar Bozukluk Depresif epizod. TDD: Tedaviye Dirençli Depresyon

Bocchio-Chiavetto ve ark. (2006) TDD'si olan 32 MDB hastasında serum BDNF düzeylerinde EKT bitiminden bir ay sonra anlamlı artış bildirmiştir. Bu çalışmada klinik iyileşme olmasına rağmen tedavi bitiminde sadece başlangıç serum BDNF değeri düşük olan hasta alt grubunda artış saptanmış ve TDD hastalarında BDNF değişiklikleri için daha uzun süre gerekebileceği öne sürülmüştür<sup>12</sup>. Gronli ve ark. (2007), 8 MDB ve 2 BPD hastasında EKT bitiminde başlangıç serum BDNF düzeylerine göre anlamlı farklılık saptamamıştır<sup>26</sup>. TDD'si olan hastalarda (18 MDB ve BPD hastası) yapılan bir diğer çalışma EKT'ye yanıt veren hastalarda, EKT sonrası birinci haftada serum BDNF düzeyinde anlamlı artış saptamışken yanıt vermeyen hastalarda anlamlı bir değişikliğin olmadığını bildirilmiştir<sup>27</sup>. Bununla çelişkili olarak Fernandes ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada, TDD'si olan hastalarda depresyonda anlamlı iyileşmeye rağmen serum BDNF düzeyleri anlamlı değişiklik göstermemiştir<sup>99</sup>.

Güncel verileri daha iyi yansıttığı gerekçesiyle EKT'nin plazma BDNF düzeylerine etkisini inceleyen bir çalışma 10 MDB ve 5 BPD hastasında 4. EKT'den sonra başlangıç değerlerine göre anlamlı artış saptamıştır. EKT'ye yanıt veren 13 hastadan 12'sinde, tedaviye yanıt vermeyen 2 hastanın birinde plazma BDNF düzeyi artmış. Artan BDNF düzeyleri ve azalan HAM-D puanları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca psikoza olan hastalarda daha belirgin BDNF artışı saptanmış ve psikotik depresyonun EKT'ye daha yüksek yanıt oranına gönderme yapılmıştır<sup>11</sup>. Bir diğer plazma BDNF çalışmasında TDD'si olan depresif hastaların (16 BPD, 2 MDB) başlangıç düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve üçüncü EKT'den sonra görülen artış EKT bitiminde anlamlılık kazanmıştır. Ayrıca BDNF düzeylerindeki artış HAM-D ölçeği puanlarında azalmayla bağıntılı bulunmuş. İyileşmeyen hastaların BDNF düzeylerinde, başlangıç düzeylerine göre kısmi bir artış gözlenmekle beraber sağlıklı kontrollerden daha düşük düzeyde kalmıştır<sup>13</sup>.

İnsanlarda yapılan EKT-BDNF çalışmalarının sonuçları çelişkilidir ve konuyu aydınlatmak için daha uzun izlem süresi ve daha büyük örnekleme olan ek çalışmalara gereksinim vardır.

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Örneklem**

Bu çalışma Şubat 2009 – Nisan 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Servisine ya da Psikiyatri Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran DSM-IV tanı ölçütlerine göre major depresif episod ya da bipolar bozukluk, depresif episod tanısı konularak EKT tedavisi öngörülen, kendisi ya da yakını tarafından EKT için olur veren hastalar ve sağlıklı gönüllülerle yapıldı.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine ya da Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, uzman psikiyatrist tarafından değerlendirilerek DSM-IV tanı ölçütlerine göre major depresif bozukluk ya da bipolar bozukluk, depresif episod tanısı konularak EKT tedavisi öngörülen hastalar araştırmacıya yönlendirildi. Araştırmacı tarafından yapılan yapılandırılmış psikiyatrik görüşme sırasında DSM-IV tanı ölçütlerine göre major depresif bozukluk ya da bipolar bozukluk, depresif episod tanısı almış olan hastalar dahil edilme ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol grubu DSM-IV ölçütlerine göre eksen I tanısı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler oluşturdu.

#### **Çalışmaya alınma ölçütleri:**

- 18–65 yaş aralığında olmak
- En az ilkokul mezunu olmak
- HAM-D skorunun en az 18 olması
- Anestezili EKT için kendisi ya da yakını tarafından yazılı bilgilendirilmiş olur vermek.
- Hasta grubu için SCID-I ile DSM-IV major depresif bozukluk ya da bipolar bozukluk, depresif episod tanısı almış olmak, sağlıklı kontrol grubu için SCID-I ile herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olmak

### **Çalışmadan dışlama ölçütleri:**

- Anestezili EKT uygulanmasının kontrendike olduğu durumlar
- Bilinen dekompanse sistemik bir tıbbi hastalığın olması, bilinen bir nörolojik hastalık, mental retardasyon ya da bilişsel işlevleri bozan durum olması
- Yaşam boyu şizofreni ya da diğer psikotik bozukluk ve alkol-madde kullanım bozukluklarının olması
- Son 6 ay içinde EKT uygulanması
- Kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik hastalığının olması

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulundan izin alınarak yapıldı. Çalışmaya katılan tüm katılımcılara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışma için toplam 52 hasta değerlendirildi. 22 hasta çeşitli nedenlerle [eğitim almamış olma, belirlenen yaş aralığı dışında olma, komorbid alkol-madde bağımlılığı, komorbid psikotik bozukluk, mental retardasyon, depresyon şiddetinin düşük olması ve anestezili EKT'nin kontre endike olduğu nedenlerden (örn: şiddetli KOAH, kafa içi kitle oluşumu)] ötürü dışlandı ve çalışmaya 30 hasta alındı. EKT öncesi (T<sub>0</sub>), EKT bitiminde (T<sub>1</sub>) ve EKT sonrası birinci ayda, (T<sub>2</sub>) tüm hastalardan serum BDNF ölçümleri için kan örnekleri alındı ve nörobilişsel değerlendirmeleri yapıldı. 17 hastadan oluşan bir altgrupta ayrıca plazma BDNF düzeyleri değerlendirildi. Bir hastanın T<sub>2</sub> serum ve plazma BDNF düzeyi laboratuvar çalışması sırasında çıkan sorun nedeniyle çalışılmadı. Testleri kabul etmediklerinden dolayı serum ve plazma grubunda 2 hastanın T<sub>0</sub> ve T<sub>1</sub>, 5 hastanın (3'ü plazma grubunda) T<sub>2</sub> nöropsikolojik testleri yapılamadı.

Çalışmayı katılmayı kabul eden ve ölçütleri karşılayan 33 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Bu kişiler hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve eğitim sürelerine göre eşleştirilmiş bireylerdi. Sağlıklı kontrol grubunun serum BDNF ölçümleri ve nörobilişsel değerlendirmesi yapıldı. Ayrıca sağlıklı kontrollerin 19'undan oluşan bir altgrupta plazma BDNF ölçümleri yapıldı. Kontrollerden birinin serum BDNF'si laboratuvar çalışması sırasında çıkan sorun nedeniyle çalışılmadı, bir diğerinde denek kabul etmediği için nörobilişsel değerlendirme yapılamadı.

### 3.2. Ölçüm Araçları

Hastalar ve gönüllülerle yapılandırılmış psikiyatrik görüşmeler yapıldı. Görüşme sırasında yapılacak olan tetkik ve testler ayrıntılı olarak anlatılarak yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tüm bireylere yapılandırılmış tanısal görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID-I) uygulandı<sup>100</sup>.

*1) DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu:* Hastalığın bulgularını açık uçlu sorularla araştırır ve klinisyen hastasıyla yaptığı bu "yapılandırılmış görüşme" sürecinde bazı bulguların olup olmamasına göre standardize biçimde tanısal bir sonuca ulaştırılmaktadır. Türkçe çeviri ve uyarlaması yapılmıştır<sup>100</sup>. Çalışmanın başlangıcında tanı için uygulanmıştır.

*2) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, 17 maddelik versiyonu (HDÖ-17):* Depresif belirtileri araştıran 17 itemli ve klinisyenin doldurduğu bir ölçektir<sup>101</sup>. Depresif episodun şiddetini vermekte olup, EKT ile oluşan düzelmeyi izlemek amacıyla uygulanmıştır. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır<sup>102</sup>. Ölçek, EKT uygulamasından önce, daha sonra tedavinin sürdüğü her haftada bir kez ve tedavi bitiminden 1 ay sonra uygulanmıştır. HAM-D puanlarında %50 azalma "tedaviye yanıt" olarak değerlendirilmiş, "remisyon" ise 7 puan ve altı olarak alınmıştır.

#### *3) Young Mani derecelendirme ölçeği (Young Mania Rating Scale-YMRS)*

Manik durumun şiddetini ve değişkenliğinin takibini ölçmede kullanılır. Young, Biggs, Ziegler ve Meyer tarafından geliştirilmiştir<sup>103</sup>. Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır<sup>104</sup>. EKT tedavisi sırasında veya sonrasında hipomanik/manik kaymayı değerlendirmek için gerektiğinde kullanılmıştır.

*4) Standardize Mini Mental Test (SMMT):* Hastaların bilişsel durumunu belirleyen kısa bir ölçektir<sup>105</sup>. Türkiye'deki geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır<sup>106</sup>. EKT öncesinde ve 6-12 seanslık tedavinin hemen ertesinde ve EKT tedavisinin sonlandırılmasından 1 ay sonra hastaların bellek başta olmak üzere bilişsel işlevlerini global olarak değerlendirmek amacıyla uygulanmıştır.

5) Klinik Global İzlenim-Hastalığın Şiddeti Ölçeği (Clinical Global Impressions-CGI): CGI hastalık şiddetinin ya da belirtilerdeki düzelmenin genel olarak değerlendirildiği bir ölçektir. Klinisyen, söz konusu hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 ile 7 puan arasında derecelendirir. Puan başlıkları şöyledir; 1-normal, hasta değil, 2-sınırdaki hasta, 3-hafif derecede hasta, 4-orta derecede hasta, 5-belirgin derecede hasta, 6-şiddetli hasta, 7-çok şiddetli hasta<sup>107</sup>.

6) Rey işitsel-sözel öğrenme testi: Testin özgün formu Rey<sup>107</sup> tarafından geliştirilmiştir. Testin amacı sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Beş kez tekrarlanan sözcük listesinden deneğin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve ikinci verilen bir listenin ardından 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği değerlendirilir. Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır<sup>108</sup>. EKT öncesi, EKT bitiminde ve EKT sonrası 1. ayda uygulanmıştır.

7) İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (Auditory Consonant Trigram Test): Bu testin amacı kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir<sup>109</sup>. İşleyen belleği değerlendiren bir testtir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması tamamlanmıştır<sup>110</sup>. Değerlendirmede doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanıldı. EKT öncesi, EKT bitiminde ve EKT sonrası 1. ayda uygulanmıştır.

### **3.3. EKT İşlemleri Ve Güvenlik Önlemleri**

Hasta veya yakınlarına D.E.Ü. Psikiyatri Servisinde EKT için rutin olarak alınan yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı (Bkz. Ek-1). Hastaların en az dört haftadır almakta oldukları ilaçlar devam edildi. Hastaların genel tıbbi durumlarını değerlendirmek için tıbbi öykü, fiziksel ve nörolojik muayene ile beraber kan (hemogram, sedimentasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, kolinesteraz, FT3, FT4, TSH, B<sub>12</sub>, folik asit) ve idrar tetkikleri, elektrokardiyogram (EKG), PA akciğer grafisi ve gerektiğinde beyin görüntüleme (beyin MRI veya beyin CT) istendi. Tüm bu tetkikler psikiyatri servisine yatan ve EKT için hazırlanan hastalara rutin olarak yapılan incelemelerdir.

Anestezi, propofol 0.75–1.5 mg/kg IV verilerek yapıldı. Nöbet eşiği belirgin olarak yükseldiğinde tiyopental 1.5–2.5 mg/kg IV ya da etomidat 0.15-0.3 mg/kg IV kullanıldı. Kas gevşetici olarak süksinil kolin 0,5–1 mg/kg IV ya da roküronyum 0.3 mg/kg verildi ve

anestezi premedikasyonu olarak atropin 0.4–0.8 mg IV kullanıldı. EKT haftada üç kez (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma) çok kısa vurum standart ayarları ile *Thymatron System IV cihazı* (Somatics, LCC, Lake Bluff, IL\USA) kullanılarak uygulandı. Uyarı elektrot yerleşimi bitemporal olarak uygulandı. Daha az kısa vurumlu dalgalar, daha düşük kognitif yan etki oranlarıyla ilişkili olduğundan<sup>111</sup> ve 0.5 ms, 1 ms'ye göre daha etkin nöbet indüklediğinden vurum genişliği 0.5 ms olarak belirlendi<sup>112</sup>. EKT koşulları tüm hastalar için aynıydı (elektrik yükü maksimum 1008 mC, akım 0.9 A, frekans 10–70 Hz, vurum genişliği 0.5 ms, maksimum süre 8 s).

Hastalara klinik durumlarına göre 6-12 seans EKT uygulaması yapıldı. Etkinlik ölçütü olarak cuff tekniği<sup>113</sup> (kas gevşetici verilmeden önce ön kolda sistolik basıncın üzerinde basınç uygulayarak ekstremitenin distal kısmına kas gevşeticinin geçmesini önleyerek nöbet aktivitesinin gözlenmesi) ile motor nöbet süresi 20 saniye ya da daha uzun, EEG nöbet süresi ( frontal ve mastoid elektrotlardan kaydedilen prefrontal EEG) 25 saniye ya da daha uzun olarak belirlendi<sup>114</sup>. Uyarım stratejisi olarak başlangıç uyarı dozu, yaş (yıl) X 2.5 (milicoloumbs)'a -half-age method- en yakın maksimum enerji yüzde değeri kullanıldı<sup>115</sup>. EKT seyri boyunca nöbet süresini etkin düzeyde sürdürmek amacıyla gerektiğinde maksimum enerji yüzdesi nöbet eşiğini etkileyen etkenler (yaş, cinsiyet, eş zamanlı ya da yakın zamanda kullanılan ilaçlar ve kullanılan anestezi ajan vs.) göz önünde bulundurularak %25-%100 aralığında arttırılarak 3 defaya kadar tekrarlandı. Tüm uygulamalar sabah 08.30–11.00 saatleri arasında yapıldı.

### 3.4. BDNF İşlemleri

Bu işlemler araştırma kapsamında olduğu için rutin alınan EKT oluruna ek olarak bu araştırmayla ilgili bir yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı (Bkz. Ek-2 ve sağlıklı gönüllüler için Ek-3). Hastalardan; EKT uygulamasından önce, 6-12 seans EKT bitiminden sonra ve EKT tedavisinin bitiminden bir ay sonra olmak üzere -toplam 3 kez- 10 mL venöz kan alındı. Serum örnekleri için antikoagülan içermeyen tüp, plazma örnekleri için sodyum EDTA'lı tüp kullanıldı. Tüm kan alma işlemleri –BDNF düzeylerini etkileyen sikadiyen ritm, açlık ve tokluk durumunu standardize etmek için- aç karnına, sabah saat 09.00-10.00 arasında yapıldı. Kan örnekleri santrifüj edilerek (3000 g, 10 dk süreyle), elde edilen serum ve plazma örnekleri çalışılacakları güne dek -80 derecede saklandı.

Hasta ve kontrol gruplarına ait örneklerdeki (serum ve plazma) BDNF düzeyleri ticari ELISA kiti (**CYT306, ChemiKine BDNF, Millipore**) kullanılarak gerçekleştirildi. Analizler üretici firmanın yönergesi doğrultusunda gerçekleştirildi. Özetle, insan BDNF proteinine karşı fareden elde edilen monoklonal antikolarla kaplanmış 96 kuyucuklu plaklara, standart olarak farklı oranlarda seyreltilmiş rekombinant BDNF ve uygun oranlarda seyreltilmiş serum ve plazma örnekleri eklendi. Plak, bir gece (yaklaşık 16 saat) 4 °C'de inkübe edildikten sonra yıkama tamponu ile dört kez yıkandı. Bu işlem için otomatik yıkayıcı kullanıldı (**WellWash 4MK2, Thermo, ABD**). Ardından, sırasıyla biyotinlenmiş monoklonal fare antikoru ve HRP ile işaretlenmiş streptavidin kuyucuklara eklendi. Her aşamadan sonra yıkama yapılarak bağlanmayan antikor ve enzim ortamdan uzaklaştırıldı. Son aşamada kuyucuklara 3, 3', 5, 5'-tetrametil benzidin substartı eklenerek, 15 dakika boyunca enzimatik aktivitenin gerçekleşmesine izin verildi. Reaksiyon HCl ile durduruldu ve oluşan sarı renkli ürünün absorbanansı 450 nm'de ölçüldü (**Synergy HT, BioTek, ABD**). Cihaza yüklenmiş yazılım yardımı ile 7.82–500 pg/mL aralığında doğrusal kalibrasyon grafiği çizildi ve bu grafik kullanılarak örnek derişimleri yine pg/mL olarak hesaplandı. Örnekler için standart olarak 1/7 seyreltme uygulandı. Düşük ve yüksek BDNF içeren örnekler daha az ve daha yüksek seyreltme oranları uygulanarak yeniden ölçüldü. Çalışmaya dahil 6 plak arasındaki ölçüm değişimlerini saptamak ve gidermek için, bir örneği 6 plakta da analiz ederek ve bu örneğe ait BDNF sonuçları dikkate alınarak, tüm sonuçlarda bir düzeltme işlemi uygulandı.

### 3.5. İstatistiksel İşlemler

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. BDNF düzeyleri normal dağılım göstermediğinden nonparametrik testler uygulandı. Bağımsız gruplar arasındaki verileri karşılaştırmak için ikiden fazla grup arasında Kruskal–Wallis (fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Mann–Whitney U testi) ve iki grup arasında Mann–Whitney U testleri kullanıldı. Grup içinde yapılan karşılaştırmalarda aynı değişken ikiden fazla ölçüldüğünden Friedman (fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon) testi uygulandı. İki değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman nonparametrik bağıntı analizi yapıldı.



## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### 4. BULGULAR

#### 4.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışmamıza serum BDNF (S-BDNF) düzeylerini değerlendirmek amacıyla 30 hasta ve 33 sağlıklı kontrol alındı. Ayrıca örneklemin alt grubunda (hasta n=17, kontrol n=19) plazma BDNF (P-BDNF) düzeyleri incelendi.

Tablo 9 ve 10'da gösterildiği gibi hem serum hem de plazma örnekleminde hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim süresi ve sigara kullanımı bakımından anlamlı farklılık göstermemektedir.

**Tablo 9.** S-BDNF grubunda hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=33)	İstatistik
Cinsiyet (kadın/erkek)	17/13	20/13	$\chi^2=0.071$ df=1, p=0.790
Yaş (yıl)	43.0±12.6	42.9±11.5	Z=-0.021, p=0.984
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.8±3.8	26.1±4.0	Z=-0.007, p=0.995
Eğitim (yıl)	11.4±4.7	12.1±3.9	Z=-0.533, p=0.594
Sigara kullanımı (var/yok)	13/17	14/19	$\chi^2=0.000$ , df=1, p=0.985

**Tablo 10.** P-BDNF grubunda hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n=17)	Kontrol (n=19)	İstatistik
Cinsiyet (kadın/erkek)	10/7	12/7	$\chi^2=0.101$ , df=1, p=0.751
Yaş (yıl)	42.0±10.6	41.8±11.0	Z=-0.016, p=0.987
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.9±3.6	26.6±4.0	Z=-0.143, p=0.887
Eğitim (yıl)	11.1±4.6	12.7±3.8	Z=-0.875, p=0.382
Sigara kullanımı (var/yok)	9/8	10/9	$\chi^2=0.005$ , df=1, p=0.942

S-BDNF: serum beyinden köken alan nörotrofik faktör

P-BDNF: Plazma beyinden köken alan nörotrofik faktör

Sayısal değişkenler ortalama ± SS olarak belirtilmiştir.

Sayısal değişkenlerde Mann Whitney-U testi, ikili değişkenlerde Ki-kare testi uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan 30 hastanın klinik özellikleri tablo 11’de gösterilmiştir. Bunlardan 25 hastada (%83.3) tek uçlu depresyon, 5 hastada (%16.7) iki uçlu depresyon vardı. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı  $34.6 \pm 12,4$  idi. Yaşam boyu depresif epizod ortancası 2 (1-10) idi.

Hastaların 19’u (%63.3) ilaç tedavisi almaktaydı. İlaç kullanan hastalar ya sadece antidepresan ya da antidepresanlarla beraber antipsikotik veya duygudurum düzenleyici tedavilerini kombine olarak kullanmaktaydı.

Hastaların 6’sında (%20) psikotik özellikler vardı. On hastanın (%33.3) tek epizodu, 20 hastanın (%66.7) ise rekürren epizodları vardı. Hastalardan 10’u (%33.3) EKT için servise yatırılmadan önce suisid girişiminde bulunmuştu.

**Tablo 11.** S-BDNF grubunda bulunan hastaların klinik verileri

<b>Tanı</b>	
<b>Tek uçlu depresyon, N (%)</b>	25 (83.3)
<b>İki uçlu depresyon, N (%)</b>	5 (16.7)
<b>Psikotik özelliğin varlığı, N (%)</b>	6 (20.0)
<b>İlaç tedavisi alanların sayısı, N (%)</b>	19 (63.3)
<b>Tek epizod/rekürren epizod, N (%)</b>	10 (33.7)/20(66.7)
<b>Suisid girişiminin varlığı, N (%)</b>	10 (33.3)
<b>Yaşam boyu depresif epizod sayısı, ortanca (değer aralığı)</b>	2 (1-10)
<b>Hastalığın başlangıç yaşı, ortanca (değer aralığı), yıl</b>	32 (15-63)
<b>Son epizod süresi, ortanca (değer aralığı), hafta</b>	51 (2-260)
<b>GKİ (CGI) puanı, ortalama <math>\pm</math> SS</b>	$4.8.0 \pm 0.7$
<b>HDÖ-17, ortalama <math>\pm</math> SS</b>	$29.2 \pm 5.4$

N: kişi sayısı, SS: standart sapma. Değer aralığı (range): en küçük değer ve en büyük değer arasındaki farkı gösterir. GKİ: Genel Klinik İzlenim, CGI: Clinical Global Impression, HDÖ-17: Hamilton Depresyon Ölçeği 17 maddelik

Plazma grubunda yer alan 17 hastanın klinik özellikleri tablo 12’de gösterilmiştir. On dört hastada (%82.4) tek uçlu depresyon, 3 hastada (%17.6) iki uçlu depresyon vardı. Bu grupta hastalığın ortalama başlangıç yaşı 32 (15-63) ve yaşamboyu depresif epizod ortancası 3 (1-10) idi.

Hastaların 10’u (%58.8) ilaç tedavisi almaktaydı. İlaç kullanan hastalar ya sadece antidepresan ya da antidepresanlarla beraber antipsikotik veya duygudurum düzenleyici tedavilerini kombine olarak kullanmaktaydı.

Hastaların 3’ünde (%17.6) major depresif epizodun psikotik özellikleri vardı. Altı hastanın (%35.3) tek epizodu, 11 hastanın (%64.7) ise rekürren epizodları vardı. Beş hasta (%29.4) EKT için servise yatırılmadan önce suisid girişiminde bulunmuştu.

**Tablo 12.** P-BDNF grubunda bulunan hastaların klinik verileri

<b>Tanı</b>	
<b>Tek uçlu depresyon, N (%)</b>	14 (82.4)
<b>İki uçlu depresyon, N (%)</b>	3 (17.6)
<b>Psikotik özelliğin varlığı, N (%)</b>	3 (17.6)
<b>İlaç tedavisi alanların sayısı, N (%)</b>	10 (58.8)
<b>Tek epizod/rekürren epizod, N (%)</b>	6 (35.3)/11(64.7)
<b>Suisid girişiminin varlığı, N (%)</b>	4 (23.5)
<b>Yaşam boyu depresif epizod sayısı, ortanca (değer aralığı)</b>	3 (1-10)
<b>Hastalığın başlangıç yaşı, ortanca (değer aralığı)</b>	32 (15-63)
<b>Son epizod süresi, ortanca (değer aralığı), hafta</b>	24 (3-260)
<b>GKİ (CGI) puanı, ortalama <math>\pm</math> SS</b>	4.7 $\pm$ 0.5
<b>HDÖ-17, ortalama <math>\pm</math> SS</b>	28.3 $\pm$ 3.9

N: kişi sayısı, SS: standart sapma. Değer aralığı (range): en küçük değer ve en büyük değer arasındaki farkı gösterir. GKİ: Genel Klinik İzlenim, CGI: Clinical Global Impression, HDÖ-17: Hamilton Depresyon Ölçeği 17 maddelik

Serum grubunda yer alan hastalar tanıya (tek uçlu depresyon, iki uçlu depresyon), tedavi alıp almamasına, psikotik özelliğin ya da suisid girişiminin olup olmamasına ve hastalığın tek veya rekürren olma özelliğine göre altgruplara ayrılarak demografik özellikler bakımından karşılaştırıldı. Üç grup arasında sayısal değişkenler (yaş, eğitim ve BKİ) Kruskal-Wallis testi ile ikili değişkenler (cinsiyet ve sigara kullanımı) ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Tüm karşılaştırmalarda gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim yılı, sigara kullanımı ve BKİ bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

**Tablo 13.** S-BDNF grubunda bulunan altgrupların demografik verileri

	<b>UD</b>	<b>BD</b>	<b>Kontrol</b>	<b>İstatistik</b>
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	16/9	1/4	20/13	$\chi^2=3.429$ df=2, p=0.180
<b>Yaş (yıl)</b>	41.8±13.5	48.6±4.9	42.9±11.5	$\chi^2_{KW}=1.131$ , df=2, p=0.568
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.7±4.0	26.4±2.6	26.1±4.0	$\chi^2_{KW}=0.229$ , df=2, p=0.865
<b>Eğitim (yıl)</b>	11.3±4.4	12.0±6.2	12.1±3.9	$\chi^2_{KW}=0.290$ , df=2, p=0.865
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	9/16	1/4	14/19	$\chi^2=3.299$ , df=2, p=0.192
	<b>Tek epizod</b>	<b>Rekürren epizod</b>	<b>Kontrol</b>	
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	5/5	12/8	20/13	$\chi^2=0.376$ df=2, p=0.829
<b>Yaş (yıl)</b>	39.6±14.6	44.7±11.6	42.9±11.5	$\chi^2_{KW}=1.210$ , df=2, p=0.546
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.0±4.9	25.7±3.2	26.1±4.0	$\chi^2_{KW}=0.006$ , df=2, p=0.203
<b>Eğitim (yıl)</b>	12.3±3.5	11.0±5.2	12.1±3.9	$\chi^2_{KW}=0.691$ , df=2, p=0.708
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	4/6	9/11	14/19	$\chi^2=0.073$ , df=2, p=0.964
	<b>Psikotik</b>	<b>Non-psikotik</b>	<b>Kontrol</b>	
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	3/3	14/10	20/13	$\chi^2=0.238$ df=2, p=0.888
<b>Yaş (yıl)</b>	45.1±14.0	42.4±12.5	42.9±11.5	$\chi^2_{KW}=0.102$ , df=2, p=0.950
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.9±4.1	25.5±3.8	26.1±4.0	$\chi^2_{KW}=0.777$ , df=2, p=0.678
<b>Eğitim (yıl)</b>	15.0±1.2	10.5±1.2	12.1±3.9	$\chi^2_{KW}=5.917$ , df=2, p=0.052
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	3/3	10/14	14/19	$\chi^2=0.141$ , df=2, p=0.932
	<b>Tedavi alan</b>	<b>Tedavi almayan</b>	<b>Kontrol</b>	
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	12/7	5/6	20/13	$\chi^2=1.001$ df=2, p=0.606
<b>Yaş (yıl)</b>	44.7±11.7	39.9±14.2	42.9±11.5	$\chi^2_{KW}=1.341$ , df=2, p=0.512
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.8±3.6	25.8±4.2	26.1±4.0	$\chi^2_{KW}=0.003$ , df=2, p=0.998
<b>Eğitim (yıl)</b>	10.9±4.6	12.5±4.8	12.1±3.9	$\chi^2_{KW}=0.617$ , df=2, p=0.735
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	7/12	6/5	14/19	$\chi^2=0.897$ , df=2, p=0.639
	<b>Suisid +</b>	<b>Suisid -</b>	<b>Kontrol</b>	
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	3/3	14/10	20/13	$\chi^2=0.238$ df=2, p=0.888
<b>Yaş (yıl)</b>	45.1±14.0	42.4±12.5	42.9±11.5	$\chi^2_{KW}=0.102$ , df=2, p=0.950
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.9±4.1	25.5±3.8	26.1±4.0	$\chi^2_{KW}=0.777$ , df=2, p=0.678
<b>Eğitim (yıl)</b>	15.0±1.2	10.5±1.2	12.1±3.9	$\chi^2_{KW}=5.917$ , df=2, p=0.052
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	3/3	10/14	14/19	$\chi^2=0.141$ , df=2, p=0.932

UD: tekuçlu depresyon, BD: iki uçlu depresyon. Sayısal değişkenler, ortalama ± SS olarak belirtilmiştir.

Üçlü karşılaştırmalarda sayısal değişkenlerde Kruskal-Wallis testi, ikili değişkenlerde Ki-kare testi uygulanmıştır

P-BDNF grubunda yer alan hastalar bipolar depresyon hastaları (n=3) çıkarıldıktan sonra tek uçlu depresyon ve kontrol grubu arasında, ayrıca tedavi alıp almamasına ve hastalığın tek veya yineleyici olma özelliğine göre altgruplara ayrılarak kontroller ile demografik özellikler bakımından karşılaştırıldı. İki grup arasında sayısal değişkenler Mann-Whitney U testi, 3 grup arasında sayısal değişkenler (yaş, eğitim ve BKİ) Kruskal-Wallis testi ve ikili değişkenler (cinsiyet ve sigara kullanımı) ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Tüm karşılaştırmalarda gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim yılı, sigara kullanımı ve BKİ bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 14.** P-BDNF grubunda bulunan altgrupların demografik verileri

	<b>UD</b>		<b>Kontrol</b>	<b>İstatistik</b>
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	9/5		12/7	$\chi^2=0.004$ df=1, p=0.947
<b>Yaş (yıl)</b>	40.7±11.5		41.8±11.0	Z=-0.274, p=0.784
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.4±3.7		26.6±4.0	Z=-0.364, p=0.716
<b>Eğitim (yıl)</b>	11.5±4.6		12.7±3.8	Z=-0.596, p=0.551
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	9/5		10/9	$\chi^2=0.448$ , df=1, p=0.503
	<b>Tek epizod</b>	<b>Rekürren epizod</b>	<b>Kontrol</b>	
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	3/3	7/4	12/7	$\chi^2=0.375$ df=2, p=0.829
<b>Yaş (yıl)</b>	42.8±14.2	41.1±8.9	41.8±11.0	$\chi^2_{KW}=0.063$ , df=2, p=0.969
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.2±4.3	26.2±3.3	26.6±4.0	$\chi^2_{KW}=0.257$ , df=2, p=0.880
<b>Eğitim (yıl)</b>	12.6±4.0	10.3±4.8	12.7±3.8	$\chi^2_{KW}=1.247$ , df=2, p=0.536
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	4/2	5/6	10/9	$\chi^2=0.701$ , df=2, p=0.704
	<b>Tedavi alan</b>	<b>Tedavi almayan</b>	<b>Kontrol</b>	
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	7/3	3/4	12/7	$\chi^2=1.347$ df=2, p=0.510
<b>Yaş (yıl)</b>	44.4±7.1	38.0±14.1	41.8±11.0	$\chi^2_{KW}=1.757$ , df=2, p=0.915
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.2±3.4	25.4±3.8	26.6±4.0	$\chi^2_{KW}=0.062$ , df=2, p=0.970
<b>Eğitim (yıl)</b>	10.1±5.0	12.7±3.7	12.7±3.8	$\chi^2_{KW}=1.274$ , df=2, p=0.536
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	5/5	4/3	10/9	$\chi^2=0.085$ , df=2, p=0.959

UD: tekuçlu depresyon, BD: iki uçlu depresyon. Sayısal değişkenler, ortalama ± SS olarak belirtilmiştir. Üçlü karşılaştırmalarda sayısal değişkenlerde Kruskal-Wallis testi, ikili değişkenlerde Ki-kare testi uygulanmıştır.

## **4.2. EKT Öncesi BDNF Düzeyi Verileri ve İlişkili Olabilecek Etkenler**

### **4.2.1. Hasta ve kontrol grubunda S-BDNF düzeylerinin karşılaştırılması**

Hasta grubunda serum BDNF düzeyi, 3716.387 (1103.92) [ortanca (IQR)] pg/ml, kontrol grubunda 3756.56 (1368.24) [ortanca (IQR)] pg/ml olarak saptandı ve aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca hasta grubu, tanı (tek uçlu depresyon, iki uçlu depresyon), tedavi alıp almamasına, psikotik özellikler ya da suisid girişiminin olup olmasına ve hastalığın tek veya yineleyici olma özelliğine göre ikili altgruplara ayrılarak kontrol grubu ile üçlü gruplar halinde karşılaştırıldığında da serum BDNF düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (tablo 15). HDÖ puanı, psikotik hastalarda non-psikotiklere göre anlamlı olarak yüksek saptanırken diğer altgruplarda farklılık bulunmadı (Tablo 15).

**Tablo15.** Hasta ve kontrol grubunun S-BDNF (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Hasta (n=30)</b>		<b>Kontrol (n=33)</b>	<b>İstatistik</b>
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	3716.38 (1103.92)		3756.56 (1368.24)	Z=-0.750, p=0.335 <sup>a</sup>
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	29.2 ± 5.4			
	<b>UD</b>	<b>BD</b>		
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	3663.48(1071.56)	4226.208(1462.86)	3756.56 (1368.24)	$\chi^2_{KW}=1.389$ , df=2, p=0.499 <sup>b</sup>
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	29.7 ± 5.6	27.0 ± 3.6		Z=-0.753, p=0.481 <sup>a</sup>
	<b>Tek epizod</b>	<b>Rekürren epizod</b>		
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	3613.55(1412.45)	3847.30(1018.92)	3756.56 (1368.24)	$\chi^2_{KW}=1.408$ , df=2, p=0.495 <sup>b</sup>
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	30.3±6.4	28.7±4.9		Z=-0.485, p=0.628 <sup>a</sup>
	<b>Psikotik</b>	<b>Non-psikotik</b>		
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	3472.62(1001.91)	3913.43(1175.05)	3756.56 (1368.24)	$\chi^2_{KW}=2.749$ , df=2, p=0.253 <sup>b</sup>
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	34.6±5.6	28.0±4.5		Z=-2.495, p=0.013 <sup>a</sup>
	<b>Tedavi alan</b>	<b>Tedavi almayan</b>		
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	3466.62(1326.14)	3901.43(863.40)	3756.56 (1368.24)	$\chi^2_{KW}=3.256$ , df=2, p=0.196 <sup>b</sup>
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	29.1±5.0	29.4±6.3		Z=0.000, p=1.000 <sup>a</sup>
	<b>Suisid +</b>	<b>Suisid -</b>		
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	3762.63(1052.45)	3629.88(1393.41)	3756.56 (1368.24)	$\chi^2_{KW}=1.556$ , df=2, p=0.459 <sup>b</sup>
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	31.4±6.2	28.2±4.8		Z=-1.345, p=0.179 <sup>a</sup>

Pg/ml: pikogram/mililitre, n:sayı, SS: standart sapma, IQR: çeyrekler arası aralık. BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor) , a:Mann-Whitney U testi, b: Kruskal-Wallis testi. UD: tek uçlu depresyon, BD: iki uçlu depresyon. HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği 17 maddelik

#### 4.2.2. Hasta ve kontrollerde S-BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda kadın ve erkeklerin S-BDNF düzeyleri açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı farklılıklar bulunamadı (Tablo 16 ve 17).

