T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK VE UNİPOLAR DEPRESYON TANILI HASTALARDA BDNF DÜZEYİ'NİN KOGNİSYON VE İNTİHAR DAVRANIŞI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Bestenur GÜVENDİ MELENKİŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK VE UNİPOLAR DEPRESYON TANILI HASTALARDA BDNF DÜZEYİ'NİN KOGNİSYON VE İNTİHAR DAVRANIŞI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Bestenur GÜVENDİ MELENKİŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz İZCİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren birlikte çalışma şansı bulduğum, bu süreçte değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, yardımcı ve destek olan, tez çalışmam boyunca hiçbir zaman emeğini esirgemeyen, tez danışmanım olduğu için kendimi şanslı ve mutlu hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Filiz İzci'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyim kazandıran, yol gösteren, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim Prof. Dr. Engin Emrem Beştepe, Doç. Dr. Esra Aydın Sünbül, Doç. Dr. Başak Ünübol, Doç. Dr. Onur Durmaz, Prof. Dr. Hüseyin Güleç, Doç. Dr. Yusuf Özay Özdemir, Doç. Dr. Bülent Kadri Gültekin, Doç. Dr. Mihriban Dalkıran Durmuş, Doç. Dr. Hikmet Ekin Sönmez, Doç. Dr. Başak Ünübol ve başhekimimiz Doç. Dr. Sema Baykara'ya,

Her zaman keyifle çalıştığım, çalışırken kendilerinden çok şey öğrendiğim, samimiyetleri ve destekleriyle gelişimime katkıda bulunan Doç. Dr. Gamze Usta Sağlam, Doç. Dr. Batuhan Ayık, Uzm. Dr. Remzi Erşah Dindar, Uzm. Dr. Didem Beşikçi Keleş, Uzm. Dr. Muhsin Koray Kılıç, Uzm. Dr. Nazlı Ateş, Uzm. Dr. Sümeyye Yasemin Çallı, Uzm. Dr. Yağmur Sever Fidan, Uzm. Dr. Burak Amil, Uzm. Dr. Fikret Ferzan Ergün, Uzm. Dr. Dilek Çağlar Tetik, Uzm. Dr. Ali Baz, Uzm. Dr. Ferda Can Güngör, Uzm. Dr. Harun Yetkin, Uzm. Dr. Melike Dönmez, Uzm. Dr. Özge Bebek İrem, Uzm. Dr. Özgür Süner'e,

Psikoterapiye duyduğum ilgi ve merakın temellerini atan, bilgi birikimleri ve deneyimleri sayesinde insanı anlamaya ve orada kalabilmeye dair çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Medine Yazıcı, Doç. Dr. Murat Yalçın, Uzm. Dr. Beyza Sarıöz Arpacıoğlu'na,

Çalışma etiği, bilgi, deneyim ve duruşları ile bana ilham veren, her zaman desteklerini hissettiğim, tanıdığım için çok mutlu olduğum ve birlikte çalıştığım için her zaman şanslı hissedeceğim sevgili Doç. Dr. Hatice Kaya, Uzm. Dr. Mine Ergelen Yalçın, Uzm. Dr. Salih Cihat Paltun, asistanlığımın son zamanlarında birlikte çalışmaktan çokça mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Çiğdem Küçükali ve uzmanlığımın ilk gününden itibaren desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Diğdem Göverti'ye,

Özellikle eğitimimin ilk gününden itibaren mesleki ve insani duruşuyla bana yol gösteren, katkı ve desteği benim için çok kıymetli olan, hekimliğin inceliklerini öğrenme fırsatı bulduğum sevgili Uzm. Dr. Alper Bülbüle,

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren Erenköy'ü evim ve ailem yapan, her koşulda yanımda olduklarını hissettiğim tez sürecinde yanımda olan canım Dr. Miray Başçavuş başta olmak üzere, Dr. Mehmet Serhat Yıldırım, Uzm. Dr. Muhammet Er, Uzm. Dr. Mustafa Tunç Karaytuğ ve kendisini tanımaktan çok şanslı hissettiğim, canım komşum sevgili Uzm. Dr. Zeynep Ece Toksoy'a ve yan yana yürümekten çokça mutluluk duyduğum, dostluklarıyla güç bulduğum, her daim yanımda olduklarını hissettiğim canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Gülşen Sancı Topuz ve Uzm. Dr. Elif Poyraz'a, tüm eşkıdemlerim ve birlikte çalıştığımız Erenköy'ü "Bizimköy" yapan tüm meslektaşlarıma,

Üniversite yıllarımı katlanılabilir kılan, çokça sevdiğim canım kız kardeşim, ev arkadaşım, desteğini hep yanı başımda hissettiğim sevgili Duygu Üpçin Dumruk'a,

Her zaman yanımda olan, sevgileri, sabırları ve anlayışlarıyla beni destekleyen, çocukları olmaktan gurur duyduğum canım anneme ve babama, hayatımı güzelleştiren, neşesi ve enerjisiyle güç bulduğum, iyi ki var dediğim canım kardeşim Gökçe'ye,

Varlığıyla her zaman güç ve huzur bulduğum, desteği, sevgisi ve neşesiyle hayatıma anlam katan, birlikte yaşadığımız her andan mutluluk duyduğum biricik eşim Serkan'a,

En içten duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Bestenur Güvendi Melenkiş

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **viii**

TABLO LİSTESİ ..... **ix**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**

ÖZET ..... **xi**

ABSTRACT ..... **xiii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **1**

2.1. UNİPOLAR DEPRESYON 1

2.1.1. Tanım 1

2.1.2. Tarihçe 1

2.1.3. Epidemiyoloji 2

2.1.4. Risk Etmenleri 3

2.1.5. Etiyoloji 4

2.1.5.1. Genetik faktörler 4

2.1.5.2. Nörotransmitterler ve monoamin hipotezi 5

2.1.5.3. Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı 5

2.1.5.4. İmmün Sistem ve İnflamasyon 6

2.1.5.5. Psikososyal Faktörler 6

2.1.5.6. Nöroplastisite ve nörogenez 7

2.1.5.7. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları 7
2.1.6. Klinik Görünüm ve Tanı 8
2.1.7. Tedavi Yaklaşımları 10
2.2. BİPOLAR AFEKTİF BOZUKLUK 11
2.2.1. Tanım 11
2.2.2. Tarihçe 11
2.2.3. Epidemiyoloji 12
2.2.4. Risk Etmenleri 13
2.2.5. Etiyoloji 14
2.2.5.1. Genetik Faktörler 14
2.2.5.2. Nörotransmitterler ve Biyolojik Aminler 15
2.2.5.3. Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı 16
2.2.5.4. Nöroplastisite ve nörogenez 17
2.2.5.5. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları 17
2.2.5.6. İmmün sistem ve inflamasyon 18
2.2.5.7. Psikososyal Faktörler 18
2.2.6. Klinik Görünüm ve Tanı 19
2.2.7. Tedavi Yaklaşımları 21
2.3. BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) 22
2.3.1. Yapısı ve Fonksiyonu 22
2.3.2. Nöroplastisite ve BDNF 23
2.3.3. Psikiyatrik Bozukluklarda BDNF 23

2.3.4. Unipolar Depresyon ve Bipolar Bozuklukta BDNF Düzeyleri 24
2.4. KOGNİSYON 25
2.4.1. Tanım 25
2.4.2. Unipolar Depresyon ve Bipolar Bozuklukta Kognisyon 26
2.4.3. Kognisyon ve BDNF 27
2.5. İNTİHAR 28
2.5.1. Tanım 28
2.5.2. Unipolar Depresyon ve Bipolar Bozuklukta İntihar 29
2.5.3. İntihar ve BDNF 30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 31
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ 31
3.2. ÖRNEKLEM VE YÖNTEM 31
3.2.1. Unipolar Depresyon Grubunda Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri 32
3.2.2. Unipolar Depresyon Grubunda Hariç Tutulma Ölçütleri 32
3.2.3. Bipolar Bozukluk Grubunda Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri 32
3.2.4. Bipolar Bozukluk Grubunda Araştırmaya Hariç Tutulma Ölçütleri 33
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 33
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu: 33
3.3.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD) 33
3.3.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme (Montreal Cognitive Asssessment: MoCA) 34
3.3.4. Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) 34

3.3.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) 35

3.3.6. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5-CV) 35

3.3.7. BDNF Ölçümü 36

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM 36

4. BULGULAR 37

5. TARTIŞMA 53

5.1. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Literatürle Karşılaştırılması 53

5.2. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Gruplarının Serum BDNF Düzeylerinin Değerlendirilmesi 59

5.3. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Gruplarının Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi 61

5.4. Grupların Yaş, Hastalık Özellikleri ve İntihar Davranışı ile Psikometrik Ölçek Puanları ve BDNF Değerleri Arasındaki Korelasyonlar 64

5.5. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon gruplarında BDNF Düzeyi, HAM-D ve YMÖ Puanları ile MOCA ve BİDÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar 72

5.5.1. Bipolar Bozuklukta BDNF, Depresyon Şiddeti, Bilişsel İşlevler ve İntihar Davranışı Arasındaki İlişkiler 72

5.5.2. Unipolar Depresyonda BDNF, Depresyon Şiddeti, Bilişsel İşlevler ve İntihar Davranışı Arasındaki İlişkiler 74

5.6. BDNF Düzeylerinin İntihar Girişimini Öngörmedeki Tanısal Performansı .. 76

5.7. BİDÖ Puanlarını Açıklamada Etkili Olan Değişkenlerin Tartışılması 78

5.8. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Ayırıcı Tanısında Serum BDNF Düzeyinin Yordayıcılığı 81

6. KISITLILIKLAR 84

7. SONUÇLAR 86

8. KAYNAKÇA 89

9. EKLER 112

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 112

EK-2: SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU 115

EK-3: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 117

EK-4: BECK İNTİHAR DÜŞÜNCESİ ÖLÇEĞİ 120

EK-5: MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ 124

EK-6: HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ 125

EK-7: DSM-5 İÇİN YAPILANDIRILMIŞ KLİNİK GÖRÜŞME (SCID-5-CV) 126

KISALTMALAR

AUC : Eğri Altında Kalan Alan

BB : Bipolar Bozukluk

BDNF : Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

BDT : Bilişsel Davranışçı Terapi

BİDÖ : Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

DSM : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EKT : Elektrokonvülsif Tedavi

FDA : U.S. Food and Drug Administration

HAM-D / HAMD : Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HPA : Hipotalamo-hipofizer-adrenal

MAOI : Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

MoCA : Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

SCID-5/CV : Structured Clinical Interview for DSM-5 – Clinician Version

SNRI : Selektif Serotonin Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

SSRI : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

UD : Unipolar Depresyon

YMÖ : Young Mani Değerlendirme Ölçeği

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Vakaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 37

Tablo 2: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon hastalarında mevcut ve geçmiş ilaç kullanım dağılımları 39

Tablo 3: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Bireylerde Klinik Özellikler, İntihar Davranışı, Ailesel Öykü ve Tedaviyle İlgili Değişkenlerin Karşılaştırılması 40

Tablo 4: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Bireylerde Serum BDNF Değerlerinin Karşılaştırılması 41

Tablo 5: Tüm katılımcıların HAM-D, MoCA, BİDÖ Ölçek Puan Dağılımları 42

Tablo 6: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Bireylerde Psikometrik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması 43

Tablo 7: Yaş, Hastalık Özellikleri ve İntihar Davranışı ile Psikometrik Ölçek Puanları ve BDNF değerleri Arasındaki Korelasyonlar..... 44

Tablo 8: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon gruplarında BDNF Düzeyi, HAM-D ve YMÖ puanları ile MoCA ve BİDÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar 46

Tablo 9: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Gruplarında BDNF Düzeyi ile Psikometrik Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyonlar 48

Tablo 10: BİDÖ Puanlarını açıklamada etkili olan değişkenler 50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: BDNF Düzeylerinin İntihar Girişimini Öngörmedeki Tanısal Performansı: ROC Analizi.....

Şekil 2: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyonun Ayırıcı Tanısında Serum BDNF Düzeylerinin Tanısal Performansı: ROC Analizi……...

ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK VE UNİPOLAR DEPRESYON TANILI HASTALARDA BDNF DÜZEYİ'NİN KOGNİSYON VE İNTİHAR DAVRANIŞI İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bipolar bozukluk (BB) ve unipolar depresyon (UD) duygudurum belirtilerinin yanı sıra bilişsel (kognitif) işlevlerde bozulma ve artmış intihar riski ile seyreden, kısmen örtüşen ancak nörobiyolojik açıdan farklılaşan iki klinik tablodur. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), hem nöroplastisite süreçleri hem de affektif bozuklukların patofizyolojisi ve intihar davranışı ile ilişkilendirilen temel biyobelirteçlerden biridir. Bu çalışmada, Ruh Sağlığı Bozukluklarının Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5) e göre unipolar depresyon ve bipolar bozukluk tanısı almış hastaların serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek, BDNF'nin iki tanı grubunu ayırt etmede ve tanı koyma sürecinde yordayıcı etkisini araştırmak ve aynı zamanda BDNF düzeyinin bilişsel işlevler ve intihar düşüncesi üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel gözlemsel çalışma üçüncü basamak bir ruh sağlığı merkezinde izlenen hastalar arasından seçilen iki grubu kapsamaktadır. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 UD VE 53 BB tanılı olmak üzere toplam 103 katılımcı çalışmaya alınmıştır. Tanısal değerlendirme SCID-5/CV ile yapılmıştır. Depresyon şiddeti Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), mani belirtileri Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMÖ), bilişsel işlevler Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) ve intihar davranışı Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) ile ölçülmüştür. Serum BDNF düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir.

Bulgular: BB ve UD grupları arasında ortalama serum BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın bipolar grupta MoCA toplam puanı ile görsel-uzamsal, dil ve gecikmeli hatırlama alt puanları unipolar gruba göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bipolar grupta serum BDNF düzeyleri ile BİDÖ toplam puanları, "yaşam-ölüme dair tutumun özellikleri" alt ölçeği ve HAM-D puanları ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. HAM-D puanları ile BİDÖ toplam puanları ve "intihar düşüncesi arzusu" alt ölçeği arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde bipolar grupta serum BDNF düzeyleri ve HAM-D puanlarının birlikte BİDÖ toplam puanlarını

anlamlı düzeyde yordadığı, unipolar depresyon grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Unipolar depresyon grubunda BDNF ile BİDÖ'nün "yaşam-ölüme dair tutumun özellikleri" alt ölçeği arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Serum BDNF düzeylerinin bipolar bozukluk ve unipolar depresyonu ayırt etmedeki tanısal doğruluğu düşük bulunmuştur (AUC=0,567, p=0,240); benzer biçimde BDNF'nin intihar girişimi öyküsünü öngörmedeki ayırt edici gücü de klinik olarak anlamlı kabul edilebilecek düzeye ulaşmamıştır (AUC=0,587, p=0,143).

Sonuç: Bu bulgular remisyon döneminde serum BDNF düzeylerinin bipolar bozukluk ve unipolar depresyon arasında ayırt edici bir fark göstermediğini, dolayısıyla tek başına tanısal bir biyobelirteç olarak yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte bipolar grupta BDNF düzeylerinin hem intihar (BİDÖ) hem de depresyon şiddeti (HAM-D) ile negatif yönde anlamlı ilişki göstermesi, BDNF'nin özellikle bipolar bozuklukta depresif semptom şiddetiyle ilişkili olarak intihar riskiyle bağlantılı bir durum belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Unipolar depresyonda ise BDNF-intihar ilişkisinin zayıf ve sınırlı kalması, bu tanıda intihar düşüncesinin daha çok klinik süreçler üzerinden şekillendiğini desteklemektedir. Genel olarak sonuçlar, BDNF'nin tek başına bipolar-unipolar ayrımında ve intihar girişimini öngörmede yeterli tanısal doğruluğa sahip olmadığını ancak bilişsel işlevler ve intihar davranışıyla birlikte değerlendirildiğinde özellikle bipolar bozuklukta risk profillemesi ve olası bipolariteyi düşündürme açısından klinik değerlendirmeye katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle gelecekte daha geniş örneklemlerle ve çoklu biyobelirteç panelleri içeren boylamsal çalışmaların BDNF'nin ayırıcı tanı ve intihar riskinin öngörülmesindeki yerini daha net biçimde ortaya koyması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, Unipolar depresyon, Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), İntihar davranışı, Bilişsel işlevler, Kognisyon

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF BDNF LEVELS WITH COGNITION AND SUICIDAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER AND UNIPOLAR DEPRESSION

Objective: Bipolar disorder and unipolar depression are two clinical conditions that, in addition to mood symptoms, are characterized by cognitive impairment and an increased risk of suicidal behavior; although they partially overlap clinically, they differ neurobiologically. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a key biomarker implicated in neuroplasticity processes as well as in the pathophysiology of affective disorders and suicidal behavior. The aim of this study was to evaluate whether there is a significant difference in serum BDNF levels between patients with unipolar and bipolar depression according to DSM-5, to investigate the predictive value of BDNF in differentiating these two diagnostic groups and supporting the diagnostic process, and to examine the effects of BDNF levels on cognitive functions and suicidal behavior.

Materials and Methods: This cross-sectional observational study includes two groups of patients followed in a tertiary mental health center. A total of 103 participants were included in the study, consisting of 50 individuals with unipolar depression (UD) and 53 with bipolar disorder (BD) who met the inclusion criteria. Diagnostic evaluation was performed using the SCID-5/CV. Depression severity was measured with the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), manic symptoms with the Young Mania Rating Scale (YMRS), cognitive functions with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and suicidal behavior with the Beck Scale for Suicide Ideation (BSS). Serum BDNF levels were analyzed using the ELISA method.

Results: These findings show that serum BDNF levels in the remission period do not differ between bipolar disorder and unipolar depression, and therefore BDNF alone is not sufficient as a diagnostic biomarker. However, in the bipolar group, the negative correlation between BDNF levels and both suicidal ideation (BSS) and depression severity (HAM-D) suggests that BDNF may be a state marker linked to suicide risk, especially through its relationship with depressive symptom severity. In unipolar depression, the weaker and more limited relationship between BDNF and suicidal ideation indicates that suicidal thoughts in this group are shaped mainly by

clinical factors rather than biological ones. Overall, the results suggest that BDNF does not have adequate diagnostic accuracy on its own for distinguishing bipolar from unipolar depression or for predicting suicide attempts. Still, when evaluated together with cognitive functions and suicidal behavior, BDNF may contribute to clinical assessment, particularly in identifying risk profiles and possible bipolarity. Therefore, future longitudinal studies with larger samples and multi-biomarker panels are needed to clarify the role of BDNF in differential diagnosis and suicide risk prediction.

Conclusion: These findings indicate that, in the remission phase, serum BDNF levels do not show a discriminative difference between bipolar disorder and unipolar depression and therefore are not sufficient as a stand-alone diagnostic biomarker. However, the significant negative associations of BDNF levels with both suicidal behavior (SSI) and depressive severity (HAM-D) in the bipolar group suggest that BDNF may represent a state-related marker linked to neurotrophic vulnerability and suicidal risk particularly in bipolar depression. In unipolar depression, the weaker and more limited relationship between BDNF and suicidal behavior supports the notion that suicidal phenomena in this group are more strongly shaped by clinical–emotional processes. Overall, the results suggest that BDNF alone does not provide adequate diagnostic accuracy for bipolar–unipolar differentiation or for predicting suicide attempts, but that when evaluated together with cognitive functioning and suicidal behavior it may contribute to clinical risk profiling and raising suspicion of potential bipolarity, especially in depressive presentations. Future longitudinal studies with larger samples and multimarker panels are needed to clarify the role of BDNF in differential diagnosis and in the prediction of suicide risk.

Keywords: Bipolar disorder, Unipolar depression, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Suicidal behavior, Cognitive functions, Cognition.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duygudurum bozuklukları dünya genelinde yaygın görülen, yineleyici seyir ve yüksek işlev kaybı ile karakterize psikiyatrik tablolardır. Unipolar depresyon ve bipolar bozukluk depresif duygudurum, anhedoni, bilişsel yavaşlama ve intihar düşünceleri gibi birçok ortak belirtiyi paylaşmakla birlikte, etiyoloji, hastalık gidişi ve tedavi yanıtı açısından önemli farklılıklar gösteren iki ayrı klinik tablodur (1). Özellikle bipolar bozuklukta tanı gecikmesi sık görülmekte; hastaların önemli bir kısmı ilk yıllarda "unipolar depresyon" tanısıyla izlenmekte ve bu durum hızlı döngü, artmış intihar riski ve işlevsellik kaybına yol açabilmektedir (2,3). Bu nedenle, ilk depresif başvuruda bipolar–unipolar ayrımına katkı sağlayabilecek biyolojik ve kognitif göstergelerin araştırılması önemli bir klinik gereksinimdir (4).

Her iki bozuklukta da duygudurum belirtilerine ek olarak bilişsel işlevlerde bozulma sık görülmektedir. Dikkat, yürütücü işlevler, bellek ve sözel akıcılık alanlarında saptanan kognitif defisitlerin yalnızca akut epizotla sınırlı kalmayıp, remisyon döneminde de sürdüğü ve işlevsellik üzerinde belirleyici olduğu gösterilmiştir (5,6). Özellikle ötimik bipolar hastalarda yürütücü işlevler ve bellek bozulmasının daha belirgin olduğu; bunun da nöroprogresyon ve epizot sayısı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (7,8). Unipolar depresyonda da epizotlar arası dönemde süren kognitif artakalan belirtiler tanımlanmakla birlikte, kognitif profil ve şiddet açısından bipolar bozukluktan farklılaşan örüntüler olabileceği öne sürülmektedir (9).