**Tablo 16.** S-BDNF( pg/ml) düzeylerinin cinsiyet bakımından grup içi karşılaştırılması

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	Kadın (n=17)	Erkek (n=13)	Kadın (n=20)	Erkek (n=12)
<b>BDNF düzeyleri, ortanca (IQR)</b>	3563.62 (1052.58)	3901.54 (1459.88)	3787.73 (2227.14)	3591.75 (746.65)
<b>İstatistik</b>	Z=-0.439, p=0.660		Z=-0.311, p=0.755	

**Tablo 17.** S-BDNF( pg/ml) düzeylerinin cinsiyet bakımından gruplar arası karşılaştırılması

	Kadın		Erkek	
	Hasta (n=17)	Kontrol (n=20)	Hasta (n=13)	Kontrol (n=12)
<b>BDNF düzeyleri, ortanca (IQR)</b>	3563.62 (1052.58)	3787.73 (2227,14)	3901.54 (1459.88)	3591.75 (746.65)
<b>İstatistik</b>	Z=-1.128, p=0.270		Z=-0.054, p=0.957	

S-BDNF düzeyleri ile sayısal demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiye Spearman nonparametrik bağıntı analiziyle bakıldı. Olgu grubunda S-BDNF düzeyleri ile yaş, eğitim yılı, BKİ, yaşam boyu depresif epizod sayısı, ilk epizod yaşı, son epizod süresi ve HDÖ puanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kontrol grubunda S-BDNF düzeyleri ile yaş, eğitim yılı ve BKİ arasında ilişki saptanmadı (Tablo 18).

**Tablo 18.** S-BDNF ( pg/ml) düzeylerinin demografik ve klinik verilerle ilişkisi

	Hasta	Yaş	Eğitim süresi	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Depresif epizod sayısı	İlk epizod yaşı	Son epizod süresi	HDÖ
<b>BDNF düzeyleri</b>	<i>r değeri</i>	0.018	-0.004	0.024	0.244	-0.024	0.073	0.078
	<i>p değeri</i>	0.925	0.984	0.899	0.193	0.899	0.701	0.680
<b>Kontrol</b>		Yaş	Eğitim	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-	-	-	-
	<b>BDNF düzeyleri</b>	<i>r değeri</i>	-0.074	-0.290	-0.294	-	-	-
	<i>p değeri</i>	0.686	0.108	0.103	-	-	-	-

### 4.2.3. Hasta ve kontrol grubunda P-BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

P-BDNF düzeyleri olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. ( $p=0.001$ ). Altgruplarda olgu grubunun çoğunluğunu oluşturan tek uçlu depresyon hastaları, iki uçlu depresyon hastaları ( $n=3$ ) veritabanından çıkarıldıktan sonra yapılan karşılaştırmada da olgu ve kontrol arasındaki fark anlamlılığını sürdürdü ( $UD < K$ ,  $p=0.00$ ). Alt gruplarda yapılan karşılaştırmalarda, rekürren depresyonu ve tek epizodu olan hastalar, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük P-BDNF düzeylerine sahipti ( $p < 0.0167$ ) ve aralarında anlamlı fark yoktu ( $p=0.688$ ). Benzer şekilde ilaç tedavisi alan ve almayan hastalar kontrollere göre daha düşük BDNF düzeylerine sahipti ( $p < 0.0167$ ) ve aralarında anlamlı fark yoktu ( $p=0.380$ ) [Tablo 19].

**Tablo 19.** Hasta ve kontrol grubunun P-BDNF (pg/ml) düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=17)	Kontrol (n=19)	İstatistik
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	326.23 (524.30)	829.23 (602.54)	$Z=-3.470$ , $p=0.001^a$
<b>HDÖ, ortalama <math>\pm</math> SS</b>	28.3 $\pm$ 3.9		
<b>UD</b>			
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	329.79 (541.26)	829.23 (602.54)	$Z=-3.679$ , $p=0.00^a$
<b>HDÖ, ortalama <math>\pm</math> SS</b>	28.1 $\pm$ 4.3		
	<b>Tek epizod</b>	<b>Rekürren epizod</b>	
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	435.65 (623.92)	260.10 (462.61)	$\chi^2_{kw}=14.179$ , $df=2$ , $p=0.001^b$
<b>HDÖ, ortalama <math>\pm</math> SS</b>	28.0 $\pm$ 3.8	28.5 $\pm$ 4.1	$Z=-0.051$ , $p=0.960^a$
	<b>Tedavi alan</b>	<b>Tedavi almayan</b>	
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	218.12 (342.52)	545.07 (644.13)	$\chi^2_{kw}=14.487$ , $df=2$ , $p=0.001^b$
<b>HDÖ, ortalama <math>\pm</math> SS</b>	27.7 $\pm$ 3.2	29.2 $\pm$ 4.9	$Z=0.739$ , $p=0.460^a$

Pg/ml: pikogram/mililitre, n: sayı, SS: standart sapma, IQR: çeyrekler arası aralık. BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör. UD: tekuçlu depresyon. a: İki grup arasında karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. b: 3 grup arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Fark anlamlı olduğunda Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Bu durumda p değerinin anlamlılık düzeyi  $p < 0.0167$  olarak alınmıştır.



#### 4.2.4. Hasta ve kontrollerde P-BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda kadın ve erkeklerin grup içinde P-BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20). Diğer taraftan, kadın ve erkek cinsiyetin gruplar arasında karşılaştırılmasında her iki cinsiyet için anlamlı fark bulundu (Tablo 21).

**Tablo 20.** P-BDNF (pg/ml) düzeylerinin cinsiyet bakımından grup içi karşılaştırılması

	Olgu grubu		Kontrol grubu	
	Kadın (n=17)	Erkek (n=13)	Kadın (n=20)	Erkek (n=12)
<b>BDNF düzeyleri, ortanca (IQR)</b>	293.16(372.73)	545.07(586)	791.48(781.56)	899.33(434)
<b>İstatistik</b>	Z=-0.423, p=0.673		Z=-0.781, p=0.435	

**Tablo 21.** P-BDNF (pg/ml) düzeylerinin cinsiyet bakımından gruplar arası karşılaştırılması

	Kadın		Erkek	
	Olgu (n=17)	Kontrol (n=20)	Olgu (n=13)	Kontrol (n=12)
<b>BDNF düzeyleri, ortanca (IQR)</b>	293.16(372.73)	791.48(781.56)	545.07(586)	899.33(434)
<b>İstatistik</b>	Z=-2.967, p=0.003		Z=-2.364, p=0.018	

P-BDNF düzeyleri ile sayısal demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiye Spearman nonparametrik bağıntı analiziyle bakıldı. Hasta grubunda P-BDNF düzeyleri ile yaş, eğitim yılı, BKİ, yaşam boyu depresif epizod sayısı, ilk epizod yaşı, son epizod süresi ve HDÖ puanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kontrol grubunda P-BDNF düzeyleri ile yaş, eğitim yılı ve BKİ arasında ilişki saptanmadı (Tablo 22).

**Tablo 22.** P-BDNF (pg/ml) düzeylerinin demografik ve klinik verilerle ilişkisi

Hasta		Yaş	Eğitim süresi	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Depresif epizod sayısı	İlk epizod yaşı	Son epizod süresi	HDÖ
<b>BDNF düzeyleri</b>	<i>r değeri</i>	-0.061	-0.241	0.112	0.301	-0.022	0.037	0.301
	<i>p değeri</i>	0.815	0.351	0.668	0.241	0.932	0.887	0.241
<b>Kontrol</b>		Yaş	Eğitim	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-	-	-	-
<b>BDNF düzeyleri</b>	<i>r değeri</i>	0.271	-0.152	0.369	-	-	-	-
	<i>p değeri</i>	0.261	0.535	0.120	-	-	-	-

#### 4.2.5. S-BDNF örnekleminde hasta ve kontrol grubunda bilişsel testler

S-BDNF grubunda nörobilişsel test karşılaştırması Tablo-23'te sunulmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında SMMT puanları ile Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi “deneme 1” ve “deneme 5”, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi “1'den 5'e toplam”, “geciktirilmiş” testleri, “İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam” puanlarında anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Buna göre yapılan tüm kognitif testlerde hastalar kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

**Tablo 23.** S-BDNF örnekleminde nöropsikolojik test karşılaştırmaları

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>İstatistik</b>
<b>Standardize mini mental test</b>	26.3±5.3	29.5±0.7	Z=-3.6, p=0.000
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 1</b>	5.4±1.6	6.9±1.5	Z=-3.7, p=0.000
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 5</b>	8.7±2.3	11.9±2.1	Z=-4.4, p=0.000
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi 1'den 5'e toplam</b>	37.9±8.3	51.0 ±7.8	Z=-4.9, p=0.000
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Geciktirilmiş</b>	9.57±3.21	10.6±2.9	Z=-3.4, p=0.000
<b>İşitsel sessiz harf sıralama Toplam</b>	43.6±11.1	44.5±11.0	Z=-2.3, p=0.020

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Bilişsel test performansı ve S-BDNF düzeyleri arasındaki ilişkilere Spearman nonparametrik bağıntı analiziyle bakıldı. Hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 24).

**Tablo 24.** S-BDNF düzeyleri ve nörobilişsel test sonuçları arasındaki ilişki

		<b>Hasta, n=30</b>	<b>Kontrol, n=32</b>
		<b>BDNF düzeyi</b>	<b>BDNF düzeyi</b>
<b>Standardize mini mental test</b>	r	-0.028	0.206
	p	0.899	0.266
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 1</b>	r	-0.068	0.003
	p	0.730	0.988
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 5</b>	r	-0.068	0.166
	p	0.730	0.372
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi 1'den 5'e toplam</b>	r	-0.063	0.017
	p	0.750	0.927
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Geciktirilmiş</b>	r	-0.164	0.093
	p	0.404	0.619
<b>İşitsel sessiz harf sıralama Toplam</b>	r	0.010	0.129
	p	-0.958	-0.488

#### **4.2.6. P-BDNF örnekleminde hasta ve kontrol grubunda bilişsel testler**

P-BDNF grubunda nörobilişsel test sonuçlarına ilişkin tüm veriler Tablo 25'te özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında SMMT, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi “deneme 1 ve deneme 5”, “1'den 5'e toplam”, “geciktirilmiş” puanları, “İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam” testlerinde anlamlı farklılıklar saptandı. Buna göre yapılan tüm kognitif testlerde hastalar kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

**Tablo 25.** P-BDNF grubunda nöropsikolojik test karşılaştırmaları

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>İstatistik</b>
<b>Standardize Mini Mental Test</b>	27.3±2.7	29.5±0.7	Z=-2.953, p=0.003
<b>Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1</b>	4.9±1.0	6.7±1.8	Z=-3.314, p=0.001
<b>Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 5</b>	8.4±2.2	11.6±2.0	Z=-3.349, p=0.001
<b>Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam</b>	36.7±6.3	50.1±7.6	Z=-3.956, p=0.000
<b>Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi Geciktirilmiş</b>	7.6±2.8	10.4±2.8	Z=-2.835, p=0.005
<b>İşitsel Sessiz Harf Sıralama Toplam</b>	41.0±9.8	43.9±13.0	Z=-1.337, p=0.181

Bilişsel test performansı ve P-BDNF düzeyleri arasında hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 26).

**Tablo 26.** P-BDNF düzeyleri ve nörobilişsel test sonuçları arasındaki ilişki

		<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>
		<b>BDNF düzeyi</b>	<b>BDNF düzeyi</b>
<b>Standardize mini mental test</b>	r	-0.367	-0.201
	p	0.147	0.409
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 1</b>	r	-0.234	-0.074
	p	0.402	0.764
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 5</b>	r	-0.292	-0.166
	p	0.292	0.372
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi 1'den 5'e toplam</b>	r	-0.292	-0.017
	p	0.292	0.927
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi Geciktirilmiş</b>	r	-0.156	-0.093
	p	0.579	0.619
<b>İşitsel sessiz harf sıralama Toplam</b>	r	-0.304	-0.018
	p	0.270	0.940

### **4.3. EKT Sonrası S-BDNF Düzey Verileri ve İlişkili Olabilecek Etkenler**

EKT sonrasında S-BDNF grubunda bir hasta manik, bir hasta da hipomanik shift geliştirdiğinden ve bir hastanın T<sub>2</sub> BDNF ölçümü yapılamadığından yineleyen ölçümler için veritabanından çıkarılmıştır. Grup içinde (n=27) yapılan karşılaştırmalarda, aynı değişken ikiden fazla ölçüldüğünden Friedman nonparametrik varyans analizi uygulandı. Fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi yapıldı. Bulguların özeti tablo 27’te sunulmuştur.

S-BDNF grubundaki hastalar HDÖ ve GKİ puanlarındaki değişikliğin gösterdiği gibi belirgin iyileşme göstermiştir (p=0.000). HDÖ ve GKİ puanlarında ki fark T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub> ve T<sub>0</sub>-T<sub>2</sub>’de anlamlı iken T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>’de anlamlı değildi. Ancak hastaların S-BDNF düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır (p=0.618).

SMMT, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi “Deneme 1” ve “Deneme 5”, “1’den 5’e toplam”, “İşitsel Sessiz Harf Sıralama toplam” puanlarında yineleyen ölçümlerde (T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>) anlamlı fark bulundu (p<0.05). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmalarda EKT öncesi (T<sub>0</sub>) ve EKT sonrası (T<sub>1</sub>) ölçümler arasında anlamlı farklılık bulunmazken (p>0.0167); EKT sonrası 1. ay ölçümü (T<sub>2</sub>), EKT öncesi (T<sub>0</sub>) ve EKT sonrası (T<sub>1</sub>) ölçümlerden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0.0167).

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi “Geciktirilmiş puanlarında” yineleyen ölçümlerde (T<sub>0</sub>-T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>) anlamlı fark bulundu (p<0.05). Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmalarda EKT öncesi (T<sub>0</sub>) ölçümü, EKT sonrası (T<sub>1</sub>) ve EKT sonrası 1. ay (T<sub>2</sub>) ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmazken (p>0.0167), EKT sonrası 1. ay ölçümü (T<sub>2</sub>) EKT sonrası ölçümden (T<sub>1</sub>) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0.0167).

**Tablo 27.** S-BDNF grubunda yineleyen ölçümler

	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	İstatistik
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	29.3±5.2	7.5±6.0	10.9±10.0	$\chi^2_F=41.733$ , df=2, p=0.000 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> >T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> >T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> =T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>GKİ, ortalama ± SS</b>	4.8±0.7	1.6±1.0	2.5±1.4	$\chi^2_F=38.543$ , df=2, p=0.000 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> >T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> >T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> =T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	3769.28 (1058.78)	3580.79 (1055.09)	3590.40 (1857.71)	$\chi^2_F=0.963$ , df=2, p=0.618 <sup>a</sup>
<b>Standardize mini mental test</b>	26.4±5.4	27.2±2.5	28.5±1.7	$\chi^2_F=8.575$ , df=2, p=0.014 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> =T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> <T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> <T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Deneme 1</b>	5.5±1.6	5.6±1.6	6.5±1.6	$\chi^2_F=15.361$ , df=2, p=0.000 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> =T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> <T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> <T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Deneme 5</b>	8.8±1.6	8.7±2.2	10.4±2.0	$\chi^2_F=10.810$ , df=2, p=0.004 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> =T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> <T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> <T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, 1'den 5'e toplam</b>	38.3±8.2	36.6±7.9	42.2±7.6	$\chi^2_F=9.383$ , df=2, p=0.009 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> =T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> <T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> <T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Geciktirilmiş</b>	9.5±9.1	7.4±2.0	8.9±1.6	$\chi^2_F=11.446$ , df=2, p=0.003 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> =T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> =T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> <T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>İşitsel Sessiz Harf Sıralama Testi, Toplam</b>	39.7±10.3	37.9±10.3	45.1±8.5	$\chi^2_F=8.822$ , df=2, p=0.012 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> =T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> <T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> <T <sub>2</sub> <sup>b</sup>

T<sub>0</sub>: EKT öncesi, T<sub>1</sub>: EKT sonrası, T<sub>2</sub>: EKT sonrası birinci ay

a: Friedman nonparametrik varyans analizi, b: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon testi

EKT tedavisi sonucunda (T<sub>1</sub>'de) hastaların 18'i (%60) remisyona girdi, 25'i (%83.3) tedaviye yanıt verdi. Kalanların üçü (%9.9) tedaviye yanıt vermedi, biri (%3.3) manik, biri de (%3.3) hipomanik kayma geliştirdi. Remisyona girenlerin HDÖ ortalama puanı 4.2±2.5 iken remisyona girmeyenlerin ortalama puanı 13.7±6.3 idi. Manik ve hipomanik kayma geliştiren hastaları dışladıktan sonra remisyona girenler ve girmeyen hastaları karşılaştırdığımızda, T<sub>0</sub>'da yaş, cinsiyet, BKİ, toplam eğitim yılı, sigara kullanımı, sigara yılı, tanı, psikotik özelliklerin varlığı, tedavi alıp almama, suisid girişiminin varlığı, yaşam boyu ortalama depresif epizod sayısı, SMMT, Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, HDÖ ve GKİ puanı bakımından anlamlı farklılık göstermemekteydi. Bununla beraber hastalığın başlangıç yaşı remisyona girmeyenlerde anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.009) ve son epizod süresi remisyona girmeyenlerde daha yüksekti (p=0.047). Ayrıca

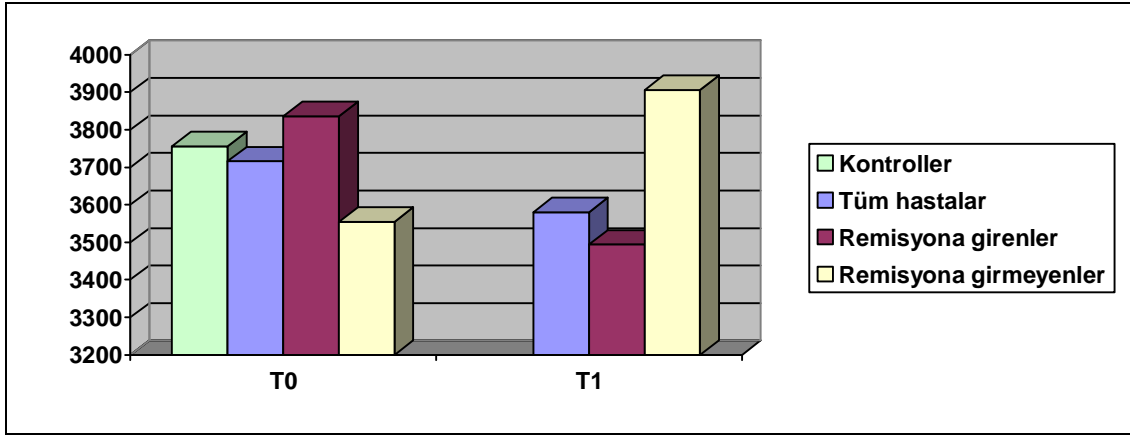
remisyona giren ve girmeyen hasta grupları uygulanan toplam EKT sayısı, efektif/inefektif EKT sayısı, ortalama nöbet EEG süresi, ortalama uyarı dozu (mc) bakımından benzer özellikler taşıyordu (Tablo 28).

**Tablo 28.** EKT sonrası remisyona girenler ve girmeyenler arasındaki başlangıç karakteristikleri

	Remisyon (+) N=18	Remisyon (-) N=9	P değeri
Cinsiyet (kadın/erkek)	11/7	6/3	P=1.000 <sup>a</sup>
Yaş (yıl)	45.2±12.7	35.3±10.7	p=0.068 <sup>b</sup>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.7±4.1	24.2±3.3	p=0.116 <sup>b</sup>
Eğitim (yıl)	10.8±4.4	13.0±3.7	p=0.275 <sup>b</sup>
Sigara kullanımı (var/yok)	6/12	5/4	p=0.411 <sup>a</sup>
Tanı:	15/3	9/0	p=0.529 <sup>a</sup>
Tekuçlu depresyon/İkicuçlu depresyon, N			
Psikotik özelliğın varlığı, N	5	1	p=0.628 <sup>a</sup>
İlaç tedavisi alanların sayısı, N	10	7	p=0.406 <sup>a</sup>
Tek epizod/rekürren epizod, N	8/10	2/7	p=0.406 <sup>a</sup>
Suisid girişiminin varlığı, N	7	2	p=0.667 <sup>a</sup>
Yaşamboyu depresif epizod sayısı, ortalama ± SS	2.6±2.3	2.4±1.2	p=0.670 <sup>b</sup>
Hastalığın başlangıç yaşı, ortalama ± SS	38.6±12.6	25.3±6.1	p=0.009 <sup>b</sup>
Son epizod süresi, ortanca (değer aralığı), hafta	18(2-104)	56(12-260)	p=0.047 <sup>b</sup>
Toplam EKT sayısı, ortalama ± SS	8.4±1.0	92.6±2.1	p=0.110 <sup>b</sup>
Efektif EKT sayısı, ortalama ± SS	4.8±1.8	6.1±2.3	p=0.136 <sup>b</sup>
EEG süresi, ortalama ± SS	26.4±3.4	27.2±5.0	p=0.662 <sup>b</sup>
Uyarı dozu (microcoloumb)	398.94±124.00	340.28±216.88	p=0.328 <sup>b</sup>
GKİ puanı, ortalama ± SS	4.8±0.7	4.7±0.6	p=0.737 <sup>b</sup>
HDÖ, ortalama ± SS	29.8±5.6	28.2±4.8	p=0.606 <sup>b</sup>
S-BDNF, ortanca (IQR)	3835.55(868.05)	3555.32(1522.78)	p=0.382 <sup>b</sup>
Standardize Mini Mental Test	25.6±6.0	28.1±3.6	p=0.066 <sup>b</sup>
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Deneme 1	5.4 ± 1.9	5.7±1.0	p=0.253 <sup>b</sup>
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Deneme 5	8.4 ± 2.2	9.7±1.7	p=0.205 <sup>b</sup>
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, 1'den 5'e Toplam	36.7 ± 8.5	41.7 ± 6.8	p=0.145 <sup>b</sup>
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Geciktirilmiş	7.9 ± 2.5	13.0±15.0	p=0.790 <sup>b</sup>
İşitsel Sessiz Harf Sıralama Testi, Toplam	39.2 ± 10.5	40.7±10.6	p=0.884 <sup>b</sup>

a: Kikare testinden Fisher'in kesin testi p değerleri, b: Mann Whitney-U testi p değerleri

Remisyon grubunda, tedavi sonrasında ( $T_1$ ) tedavi öncesine göre ( $T_0$ ), HDÖ ve GKİ puanlarında anlamlı değişiklik olmasına rağmen ( $p=0.000$ ) S-BDNF düzeylerinde anlamlı değişiklik yoktu ( $p=0.528$ ). Ayrıca remisyon giren ve girmeyen hastalar ile kontrol grubu  $T_0$  ( $p=0.415$ ) ve  $T_1$ 'de ( $p=0.237$ ) S-BDNF düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık göstermemekteydi (Şekil 7). Ayrıca hastalar tedaviye yanıt ve cinsiyete göre de iki gruba ayrıldığında yineleyen ölçümlerde S-BDNF düzeyleri bakımından anlamlı değişiklik saptanmadı.



**Şekil 7.** EKT sonrası remisyon giren ve girmeyen hastalar arasında kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak uzunlamasına S-BDNF (pg/ml) değişiklikleri. Histogram ortanca S-BDNF düzeylerini göstermektedir.  $T_0$ : Başlangıç,  $T_1$ : EKT sonrası.  $T_0$  ve  $T_1$ 'de tüm hastalar, remisyon giren ve girmeyen hastaların S-BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Remisyon giren ve girmeyen hastalar  $T_0$  ve  $T_1$ 'de S-BDNF düzeyleri bakımından farklılık göstermemektedir (sırasıyla  $p=0.382$ ,  $p=0.237$ ). Ayrıca remisyon giren ve girmeyen hastalar grup içinde yineleyen ölçümlerde anlamlı değişiklik göstermemektedir (sırasıyla  $p=0.528$ ,  $p=0.374$ )

EKT sonrası 1. ayda ( $T_2$ ) hastaların 14'ü (%46.7) remisyon, 19'u (%63.3) tedaviye pozitif yanıt, 3'ü (%9.9) tedaviye olumsuz yanıt, 1'i (%3.3) manik, 1'i (3.3) hipomanik epizod ölçütlerini karşılıyordu. Hastaların 6'sında (%20) depresif relaps oluşmuştu. Manik ve hipomanik epizodta olan hastalar veri tabanından dışladıktan sonra remisyon giren (n=14) ve olmayan (n=13) hastalar,  $T_0$ 'da yaş, cinsiyet, BKİ, Eğitim yılı, sigara kullanımı, sigara yılı, tanı, psikotik özellik, tedavi alıp almama, suisid girişiminin varlığı, yaşam boyu ortalama depresif epizod sayısı, SMMT, Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, HDÖ ve GKİ puanı bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermemekteydi ( $p>0.05$ ). Remisyon grubunda, tedavi sonrası 1. ayda ( $T_1$ ) tedavi öncesine



göre ( $T_0$ ), HDÖ ve GKİ puanlarında anlamlı farklılık olmasına rağmen ( $p=0.001$ ) S-BDNF düzeylerinde anlamlı değişiklik yoktu ( $p=0.730$ ). Ayrıca remisyonda olan ve olmayan hastalar ile kontrol grubu,  $T_0$  ( $p=0.771$ ) ve  $T_1$ 'de ( $p=0.264$ ) S-BDNF düzeyleri bakımından anlamlı farklılık göstermemekteydi.

#### **4.4. EKT Sonrası P-BDNF Düzey Verileri ve İlişkili Olabilecek Etkenler**

EKT sonrasında P-BDNF grubunda bir hastanın  $T_2$  BDNF ölçümü yapılmadığından yineleyen ölçümler için veri tabanından çıkarılmıştır. Grup içinde ( $n=16$ ) yapılan karşılaştırmalarda, aynı değişken ikiden fazla ölçüldüğünden Friedman nonparametrik varyans analizi uygulandı. Fark anlamlı olduğunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon testi yapıldı. Bulguların özeti Tablo 29'de sunulmuştur.

P-BDNF grubunda bulunan hastalar HDÖ ve GKİ puanlarındaki değişikliğin gösterdiği gibi belirgin iyileşme göstermiştir ( $p=0.000$ ). HDÖ ve GKİ puanlarında ki fark  $T_0$ - $T_1$  ve  $T_0$ - $T_2$ 'de anlamlı iken  $T_1$ - $T_2$ 'de anlamlı değildi. Buna paralel olarak hastaların P-BDNF düzeylerinde yaşanan değişiklik anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda  $T_0$ - $T_1$  ve  $T_0$ - $T_2$ 'de değişiklik anlamlı iken ( $p<0.0167$ )  $T_1$ - $T_2$ 'de anlamlı değildi ( $p<0.501$ ). Bununla beraber  $T_0$ - $T_1$ 'de P-BDNF ve HDÖ puanlarındaki değişim arasında korelasyon bulunmadı ( $\rho:-0.009$ ,  $p=0.974$ ). Sadece  $T_0$ - $T_2$ 'de P-BDNF ve HDÖ arasında negatif korelasyon saptandı ( $\rho:-0.510$ ,  $p=0.044$ ).

SMMT, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi “Deneme 5” ve “1'den 5'e toplam”, İşitsel Sessiz Harf Sıralama Testi toplam puanlarında yineleyen ölçümlerde ( $T_0$ - $T_1$ - $T_2$ ) anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, “Deneme 1'de” ise anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan ikili karşılaştırmalarda EKT öncesi ( $T_0$ ) ve EKT sonrası ( $T_1$ ) ölçümler arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.0167$ ), EKT sonrası 1. ay ölçümü ( $T_2$ ), EKT öncesi ( $T_0$ ) ve EKT sonrası ( $T_1$ ) ölçümlerden anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0.0167$ ).

Rey işitsel sözel öğrenme testi geciktirilmiş puanlarında EKT öncesi ( $T_0$ ) ölçümü ile EKT sonrası ( $T_1$ ) ve EKT sonrası 1. ay ( $T_2$ ) ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.0167$ ), EKT sonrası 1. ay ölçümü ( $T_2$ ) EKT sonrası ölçümden ( $T_1$ ) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0.0167$ ).

**Tablo 29.** P-BDNF grubunda yineleyen ölçümler

	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	İstatistik
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	28.2±4.0	5.4±3.5	9.0±9.6	$\chi^2_F=25.138$ , df=2, p=0.000 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> >T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> >T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> =T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>GKİ, ortalama ± SS</b>	4.6±0.6	1.2±0.4	2.0±1.3	$\chi^2_F=25.960$ , df=2, p=0.000 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> >T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> >T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> =T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>BDNF, ortanca (IQR)</b>	329.79 (555.15)	564.59 (769.37)	559.84 (562.42)	$\chi^2_F=14.000$ , df=2, p=0.001 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> <T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> <T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> =T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>Standardize Mini Mental Test</b>	27.4±2.8	26.5±2.8	28.1±2.0	$\chi^2_F=5.320$ , df=2, p=0.070 <sup>a</sup>
<b>Rey İşıtsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 1</b>	5.0±1.0	5.2±1.8	6.1±1.6	$\chi^2_F=8.341$ , df=2, p=0.015 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> =T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> <T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> <T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>Rey İşıtsel Sözel Öğrenme Testi Deneme 5</b>	8.5±2.2	8.9±2.5	10.1±2.0	$\chi^2_F=4.542$ , df=2, p=0.103 <sup>a</sup>
<b>Rey İşıtsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam</b>	36.8±2.6	37.6±8.7	42.5±7.4	$\chi^2_F=4.037$ , df=2, p=0.133 <sup>a</sup>
<b>Rey İşıtsel Sözel Öğrenme Testi Geciktirilmiş</b>	7.8±1.8	7.5±2.0	8.7±1.5	$\chi^2_F=7.600$ , df=2, p=0.022 <sup>a</sup> T <sub>0</sub> =T <sub>1</sub> , T <sub>0</sub> <T <sub>2</sub> , T <sub>1</sub> <T <sub>2</sub> <sup>b</sup>
<b>İşıtsel Sessiz Harf Sıralama Toplam</b>	41.5±2.1	40.7±10.4	44.9±8.8	$\chi^2_F=1.960$ , df=2, p=0.375 <sup>a</sup>

T<sub>0</sub>: EKT öncesi, T<sub>1</sub>: EKT sonrası, T<sub>2</sub>: EKT sonrası birinci ay

a: Friedman nonparametrik varyans analizi, b: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon testi

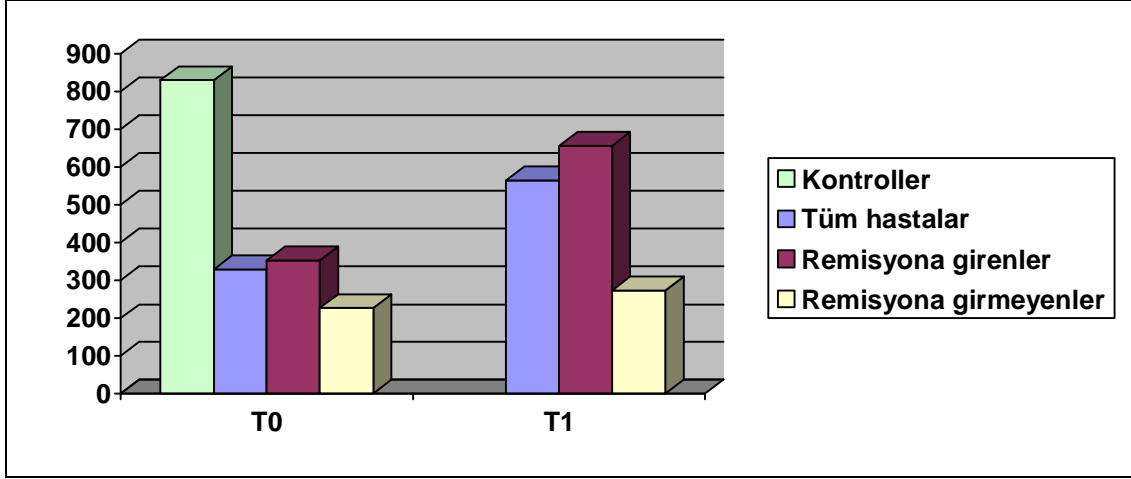
P-BDNF grubunda EKT tedavisi sonucunda (T<sub>1</sub>), hastaların 12'si (%70.6) remisyona girdi. Bir hasta T<sub>2</sub> BDNF ölçümü yapılamadığı için veri tabanından çıkarıldı. Remisyona girenlerin HDÖ ortalama puanı 4.2±2.5 iken, remisyona girmeyen hastaların puanı 13.7±6.3 idi. Remisyona giren ve girmeyen hastaları karşılaştırdığımızda, T<sub>0</sub>'da yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim yılı, sigara kullanımı, sigara yılı, tanı, psikotik özellik, tedavi alıp almama, suisid girişiminin varlığı, yaşam boyu ortalama depresif epizod sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, SMMT, Rey İşıtsel ve Sözel Öğrenme Testi, İşıtsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, HDÖ ve GKİ puanı bakımından anlamlı farklılıklar göstermemekteydi. Ayrıca remisyona giren ve girmeyen hasta grupları, efektif EKT sayısı, ortalama nöbet EEG süresi, ortalama uyarı dozu (mc) bakımından benzer özellikler taşıyordu. Uygulanan toplam EKT sayısı ise remisyona girmeyen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 30).

**Tablo 30.** EKT sonrası remisyonla giren ve girmeyenlerin karşılaştırılması

	<b>Remisyon (+)</b> <b>N=12</b>	<b>Remisyon (-)</b> <b>N=4</b>	<b>P değeri</b>
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	8/4	2/2	P=0.604 <sup>a</sup>
<b>Yaş (yıl)</b>	43.3±11.3	36.0±8.2	p=0.302 <sup>b</sup>
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.3±3.8	24.7±3.6	p=0.627 <sup>b</sup>
<b>Eğitim (yıl)</b>	10.7±4.7	14.0±2.5	p=0.278 <sup>b</sup>
<b>Sigara kullanımı (var/yok)</b>	4/8	3/1	p=0.262 <sup>a</sup>
<b>Tanı; Tekuçlu depresyon/İkiuçlu depresyon, (N)</b>	10/2	4/0	p=1.000 <sup>a</sup>
<b>Psikotik özelliğın varlığı, N</b>	2	1	p=1.000 <sup>a</sup>
<b>İlaç tedavisi alanların sayısı, N</b>	7	2	p=1.000 <sup>a</sup>
<b>Tek epizod/rekürren epizod, N</b>	5/7	1/3	p=1.000 <sup>a</sup>
<b>Suisid girişiminin varlığı, N</b>	4	0	p=0.516 <sup>a</sup>
<b>Yaşam boyu depresif epizod sayısı, ortalama ± SS</b>	2.8±2.3	2.7±1.5	p=0.614 <sup>b</sup>
<b>Hastalığın başlangıç yaşı, ortalama ± SS</b>	37.0±12.9	27.5±8.8	p=0.249 <sup>b</sup>
<b>Son epizod süresi, ortanca (değer aralığı), hafta</b>	23 (3-104)	80 (16-260)	p=0.114 <sup>b</sup>
<b>Toplam EKT sayısı, ortalama ± SS</b>	8.0±0.6	10.2±2.0	p=0.036 <sup>b</sup>
<b>Efektif EKT sayısı, ortalama ± SS</b>	4.5±1.4	4.7±1.5	p=0.852 <sup>b</sup>
<b>EEG süresi, ortalama ± SS</b>	26.4±3.0	24.8±5.3	p=0.332 <sup>b</sup>
<b>Uyarı dozu (microcoloumb), ortalama ± SS</b>	408.3±143.5	491.1±215.6	p=0.332 <sup>b</sup>
<b>GKİ (CGI) puanı, ortalama ± SS</b>	4.6±0.6	4.7±0.5	p=0.730 <sup>b</sup>
<b>HDÖ, ortalama ± SS</b>	28.1±4.0	28.5±4.6	p=0.759 <sup>b</sup>
<b>P-BDNF, ortanca (IQR)</b>	352.68(598.75)	226.50(500.49)	p=0.628 <sup>b</sup>
<b>Standardize mini mental test</b>	26.7±2.9	29.5±0.5	p=0.062 <sup>b</sup>
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi, Deneme 1</b>	5.0 ± 1.9	4.7±1.0	p=0.753 <sup>b</sup>
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi, Deneme 5</b>	8.4 ± 1.3	8.2±1.4	p=0.949 <sup>b</sup>
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi, 1'den 5'e toplam</b>	36.1 ± 8.0	39.3 ± 6.6	p=0.349 <sup>b</sup>
<b>Rey işitsel sözel öğrenme testi, Geciktirilmiş</b>	7.7 ± 2.0	8.3±1.1	p=0.428 <sup>b</sup>
<b>İşitsel sessiz harf sıralama, Toplam</b>	41.7 ± 9.7	40.6±13.6	p=0.885 <sup>b</sup>

a: Kikare testinden Fisher'in kesin testi, p değerleri, b: Mann Whitney-U testi, p değerleri

Remisyon grubunda, tedavi sonrasında ( $T_1$ ) tedavi öncesine göre ( $T_0$ ), HDÖ ve GKİ puanlarında anlamlı değişikliğe ( $p=0.002$ ) paralel olarak, P-BDNF düzeylerinde de anlamlı yükselme saptandı ( $p=0.002$ ). Remisyona girmeyen grupta ise HDÖ, GKİ ve P-BDNF değişikliği anlamlı bulunmadı ( $p>0.005$ ). EKT sonrasında remisyon grubunun P-BDNF düzeyleri kontrollerin düzeyine yükselirken ( $p=0.351$ ) remisyon girmeyen grupta anlamlı düşüklük devam ediyordu ( $p=0.006$ , Şekil 8).