Duygudurum bozukluklarının en kritik sonuçlarından biri de intihar davranışıdır. Hem unipolar depresyon hem bipolar bozuklukta yaşam boyu intihar düşüncesi ve intihar girişimi oranları yüksektir; bipolar bozuklukta ise intihar girişimi ve tamamlanmış intihar riskinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (9,11). Bu nedenle intihar bilişi ve davranışına katkıda bulunan biyolojik mekanizmaların ve olası biyobelirteçlerin ortaya konması klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (12).

Bu bağlamda BDNF son yıllarda hem duygudurum bozukluklarının nörobiyolojisi hem de intihar davranışı ile ilişkisi en sık araştırılan biyobelirteçlerden biri haline gelmiştir. BDNF; nöronal gelişim, sinaptik plastisite ve uzun süreli

potansiyasyon süreçlerinde kritik rol oynar, özellikle hipokampus ve prefrontal korteksteki devrelerin bütünlüğünü destekler (13,14). Meta-analizler, akut unipolar depresif epizotta periferal BDNF düzeylerinin azaldığını ve etkin tedavi ile kısmen düzeldiğini, bu yönüyle BDNF'nin bir "durum belirteci" olabileceğini göstermektedir (14). Bipolar bozuklukta da epizot dönemlerinde BDNF düzeylerinde azalma, remisyon döneminde ise kısmi toparlanma bildirilmiş; uzun hastalık süresi ve çoklu epizodlarla birlikte kalıcı BDNF düşüklüğünün nöroprogresyon ve kognitif bozulma ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (16,17).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör aynı zamanda kognisyon ve intihar davranışı ile de ilişkilendirilmektedir. Bazı çalışmalar, daha yüksek BDNF düzeylerinin özellikle bipolar bozuklukta daha iyi bilişsel performansla ilişkili olabileceğini, günlük yaşam işlevselliğini ve bilişsel performansı artırmaya yönelik müdahalelerin BDNF ve TrkB düzeylerinde artış sağlayarak bilişsel işlevleri destekleyebildiğini göstermiştir (18,19). Öte yandan hem postmortem beyin dokusu hem de periferal örneklerde intihar girişimi veya intihar öyküsü olan olgularda BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (20,21). Bununla birlikte özellikle unipolar depresyonda BDNF–intihar ilişkisinin tutarsız ve klinik değişkenlere (depresyon şiddeti, umutsuzluk, anksiyete) bağımlı olabileceğine dair bulgular da mevcuttur (21,23).

Bu veriler BDNF düzeyleri ile bilişsel işlevler ve intihar davranışı arasındaki ilişkilerin bipolar bozukluk ve unipolar depresyonda farklı örüntüler gösterebileceği ve bu farklılıkların özellikle remisyon döneminde incelenmesinin hem hastalığa özgü nörobiyolojik duyarlılıkları hem de olası bipolariteyi düşündürebilecek klinik ipuçlarını ortaya koyabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, remisyon dönemindeki bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı hastalarda serum BDNF düzeyleri ile bilişsel işlevler ve intihar davranışı arasındaki ilişkileri karşılaştırmak ve BDNF'nin bu alanlarda olası yordayıcı ve aracılık rolünü incelemektir.

Çalışmanın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

Hipotez 1: Bipolar bozukluk tanılı hastalarda BDNF düzeyi unipolar depresyon tanılı hastalara göre anlamlı derecede düşüktür.

Hipotez 2: BDNF düzeyi bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı hastalarda kognisyon ile pozitif, intihar davranışı ile negatif yönde ilişkilidir.

Hipotez 3: Bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı hastalarda BDNF düzeyi'nin kognisyon ve intihar davranışı üzerinde yordayıcı etkisi vardır.

Hipotez 4: BDNF düzeyi'nin intihar davranışında kognisyon üzerinden aracılık etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UNİPOLAR DEPRESYON

2.1.1. Tanım

Bu tez kapsamında ‘majör depresif bozukluk’ yerine ‘unipolar depresyon’ teriminin kullanılması tercih edilmiştir; çünkü çalışmanın karşılaştırmalı yapısı gereği depresyonun bipolar olmayan formunun açık bir biçimde tanımlanması, bipolar bozukluk ile ayrımın netleştirilmesi ve literatürde bipolar-unipolar ayırıcı tanı çalışmalarında yaygın biçimde kullanılan sınıflamaya uyum sağlanması amaçlanmıştır.

Unipolar depresyon bireyin günlük işlevselliğini önemli ölçüde bozan, duygudurumda belirgin çökkünlük ile seyreden; ruhsal, bilişsel, davranışsal ve bedensel belirtilerle karakterize, yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Tanı kriterlerine göre en az iki hafta boyunca neredeyse her gün, günün büyük bir kısmında süren depresif duygudurum ya da ilgi/zevk kaybı (anhedoni) bu bozukluğun temel belirtilerindendir. Bu belirtilere iştah değişiklikleri, uykuda bozulmalar, psikomotor değişiklikler, konsantrasyon güçlüğü, değersizlik veya suçluluk duyguları, dikkat ve karar verme güçlükleri ile yineleyen ölüm düşünceleri eşlik edebilmektedir (1).

2.1.2. Tarihçe

Depresyona ilişkin bulgular yaklaşık 2500 yıl önceki Antik Yunan dönemine kadar uzanmaktadır. Anadolu’da Manisa’da yer alan ve mitolojik anlatılarda Niobe’nin taşlaşmış yüzü olarak bilinen heykel, muhtemelen stuporlu depresyonun en eski tanımlamalarından biridir. Benzer öyküler, Eski Sümer ve Mısır mitolojilerinde de yer almaktadır. Dünyanın en eski destanlarından *Gılgamış Destanı*’nda, Kral Gılgamış’ın yaşam öyküsü, günümüzde duygudurum bozukluğu tanı ölçütleriyle değerlendirilebilecek nitelikler taşımaktadır. Tarih öncesi dönem anlatılarında, Troya Kraliçesi Helena’nın üzüntüsünü hafifletmek amacıyla “nepentes” adlı bir bitkiden elde edilen maddeyi kullandığı bildirilmekte ve bu uygulama depresyonun bilinen en eski farmakolojik tedavilerinden biri olarak değerlendirilmektedir (24). Ruhsal bozuklukların bilimsel olarak adlandırılması Antik Yunan hekimi Hipokrat ile

başlamıştır. Hipokrat, depresyonu tanımlamak için "melankoli" terimini kullanmış; bu terim, Yunanca "siyah" anlamına gelen *melan* ve "safra" anlamına gelen *cholé* kelimelerinden türetilmiştir. Hipokrat melankolinin uzun süreli stres sonucu vücutta biriken siyah safranın beyni etkilemesiyle ortaya çıktığını düşünmekteydi. 17. yüzyılın sonlarında ise Thomas Willis (1622–1675) melankolinin etiyolojisinde humoral yaklaşımın yerini kimyasal açıklamalara bırakmıştır. Willis, ruhsal bozuklukların sınıflandırılmasında yapısal bir görüş benimsemiş ve ruh ile beyin hastalıklarının aynı nedenlerden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Depresyonun ve duygudurum bozukluklarının ayrıntılı biçimde tanımlanması ve sınıflandırılması 19. yüzyılda Kahlbaum (1828–1899) ile başlamış, Emil Kraepelin (1856–1926) ile devam etmiştir. Kraepelin, "depresyon" terimini modern anlamda kullanan ilk isim olmuştur (24).

Modern psikiyatrik sınıflandırmalarda Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952 yılında yayımlanan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-I) depresyonu sistematik olarak tanımlamıştır (25). DSM-III ile majör depresif bozukluk bağımsız bir tanı kategorisi haline gelmiş, DSM-5 ile bu yaklaşım güncellenmiştir. Mart 2022'de ise DSM-5-TR yayımlanarak tanı sistemi yenilenmiştir (26).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel verilerine göre dünya genelinde depresyonun görülme oranı yaklaşık %3,8'dir. Yetişkinlerde bu oran %5 civarındadır; erkeklerde %4, kadınlarda ise %6 olarak bildirilmektedir. Ayrıca 60 yaş ve üzerindeki bireylerde depresyon prevalansı %5,7'dir. Günümüzde dünya çapında yaklaşık 280 milyon kişinin depresyondan etkilendiği tahmin edilmektedir. Öte yandan her yıl 700 binden fazla kişi intihar nedeniyle yaşamını yitirmekte, intihar 15–29 yaş aralığındaki bireyler arasında dördüncü en yaygın ölüm nedeni olarak raporlanmaktadır (26).

Depresyon başlangıç yaşı çoğunlukla geç ergenlik ile erken yetişkinlik dönemleri arasında yer almakla birlikte, çocuklukta veya ileri yaşlarda da başlayabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, unipolar depresyonun yaşam boyu yaygınlık oranının %15–20 arasında olduğunu göstermektedir (28). Bu her beş kişiden birinin yaşamının bir döneminde unipolar depresyon geçirme riski taşıdığı anlamına

gelmektedir. Depresyon, kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık %50 daha yaygın görülmekte; özellikle gebelik ve doğum sonrası dönemde kadınların %10'undan fazlası depresif belirtiler yaşamaktadır (26). Bu cinsiyet farkı hormonal ve biyolojik etkenlerle birlikte psikososyal faktörler ve toplumsal roller ile ilişkilendirilmektedir.

Türkiye'de gerçekleştirilen en kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar arasında yer alan Türkiye Ruh Sağlığı Profili-2 (2023) verilerine göre, son 12 ay içinde genel nüfusta unipolar depresyon tanısı alma oranı %6,4'tür. Bu oran kadınlarda %8,7, erkeklerde ise %3,4 olarak saptanmıştır. Hayat boyu unipolar depresyon prevalansı genel nüfusta %10,4 olup, kadınlarda %13,1, erkeklerde %6,8'dir. Bulgular depresyonun kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha sık görüldüğünü ortaya koymakta ve önceki araştırma sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir. Ayrıca depresyon, Türkiye'de en yaygın ruhsal bozukluk olmasının yanı sıra, duygudurum bozuklukları içinde de en büyük alt tanı grubunu oluşturmaktadır (28).

2.1.4. **Risk Etmenleri**

Unipolar depresyonun gelişiminde biyolojik, psikolojik ve çevresel çok sayıda etken rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık en önemli biyolojik risk faktörlerinden biridir. Aile öyküsünde depresyon bulunan bireylerde, bozukluğun ortaya çıkma olasılığı genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede yüksektir (29).

Psikososyal stres etmenleri de depresyonun gelişiminde önemli bir yer tutar. Erken yaşta yaşanan travmatik olaylar, çocukluk çağı ihmal ya da istismarı, düşük sosyoekonomik düzey, işsizlik, yalnızlık ve sosyal destek eksikliği gibi etkenler depresif belirtiler için zemin hazırlayıcı niteliktedir (30). Özellikle stresli yaşam olaylarının sıklığı ve bireyin bu olaylara verdiği duygusal ve bilişsel tepkiler, depresyonun başlangıcı ve sürdürülmesinde belirleyici olabilir. Bunun yanı sıra kadın cinsiyet, ergenlik ve doğum sonrası dönemler gibi hormonal dalgalanmaların yoğun olduğu dönemler de risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (27).