**Şekil 8.** EKT sonrası ( $T_1$ ) remisyon giren ve girmeyen hastalar arasında kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak uzunlamasına P-BDNF (pg/ml) değişiklikleri. Histogram ortanca P-BDNF düzeylerini göstermektedir.  $T_0$ : Başlangıç,  $T_1$ : EKT sonrası. EKT sonrasında remisyon giren grupta P-BDNF düzeylerinde anlamlı yükselme saptanırken ( $p=0.002$ ) remisyon girmeyen grupta anlamlı değişiklik saptanmamıştır ( $p=0.465$ ). Ayrıca EKT ertesinde remisyon grubunun P-BDNF düzeyleri kontrollerin düzeyine yükselirken ( $p=0.351$ ) remisyon girmeyen grupta kontrol grubuna göre P-BDNF düzeylerindeki düşüklük devam etmektedir ( $p=0.006$ ).

EKT sonrası 1. ayda ( $T_2$ ) hastaların 9'u (%52.9) remisyon, 4'ü (%23.5) tedaviye pozitif yanıt ölçütlerini karşılıyordu ve hastaların 4'ü (%23.5) depresif relaps olmuştu. Bir hasta  $T_2$  BDNF ölçümü yapılamadığı için veritabanından çıkarıldı. Remisyonunda olan ( $n=14$ ) ve olmayan ( $n=13$ ) hastalar,  $T_0$ 'da karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, BKİ, Eğitim yılı, sigara kullanımı, sigara yılı, tanı, psikotik özellik, tedavi alıp almama, suisid girişiminin varlığı, yaşam boyu ortalama depresif epizod sayısı, P-BDNF, SMMT, Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, HDÖ ve GKİ puanı bakımından anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p>0.05$ ). Remisyon grubunda, tedavi sonrası 1. ayda ( $T_2$ ) tedavi öncesine göre ( $T_0$ ), HDÖ ve GKİ puanlarında anlamlı farklılığa ( $p=0.008$ ) paralel olarak plazma BDNF düzeylerinde anlamlı değişiklik saptandı ( $p=0.038$ ). Ayrıca remisyon grubunda P-BDNF ve HDÖ değişimi arasında negatif korelasyon bulundu ( $r=-0.532$ ,  $p=0.075$ ).

## BEŞİNCİ BÖLÜM

### **5. TARTISMA**

Bu çalışmanın amaçları; (1) depresyonu olan bireylerin tüm örnekleme serum ve bir alt örnekleme aynı bireylerde ölçülen plazma BDNF düzeylerini, sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak; (2) EKT'nin BDNF düzeylerine etkisini klinik seyir bağlamında incelemek ve (3) BDNF düzeylerinin hastaların bilişsel durumuyla ilişkisini araştırmaktır.

#### **5.1. EKT Öncesi ve Sonrası BDNF Düzeyleri**

Çalışmamızda depresyonu olan hastaların T<sub>0</sub> (başlangıç) serum BDNF düzeyleri sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. İlk olarak 2002 yılında Karege ve ark. depresyonu olan hastaların sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum BDNF düzeylerine sahip olduğunu bildirmiştir<sup>20</sup>. Bundan sonra yapılan bir dizi çalışma da farmakolojik tedavi almayan depresif bireylerin sağlıklı bireylere göre daha düşük serum BDNF düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır<sup>21, 22, 116, 117</sup>. Ayrıca yakın zamanda yapılan üç metaanalizin sonuçlarına göre depresif bireylerin tedavi öncesi dönemde sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum BDNF düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>70-72</sup>. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrollerin S-BDNF düzeyleri benzer bulunmuştur. Çalışmamızın bu bulgusuna benzer olarak yalnızca iki araştırma depresif hastalarla sağlıklılar arasında S-BDNF düzeyleri bakımından anlamlı farklılık saptamamıştır<sup>118, 119</sup>. Bu tutarsızlık çalışmalar arasındaki yöntemsel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Örneğin önceki çalışmalar S-BDNF düzeyleri açısından önemli ölçüde farklı aralıklar saptamışlardır. Antidepresan tedavi başlanmadan önce BDNF düzeyleri Yoshimura ve ark. (2007) tarafından  $9.5 \pm 7.8$  ng/ml, Piccinni ve ark. (2008) tarafından  $19.3 \pm 8.8$  ng/ml, Aydemir ve ark. (2006) tarafından  $7.7 \pm 13.7$  ng/ml düzeyinde bildirilmiştir. Benzer olarak antidepresan tedavi başladıktan sonra da Aydemir ve ark. (2007) tarafından  $34.6 \pm 7.1$  ng/ml, Aydemir ve ark. (2006) tarafından  $38.6 \pm 15.3$  ng/ml, Yoshimura ve ark. (2007) tarafından  $17.7 \pm 8.1$  ng/ml ve Huang ve ark.

(2008) tarafından  $12.0 \pm 8.9$  ng/ml aralıklarında BDNF düzeyleri bildirilmiştir. Çalışmalar arasında BDNF düzey değişkenliği ayrıca sağlıklı bireylerde de belirgindir. Örneğin Schimizu ve ark. (2003)  $27.7 \pm 11.4$  ng/ml, Aydemir ve ark. (2007)  $41.2 \pm 15.1$  ng/ml BDNF düzeyleri bildirmiştir. Farklı örnekleme, değişik saklama koşulları ve ELISA ölçüm yöntemlerindeki varyasyonlar bu belirgin farklılıklara yol açıyor olabilir. Örneğin, Trajkovska ve arkadaşları (2007) 206 sağlıklı kişide yaptıkları bir çalışmada, serumun  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklanması S-BDNF düzeylerinde anlamlı düşüşe yol açtığını, 6 aydan daha fazla bir süre bekletilmesiyle de S-BDNF düzeylerinin azalma eğilimi gösterdiğini bildirmiştir<sup>120</sup>. Dolayısıyla doğru ve güvenilir sonucu sağlayan BDNF örnek alma, saklama ve ölçüm yönteminin belirlenmesi BDNF ölçümlerinin standardizasyonu açısından önem taşımaktadır. Böylelikle çalışmalar arası sonuçlardaki tutarsızlıklar daha da azaltılabilir.

Çalışmamızın alt örnekleminde ise depresif bireylerin  $T_0$  plazma BDNF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu bulgumuz önceki çalışmalar ve depresyonun nörotrofin hipoteziyle büyük oranda uyumaktadır<sup>121-123</sup>. Çelişkili bulgular<sup>72, 124</sup> olmakla beraber, yakın zamanda yayınlanan iki metaanaliz de depresif bireylerin sağlıklı kontrollere göre daha düşük plazma BDNF düzeylerine sahip olduğunu bildirmiştir<sup>71, 72</sup>. Tutarlı sonuç bildiren çalışmalar içinde de -S-BDNF düzeylerinde olduğu gibi- P-BDNF düzeyleri büyük farklılıklar göstermektedir. Aynı biçimde, normal bireylerin de P-BDNF düzeylerinin 8 ile 927 pg/ml aralığında büyük değişkenlik göstermesi<sup>63</sup>, çelişkili bulguların kaynağı olarak farklı ölçüm yöntemlerinin (örneğin: R&D ELISA kit veya Promega BDNF kiti) rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum bulguların güvenilirliğini azaltmaktadır. Öte yandan, bir başka çalışma, heparinin BDNF ölçümünü etkileyebileceğini, EDTA'nın ise etkilemediğini göstermiştir<sup>125</sup>. Bu nedenle biz de bu çalışmamızda örnek toplama için EDTA'lı tüp kullandık. Ayrıca santrifuj koşullarının da çalışmalar arasında farklılıklar taşıması nedeniyle plazmada kalan trombosit miktarının, dolayısıyla BDNF düzeylerinin etkilenmesi olasıdır<sup>126</sup>. Sıralanan tüm bu nedenlerden dolayı doğru ve güvenilir sonuca varmak için plazma toplama, saklama ve ölçüm yönteminin standardize bir protokole gereksinimi olduğu açıktır. Dolayısıyla ileri yapılacak olan çalışmaların bu konulara odaklanması standardizasyonun sağlanması ve çalışmalar arasındaki çelişkilerin azaltılması için önem taşımaktadır.

Çalışmamızın alt gruplarında  $T_0$ 'da yapılan analizler önceki çalışmaların büyük kısmı ile çelişkili bulgular ortaya çıkarmıştır. Örneğin bazı çalışmalar yakın zamanda suisid

girişiminde bulunmuş depresyon hastalarının daha düşük serum ve plazma BDNF düzeylerine sahip olduğunu<sup>122, 124, 127</sup> ve suisid kurbanlarının HC ve PFC BDNF düzeylerinin ilaç kullanmayan suisid dışında bir nedenle ölmüş bireylere göre daha düşük olduğunu<sup>69</sup> bildirmişlerdir. Buna karşılık bizim çalışmamızda suisid girişiminde bulunan ve bulunmayan depresif hastaların serum ve plazma BDNF düzeyleri farklı değildir. Ayrıca rekürren epizodu olan depresif hastaların tek epizodu olanlara göre<sup>122, 123</sup>, psikotik özelliği olmayan depresif hastaların psikotik özelliği olanlara göre<sup>122</sup> daha düşük BDNF düzeylerine sahip olduğunu bildiren çalışmaların aksine bizim çalışmamızda bu gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Depresyonun ve depresif belirtilerin şiddeti arttıkça serum ve plazma BDNF düzeylerinin daha düşük saptandığını bildiren çalışmalar vardır<sup>20, 21, 116, 123</sup>. Bu çalışmadaki hasta grubunun HDÖ puanları ve BDNF düzeyleri arasında yukarıdaki bulguları destekleyecek şekilde negatif bir korelasyon saptanmamıştır. Fakat çalışmamızın önceki çalışmalar ile uyumayan bu altgrup bulguları, yakında yayımlanan geniş bir örnekleme sahip (962 depresif hasta, 6 aydan daha uzun süredir remisyonda olan 700 depresyon hastası ve 382 sağlıklı kontrol) Molendijk ve arkadaşlarının (2010) çalışmasının bulguları ile uyumludur<sup>128</sup>. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da daha şiddetli depresyon, suisid düşüncelerinin varlığı ve ilk epizod MDB'e karşı rekürren depresyonun daha düşük BDNF düzeylerine eşlik etmediği saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların önemli bir kısmı kliniğe yatışlarından önce başlanmış olan antidepresan ilaç tedavileri almaktaydı. Bazılarında antidepresanlara ek olarak antipsikotikler ve/veya duygudurum dengeleyici ilaçlar da kullanılmaktaydı. Önceki çalışmalar ilaç tedavisi almayan depresyon hastalarının S-BDNF ve P-BDNF düzeylerinin düşük olduğunu<sup>21, 22, 121</sup> ve antidepresan ilaç tedavisi alan hastaların ise BDNF düzeylerinin normal düzeylerde olduğunu<sup>116,128</sup> bildirmiştir. Bu bulgular farmakolojik tedavinin, depresyon belirtilerinde klinik bir iyileşme olmadan, depresyon hastalarının BDNF düzeylerini normalize ettiğini düşündürmektedir. Ayrıca ilaç kullanmayan tek uçlu bozukluğu olan hastaların antidepresan tedavi<sup>22, 121, 122, 129</sup> ve ilaç kullanmayan iki uçlu bozukluğu olan hastaların duygudurum düzenleyici veya antipsikotik tedavi uygulanmasıyla birlikte S-BDNF ve P-BDNF düzeylerinin arttığı da<sup>75</sup> bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hastalar EKT öncesi en az 4 hafta boyunca aynı tedaviyi almaktaydı. T<sub>0</sub>'da hasta ve kontroller arasında fark saptanamamasının temel nedeni hastaların ilaç kullanmaları olduğu kanaatindeyiz. Ancak şunu da belirtmeliyiz ki çalışmamızda yer alan hastaları ilaç tedavisi alan ve almayan olarak

iki gruba ayırıp karşılaştırdığımızda da, bu gruplar arasında S-BDNF ve P-BDNF düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptamadık. Hem ilaç kullanan hem de kullanmayan depresyon hastaları, S-BDNF düzeyleri bakımından sağlıklı bireyler ile benzer S-BDNF düzeylerine buna karşılık P-BDNF düzeyleri bakımından ise sağlıklı bireylerden daha düşük P-BDNF düzeylerine sahipti. Bulgularımıza bizim belirleyemediğimiz ilaç dışı bazı etkenlerin de etki etmiş olması olasıdır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında çok sayıdaki sosyodemografik ve klinik değişkenler (yaş, cinsiyet, eğitim, BKİ, sigara kullanımı ve yılı vb.) bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Hastalar ve kontrol grubunun oldukça iyi biçimde eşleştirilmiş olması, demografik verilerin çalışmanın bulguları için karıştırıcı etken olmalarını önlemektedir. Diğer taraftan, yaş ve vücut ağırlığı arttıkça plazma BDNF düzeylerinin düştüğünü, kadınların erkeklere göre daha düşük trombosit BDNF düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir<sup>63</sup>. Başka bir çalışmada yaş, BKİ artışı ve erkek olmanın S-BDNF ile pozitif korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir<sup>128</sup>. Bu çalışmamızda hem depresyon hastalarında hem de kontrol grubunda serum ve plazma BDNF düzeyleri ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, BKİ, sigara kullanımı ve yılı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Preklinik çalışmaların aksine kadın ve erkeklerde benzer BDNF düzeyleri bildiren çalışmamızın bulgusu diğer insan çalışmalarıyla uyumludur. Ancak bizim çalışmamızın aksine sigara içenlerde daha yüksek S-BDNF düzeyleri bildirilmiştir<sup>147</sup>. Çalışmamızda bu değişkenler ve BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmaması örneklemimizin küçük olması nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır.

Antidepresan ilaç etkileri ve S-BDNF düzeyleri arasındaki ilişki iyi tanımlanmış olmakla beraber<sup>70, 72</sup>, EKT'nin S-BDNF düzeylerine etkisini inceleyen çalışmalar çelişkili bulgular ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle çalışmamızın ikinci, aynı zamanda temel amacı EKT'nin klinik seyir bağlamında BDNF düzeylerine etkisini araştırmak ve bu konudaki literatüre katkı sağlamaktır.

Çalışmamızda EKT sonrasında remisyon oranı %60 (n=18), tedaviye yanıt oranı ise %83 (n=25) olarak saptanmıştır. Hastaların 3'ünden (%10) tedaviye bir yanıt alınamamış, 1'i manik, 1'ide hipomanik kayma geliştirmiştir. EKT sonrası 1. ayda ise hastaların %20'sinin (n=6) relaps olduğu saptanmıştır. EKT depresyon tedavisinde oldukça etkin olmasına rağmen bu konuya odaklanan çalışmaların azlığı nedeniyle remisyon ve yanıt oranları iyi tanımlanmamıştır. Bununla beraber bu sorulara yanıt arayan, yakın zamanda yayınlanmış olan iyi tasarlanmış klinik çalışmalar bulunmaktadır. Consortium for Research in



Electroconvulsive Therapy'nin (CORE) bir araştırmasında, Husain ve arkadaşları (2004), 253 MDB hastasında remisyon oranını %74.7, tedaviye yanıt oranını %79.1 olarak saptamıştır<sup>87</sup>. CORE araştırmasının ikinci fazında, 531 MDB hastasının %64.2'sinin (n=341) EKT sonrasında remisyona ulaştığı bildirilmiştir<sup>3</sup>. Sackeim ve arkadaşları (2001) 290 MDB hastasıyla yaptıkları çalışmada remisyon oranını %54.8 (n=159) olarak bildirmiştir. Bu çalışmada depresyon hastaları EKT sonrasında farmakoterapi (lityum+nortriptilin ve nortriptilin grupları) ve plesebo gruplarına ayrılarak, 6 ay boyunca izlenmiştir. Relaps oranı plesebo için %84, nortriptilin için %60 ve lityum+nortriptilin kombinasyonu için %39 saptanarak kombinasyon tedavisinin pleseboya ve sadece nortriptiline göre daha üstün olduğu bulunmuştur<sup>88</sup>. CORE çalışmasının ikinci fazında (184 hasta, 6 ay), sürdürüm EKT ile farmakoterapinin (lityum + nortriptilin) koruyuculuğu ve relaps oranları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sürdürüm EKT grubunda %37.1 relaps, farmakoterapi grubunda ise %31.6 relaps oranı bildirilmiştir<sup>3</sup>. Çalışmamızın remisyon ve yanıt oranları diğer çalışmalar ile oldukça benzer düzeylerde iken, relaps oranı daha düşük saptanmıştır. Relaps olan hasta oranının düşük olması çalışmamızın izlem süresinin kısa olmasına bağlıdır, izlemenin uzatılmasıyla relaps oranları artmaktadır.