Kronik fiziksel hastalıklar unipolar depresyon için hem tetikleyici hem de sürdürücü bir rol oynayabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik ağrı sendromları ve belirli nörolojik bozukluklar, depresyon riskini artıran başlıca tıbbi durumlar arasında yer almaktadır (31). Benzer şekilde, madde kullanımı ile bazı

ilaçların uzun süreli kullanımı da depresyon gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, depresyonun çok faktörlü etiyolojisi göz önünde bulundurulduğunda, tanı ve tedavi sürecinde bireysel risk profilinin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.1.5. Etiyoloji

2.1.5.1. Genetik faktörler

Unipolar depresyonun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hastalıkla ilişkili genetik faktörleri çevresel etkenleri ve gen-çevre etkileşimlerini inceleyen çok sayıda çalışma yürütülmüş ve çeşitli modeller geliştirilmiştir. Güncel aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, genetik faktörlerin UD gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (32). Genetik heterojenite gösteren bu bozukluğun kalıtımsal geçiş oranının %30 ile %50 arasında olduğu bildirilmektedir (34).

Depresyonla ilişkili en kapsamlı genom çapında ilişki çalışması (GWAS) 29 ülkeden 5 milyondan fazla bireyin genetik verilerini analiz ederek depresyonla ilişkili 697 genetik varyant ve 308 geni tanımlamış, bunların yaklaşık yarısının daha önce bilinmediğini ortaya koymuştur. Bulgular postsinaptik yoğunluk, nöronal işlev bozuklukları ve amigdala işlevinin depresyonun biyolojik temellerindeki rolünü vurgulamaktadır. Öne çıkan genler arasında; sinaptik bağlantı oluşumunu etkileyen NEGR1**,** nöronal gelişimi düzenleyen TCF4, ödül sistemiyle ilişkili DRD2 ve hızlı sinaptik iletimde görev alan GRIA1 yer almaktadır. Ayrıca, inhibitör sinyal iletiminde görevli GABRA1, mRNA işlenmesini etkileyen CELF4, sinaptik plastisite ile ilişkili MEF2C ve RBFOX1, nöronal uyarılabilirlikte rol alan ANK3 ve CACNA1E gibi genler de depresyon riskinde etkili olabilecek önemli adaylardır (34).

Buna ek olarak, SLC6A4 ve BDNF genlerindeki polimorfizmlerin de UD gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Örneğin, SLC6A4 geninin 5-HTTLPR polimorfizmi ve BDNF geninin Val66Met polimorfizmi depresyon riskini artırabilecek genetik varyantlar arasında sayılmıştır. Ancak bu polimorfizmler üzerine yapılan meta-analizler istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya koymamıştır (36). Bu araştırmalar depresyonun genetik yatkınlığının karmaşık ve birden fazla faktöre

bağlı olduğunu; genetik faktörlerin çevresel etkenlerle etkileşerek hastalık riskini şekillendirdiğini göstermektedir.

2.1.5.2. Nörotransmitterler ve monoamin hipotezi

Unipolar depresyonun nörobiyolojik etiyolojisini açıklamaya yönelik en klasik yaklaşımlardan biri monoamin hipotezidir. Bu hipoteze göre, serotonin (5-HT), dopamin (DA) ve noradrenalin (NE) gibi monoamin nörotransmitterlerin düzeylerindeki yetersizlik, depresyonun temel nedenlerinden biridir (37). Bu nörotransmitterlerin azalmış aktivitesi; duygudurum, motivasyon, ödül algısı ve bilişsel işlevlerde gözlenen bozulmalarla doğrudan ilişkilidir (37).

Monoamin hipotezi ilk olarak rezerpin gibi monoamin depolarını tüketen ilaçların depresif belirtileri tetiklediğinin gözlemlenmesiyle gündeme gelmiştir. Ardından monoamin düzeylerini artıran ilaçların terapötik etkilerinin keşfi bu görüşü desteklemiştir. Bu kuramsal çerçevede geliştirilen selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotoninin sinaptik aralıkta kalma süresini uzatarak nörotransmisyonu güçlendirir ve böylece depresif belirtilerin hafifletilmesine katkı sağlar (38). SSRI'ların yanı sıra serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) gibi diğer farmakolojik ajanlar da monoamin düzeylerini artırarak etki gösterir.

Bununla birlikte monoamin hipotezi her ne kadar depresyonun tedavisinde önemli bir başlangıç noktası olmuş olsa da bazı hastalarda bu ilaçlara yeterli yanıt alınamaması ve tedavi etkinliğinin ortaya çıkmasının haftalar alması, bu modelin depresyonun biyolojik temelini bütünüyle açıklamakta yetersiz kaldığını göstermektedir (40). Bu nedenle günümüzde monoamin hipotezi, nöroinflamasyon, nöroplastisite ve astrosit-nöron etkileşimlerini de kapsayan daha geniş biyolojik modellerle birlikte ele alınmaktadır.

2.1.5.3. Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı

Unipolar depresyon gelişiminde stres en önemli çevresel risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yoğun stres yaratan yaşam olaylarının hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksını uyararak kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoidlerin salınımını artırdığı

bilinmektedir. Glukokortikoid düzeylerinin uzun süre yüksek seyretmesi özellikle hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala bölgelerinde nöronal hasara neden olarak depresyonun nörobiyolojik temelini güçlendirebilir. HPA aksının aşırı uyarılması negatif geri bildirim mekanizmalarının bozulmasına ve glukokortikoid reseptörlerinin duyarlılığında azalmaya yol açarak bu sürecin devamlılığını sağlayabilir (40). Bunun yanı sıra HPA aksı ile tiroid hormon ekseni arasındaki karşılıklı etkileşimlerin de depresyon patofizyolojisinde rol oynadığı; hipotiroidi varlığında depresif belirtilerin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (41).

2.1.5.4. İmmün Sistem ve İnflamasyon

Unipolar depresyonun etiyolojisinde periferik ve merkezi sinir sistemi düzeyindeki inflamatuar süreçlerin belirgin bir rol oynadığına dair kanıtlar giderek güçlenmektedir. Özellikle mikroglia hücrelerinin aktivasyonu, proinflamatuar sitokinlerin salınımını artırarak nöroinflamatuar yanıtı tetiklemektedir (42). Çalışmalar depresyon tanısı alan bireylerde interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu ve bu artışların hem davranışsal değişikliklerle hem de nörokimyasal bozukluklarla ilişkili bulunduğunu göstermiştir (43). Son yıllarda yapılan araştırmalar bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimi ifade eden bağırsak–mikrobiyota–beyin ekseni üzerinden inflamatuar mekanizmaların depresyon gelişimine katkı sağladığını ortaya koymaktadır (44).

2.1.5.5. Psikososyal Faktörler

Psikososyal stres etmenleri genetik yatkınlıkla etkileşim içinde depresyon gelişiminde temel bir rol üstlenmektedir. Erken yaşam döneminde maruz kalınan travmatik deneyimler, ihmal, istismar ve sosyal dışlanma gibi olumsuz yaşam olaylarının unipolar depresyon riskini anlamlı ölçüde artırdığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (45). Bu tür travmaların hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı aktivitesinde kalıcı değişikliklere yol açarak nörotransmiter sistemlerinin işleyişini bozabileceği düşünülmektedir (45). Ayrıca gen–çevre etkileşimine ilişkin bulgular, örneğin serotonin taşıyıcı geni promotör bölgesindeki 5-HTTLPR polimorfizmi ile çocukluk çağı travmaları arasındaki etkileşimin bireylerin depresyona yatkınlığında belirleyici olabileceğini ortaya koymuştur (46).

2.1.5.6. Nöroplastisite ve nörogenez

Nöroplastisite beynin yapısal ve işlevsel açıdan yeniden organizasyon kapasitesini ifade eder ve öğrenme, bellek süreçleri ile duygusal düzenleme gibi temel bilişsel ve duygusal işlevlerde kritik bir rol üstlenir. Unipolar depresyonda sinaptik plastisite düzeyinde azalma, sinaps yoğunluğunda kayıp ve hipokampal nöronlarda dendritik dallanmanın azalması gibi belirgin yapısal değişiklikler bildirilmiştir (47).

Nörogenez ise özellikle hipokampusta gerçekleşen, yeni nöronların oluşum süreci olarak tanımlanır. Araştırmalarda nörogenezde azalmanın bellek, öğrenme ve duygudurum düzenlenmesi gibi işlevlerde bozulmalara yol açabileceği; ayrıca depresif belirtilerin şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (47). Bu bağlamda nörotrofin hipotezi, BDNF başta olmak üzere çeşitli nörotrofik faktörlerin, nöral yapıların korunması ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesi yoluyla nörogenezin sürekliliğini desteklediğini vurgular (48). Kronik stres durumunda nöroprotektif faktörlerde meydana gelen azalma, yalnızca nöronal atrofiyi ve nöroplastisite bozukluklarını değil, aynı zamanda hipokampus ve medial prefrontal korteksteki nörogenez sürecini de olumsuz yönde etkileyerek depresyonun patofizyolojisine katkıda bulunur (49). Bu nedenle depresyonun nörobiyolojik temelinde yalnızca nörotransmitter düzeylerindeki dengesizlikler değil, aynı zamanda sinaptik ve yapısal plastisitenin azalması ile nöronal yenilenme süreçlerindeki bozulmalar da önemli bir yer tutmaktadır.

2.1.5.7. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Unipolar depresyonun nöroanatomik temelleri, yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri aracılığıyla ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Bu çalışmalar hipokampus, prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve amigdala gibi limbik sistemle ilişkili bölgelerde belirgin hacim azalması ve bağlantısal bütünlükte bozulmalar olduğunu göstermektedir (50,51). Hipokampal hacimdeki küçülmenin hastalığın süresi ve geçirilen depresif epizot sayısıyla doğru orantılı olduğu; ayrıca bazı antidepresan tedavilerin bu yapısal değişikliklerde kısmi iyileşme sağlayabildiği bildirilmiştir (52).

Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları depresyon tanılı bireylerde duygusal uyaranlara karşı amigdalada artmış aktivasyon ve prefrontal korteks bölgelerinde azalmış aktivite gibi tipik örüntülerin sık görüldüğünü göstermektedir (53). Özellikle anterior singulat kortekste saptanan metabolik ve bağlantısal bozukluklar, depresyonun hem duygusal hem de bilişsel belirtilerinin ortaya çıkışında önemli rol oynamaktadır. Bu yapısal ve işlevsel değişiklikler bir arada değerlendirildiğinde depresyonun yalnızca tekil beyin bölgelerinin değil, bütüncül olarak duygudurum düzenlenmesinden sorumlu beyin devrelerinin işlevsel bütünlüğünde bozulma ile karakterize olduğu anlaşılmaktadır (55).

2.1.6. Klinik Görünüm ve Tanı

Unipolar depresyon tanısı alan bireylerde en belirgin özellik genellikle çökkün duygudurumdur (55). Mutsuzluk, keyif alamama, hüzün, karamsarlık, ilgi–istekte azalma ve daha önce haz veren etkinliklerden geri çekilme (anhedoni) ile içsel sıkıntı hissi en sık bildirilen duygudurum belirtileridir (55). Duygudurum gün içinde dalgalanabilir ve yakınmaların sabahın erken saatlerinde daha şiddetli olması tipiktir. Özellikle ileri yaşta bu depresif tabloya somatik yakınmaların yanı sıra sabah belirtilerine eşlik eden çarpıntı, kaygı, nefes darlığı ve gerginlik gibi anksiyete bulguları sıklıkla eşlik eder (55). Anksiyetenin varlığı tedavi sürecini karmaşıklaştırarak dirençli seyre zemin hazırlayabilir (55). Ayrıca öfke kontrol güçlükleri ve tahammülsüzlük gibi irritabilite belirtileri de tabloya eşlik edebilir (55). Tanısal olarak unipolar depresyonda iki temel bulgudan en az birinin (belirgin ilgi/istek kaybı ya da çökkün duygudurum) bulunması gereklidir (55). Ağır olmayan olgularda klinik ilişki kurmak çoğu kez mümkündür; ancak tablo ağırlaştığında konuşma hızında belirgin yavaşlama, yanıt latansında uzama ve düşünce akışında bloklar gibi düşünce sürecine ait yavaşlama belirtileri ortaya çıkabilir. Düşünce içeriği sıklıkla geçmişe dönük pişmanlıklar, bireyin kendisi ve çevresine ilişkin olumsuz şemalar, acı verici anılar, değersizlik–suçluluk temaları, karamsarlık ve umutsuzlukla örülüdür. Bu değersizlik ve kötülük görme içerikleri kimi zaman sanrı düzeyine ulaşabilir. Karar verme güçlüğü belirgindir ve hastaların yaklaşık %75'inde intihar düşünceleri bildirilmektedir (56).

Dikkati sürdürmede zorluk temel belirtiler arasındadır; kişiler daha önce haz aldıkları etkinliklerde dahi odaklanmakta güçlük çeker. Karmaşık veya dikkat gerektiren işlevlerde performans düşer; gerçek bir amnestik bozukluk olmasa da hastalar unutkanlıktan yakınır (2,56).

Algısal bozulmalar ağır psikotik özellikli epizotlarda görülebilir; en sık suçlayıcı nitelikte işitsel varsanılar eşlik eder. Zaman zaman görsel varsanılar, emir veren işitsel halüsinasyonlar ile depersonalizasyon ve derealizasyon yaşantıları da tabloya eklenebilir (2,56). Enerji azalması, çabuk yorulma, iştahın artması ya da azalmasıyla birlikte kilo değişiklikleri, cinsel istekte azalma ve uyku düzensizlikleri başlıca bedensel belirtilerdir. Bu somatik yakınmaların kadınlarda daha sık bildirildiği gözlenmektedir (24).

Ruhsal süreçlerdeki değişiklikler motor davranışa da yansır; konuşma ve hareketlerde yavaşlama, toplumsal çekilme, avolüsyon ve kısık sesle konuşma psikomotor yavaşlamanın göstergeleridir. Öte yandan bazı olgularda huzursuzluk ve yerinde duramama ile seyreden psikomotor ajitasyon da izlenebilir; bu hastalar sıklıkla tedirgin olup iş birliği kurmakta zorlanırlar (23).

Depresyon çoğu kez sinsi başlangıçlı olduğundan ilk epizot geçici bir bunalım gibi değerlendirilebilir; belirtiler hafif olduğunda hastalar bedensel yakınmalarla farklı branşlara başvurabilir. Ağır epizotlarda bulgular keskindir ve intihar düşüncesi ya da girişimi görülebilir; bu nedenle psikiyatrik başvurular daha sık olur (55).

Bir depresif dönem geçirenlerde yineleme riski %50–60, iki epizot yaşayanlarda %70, üç epizodu olanlarda ise %90'a kadar çıkmaktadır. Epizot sayısı arttıkça kronikleşme olasılığı da yükselir. Psikotik özellik, yüksek atak sayısı, ağır şiddet, rezidüel belirtilerin varlığı ve eş tanılar nüks riskini artıran etmenler arasındadır (1,55).

Bipolar bozukluk çoğunlukla bir ya da daha fazla depresif dönemle başlayabilir; başlangıçta unipolar depresyon izlenimi veren olguların önemli bir kısmı zaman içinde iki uçlu duygudurum bozukluğu tanısı alır. Ergenlikte başlangıç, psikotik ya da karma özelliklerin bulunması ve ailede bipolar bozukluk öyküsü riski artırır (25). Bir meta-analizde ortalama 12–18 yıllık izlemde unipolar depresyon tanılı bireylerin

yaklaşık dörtte birinin (%22,5) bipolar bozukluk tanısına dönüştüğü gösterilmiş; bu dönüşümün erken başlangıç, aile öyküsü ve psikotik belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (3).

2.1.7. Tedavi Yaklaşımları

Güncel uluslararası kılavuzlar depresyon yönetiminin bireye özgü ve basamaklı bir modelle yürütülmesini savunmaktadır. CANMAT 2023 güncellemesi; olgunun şiddeti, eşlik eden tıbbi/psikiyatrik durumlar, önceki tedavi yanıtları ve hasta tercihleri dikkate alınarak tedavi planının yapılandırılmasını önermektedir. Hafif düzeydeki olgularda yaşam tarzı düzenlemeleri, psikoeğitim ve psikoterapi öncelik kazanırken; orta–ağır tablolarda antidepresan tedavinin psikoterapiyle birlikte uygulanması önerilir (56).

Benzer biçimde, American Psychiatric Association (APA) 2010 kılavuzu da tedaviyi başlangıç/akut**,** devam (sürdürüm) ve idame olmak üzere üç evrede yapılandırır ve her evre için izlenecek klinik yaklaşımları tanımlar. Başlangıç tedavisini izleyen ilk 4–8 haftada düzenli bir yanıt değerlendirmesi önerilir; yanıtın yetersiz olduğu durumlarda doz optimizasyonu**,** ilaç değişimi ya da kombinasyon/augmentasyon stratejileri gündeme alınır. Her iki rehberin birincil hedefi remisyondur; ancak tedaviye dirençli olgularda, CANMAT gibi daha güncel kılavuzlar yalnızca remisyona odaklanmakla kalmayıp işlevsellik ve yaşam kalitesi gibi hasta merkezli sonuçların da önceliklendirilmesini özellikle vurgular (56,57).

Farmakoterapide ilk seçenek olarak serotonin veya serotonin/noradrenalin üzerinden etki eden ilaçlar tercih edilir (23). Yoğun anksiyetesi bulunan olgularda anksiyolitik eklenmesi gündeme gelebilir; buna karşılık gün içinde aktif çalışan, sedasyon istemeyen ya da uyku ve cinsellik üzerinde yan etki görmekten kaçınan hastalar için daha az sedatif ve bu alanlarda yan etki profili düşük ajanların tercih edilmesi uygundur. Bu nedenle tedavi planı bireysel gereksinimler ve eşlik eden belirtiler doğrultusunda dikkatle kişiselleştirilmelidir (58).

Tedaviye yanıt, başlangıçtaki semptom şiddetine kıyasla en az %50 oranında iyileşmenin elde edilmesiyle tanımlanmaktadır. Depresyon için kullanılan standart

ölçeklerde toplam puanın yarıdan fazla azalması, klinik olarak anlamlı yanıtın göstergesidir (59). Klinik değerlendirmede en yaygın kullanılan araçlardan biri olan Hamilton Depresyon Ölçeği'ne göre, tam düzelme tanımlanabilmesi için kesme puanının 7'nin altında olması gerekmektedir (60).

Sürdürüm tedavisi ise remisyonun ardından en az 4–9 ay boyunca tedavinin devam ettirilmesini kapsar. Yapılan çalışmalar, tedavinin 26 hafta boyunca sürdürülmesinin yineleme riskini belirgin ölçüde azalttığını ve bu süreyi tamamlayan hasta grubunun en başarılı sonuçlara ulaştığını ortaya koymuştur (61,62).

2.2. BİPOLAR AFEKTİF BOZUKLUK

2.2.1. Tanım

Bipolar bozukluk belirli bir düzen izlemeksizin mani, hipomani, depresyon ya da karma ataklarla seyreden; bu dönemlerin arasında ise semptomların azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı ötimik evrelerin gözlendiği ciddi bir ruhsal hastalıktır (63). Kronik bir seyir gösteren bu bozukluk, bireyin mesleki, ailevi ve sosyal işlevselliğinde dikkate değer kayıplara yol açmaktadır (64). Dünya genelinde yaygın görülen bipolar bozukluk yalnızca bireylerin yaşam kalitesini değil aynı zamanda toplumsal işlevselliği de olumsuz etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir (65).

2.2.2. Tarihçe

Duygudurum değişiklikleri eski çağlardan beri bilinmektedir; kutsal metinlerde ve antik eserlerde mani ve depresyon tariflerine rastlanır (66). Antik Yunan'da "melankoli" çökkünlük, "mani" ise taşkınlık için kullanılmış; Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 1. yüzyıl) bu iki durumun aynı hastalığın farklı görünümleri olabileceğini öne sürerek bipolarite kavramının temelini atmıştır (62). 19. yüzyılda Baillarger mani ve depresyonun aralıklı dönemlerle seyrettiği *folie à double forme* kavramını tanımlarken, Falret bu tabloyu sağlıklı dönemlerle ayrılan döngüsel epizotlarla (*folie circulaire*) açıklamıştır (66,68). Modern psikiyatrinin kurucularından Kraepelin (1856–1926) ise manik depresif bozukluğu, nüksler ve iyileşmelerle seyreden döngüsel bir hastalık olarak tanımlamış ve bunu *dementia praecox*'tan

ayırmıştır (55,64). Bleuler 1930'larda "affektif bozukluklar" kavramını kullanarak manik ve depresif sendromları birlikte değerlendirmiştir. Leonhard (1959) ise "bipolar" ve "monopolar" ayrımını getirmiş; Dunner (1976) bu bozukluğu Bipolar I ve Bipolar II olarak iki alt tipe ayırmıştır (62).

Sınıflama sistemlerinde de zamanla değişiklikler olmuştur: DSM-I (1952)'de "manik depresif reaksiyon" (67), DSM-II (1968)'de "manik depresif hastalık" (55,68) terimleri kullanılmış; DSM-III (1980) ile "duygulanım bozuklukları" başlığı altında majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk ayrılmıştır. DSM-III-R (1987) ile "duygudurum bozuklukları" terimi benimsenmiş, DSM-IV (1994)'te dört alt tip (Bipolar I, Bipolar II, siklotimi, başka türlü adlandırılamayan) tanımlanmıştır. DSM-5 (2013) ile güncel olarak "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" başlığı kullanılmakta ve karma dönem tanısı yerine "karma özellik belirteci" eklenmiştir (69).