Çalışmamızın bulgularına göre S-BDNF düzeyleri, EKT'nin hemen sonrası (T<sub>1</sub>) ve 1 ay sonrasında (T<sub>2</sub>) EKT öncesi (T<sub>0</sub>) değerlere göre farklılık göstermemektedir. EKT ile belirgin klinik iyileşmeye rağmen S-BDNF düzeylerinin değişmemiş olması EKT'ye tedavi yanıtı ve S-BDNF düzeyleri arasında olumlu ya da olumsuz bir ilişki olmadığını göstermektedir. Ayrıca başlangıç S-BDNF düzeyleri EKT ile oluşan yanıtı veya remisyonu yordamamaktadır. Çalışmamızın S-BDNF düzeyleri ile ilgili bulguları önceki bazı çalışmaların bulgularını desteklerken<sup>26, 99, 130</sup>, diğerleri ile çelişmektedir<sup>12, 27</sup>. Huuhka ve arkadaşları (2007), EKT tedavisine yanıt ile BDNF'nin işlevsel polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi 119 major depresif bozukluğu olan hastada incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre BDNF'nin aktiviteye bağlı sekresyonunda azalma ile ilişkili bulunan C196A (val66met) ve BDNF üretiminde azalma ile ilişkili bulunan C270T polimorfizmleri ile tedaviye yanıt arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar arasında hem homozigot hem de heterozigot polimorfizm bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır<sup>130</sup>. Gronli ve arkadaşları (2007), küçük bir örnekleme (n=10) EKT'nin nörotrofik faktörler üzerindeki etkisini incelemiş ve NGF, BDNF ve NT3 düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptamamıştır<sup>26</sup>. Daha sonra Fernades ve arkadaşları

(2009), EKT'nin BDNF düzeylerine etkisini 15 tedaviye dirençli tek uçlu ve iki uçlu depresyon hastasında incelemiştir. Bu çalışmada önceki çalışmayla uyumlu olarak S-BDNF düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamamıştır<sup>99</sup>. Bizim çalışmamız bu çalışmalarla uyumlu olarak S-BDNF düzeylerinin EKT tedavisine yanıt ile ilişkili olmadığını ve başlangıç S-BDNF düzeylerinin tedaviye yanıtı veya remisyonu öngörmediği bulgularını tek uçlu ve iki uçlu depresyonu olan hastaları kapsayan “daha geniş bir örnekleme (n=30)” tekrarlamıştır. Bununla beraber bulgularımızın aksi yönde sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır. Bocchio-Chiavetto ve arkadaşları (2006), 23 tedaviye dirençli tek uçlu depresyonu olan hastada EKT uygulanmasıyla ile S-BDNF düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. EKT sonrası (T<sub>1</sub>) S-BDNF düzeyleri, hastalardaki belirgin klinik iyileşmeye rağmen EKT öncesi (T<sub>0</sub>) düzeylere göre anlamlı değişiklik göstermemiş olmakla birlikte, EKT sonrası 1. ayda (T<sub>2</sub>) anlamlı artışlar olduğu saptanmıştır<sup>12</sup>. Bu bulgular BDNF değişikliği için -klinik düzelmeye için gereken zamandan- daha uzun bir süre gerektiğini düşündürmektedir. Benzer olarak Okamoto ve arkadaşları (2008), 18 tedaviye dirençli depresyonu olan tek uçlu ve iki uçlu hastada uygulanan EKT'nin sonlandırılmasından 1 hafta sonra tedaviye yanıt verenlerde S-BDNF düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu bildirmiş, tedaviye yanıt vermeyenlerde ise değişiklik saptamamıştır<sup>27</sup>. Son olarak yeni bir çalışma, MDB'si olan 27 hastada EKT'nin S-BDNF düzeylerine etkisini incelemiştir. Bu çalışmanın örnekleminin tümü diğer çalışmalardan farklı olarak “antidepresan ilaç kullanmayan hastalardan oluşmuştur” ve başlangıçta sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha düşük olan S-BDNF düzeylerinin EKT sonrası anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca S-BDNF düzeyindeki artışın, klinik iyileşmenin yanı sıra HDÖ-17'nin bilişsel işlev bozukluğu ve retardasyon puanlarındaki düzelmeye de bağıntılı olduğu bulunmuştur<sup>131</sup>.

Daha önce söz edildiği gibi Bocchio-Chiavetto ve arkadaşları (2006), S-BDNF düzeylerinin son EKT'den sonraki günde değişmediğini, EKT'den ancak bir ay sonra anlamlı olarak arttığını saptamıştır. Bu bulgu BDNF düzeylerinin artması için tedaviden sonra uzun bir süre gerektiğini düşündürmüştür. Bu görüşle uyumlu olarak son EKT'den 1 hafta sonra anlamlı artış saptayan Okamoto ve arkadaşları (2008), daha belirgin artış için daha uzun bir sürenin geçmesi gerekebileceğini belirtmişlerdir. Bununla beraber bizim çalışmamızda hem son EKT'den 1 gün sonra, hem de son EKT'den 1 ay sonra yapılan ölçümlerde hastaların S-BDNF düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Ancak Molendijk ve arkadaşlarının (2010), erken dönem remisyona giren hastalarda anlamlı değişikliğin olmadığı, ancak 6 aydan

uzun süre remisyonda olan hastaların S-BDNF düzeylerinde anlamlı artış bildirmesi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. S-BDNF düzeyleri 1 aydan daha geç bir sürede düzelme gösterebilir. Bu nedenle S-BDNF düzeyleri bakımından negatif sonuç bildiren bu ve diğer çalışmaların izlem süresinin görece kısa olması nedeniyle iyileşmeyi takip eden olası S-BDNF değişikliğini saptayamamış olması ihtimali vardır.

Yukarıda belirttiğimiz gibi önceki çalışmalar ilaç tedavisi almayan hastaların BDNF düzeylerinin düşük olduğunu ve antidepresan tedavi alan depresif hastaların BDNF düzeylerinin ise normal düzeylerde olduğunu bildirmiştir. Bizim hastalarımızın çoğu yatışlarından önce başlanmış ilaç tedavilerini sürdürmekteydi. Bu ilaçlar (antidepresanlar, antipsikotikler ve duygudurum dengeleyiciler) EKT uygulamaları sırasında etik ve tıbbi nedenlerle kesilmemiştir. S-BDNF değişikliğinin ilaç tedavisine ikincil olarak henüz bizim hastalarımıza EKT tedavisi başlamadan önce ve hastalardaki klinik düzelmeler ile ilişkisiz olarak gerçekleşebileceği akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla ilaç kullanımının olduğu hasta gruplarında S-BDNF düzeylerinin depresyonda tanı veya tedaviye yanıt amacıyla bir ölçüm aracı olarak kullanılmasının önemi büyük ölçüde azalmaktadır.

Molendijk ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada, uzun dönem remisyonda olanların (>6 ay) aksine erken dönem remisyonda olan (1-6 ay) depresyon hastalarının depresif epizotta olan hastalar ile benzer düzeylerde S-BDNF düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur<sup>128</sup>. Yani, S-BDNF düzeyleri klinik iyileşme geliştikten sonra da düşük kalmaya devam etmektedir. Başka bir deyişle S-BDNF düzeyleri remisyonun erken dönemlerinde hala geçmiş izlerini taşımaya devam ediyor görünmektedir. Ancak Piccinni ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada depresyon hastaları antidepresan tedavi uygulanarak 1 yıl süre ile izlenmiş ve *P-BDNF düzeylerinin aksine* S-BDNF düzeylerinde ne erken dönemde ne de geç dönemde anlamlı değişiklik saptanmamıştır<sup>121</sup>. Aydemir ve arkadaşları (2005) ise venlafaksin tedavisi uyguladıkları depresif hastaların S-BDNF düzeylerinin klinik iyileşmeye paralel olarak tedavinin 12. haftasında başlangıç düzeylerine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gösterdiğini bildirmiştir<sup>22</sup>. Bizim çalışmamızda depresyon hastaları tedavi sonrası bir ay süreyle izlenmiştir. Bizim verilerimiz ile çelişkili olan bu bulguların varlığında S-BDNF düzeylerinin remisyonun erken döneminde değişip değişmediği ya da anlamlı değişikliğin gerçekleşmesi için daha uzun bir sürenin (>6 ay) gerekip gerekmediği konularının aydınlatılması için ilaç kullanmamış depresif hasta gruplarında uzunlamasına desenli tedavi çalışmalarına gereksinim vardır.

Çalışmamızın alt örnekleminde (n=17) incelenen plazma BDNF düzeyleri, hastalara uygulanan son EKT'den sonra (T<sub>1</sub>) ve EKT'nin sonlandırılmasından bir ay sonra (T<sub>2</sub>) HDÖ toplam puanındaki azalma ile belgelenen -depresif belirtilerin belirgin iyileşmesine paralel olarak- anlamlı düzeyde artmıştır. Bu bulgu hem T<sub>1</sub> hem de T<sub>2</sub>'de remisyonda olan hastalar için söz konusu iken, remisyona girmeyen hastalarda başlangıç düzeylerine göre P-BDNF artışı olmakla birlikte bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakta ve kontrol grubunun düzeylerine göre daha düşük kalmaya devam etmektedir. Remisyona giren ve girmeyen hasta gruplarının T<sub>0</sub> P-BDNF düzeyleri anlamlı farklılık göstermemekle beraber T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub>'de anlamlı farklılık gelişmiştir. Çalışmamızın bu bulguları P-BDNF düzeyleri ile yapılan önceki çalışmalarla tamamen uyumludur<sup>11, 13</sup>. Marano ve ark arkadaşları (2007), 15 depresyon hastasından tedaviye yanıt veren 13 hastadan 12'sinin 4. EKT'den sonra P-BDNF düzeylerinde anlamlı artış bildirmiştir. Bu çalışmada tedaviye yanıt veren hastalardan birinin BDNF düzeyinin azalmış olması bazı hastalarda EKT'ye yanıt için BDNF artışının gerekmebileceği şeklinde yorumlanmıştır<sup>11</sup>. Piccinni ve arkadaşları (2009), P-BDNF düzeylerinde 3. EKT'den sonra gelişmeyen anlamlı artışın, ancak EKT seanslarının tamamen sonuçlanmasından sonra klinik iyileşmeye paralel olarak ve sadece remisyona giren grupta geliştiğini saptamıştır. Remisyona girmeyen grupta ise EKT sonrası başlangıç düzeylerine göre artış olmakla beraber sağlıklı bireylerin düzeylerinden daha düşük kalmaya devam ettiği bildirilmiştir<sup>13</sup>. *Bizim çalışmamız bu verilere ek olarak EKT uygulamasının bitiminden sonra remisyon grubunda P-BDNF düzeylerinde saptanan anlamlı artışın EKT sonrası 1. ayda da sadece remisyonu sürdüren grupta devam ettiğini ve kontrol grubunun düzeylerine ulaştığını göstermektedir.* Diğer taraftan remisyona girmeyen hastaların P-BDNF düzeyleri EKT sonrası 1. ayda bile kontrol grubunun P-BDNF düzeylerinden düşük olmaya hala devam etmektedir. Piccinni ve arkadaşları (2009), kendi çalışmalarında benzer bulguya dikkat çekmişlerdir. Yazarlar EKT sonrası düşük kalmaya devam eden P-BDNF düzeylerinin, EKT'ye daha az yanıt veren tedaviye dirençli depresyonu olan hastalara özgü bir özellik olabileceğini öne sürmüştür. Bizim verilerimiz, aynı yorumun tedaviye dirençli depresyon denmese bile, yeterli dozda uygulanan oldukça etkin bir tedaviye -EKT'ye- yanıt vermeyen depresyon hastaları için geçerli olabileceğini göstermektedir.

EKT çalışmalarının yanı sıra diğer uzunlamasına çalışmalarda, antidepresan tedavinin de P-BDNF düzeylerini 4. ve 6. haftadan itibaren anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir<sup>121, 129</sup>. Dolayısıyla P-BDNF düzeylerinin artışı ve normal düzeye yükselmesi, EKT veya

antidepresan ilaç tedavisiyle gelişen remisyonun biyolojik ve duruma özgül belirteci olabilir. Yeni bir metaanalizin gösterdiği gibi giderek artan kanıtların EKT'yi kapsayan her türden antidepresan tedavilerin BDNF düzeylerinde artışla ilişkili olduğunu göstermesi, bu nörotrofinin depresyonun tedavisinde (düzelmesinde) bir “*son ortak yol*” olabileceğini düşündürmektedir<sup>71</sup>. Santral ölçüm yapılamadığı veya santral ölçümü yansıttığı tam olarak kanıtlanmadığı sürece kesin bir sonuca varmak mümkün olmamakla beraber bulgularımız P-BDNF düzeylerinin EKT'nin nörotrofik ve antidepresan etkisi için biyolojik belirteç olarak umut taşıdığı görüşünü desteklemektedir. Ayrıca P-BDNF düzeylerinin sadece remisyonla girenlerde normal düzeylere yükselmesi klinik pratikte depresyonun EKT tedavisine yanıtını gösteren bir belirleyici olma potansiyeli taşıdığını da düşündürmektedir.

Çalışmanın altörnekleminde aynı bireylerde eşzamanlı ölçülen serum ve plazma BDNF düzeyleri T<sub>0</sub>'da kontrol grubunda zayıf, hasta grubunda ise zayıf-orta düzeyde bağıntılıydı ve anlamlılığı görece düşüktü. T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub>'de ise serum ve plazma BDNF düzeyleri birbirleriyle bağıntılı değildi. Bu bulgularımız serum ve plazma ölçümlerinin büyük oranda birbirinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Serum ve plazma BDNF arasındaki farklılıkların gerçek nedenini ve patofizyolojik önemini bu çalışma tasarımıyla açıklığa kavuşturmamız mümkün değildir. Serum BDNF düzeyleri trombositlerde depolanan BDNF'den çok etkilendiğinden plazma BDNF düzeylerinden daha yüksek değerlerde bulunmaktadır. Trombositten fakir olan plazmanın ise trombositlerde depolanan BDNF'den minimal etkileneceğinden beyin ve periferik BDNF varyasyonunun daha güvenilir ve duyarlı bir belirteci olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca trombositlerin 10 günde, P-BDNF'nin ise bir saatten kısa sürede döngülediği bilinmektedir<sup>63</sup>. Dolayısıyla P-BDNF düzeyleri BDNF metabolizmasıyla ilgili olarak daha güncel verileri yansıtmaktadır. Bu bilgiler göz önünde tutulduğunda çalışmamızın bulguları, *plazma BDNF düzeylerinin major depresif epizoda özgül olabileceğini*, buna karşılık *serum BDNF düzeylerinin ise hastalığın özgül olamayan bir özelliği* olduğunu düşündürecek doğrultudadır.

## **5.2. BDNF Düzeyleri ve Bilişsel İşlevler**

Çalışmamızın diğer bir amacı hastalarda ve kontrollerde nörobilişsel işlevleri karşılaştırmak, bellek işlevleri ve BDNF ilişkisini incelemek ve değerlendirmektir. Çalışmamızda T<sub>0</sub>'da, hasta grubu kontrol grubuna göre SMMT, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi tüm kısımlarında ve İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testinde daha düşük performans

göstermiştir. Çalışmamızın bilişsel verileri, EKT sonrası (T<sub>1</sub>) test değerlerinin düşüş eğilimi göstermesine rağmen başlangıç değerlerinden (T<sub>0</sub>) anlamlı olarak farklı olmadığını, EKT sonrası 1. aydaki (T<sub>2</sub>) sonuçların ise EKT öncesine göre (T<sub>0</sub>) anlamlı olarak yükseldiğini göstermektedir. Bu testlerin sonuçlarına göre EKT hastalarda belirgin ve kalıcı bilişsel defisitlere yol açmamaktadır. Ayrıca klinik düzelme sürdükçe EKT sonrası 1. ayda EKT öncesine göre anlamlı düzelmeler görülmektedir. Bu da depresif epizodta saptanan bilişsel defisitlerin, epizoda özgü olduğunu, EKT alan depresif bireylerin iyileşmesi devam ettikçe (bizim çalışmamızda EKT ertesi 1. ayda) bu bozuklukların da geriye dönebilir nitelikte olduğunu düşündürmektedir.