2.2.3. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk (BB), milliyet, etnik köken, kültür veya sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak dünya nüfusunun %1'inden fazlasını etkilemektedir (70). Küresel ölçekte engellilik nedenleri arasında 17. sırada yer almakta (71) ve özellikle 15–24 yaş grubunda ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada bulunarak hem aile hem de toplum için önemli bir yük oluşturmaktadır (72).

Önceleri yaşam boyu sıklığı %1 olarak kabul edilmekteyken, spektrum anlayışıyla bu oran yaklaşık %5'e kadar çıkmaktadır (73). Dünya Ruh Sağlığı Araştırması Girişimi kapsamında 11 ülkeden 61.392 kişiyle yapılan çalışmada, BB-I, BB-II ve eşik altı tablolar dahil edildiğinde yaşam boyu ve 12 aylık prevalans sırasıyla %2,4 ve %1,5; tüm spektrum dikkate alındığında ise %4,4 olarak bildirilmiştir (75).

2015'te yayımlanan bir meta-analiz tanı ölçütlerinin yaygınlık üzerine etkilerini incelemiş ve BB-I için yaşam boyu prevalansı %1,1, BB-II için ise %1,2 olarak bulmuştur. BB-I oranı daha yüksek olmakla birlikte, tanısal görüşmelerin yapılandırılması ve ölçeklerdeki değişikliklerin oranları etkileyebileceği öne sürülmüştür. BB-II'deki değişkenlik ise daha çok tanı sınıflamalarına bağlanmıştır (76). BB her iki cinsiyette eşit yaygınlık göstermektedir; ancak manik epizotlar erkeklerde, depresif epizotlar kadınlarda daha sık görülmektedir (62). Türkiye'de

yapılan araştırmalarda da bu bulgu desteklenmiştir. Sosyoekonomik düzeyle doğrudan ilişki saptanamamış, ancak evlilik oranları sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Ayrıca kadın hastalarda evli olma oranı erkeklerden daha yüksektir (77).

Hastalık genellikle geç ergenlik veya erken erişkinlikte başlamakta ve ortalama başlangıç yaşı 25'tir; ancak teşhis çoğu kez gecikmekte ve yanlışlıkla unipolar depresyon tanısı konabilmektedir. Hastaların üçte birinde belirtilerin 15 yaşından önce başladığı bildirilmiştir (78). Başlangıç yaşı kültürel ve coğrafi farklılık gösterebilir: ABD'de ortalama 20, Avrupa'da ise 29 bulunmuştur (79). Türkiye'de ise başlangıç yaşının 23,8–27,7 arasında olduğu rapor edilmiştir (77). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar, iki pik yaş aralığına dikkat çekmektedir: 15–24 ve 45–54 yaş grupları (80).

Toplum tabanlı bir araştırmada duygudurum bozukluğu olan bireylerde depresif bozukluk tanısı konma riskinin 2,4 kat arttığı, ancak bipolar ve unipolar ayrımı yapılmadığı belirtilmiştir (75,81). Ayrıca bipolar bozukluk yalnızca bireysel yaşam kalitesini düşürmekle sınırlı olmamakla birlikte toplum ve ekonomi üzerinde de ciddi bir yük oluşturmaktadır (82). Yapılan epidemiyolojik araştırmalar bu hastalığın yalnızca sağlık alanındaki sonuçlarla sınırlı kalmadığını, iş gücü kaybına yol açtığını, sağlık hizmetlerine başvuru sıklığını artırdığını ve sosyal güvenlik sistemleri üzerinde ek baskı yarattığını ortaya koymaktadır (84).

2.2.4. Risk Etmenleri

Bipolar bozukluğun ortaya çıkışında biyolojik, psikolojik ve çevresel birçok etken rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık en önemli biyolojik risk faktörlerinden biridir. Aile öyküsünde bipolar bozukluk bulunan bireylerde hastalık gelişme riski genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde yüksektir. İkiz ve aile çalışmaları, özellikle birinci derece akrabalarda riskin 5–10 kat arttığını göstermektedir (84). Nörotransmiter sistemlerindeki (dopamin, serotonin, noradrenalin) dengesizlikler ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksındaki düzensizlikler de biyolojik yatkınlığı güçlendirmektedir (70).

Psikososyal faktörler de hastalığın başlangıç ve gidişinde önemli rol oynamaktadır. Çocukluk çağı travmaları, ihmal ve istismar öyküsü, aile içi çatışmalar, düşük sosyal destek ve yüksek stresli yaşam olayları bipolar atakların ortaya çıkışını

kolaylaştırmaktadır. Stresli olayların sıklığı ve bireyin bu olaylara verdiği duygusal-bilişsel yanıtlar hem ilk atağı hem de yinelemeleri etkileyebilmektedir (85). Ayrıca uyku-uyanıklık ritminin bozulması ve sosyal ritimdeki düzensizlikler, manik ve depresif epizodları tetikleyebilmektedir (86).

Çevresel ve demografik faktörler açısından bakıldığında, hastalığın genellikle ergenlik ve genç erişkinlik döneminde başladığı, ortalama başlangıç yaşının 20–25 arasında olduğu bildirilmektedir (75). Cinsiyet açısından farklılıklar dikkat çekmektedir: manik atakların erkeklerde, depresif atakların ise kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (87). Ayrıca alkol ve madde kullanımı hem atağın başlaması hem de hastalığın seyrinin kötüleşmesi açısından önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (72).

2.2.5. Etiyoloji

2.2.5.1. Genetik Faktörler

Bipolar bozukluğun etiyolojisinde genetik faktörlerin güçlü bir şekilde rol aldığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (88). BB tanılı kişilerin ailelerinde psikotik ve duygudurum bozukluklarının daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir. Klinik çalışmalar BB'li bireylerin birinci derece akrabalarında en sık rastlanan psikiyatrik hastalığın unipolar depresyon (UD) olduğunu göstermiştir. Bu kişilerde BB gelişme riski yaklaşık %8,7 iken,UD) görülme riski %14,1 olarak bildirilmiştir (84).

Toplum genelinde yaşam boyu bipolar bozukluk (BB) gelişme riski %1–4 arasında değişmektedir. Ancak birinci derece yakınlarında BB tanısı olan bireylerde bu oran %5–10'a, tek yumurta ikizlerinde ise %40–70'e çıkmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde riskin %100 olmaması, genetik faktörlerin yanında çevresel ve biyolojik etkenlerin de hastalığın ortaya çıkışında rol oynadığını düşündürmektedir (88).

Genetik çalışmalar BB'nin poligenik kalıtıma dayandığını düşündürmektedir. Kromozomlar üzerinde yapılan meta-analizler, hastalık ile ilişkili olabilecek farklı bölgeleri işaret etmiştir. Özellikle 16q12, 18q22, 21q21, 4p16, 12q24, 13q, 22q ve 16p bölgeleri en dikkat çekici aday alanlar arasında yer almaktadır (89). Bozuklukla ilişkili

risk genlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan özellikle genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) hastalıkla ilişkili olabilecek genetik varyantlar hakkında önemli bulgular sağlamıştır (90). Aday gen çalışmalarında ise sinir sistemi işlevlerinde kritik role sahip bazı genetik polimorfizmler öne çıkmıştır. Bunlar arasında serotonin taşıyıcı (5-HTT, SERT), dopamin taşıyıcı (DAT), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), triptofan hidroksilaz (TPH), katekol-O-metiltransferaz (COMT), D-amino asit oksidaz aktivatörü (DAOA) ve mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonları yer almaktadır. Bu genetik değişimlerin, sinyal iletimi süreçlerinde rol oynayarak BB'nin etiyopatogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (91).

Son yıllarda yapılan genetik araştırmalar, bipolar bozuklukta voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının işlev bozukluğunun önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle CACNA1C, CACNA1D ve CACNB2 genlerindeki varyantların, kalsiyum kanal aktivitesini etkileyerek hastalığın etiyolojisine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (88). Bu bulgular, sinyal iletim mekanizmalarının düzenlenmesinde kalsiyum kanallarının kritik öneme sahip olduğunu ve BB'nin biyolojik temelinde yer aldığını düşündürmektedir.

2.2.5.2. Nörotransmitterler ve Biyolojik Aminler

Biyojenik aminlerle ilgili çalışmalar, serotonin (5-HT) düzeylerinin hem mani hem de depresif dönemlerde düşük seyrettiğini; norepinefrin (NA) ve dopaminin (DA) ise depresyonda azaldığını, manide ise arttığını ortaya koymaktadır (92). Manik ataklarda NA metaboliti MHPG'nin plazma düzeylerinde yükselme görülmesi ve lityumun NA salınımını azaltıcı etkisi, bu dönemde NA artışını destekleyen bulgulardandır (93). Depresif hastalar üzerinde yapılan bir pozitron emisyon tomografisi araştırması ise rafe çekirdeği, hipokampus ve amigdala bölgelerinde 5-HT1A reseptör bağlanmasının azaldığını göstermiştir. Bu durum özellikle ailesinde bipolarite öyküsü bulunan unipolar depresyon hastalarında daha belirgin saptanmıştır (94). Ayrıca dopaminerjik iletimi artıran kokain ve L-Dopa gibi maddelerin mani benzeri belirtilere yol açması, dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotiklerin antimanik etki göstermesi ve manik dönemde dopamin metaboliti HVA'nın BOS düzeylerinde artış göstermesi, DA'nın da bipolar bozukluk etiyolojisinde önemli rol oynadığını desteklemektedir (93).

Bipolar bozukluğu olan bireylerde asetilkolinin muskarinik M2 reseptörlerine bağlanmasında azalma saptanmıştır. Bu durumun kolinerjik muskarinik-2 (M2) reseptörünü kodlayan CHRM2 genindeki varyasyonlarla ilişkili olabileceği ve reseptör afinitesindeki değişiklikten kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (95).

Monoaminerjik sistemdeki bozuklukların yanı sıra, unipolar depresyon ve bipolar bozuklukta glutamat ve gama-aminobütirik asit (GABA) nörotransmisyonundaki değişimlerin de rol oynadığı bildirilmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastaların beyin dokularında yapılan postmortem incelemelerde glutamat düzeylerinde artış bulunmuştur. Ayrıca valproat tedavisinin glutamat/glutamin oranını azalttığı, lityum tedavisinin ise GABA düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Bu bulgular, uyarıcı ve inhibitör nörotransmisyon dengesinin bipolar bozukluğun temel mekanizmalarından biri olduğunu düşündürmektedir (96). Glutamatın sinaptik ileti, enerji metabolizması, astrosit fonksiyonları, nörotoksisite, nöroplastisite ve öğrenme süreçlerindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, glutamat hipotezinin yalnızca monoamin hipotezini tamamlamakla kalmayıp, aynı zamanda duygudurum bozukluklarının patofizyolojisine daha geniş bir perspektif kazandırabileceği belirtilmektedir (97,98).

2.2.5.3. Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı

Bipolar bozuklukta hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseni işlevlerinde belirgin düzensizlikler gözlenmektedir. Kortizol düzeylerindeki artışın yol açtığı nörotoksik etkilerin, depresif belirtiler ve bilişsel sorunların gelişiminde önemli rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca mani dönemlerinden önce adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyelerinde yükselme olabildiği bildirilmiştir (99). Yapılan bir meta-analiz BB'de hem manik epizotlarda hem de remisyon ve diğer duygudurum dönemlerinde HPA ekseninde hiperaktivitenin özellikle artmış kortizol düzeyleri şeklinde ortaya çıktığını göstermiştir (100).

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde uzun süredir araştırılan bir diğer önemli sistem hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) eksenidir. Tiroid hormonlarındaki subklinik veya klinik düzeydeki bozukluklar, özellikle bipolar bozuklukta hızlı döngü seyir ve tedaviye dirençle ilişkili bulunmuştur (101).

2.2.5.4. Nöroplastisite ve nörogenez

Bipolar bozuklukta görülen nörodejenerasyon, nöronal ağlarda hasarla ilişkilendirilmekte olup, bu süreç nöral plastisiteyi bozmakta, apoptoz artışına ve sinaptik iletimde değişikliklere yol açmaktadır (102). Nöroplastisite, öncü hücrelerin çoğalmasıyla bağlantılıdır ve bu mekanizma olgunlaşmamış nöronların yaşamını desteklemektedir (103).

Duygudurum bozukluklarında nöronal plastisite ve dayanıklılıkta değişikliklerin rol oynadığına dair güçlü bulgular vardır. Özellikle stresin nörogenezi baskıladığı ve hipokampal hücrelerde atrofiye neden olduğu bilinmektedir. Antidepresan tedavilerin bu atrofi sürecini geri çevirebildiği rapor edilmiştir. Bipolar bozuklukta kullanılan lityum ve valproat, nöroprotektif proteinlerden Bcl-2'nin ekspresyonunu artırmakta, ayrıca sinyal iletiminde önemli rol oynayan glikojen sentaz kinaz-3'ü inhibe ederek beta-katenin düzeyini yükseltmektedir. Lityumun ayrıca gri madde miktarını artırarak nöroprotektif etki sağladığı da gösterilmiştir (104).

2.2.5.5. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Çeşitli yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme araştırmaları, bipolar bozukluğu olan bireylerde prefrontal korteks hacminde ve aktivitesinde azalma olduğunu ortaya koymuştur (105). Prefrontal korteksin alt bölümlerinden orbitofrontal korteksin iki taraflı küçülmesi, ayrıca dorsolateral prefrontal korteks içindeki kan akışında ve genel beyin hacminde düşüşler de rapor edilmiştir (106,107). Benzer biçimde depresyon ve bipolar bozukluğu olan gruplarda hipokampus ve anterior singulat korteks hacimlerinin de kontrollere göre daha küçük olduğu gözlenmiştir (108).

Bipolar bozuklukta bilişsel işlev kaybı, hastaların günlük yaşamındaki işlevsellik azalmasının önemli bir nedeni olarak öne çıkmaktadır. Bir çalışmada Stroop testi ile bilişsel performans incelenmiş, eşzamanlı fMRI bulgularında sağlıklı bireylerde temporal kortikal alanlar, orta frontal girus, putamen ve beyincikte daha belirgin aktivasyon görülürken; bipolar bozukluğu olanlarda özellikle medial oksipital korteksin aktive olduğu saptanmıştır. Bu sonuç ötimik dönemde bile bilişsel işlevleri

düzenleyen beyin bölgelerinde işlevsel farklılıklar bulunduğunu düşündürmektedir (105).

Ayrıca, manik dönem sırasında yapılan görüntülemelerde sağ hemisfer ventral prefrontal kortekste azalmış aktiviteye, buna karşın sol amigdala, anterior singulat korteks ve bazal ganglionlarda artmış aktiviteye rastlanmıştır. Bu bulgular manik epizodun nöroanatomik mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunmakta ve gelecekte yeni tedavi stratejileri için potansiyel hedefler sunmaktadır (109).

2.2.5.6. İmmün sistem ve inflamasyon

Son yıllarda yinelenen bulgular inflamasyonun bipolar bozukluğun patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (110,111). Hastalığın hem manik hem de depresif dönemlerinde bağışıklık sisteminin hücresel bileşenlerinde değişiklikler olduğu; özellikle Tümör Nekrozis Faktör (TNF), İnterlökin-1, İnterlökin-6 ve İnterferon alfa, beta, gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış saptandığı bildirilmektedir (112). Ayrıca, inflamatuvar süreçleri harekete geçiren nitrik oksit (NO) düzeylerinin de bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (113).

2.2.5.7. Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörlerin bipolar bozukluğun gelişimi, başlangıcı ve klinik seyri üzerinde belirleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir. Perinatal dönemde geçirilen influenza enfeksiyonunun, çocuklarda BB gelişme riskini yaklaşık dört kat artırdığı bildirilmiştir (114). Bunun yanı sıra preterm doğum, sezaryen ile doğum, kafa travması ve perinatal dönemde sigara kullanımının da riski artırabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (115).

Ergenlik döneminde alkol, esrar ve diğer maddelerin kullanımının BB'nin seyrini olumsuz etkileyerek prognozu kötüleştirdiği belirtilmektedir (116). Çocukluk çağında yaşanan travmaların da bozukluğun gidişatını ağırlaştırabileceği, daha fazla ek tanı ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (117).

Ayrıca sosyal destek BB'nin prognozu açısından koruyucu bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Sosyal destek sistemleri güçlü olan hastaların daha iyi bir klinik seyir izlediği ve daha az sayıda epizot geçirdiği saptanmıştır (118).

2.2.6. Klinik Görünüm ve Tanı

Bipolar bozukluk depresif (çökkünlük) ve yükselmiş (hipomani veya mani) duygudurum dönemleriyle seyreden, dürtüsellik ve riskli davranışların (aşırı para harcama, madde kullanımı, cinsel istekte artış gibi) eşlik edebildiği, ara dönemlerde ise görece iyilik halinin gözlendiği ciddi bir ruhsal hastalıktır. Hastalık intihar riskindeki artış, mesleki ve sosyal işlevsellikte bozulma ve yineleyen ataklar nedeniyle hem bireyin hem de yakın çevresinin yaşam kalitesini belirgin şekilde olumsuz etkileyebilmektedir (62).

Bipolar bozukluğun ortalama başlangıç yaşı 25 civarındadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu değer 23,8 ile 27,7 yıl arasında bulunmuştur (77). Başlangıç yaşı 50'nin üzerinde olan olgular ise "geç başlangıçlı" olarak kabul edilmekte ve bu hastalarda organik nedenlerin araştırılması önerilmektedir (119). İlk ataktan tanı konmasına kadar geçen sürenin ortalama beş yıl olduğu bildirilmiştir. Ancak başlangıç atağı depresyon olduğunda bu sürenin daha da uzayabileceği gösterilmiştir (120).

Hastaların çoğunda ilk atak depresyon şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca, hastalık süreci boyunca depresif epizotların süresi, mani ya da hipomani dönemlerinden genellikle çok daha uzundur. Bir ataktan sonraki ilk yıl içinde yineleme olasılığı %50'ye, dört yıl içinde %70'e ve beş yıl içinde %90'a ulaşabilmektedir (121). Depresif dönemler genellikle sinsi bir başlangıca ve öncül belirtilere sahipken; mani ani bir başlangıçla ortaya çıkmaktadır (77).

Bipolar bozuklukta görülen dönem sayısı hastalığın süresi ve uygulanan koruyucu tedaviye verilen yanıtla yakından ilişkilidir. Olguların yaklaşık %28'inde epizotların mevsimsel özellik taşıdığı bildirilmiştir (122).

Bipolar depresyon ile unipolar depresyon klinik açıdan birbirinden farklı özellikler göstermektedir. Bipolar depresyon tablolarında melankolik belirtiler (örneğin değersizlik düşünceleri, anhedoni, duygudurumun dış uyaranlarla

değişmemesi), belirgin psikomotor retardasyon, atipik özellikler (kurşun paralizisi, hipersomni gibi) ve psikotik bulguların daha sık izlendiği bildirilmektedir. Buna karşılık unipolar depresyonda kaygı belirtileri, uykuya dalmada güçlük (başlangıç insomnisi) ve çevreyi suçlama eğilimi daha ön plandadır. Ayrıca depresif dönemlerin daha sık görülmesi, hastalığın erken yaşta başlaması, atakların ani olarak ortaya çıkması ve hızlı sonlanması da bipolar depresyon için daha karakteristik özelliklerdir (123).

Bipolar bozukluğun seyrinde dönemler arası iyilik süresinin kısalığı ve bir yıl içerisinde en az dört duygudurum atağının yaşanması, "hızlı döngülülük" olarak tanımlanmaktadır. Klinik gözlemler, hızlı döngülü bipolar bozukluğun özellikle kadın cinsiyette daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (123).

Prognozu olumsuz etkileyen faktörler ise literatürde kapsamlı olarak tanımlanmıştır. Bunlar arasında erkek cinsiyet, hastalık öncesi dönemde düşük işlevsellik ve zayıf mesleki performans, düşük sosyoekonomik düzey, hızlı döngülülük, geçirilmiş epizot sayısının fazlalığı, sık hastane yatış öyküsü, mani dönemlerinde depresif belirtilerin eşlik etmesi, rezidüel semptomların devam etmesi, madde kullanım bozukluğunun eş tanı olarak bulunması, duygudurumla uyumsuz psikotik belirtilerin varlığı yer almaktadır. Bu faktörlerin varlığı hastalığın seyrinde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (124).

Bipolar bozukluk tanısı alan bireylerde anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, kişilik bozuklukları ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi psikiyatrik eştanılara yüksek oranlarda rastlanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda genel toplum örneklemine kıyasla kronik tıbbi hastalıkların görülme sıklığının da daha yüksek olduğu bildirilmektedir (125). Aynı zamanda bu bireylerde yaşam süresinin tanı almayan bireylere kıyasla anlamlı derecede daha kısa olduğu bildirilmektedir. Bu grupta mortalite riskinin hem doğal hem de doğal olmayan ölüm nedenleri dikkate alındığında yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, intihar ve maligniteler en sık karşılaşılan ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Özellikle intihar girişimlerinin depresif dönemlerde daha yoğun olarak ortaya çıktığı ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha ciddi boyutlara ulaştığı vurgulanmaktadır (126,127).