Depresyon şüphesiz düşünmeyi, dikkat ve konsantrasyonu, karar vermeyi, akıl yürütmeyi ve özellikle belleği etkileyebilmektedir. Bilişsel defisitlerin kapsamı, affektif bozukluğa özgüllüğü, etyolojisi ve belirtilerin başlamasından önce var olup olmadığı bu konudaki çalışmaların kısıtlılığı nedeniyle henüz netleşmemiştir. Bununla birlikte çalışmalar depresif hastalarda dikkat, dikkatin kaydırılması, bellek, psikomotor performans ve yönetsel işlevler gibi çok çeşitli bilişsel işlev alanlarında bozulmalar saptamıştır<sup>132</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların sağlıklı bireylere göre daha zayıf bilişsel işleve sahip bulunması önceki çalışmaların bulgularını desteklemektedir<sup>133-135</sup>. Ancak bazı çalışmalar bilişsel bozuklukların bir kısmında düzelme olmasına rağmen depresyonun remisyona girmesinden uzun zaman sonra da defisitlerin devam ettiğine dair kanıtlar sunmaktadır. Araksinen ve arkadaşları (2006) depresif hastaların bellek defisitlerinin klinik iyileşmeden 3 yıl sonra bile devam ettiğini bildirmiştir<sup>134</sup>. Bu çalışmaya benzer olarak bilişsel defisitlerin remisyondan 24 hafta sonra da devam ettiği bildirilmiştir<sup>136</sup>. Başka bir çalışma daha önce depresyon geçiren bireylerin sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında anlık bellek ve dikkat alanlarındaki bilişsel bozuklukların devam ettiğini bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada depresif epizodta olan hastalar remisyonda olanlara göre genel olarak daha kötü bir bilişsel performans göstermiştir<sup>135</sup>. Bu çalışmaların aksine bilişsel defisitlerin remisyonla beraber normal düzeye döndüğünü de bildirilmiştir<sup>132, 137, 138</sup>. Bizim çalışmamızda olasılıkla EKT'nin erken dönemde bilişsel işlevler üzerindeki olası olumsuz etkileri nedeniyle hemen remisyonla beraber değil de bu yan etkilerin azalmasıyla beraber remisyondan 1 ay sonra hastaların bilişsel durumunda anlamlı düzelme görülmektedir. Bununla uyumlu olarak yeni yayınlanan geniş örnekleme sahip çok merkezli bir çalışma, EKT uygulanan hastaların hem farmakoloji hem de sürdürüm EKT ile 6 ay boyunca izlenen gruplarında, EKT'nin akut fazı ile ilişkilendirilen “anterograd bellek

bozukluklarının” belirgin iyileşme gösterdiğini bildirmiştir. Ancak Otobiyografik Bellek Görüşmesi Kısa Form Uygulamasında (AMI-SF), sadece farmakoloji idamesi alanlarda 12. haftada anlamlı düzelme saptanmıştır<sup>139</sup>. Dolayısıyla çalışmamızdaki önemli bir yetersizlik olarak sınırlı bilişsel tarama yapıldığından süregiden bilişsel defisitlerin saptanamamış olma olasılığı belirtilmelidir. Ayrıca çalışmamızda uyguladığımız testler hem EKT ile ilişkili bilişsel defisitleri hem de depresyonun remisyon döneminde de devam eden bilişsel defisitleri özellikle belirli tür bellek kusurlarını (örn. otobiyografik bellek) tam olarak saptamak için yeterli duyarlılığa sahip olmayabilir. Bunun yanı sıra çalışmamız kısa bir izlem süresine ve görece küçük bir hasta örnekleme sahiptir. Bu nedenlerden ötürü bilişsel bozuklukları daha iyi tanımlamak ve bilişsel belirtilerin klinik seyirle ilişkisini aydınlatmak için kapsamlı bilişsel testlerin kullanıldığı, daha uzun izlem süresi olan ve geniş örnekleme sahip ileri araştırmalar gereklidir.

Çalışmamızda EKT öncesinde hem hasta hem de kontrol grubunda bilişsel işlevler ile serum ya da plazma BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Ayrıca T<sub>2</sub> ve T<sub>0</sub> ile T<sub>1</sub> ve T<sub>0</sub> arasında serum/plazma BDNF düzeylerindeki fark ile tüm bilişsel test puanlarının değişim ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu. Dahası hastaları remisyona girenler ve girmeyenler olarak ikiye ayırıp BDNF düzeyleri ve bilişsel veriler arasındaki korelasyonları tekrar incelediğimizde de bu bulgu aynı biçimde anlamsız kalmaya devam ediyordu.

Literatürde BDNF düzeyleri ve nörobilişsel işlev ilişkisini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde depresif bireylerde BDNF düzeyleri ve bilişsel veriler arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen başka bir çalışma yoktur. Çalışmamıza göre BDNF düzeyleri ve bilişsel veriler arasında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Bu güne kadar sağlıklı bireylerde BDNF düzeylerinin bilişsel işlevler ile ilişkisini araştıran tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada sağlıklı yaşlı bireylerin serum BDNF düzeyleri arttıkça SMMT ve Boston Adlandırma Testi’nde daha iyi performans gösterdikleri saptanmıştır<sup>81</sup>. Bu çalışmanın bulguları bizim sağlıklı kontrollerin BDNF düzeyleri ve bilişsel işlevler arasında anlamlı ilişki saptamayan çalışmamız ile uyuşmamaktadır. Ancak iki çalışmanın popülasyonları farklı yaşlarda olduğundan doğrudan bir karşılaştırma yapmak zordur. Önceki çalışmalar çoğunlukla depresyonda bilişsel işlev ve BDNF polimorfizmleri arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Bu bakımdan çalışmamız sağlıklı ve depresif bireylerde

BDNF'nin val66met polimorfizmini daha zayıf bilişsel işlev ile ilişkili bulan insan çalışmaları<sup>80, 81</sup> ve BDNF mutant farelerde öğrenme defisiti saptayan prelinik çalışmalarla<sup>78, 140</sup> da uyumlu değildir. Çalışmamız depresyonda ve sağlıklı bireylerde BDNF düzeyleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olmakla beraber bulgularımızın öncül olduğunun akılda tutulması ve tekrarlanması gerekmektedir.

Bununla beraber çalışmamız, geniş bir örnekleme sahip sağlıklı ve depresif yaşlı bireylerde, val66met polimorfizmi ile bilişsel işlevler ve hipokampal hacim arasında anlamlı ilişki saptamayan yeni bir çalışmanın bulguları ile uyumludur<sup>141</sup>. Benzer olarak başka bir çalışma, bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı bireylerde serum BDNF düzeyleri ile bellek, dikkat ve yönetsel işlevler arasında anlamlı ilişki saptamamıştır<sup>142</sup>.

### 5.3 Çalışmanın kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bir dizi kısıtlılığı vardır. Bulgularımız değerlendirilirken bunlar mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Birincisi, S-BDNF düzeyleri önceki çalışmalara göre daha büyük bir örnekleme değerlendirilirken P-BDNF düzeyleri küçük bir örneklem gücüne sahiptir. Özellikle plazma BDNF düzeyleri ile ilgili sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

İkincisi, depresyon ve BDNF ilişkisini araştıran çalışmaların genel ve önemli bir kısıtlılığı olan, kan BDNF düzeylerinin beyin BDNF düzeyleri ile ilişkili olup olmadığının henüz aydınlatılmamış olmasıdır. Pan ve ark. (1998) BDNF'nin kan beyin bariyerini iki yönlü geçebildiğini göstermiştir<sup>61</sup>. Karege ve ark. (2002) farelerde serum ve beyin BDNF düzeylerinin pozitif korelasyona sahip olduğunu bildirmiş<sup>62</sup> fakat yeni bir çalışmanın sonuçları bunu doğrulamamıştır<sup>143</sup>. Ayrıca beyin hücrelerinin yanında epitel hücreleri, vasküler endotel hücreler, kas hücreleri, aktive makrofajlar ve lenfositler de BDNF üretimi ve salınımını yapabilmektedir. Trombositler ise kanda bulunan BDNF'yi toplamakta, depolamakta ve aktive olduğunda salınımını yapmaktadır.<sup>62</sup> Dolayısıyla BDNF düzeylerindeki saptanan değişiklikler beyinden bağımsız olarak belki de yalnızca periferik bir görüngüyü yansıtıyor olabilir.

Bununla bağlantılı olan üçüncü bir kısıtlılık yine yaygın bir problem olan, hangi kan BDNF (serum, plazma, trombosit) düzeylerinin beyin BDNF konsantrasyonunu daha iyi yansıttığının henüz tam olarak bilinmiyor olmasıdır.

Dördüncü kısıtlılığımız ise çalışmamızda bulunan bazı hastaların ilaç tedavisi alıyor olmasıdır. Bundan dolayı hem ilaç tedavisinin hem de farklı sınıflardan antidepresan



kullanımının BDNF düzeylerine etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Üstelik farklı sınıftan antidepresanların BDNF düzeylerine farklı etkilerinin olmasından ötürü<sup>17, 128</sup>, sonuçlarımızı ilaçların etkisi açısından yorumlamak güçleşmektedir. Örneğin Molendijk ve arkadaşlarının (2010) yaptığı klinik çalışmada, depresif epizotta iken antidepresan kullanımının BDNF düzeylerini arttırması SSRI'larla ilişkili bulunurken SNRI, TCA ve NaSSA'lar ile bağıntı bulunmamıştır<sup>128</sup>. Nibuya ve arkadaşları (1995) yaptıkları prelinik çalışmada, farklı antidepresan tedaviler arasında ECS ve MAOI kullanımının BDNF düzeylerinde belirgin artış yaptığını bildirmiştir<sup>9</sup>. İlaç tedavisinin BDNF düzeylerini etkilemesi yanında bilişsel performans üzerindeki etkilerinin de karıştırıcı bir etken olması oldukça muhtemeldir. Dahası bizim çalışmamız da diğer çalışmaların çoğu gibi yalnızca bellek ile ilgili olan testlerle sınırlıdır. Bellek dışında kalan farklı bilişsel işlevlerin de BDNF genotipinden olumsuz etkilenebileceği bildirilmiştir<sup>141</sup>. Dolayısıyla bu konunun aydınlatılması için ilaç kullanmayan hastalarda daha kapsamlı testlerle yaygın bilişsel taramaların yapıldığı ileri çalışmalar gereklidir.

Beşinci kısıtlılığımız çalışmamızda alkol tüketim miktarı, hiperlipidemi, egzersiz ve diyet faktörlerinin hesaba katılmamış olmalarıdır. Alkol bağımlılığının şiddetinin değilde yüksek alkol tüketiminin ve hiperlipideminin daha düşük serum BDNF düzeyleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>147</sup>. Prelinik çalışmalarda egzersizin ve diyet kısıtlamasının BDNF düzeylerini etkilediği bildirilmiştir<sup>144</sup>. Ayrıca klinik bir çalışma sağlıklı bireylerde kısa süreli egzersizin (15 dakikalık step egzersizi) serum BDNF düzeylerini kısa süreli olarak (25. dk) arttırdığını ve bu artışın egzersiz sonrası 50. dakikada geriye döndüğünü saptamıştır<sup>145</sup>. Fiziksel olarak daha aktif olan insanların ise dinlenme sırasında daha düşük serum BDNF düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir<sup>146</sup>. Dolayısıyla ileri çalışmaların bulguların güvenilirliğini arttırması bakımından bu etkenleri standardize etmesi önem taşımaktadır.

Altıncı kısıtlılığımız çalışmamızda uyguladığımız testler hem EKT ile ilişkili bilişsel defisitleri hem de depresyonun remisyon döneminde de devam eden bilişsel defisitleri tam olarak saptamak için yeterli duyarlılığa sahip olmayabilir. Ayrıca çalışmamızda BDNF düzeyleri ve bilişsel işlevler arasında ilişki saptayamamız sınırlı sayıda ve dar kapsamlı bilişsel testler uygulamamızdan kaynaklanabilir. Bunun yanı sıra çalışmamız kısa bir izlem süresine ve görece küçük bir hasta örneğine sahiptir.

## ALTINCI BÖLÜM

### **6.SONUC VE ÖNERİLER:**

Bulgularımız depresyonda olan tek uçlu ve iki uçlu bozukluk hastalarını ile sağlıklı kontrollerin verilerinden elde edilmiştir. Çalışma amaçlarımız, başlangıç BDNF düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak, EKT'nin BDNF düzeylerine etkisini incelemek ve BDNF düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışma bulgularımıza göre, P-BDNF düzeyleri EKT öncesinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşüktü ve EKT tedavisi sonrasında belirgin klinik iyileşmeye paralel olarak T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub>'de anlamlı düzeyde artmıştır. Ayrıca EKT sonrasında P-BDNF düzeylerindeki anlamlı artış sadece remisyona grubunda gözlenmiş olup remisyona girmeyen grupta artış eğilimi olmakla beraber anlamlılık düzeyinde değişiklik olmamıştır. Hastaların S-BDNF düzeyleri EKT öncesinde sağlıklı kontrollerden farklı değildi. Ayrıca EKT sonrasında, HDÖ puanlarında anlamlı düşüşe ve belirgin klinik iyileşmeye rağmen S-BDNF düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır. BDNF düzeyleri ile ilgili bulgularımız, P-BDNF düzeylerinin depresyona özgül biyolojik belirteç olabileceğini, S-BDNF düzeylerinin ise hastalığın özgül olmayan bir özelliğini yansıttığını düşündürmektedir. Dolayısıyla P-BDNF düzeyleriyle ilgili olan bulgularımız nörotrofik hipotezi ve EKT'nin nörotrofik düzenek üzerinden etki yaptığını desteklemektedir. Başka bir şekilde ifade edersek bulgularımız P-BDNF'nin depresif bozuklukların patofizyolojisinde rol aldığını ve EKT'nin etkinliğini gösteren bir indeks olabileceğini düşündürmektedir. Ancak periferik BDNF'nin kaynaklarının, periferik BDNF ile merkezi BDNF düzeylerinin bağıntılı olup olmadığı ve BDNF'nin hangi ölçümünün (serum, plazma ya da trombosit) beyin BDNF konsantrasyonlarını daha doğru yansıttığı net olarak bilinmemektedir ve bu konuların aydınlatılması gerekmektedir. Ayrıca BDNF düzeylerinde çalışmalar arasındaki belirgin varyasyonun giderilmesi için BDNF örnek alma, saklama ve ölçüm yönteminin standardize edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın bilişsel verilerle ilgili bulguları, depresif bireylerin sağlıklı bireylere göre daha kötü bilişsel performansa sahip olduğunu ve olasılıkla EKT'nin erken dönem yan etkileri nedeniyle hemen EKT sonrasında değil de tedavi sonrası birinci ayda anlamlı olarak düzeldiğini göstermektedir. Bilişsel defisitlerin depresif epizoda özgü olup olmadığını

inceleyen çalışmalar kısıtlıdır ve çelişkili bulgulara sahiptir. Çalışmamızın bilişsel verileri ve BDNF düzeyleri ile hem EKT ncesi hemde EKT sonrasında anlamlı ilişki saptamadık. Çalışmamız depresyonda ve sağlıklı bireylerde BDNF düzeyleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olmakla beraber bulgularımız öncüdür ve tekrarlanması gerekmektedir. Çalışmamızda uyguladığımız testlerin belleğe odaklanmış ve dar kapsamlı olması BDNF düzeyleri ve bilişsel işlevler arasında anlamlı ilişkinin yokluğunu açıklayabilir. Ayrıca alışmamızda uyguladığımız testler hem EKT ile ilişkili bilişsel defisitleri hem de depresyonun remisyon döneminde de devam eden bilişsel defisitleri tam olarak saptamak için yeterli duyarlılığa sahip olmayabilir. İlaç tedavilerinin hem BDNF düzeyleri hemde bilişsel işlevler üzerindeki farklı etkileri göz önünde bulundurulduğunda ilaç kullanmayan hastalarda daha kapsamlı bilişsel testlerin uygulandığı ve uzun izlem süresi olan çalışmaların yapılması bu konuların aydınlatılması için önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 4th ed: New York, NY: Oxford University Press; 2002.
2. Andrade C, Kurinji S. Continuation and maintenance ECT: a review of recent research. *J ECT*. 2002; 18: 149-158.
3. Kellner C, Knapp R, Petrides G ve ark. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1337-1344.
4. Wahlund B, von Rosen D. ECT of major depressed patients in relation to biological and clinical variables: a brief overview. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28 (Suppl 1): S21-26.
5. Bourgon L, Kellner C. Relapse of depression after ECT: a review. *J ECT*. 2000; 16: 19-31.
6. Merkl A, Heuser I, Bajbouj M. Antidepressant electroconvulsive therapy: mechanism of action, recent advances and limitations. *Exp Neurol*. 2009; 219: 20-26.
7. Perera T, Coplan J, Lisanby S ve ark. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci*. 2007; 27: 4894-4901.
8. Duman R. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry*. 2004; 56: 140-145.
9. Nibuya M, Morinobu S, Duman R. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995; 15: 7539-7547.
10. Malberg J, Eisch A, Nestler E, Duman R. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000; 20 : 9104-9110.
11. Marano C, Phatak P, Vemulapalli U ve ark. Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 512-517.
12. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R ve ark. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006; 16: 620-624.
13. Piccinni A, Del Debbio A ve ark. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. May 2009;19: 349-355.
14. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A, Wittchen HU. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. Editörler: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF. Çeviri Editörü: Oral T, İstanbul: Sigma Publishing; 2007; s.33-54.
15. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*. Oct 1995;270: 593-598.
16. Huang E, Reichardt L. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 677-736.
17. Duman R, Monteggia L. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59: 1116-1127.
18. Altar C. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci*. 1999; 20(2): 59-61.
19. Dwivedi Y, Rizavi H, Conley R ve ark. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60: 804-815.

20. Karege F, Perret G, Bondolfi G ve ark. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109:143-148.
21. Gonul A, Akdeniz F, Taneli F ve ark. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 255: 381-386.
22. Aydemir O, Devenci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29: 261-265.
23. Altar C, Whitehead R, Chen R ve ark. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 703-709.
24. Vaidya V, Siuciak J, Du F, Duman R. Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience.* 1999; 89: 157-166.
25. Madsen T, Treschow A, Bengzon J ve ark. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry.* 2000; 47: 1043-1049.
26. Grønli O, Stensland G, Wynn R, Olstad R. Neurotrophic factors in serum following ECT: A pilot study. *World J Biol Psychiatry.* 2007:1-7.
27. Okamoto T, Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A ve ark. Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 1185-1190.
28. Duman R, Heninger G, Nestler E. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54: 597-606.
29. Egan M, Kojima M, Callicott J ve ark. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003; 112: 257-269.
30. Hariri A, Goldberg T, Mattay V ve ark. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci.* 2003; 23: 6690-6694.
31. Amerikan Psikiyatri Birliği. Duygudurum Bozuklukları. DSM- IV Mental Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Dördüncü Baskı. Çeviri Editörü: Köroğlu E, Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007; s.531.
32. Gelenberg A. The prevalence and impact of depression. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71: e06.
33. Ustün T. The global burden of mental disorders. *Am J Public Health.* 1999; 89: 1315-1318.
34. Mueller T, Leon A, Keller M ve ark. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1000-1006.
35. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders: Epidemiology, in *Comprehensive Textbook of Psichiatry.* Editors: Sadock BJ, Sadock VA. 8th edition. Baltimore: Lippincot Williams&Wilkins; 2005; s.1575-1582.
36. Merikangas K, Akiskal H, Angst J ve ark. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 543-552.
37. Judd L, Schettler P, Akiskal H ve ark. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6: 127-137.

38. Post R. The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 Suppl 5:5-10.
39. World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva: WHO Press; 2008.
40. Racagni G, Popoli M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10: 385-400.
41. Hindmarch I. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry*. 2002;17 Suppl 3: 294-299.
42. Manji H, Quiroz J, Sporn J ve ark. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53: 707-742.
43. Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva M. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34 Suppl 1:S208-216.
44. Duman R. Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11: 239-255.
45. Duman R. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry*. 2002;17 Suppl 3: 306-310.
46. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen G. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 598-607.
47. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161: 1957-1966.
48. Sheline Y, Gado M, Kraemer H. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1516-1518.
49. Bremner J, Vythilingam M, Vermetten E ve ark. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002; 51: 273-279.
50. Drevets W, Price J, Simpson JJ ve ark. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997; 386: 824-827.
51. aan het Rot M, Mathew S, Charney D. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*. 2009;180: 305-313.
52. Drevets W, Price J, Furey M. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008; 213: 93-118.
53. Savitz J, Drevets W. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33: 699-771.
54. Hallböök F. Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Curr Opin Neurobiol*. 1999; 9: 616-621.
55. Reichardt L. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361: 1545-1564.
56. Patapoutian A, Reichardt L. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11: 272-280.
57. Barde Y, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982; 1: 549-553.
58. Steven T. Szabo, Todd DG, Manji HK. Chapter 1. Neurotransmitters, Receptors, Signal Transduction, and Second Messengers in Psychiatric Disorder, in *Textbook of Psychopharmacology*. 4th edition. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2009.
59. Hofer M, Pagliusi S, Hohn A ve ark. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J*. 1990;9: 2459-2464.

60. Binder D, Scharfman H. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004; 2 : 123-131.
61. Pan W, Banks W, Fasold M ve ark. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998; 37: 1553-1561.
62. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*. 2002; 328 : 261-264.
63. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K ve ark. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005; 26 : 15-123.
64. Duman R. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*. 2004; 5: 11-25.
65. Fritz Henn BV, Alexander Sartorius. Mechanisms of depression: the role of neurogenesis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2004; 1.
66. Nibuya M, Nestler E, Duman R. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*. Apr 1996; 16: 2365-2372.
67. Tardito D, Perez J, Tiraboschi E ve ark. Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview. *Pharmacol Rev*. 2006; 58: 115-134.
68. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen G ve ark. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 2001; 50: 260-265.
69. Karege F, Vaudan G, Schwald M ve ark. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005; 136: 29-37.
70. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 527-532.
71. Brunoni A, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11:1169-1180.
72. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R ve ark. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11: 763-773.
73. Shaltiel G, Chen G, Manji H. Neurotrophic signaling cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Curr Opin Pharmacol*. 2007; 7: 22-26.
74. Post R. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*. 2007; 41: 979-990.
75. Lin P. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett*. 2009; 466: 139-143.
76. Hall J, Thomas K, Everitt B. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat Neurosci*. 2000; 3: 533-535.
77. Alonso M, Vianna M, Depino A ve ark. BDNF-triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation. *Hippocampus*. 2002; 12: 551-560.
78. Linnarsson S, Björklund A, Ernfors P. Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci*. Dec 1997; 9: 2581-2587.

79. Ishibashi H, Hihara S, Takahashi M ve ark. Tool-use learning induces BDNF expression in a selective portion of monkey anterior parietal cortex. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002; 102: 110-112.
80. Frodl T, Schüle C, Schmitt G ve ark. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 410-416.
81. Gunstad J, Benitez A, Smith J ve ark. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008; 21: 166-170.
82. Laske C, Stransky E, Leyhe T ve ark.. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2006; 113: 1217-1224.
83. Kuipers S, Bramham C. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*. Sep 2006; 9: 580-586.
84. Peng S, Wu J, Mufson E, Fahnstock M. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2005; 93: 1412-1421.
85. Friedberg J. Shock treatment, brain damage, and memory loss: a neurological perspective. *Am J Psychiatry*. 1977; 134: 1010-1014.
86. Taylor S. Electroconvulsive therapy, brain-derived neurotrophic factor, and possible neurorestorative benefit of the clinical application of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2008; 24: 160-165.
87. Husain M, Rush A, Fink M ve ark. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 485-491.
88. Sackeim H, Haskett R, Mulsant B ve ark. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 1299-1307.
89. Sackeim H, Decina P, Prohovnik I ve ark. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: a proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry*. 1983; 18: 1301-1310.
90. Sanacora G, Mason G, Rothman D ve ark. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 577-579.
91. Sartorius A, Wolf J, Henn F. Lithium and ECT--concurrent use still demands attention: three case reports. *World J Biol Psychiatry*. 2005; 6: 121-124.
92. Kunugi H, Ida I, Owashi T ve ark. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 212-220.
93. Malberg J, Duman R. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28:1562-1571.
94. Newton S, Collier E, Hunsberger J ve ark. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci*. 2003; 23: 10841-10851.
95. Altar C, Laeng P, Jurata L ve ark. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci*. 2004; 24: 2667-2677.
96. Shah P, Glabus M, Goodwin G ve ark. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 434-440.



97. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson M ve ark. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT*. 2010; 26: 62-67.
98. Ende G, Braus D, Walter S ve ark. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 937-943.
99. Fernandes B, Gama C, Massuda R ve ark. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): a pilot study in drug resistant depressed patients. *Neurosci Lett*. 2009; 453: 195-198.
100. Çorapçioğlu A. Turkish version of Structured Clinical Interview for DSM-IV. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1999.
101. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 56-62.
102. Akdemir A, Türkçapar M, Orsel S ve ark. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry*. 2001 2001; 42: 161-165.
103. Young BC BJ, Ziegler VE, Meyer DA,. A rating scale for mania: realibility, validity and sensitivity. *Br J Psyhiatry*. 1978;133:429-435.
104. Karadağ F OE, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001; 13: 107-114.
105. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189-198.
106. Gürgen C ET, Eker E ve ark. Standardize Mini Mental Testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002; 13: 273-281.
107. W G. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Education and Welfare publication (ADM); 1976.
108. Açıkgöz D. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatiksels yollardan değerlendirilmesi. Ankara: Sosyal Bilimler Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi; 1995.
109. PETERSON L, PETERSON M. Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol*. 1959; 58: 193-198.
110. Anıl EA KB, Batur SA. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *Clin Neuropsychol*. 2003; 17: 159-169.
111. Sackeim H, Prudic J, Devanand D ve ark. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 425-434.
112. Swartz C, Manly D. Efficiency of the stimulus characteristics of ECT. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1504-1506.
113. Scott AIF. The ECT Handbook. The Third Report of the Royal College of Psychiatrists’ Special Committee on ECT. Second ed. London: British Library Cataloguing-in-Publication Data; 2009.
114. Therapy APATFoE. The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging. *Convuls Ther*. 1990; 6: 85-120.
115. Petrides G, Fink M. The "half-age" stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther*. Sep 1996; 2: 138-146.

116. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N ve ark. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 70-75.
117. Gervasoni N, Aubry J, Bondolfi G ve ark. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology*. 2005; 51: 234-238.
118. Baştırzi A, Yazici K, Aslan E ve ark. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33: 281-285.
119. Ziegenhorn A, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H ve ark. Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging*. 2007; 28: 1436-1445.
120. Trajkovska V, Marcussen A, Vinberg M ve ark. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull*. 2007; 73: 143-149.
121. Piccinni A, Marazziti D, Catena M ve ark. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord*. 2008; 105: 279-283.
122. Lee B, Kim H, Park S, Kim Y. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord*. 2007; 101: 239-244.
123. Dell'Osso L, Del Debbio A, Veltri A ve ark. Associations between brain-derived neurotrophic factor plasma levels and severity of the illness, recurrence and symptoms in depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2010; 62: 207-212.
124. Kim Y, Lee H, Won S ve ark. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 78-85.
125. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N ve ark. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod*. 2007; 22: 995-1002.
126. Lee B, Kim Y. Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33: 849-853.
127. Devenci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F ve ark. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology*. 2007; 56: 93-97.
128. Molendijk M, Bus B, Spinhoven P ve ark. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry*. 2010; [Epub ahead of print]. doi:10.1038/mp.2010.98
129. Lee H, Kim Y. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology*. 2008; 57: 194-199.
130. Huuhka K, Anttila S, Huuhka M ve ark. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms G196A and C270T are not associated with response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007; 257: 31-35.
131. Hu Y, Yu X, Yang F ve ark. The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression. *J ECT*. 2010; 26: 121-125.
132. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M ve ark. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol*. 2010; 626: 83-86.

133. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K ve ark. Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol.* 2002; 43: 239-251.
134. Airaksinen E, Larsson M, Lundberg I, Forsell Y. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychol Med.* 2004; 34: 83-91.
135. Baune B, Miller R, McAfoose ve ark. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res.* 2010; 176: 183-189.
136. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Abarca J ve ark. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *J Affect Disord.* 2010; 123: 341-350.
137. Tarbuck A, Paykel E. Effects of major depression on the cognitive function of younger and older subjects. *Psychol Med.* 1995; 25: 285-295.
138. Hviid L, Ravnkilde B, Ahdidan J ve ark. Hippocampal visuospatial function and volume in remitted depressed patients: an 8-year follow-up study. *J Affect Disord.* 2010; 125: 177-183.
139. Smith G, Rasmussen KJ, Cullum C ve ark. A randomized controlled trial comparing the memory effects of continuation electroconvulsive therapy versus continuation pharmacotherapy: results from the Consortium for Research in ECT (CORE) study. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71: 185-193.
140. Gorski J, Balogh S, Wehner J, Jones K. Learning deficits in forebrain-restricted brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Neuroscience.* 2003;121: 341-354.
141. Benjamin S, McQuoid D, Potter G ve ark. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, hippocampal volume, and cognitive function in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010; 18: 323-331.
142. Dias V, Brissos S, Frey B, Andreazza A ve ark. Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 663-671.
143. Elfving B, Plougmann P, Müller H ve ark. Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13: 563-572.
144. Duman R. Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism. *Neurobiol Aging.* 2005; 26 Suppl 1:88-93.
145. Tang S, Chu E, Hui T ve ark. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett.* 2008; 431: 62-65.
146. Currie J, Ramsbottom R, Ludlow H ve ark. Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neurosci. Lett.* 2009. 451, 152—155.
147. Bus B, Molendijk ML, Penninx B ve ark. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.07.013.

## EKLER

### EK-1

#### DEÜTF PSİKIYATRİ AD EKT BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR-RIZA FORMU

**Hasta Adı-Soyadı** :

**TC Kimlik no** :

**Doğum yeri ve yılı** :

**Protokol no** :

Benim/Hastamın tedavisini üstlenmiş olan hekimlerce ..... tanısı nedeniyle elektrokonvulsif tedavi uygulanmasının tıbbi gerekçelerinin olduğu tarafıma bildirilmiştir. Bu tedavi uygulamasının nedenleri, uygulama şekli, olası yan etkileri, riskleri ve komplikasyonları, EKT dışı tedavi seçenekleri, tedavisiz kalmanın sonucu ve tedavinin yararını açıklayan "EKT Bilgilendirme Formu"nu okudum, sözel olarak hekim tarafından bana anlatıldı. Anlamadığım ya da merak ettiğim konuları sordum ve yanıtları ayrıntılı olarak açıklandı. Tedavinin uygulanması için olanaklar ölçüsünde gerekli tıbbi muayene ve tetkiklerin yapılacağı ve önlemlerin alınacağı tarafıma bildirildi.

Bu koşullar altında hastama/kendime EKT (elektrokonvulsif tedavi) uygulanmasını kabul ediyorum.

Hasta Adı-Soyadı:

Tarih:

İmzası:

Hasta Yakını/Velisi Adı-Soyadı:

Yakınlık derecesi:

Tarih:

İmzası:

Hekim Adı Soyadı:

Tarih:

İmzası:

Tanıklık eden Adı Soyadı

Tarih

İmzası

## EK-2

### DEPRESİF HASTA, GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Size depresyon tanısı konularak elektro-konvulsif tedavi (EKT) uygulanmasına karar verildi ve sizde bu tedaviyi gönüllü bilgilendirme formunu imzalayarak kabul ettiniz. Şimdi sizden aşağıdaki çalışmaya katılmanız için gönüllü olmanızı istiyoruz. Bu çalışmaya sizin gibi depresyonu olan 20 gönüllü katılacaktır

Beyin hücreleri tarafından üretilen ve beyin hücrelerini yaşamasına ve gelişmesine katkıda bulunan “glial hücre dizisinden köken alan sinir hücresi yapılandırıcı madde (GDNF)” ve “Beyinden köken alan sinir hücresi yapılandırıcı madde (BDNF)” kan düzeyleri depresyon hastalarında sağlıklılardan daha düşük bulunmaktadır. Çalışmanın amacı EKT tedavisi ile depresif hastalarda, GDNF ve BDNF düzeylerinin normalleşip normalleşmediğini araştırmaktır. Bu çalışma sonuçlarının doğrudan sizin tedavinize bir katkısı bulunmamakla birlikte, elde edilecek sonuçlar size uygulanacak olan EKT tedavisinin etki düzeyini daha iyi anlamamızı sağlayabilir.

Bunun için sizden dört kez 10 mL (iki çorba kaşığı) kan alınacak ve bazı ek görüşmeler yapılacaktır. Kan alınırken hafif bir ağrı duyabilirsiniz, bazen de hematoma (iğne yerinde kan pıhtısı oluşumu) gözlemlenebilir. Bu işleme bağlı olduğunuzu düşündüğünüz tüm durumlarda doktorunuza aşağıda belirtilen telefonlardan ulaşabilir ve gerekli tıbbi yardımı alabilirsiniz. Bu işlem dört kez yaklaşık 10 dakikanızı alacak ve yapılacak olan ek görüşmeler ve bilişsel testler ise iki kez yaklaşık 1.5 saatinizi alacaktır. Sizden alınan kanlar daha sonra imha edilecektir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve

raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Hastanın;**

Adı :

Soyadı :

Tarih :

İmza :

**Hastanın veli ya da vasisi;**

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

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

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

**Araştırma Yapan Araştırmacının**

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

### EK-3

#### SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Herhangi bir ruhsal ya da bedensel hastalığınız bulunmamaktadır. Size depresyon hastalarında yapılacak olan “*elektrokonvulsif tedavi (EKT) uygulanmasının GDNF ve BDNF'nin kan düzeylerine olan etkisini*” araştıran bir çalışmaya katılmanız için “sağlıklı kontrol grubu” için gönüllü olmanızı istiyoruz. Bu çalışmaya 20 depresyon hastasının yanı sıra, sizin gibi sağlıklı olan ve EKT ya da başka bir tedavi uygulanmayacak toplam 30 gönüllü katılacaktır.

Beyin hücreleri tarafından üretilen ve beyin hücrelerini yaşamasına ve gelişmesine katkıda bulunan “glial hücre dizisinden köken alan sinir hücresi yapılandırıcı madde (GDNF)” ve “Beyinden köken alan sinir hücresi yapılandırıcı madde (BDNF)” kan düzeyleri depresyon hastalarında sağlıklılardan daha düşük bulunmaktadır. Çalışmanın amacı EKT tedavisi ile depresif hastalarda, GDNF ve BDNF düzeylerinin normalleşip normalleşmediğini araştırmaktır. Bu çalışma sonuçlarının doğrudan size bir katkısı bulunmamakla birlikte, elde edilecek sonuçlar EKT tedavisinin etki düzeneğini daha iyi anlamamıza yarayacak bilimsel veriler sağlayabilir.

Bunun için sizden bir kez 10 mL (iki çorba kaşığı) kan alınacak ve bazı ek görüşmeler yapılacaktır. Kan alınırken hafif bir ağrı duyabilirsiniz, bazen de hematoma (iğne yerinde kan pıhtısı oluşumu) gözlelenebilir. Bu işleme bağlı olduğunu düşündüğünüz tüm durumlarda doktorunuza aşağıda belirtilen telefonlardan ulaşabilir ve gerekli tıbbi yardımı alabilirsiniz. Bu işlem yaklaşık 10 dakikanızı alacak ve yapılacak olan ek görüşmeler ve bilişsel testler ise yaklaşık 1 saatinizi alacaktır. Sizden alınan kanlar daha sonra imha edilecektir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz

yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Gönüllünün:**

Adı :

Soyadı :

Tarih :

İmza :

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

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

**Araştırma Yapan Araştırmacının**

Adı :

Soyadı :

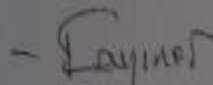
Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :



**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu Onay Formu**

<b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU</b>	
Tarih ve Sayı: 26.12.2008/ 444	
<p><u>Etik Kurul Üyeleri</u> Prof. Dr. A. Arzu SAYINER Prof. Dr. Tunç ALKIN Prof. Dr. Mustafa SEÇİL Doç. Dr. M. Hakan ÖZDEMİR Doç. Dr. Vesile ÖZTÜRK Doç. Dr. Murat DUMAN Doç. Dr. Güven ASLAN Doç. Dr. Servet AKAR Yardı. Doç. Dr. Murat ÖRMEN Öğr. Gör. Üzm. Dr. Ahmet Can BİLGİN Yanus KARSLI</p>	<p style="text-align: center;"><b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</b></p> <p>Etik Kurulumuzun 25 Aralık 2008 tarih ve 19/24/2008 no.lu toplantısında; 448/2008 Protokol numaralı Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Tunç ALKIN'ın proje yöneticisi ve Dr. Mehmet BAYIN'ın sorumlusu olduğu, "Depresyonu olan hastalarda elektrokonvülsif terapinin (EKT) serum glial hücre dizisinden türeyen nörotrofik faktör (GDNF) ve beyinden türeyen nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerine etkisi." isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p style="text-align: center;"> Prof. Dr. A. Arzu SAYINER Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p>