2.2.7. Tedavi Yaklaşımları

Bipolar bozukluğun tedavisi; manik, hipomanik ve depresif atakların etkin şekilde kontrol altına alınması ile uzun dönemde nükslerin önlenmesini hedeflemektedir. Güncel kılavuzlar tedavinin bireyselleştirilmesini, hastalık seyri, baskın polarite, eşlik eden tıbbi-psikiyatrik durumlar ve hastanın önceki tedavi yanıtlarının dikkate alınmasını vurgulamaktadır (58,70).

Akut manik dönemlerde duygudurum düzenleyiciler (lityum, valproat, karbamazepin) ve ikinci kuşak antipsikotikler temel farmakolojik seçeneklerdir. Lityum ve valproat bu evrede ilk tercih edilen ajanlar arasında yer almakta, özellikle şiddetli ya da psikotik özellikli ataklarda antipsikotiklerle kombinasyon önerilmektedir (62). Ajitasyon ve anksiyetenin eşlik ettiği olgularda kısa süreli benzodiazepin eklenmesi yararlı olabilmektedir (62). Tedaviye dirençli vakalarda ise klozapin ve elektrokonvülsif tedavi (EKT) önemli alternatiflerdir (63).

Depresif epizotlarda farmakoterapi daha karmaşık olup, tek başına antidepresan kullanımı önerilmemektedir. Lityum hem depresif belirtiler üzerinde etkili olması hem de intihar riskini azaltıcı özelliği nedeniyle öne çıkan tedavi seçeneğidir (65,128). Ayrıca lamotrijin ve ketiapin gibi ajanlar bipolar depresyonda güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Olanzapin-fluoksetin kombinasyonu da bazı hastalarda etkinlik göstermiştir (63). Psikotik özellikli, intihar riski yüksek veya gebelik gibi özel klinik durumlarda EKT gündeme gelebilmektedir (62).

Koruyucu (idame) tedavi, işlevselliğin sürdürülmesi ve yinelemelerin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Lityum, mani ve depresif atakların nüksünü azaltma konusunda en güçlü kanıta sahip ilaçtır (64). Valproat, lamotrijin ve ikinci kuşak antipsikotikler de koruyucu dönemde kullanılan diğer seçeneklerdir. Hastalığın baskın polaritesine göre tedavi planı yapılması, yan etki profili ve ilaç tolerabilitesinin dikkate alınması önerilmektedir (63). Uzun dönem uyumun sağlanabilmesi için psikoeğitim ve aile desteği tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır (62).

Bipolar bozukluk, depresif bozukluklardan farklı olarak yaşam boyu daha yüksek mortalite ve intihar riski taşımaktadır (65). Bu nedenle tedavide yalnızca semptom kontrolü değil, aynı zamanda uzun vadeli yaşam kalitesini artırmaya yönelik

stratejiler de ön planda tutulmalıdır. Hastalığın tarihsel süreçte farklı kavramlarla ele alınmış olması, günümüzdeki bütüncül biyopsikososyal tedavi yaklaşımının önemini daha da görünür kılmaktadır (66).

2.3. BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF)

2.3.1. Yapısı ve Fonksiyonu

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), memeli beyninden saflaştırılan yeni bir nörotrofik faktör olarak ilk kez Barde ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (13). Nörotrofin ailesine ait olan BDNF özellikle nöronal sağkalım, farklılaşma ve sinaptik plastisite süreçlerinde merkezi bir role sahiptir (129). Yapısal olarak, BDNF öncül formu (proBDNF) ve olgun formu (mBDNF) olmak üzere iki farklı şekilde bulunur. Bu formların biyolojik etkileri farklı olup, proBDNF genellikle apoptoz ve sinaptik zayıflamayı desteklerken; olgun BDNF TrkB reseptörü aracılığıyla hücre sağkalımı ve sinaptik güçlenmeye katkı sağlamaktadır (130).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün beyinde dağılımı bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Özellikle hipokampus, korteks ve serebellumda yoğun olarak eksprese edilmekte ve nöronal ağların yeniden şekillenmesinde önemli işlevler üstlenmektedir (131,132). Postnatal gelişim boyunca BDNF düzeyleri değişim göstermekte ve hem merkezi sinir sistemi hem de periferik dokularda düzenleyici rol oynamaktadır (133). İlginç biçimde, insan trombositlerinde depolandığı ve agonist uyarısıyla salındığı da gösterilmiştir (134,135). Bu özellikleri nedeniyle BDNF yalnızca merkezi değil, periferik biyobelirteç olarak da büyük önem taşımaktadır (136,137).

Genetik düzeyde bakıldığında BDNF'nin Val66Met polimorfizmi özellikle dikkat çekmiştir. Bu varyant, BDNF'nin aktiviteye bağlı salınımını ve nöronal hücrelerdeki taşınmasını etkilemekte; bellek, anksiyete duyarlılığı ve hipokampal hacim üzerinde belirgin sonuçlar doğurmaktadır (138). Bu genetik değişim aynı zamanda depresyon ve bipolar bozukluk dahil birçok psikiyatrik hastalıkta duyarlılığı artıran bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (139).

2.3.2. Nöroplastisite ve BDNF

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nöroplastisite kavramının biyolojik temellerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hipokampusta uzun süreli potansiyasyonu (LTP) indükleyerek öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik rol oynamaktadır. Bu etki özellikle ERK aktivasyonu, CREB fosforilasyonu ve Arc proteininin artışı ile ilişkilendirilmiştir (140). Sinaptik düzeyde BDNF'nin sinaptik proteinlerin ekspresyonunu artırarak nöronlar arası bağlantıların güçlenmesini sağladığı da gösterilmiştir (141).

Dendritik gelişim ve dallanmanın da BDNF tarafından lokal olarak düzenlendiği bilinmektedir. Dendrit morfolojisindeki bu değişiklikler, çevresel uyaranlara karşı beynin esnekliğini artırmakta ve deneyimlere bağlı yapısal plastisiteyi desteklemektedir (142). Ayrıca BDNF mRNA'sının dendritik bölgelerde taşınması ve lokal translasyonu, sinaptik plastisitenin dinamik bir şekilde modüle edilmesine aracılık etmektedir. Val66Met polimorfizminin bu taşınma sürecini bozarak nöroplastisiteyi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (143).

Kan-beyin bariyerini geçebilen BDNF (130), periferik dolaşım ile merkezi sinir sistemi arasındaki biyolojik etkileşimlerde de rol oynamaktadır. Periferik düzeyde ölçülen BDNF beyin plastisitesiyle ilişkili biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (144,145). Klinik araştırmalarda serum ve plazma BDNF seviyelerinin, saklama koşulları ve ölçüm yöntemlerinden etkilendiği bildirilmiş; farklı ticari kitlerin performansında değişiklikler olduğu ortaya konmuştur (136,145).

Sonuç olarak BDNF, hem moleküler düzeyde sinaptik güçlenme ve hücresel büyümeyi yöneten bir nörotrofin, hem de genetik varyantları ve periferik ölçümleri aracılığıyla psikiyatrik bozukluklarla ilişkili önemli bir biyobelirteçtir. Nöroplastisite üzerindeki etkileri, depresyon ve bipolar bozukluk gibi hastalıklarda görülen bilişsel ve duygudurum değişikliklerinin biyolojik zeminini anlamada kritik öneme sahiptir (139).

2.3.3. Psikiyatrik Bozukluklarda BDNF

Psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde BDNF düzeylerindeki değişikliklerin önemli katkısı olduğu düşünülmektedir. Özellikle unipolar depresyon

ve bipolar bozuklukta serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu, bu azalmanın depresif dönemlerde belirginleştiği ve remisyon dönemlerinde kısmen düzeldiği gösterilmiştir (47). Bu bulgular BDNF'nin yalnızca biyolojik bir belirteç değil, aynı zamanda hastalık sürecinde nöronal plastisiteyi etkileyen bir aracılık mekanizması olabileceğini ortaya koymaktadır.

Şizofreni, anksiyete bozuklukları ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi diğer psikiyatrik bozukluklarda da BDNF düzeylerinin farklı biçimlerde değiştiği rapor edilmiştir. Şizofrenide periferik BDNF düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı, bu azalmanın bilişsel işlevlerdeki bozulmalarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (146). Benzer şekilde, TSSB'de düşük BDNF düzeyleri travmatik deneyim sonrası öğrenme ve söndürme mekanizmalarının zayıflamasıyla bağlantılı bulunmuştur (149). Dolayısıyla, BDNF'nin farklı psikiyatrik bozukluklarda hem biyolojik belirteç hem de tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir.

2.3.4. Unipolar Depresyon ve Bipolar Bozuklukta BDNF Düzeyleri

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), depresyonun nörobiyolojisinde en çok incelenen nörotrofinlerden biridir. Çeşitli meta-analizler ve klinik çalışmalar unipolar depresyonu olan bireylerde serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğunu ve bu azalmanın hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (141,148). BDNF'nin nöral plastisiteyi düzenlemede merkezi bir role sahip olduğu; antidepresan tedavilerin ise BDNF düzeylerini artırarak sinaptik güçlenme ve nöronal iyileşmeyi desteklediği bildirilmektedir. Ayrıca nöronların aktif olduğu durumlarda daha etkili hale gelen BDNF'nin, özellikle hızlı etkili antidepresanların terapötik mekanizmalarında belirleyici bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (149). Bu bulgular depresyonda BDNF'nin yalnızca biyolojik bir belirteç değil, aynı zamanda tedaviye yanıtı etkileyen kritik bir aracılık mekanizması olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bipolar bozuklukta da benzer şekilde BDNF düzeylerinin bozulmuş nöroplastisite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, özellikle depresif ve manik dönemlerde serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin biçimde düşük olduğunu, öte yandan remisyon dönemlerinde bu düzeylerin kısmen

toparlandığını ortaya koymaktadır (16). Bu dalgalanma, BDNF'nin hastalık dönemleriyle ilişkili biyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Meta-analiz verileri, bipolar bozukluğu olan hastalarda periferik BDNF düzeylerindeki azalmanın hem hastalık şiddeti hem de epizot sayısı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (15). Ayrıca, BDNF'nin genetik varyantlarının ve ekspresyon düzeylerindeki farklılıkların duyarlılığı artırarak hastalığın seyrinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (150). Bu bulgular BDNF'nin bipolar bozuklukta hem biyolojik belirteç hem de olası tedavi hedeflerinden biri olarak önemini ortaya koymaktadır.

2.4. KOGNİSYON

2.4.1. Tanım

Bilişsel işlevler, bireyin çevresinden gelen bilgiyi algılaması, işlemesi, depolaması ve bu bilgilere uygun tepkiler vermesini sağlayan temel zihinsel süreçlerdir. Bu işlevler arasında dikkat, bellek, yürütücü işlevler, işlemleme hızı, öğrenme, dil ve görsel-uzamsal beceriler yer alır. Bilişsel işlevlerdeki bozulmalar yalnızca günlük yaşam aktivitelerini değil, sosyal ilişkileri, mesleki performansı ve genel işlevselliği de önemli ölçüde etkileyebilir (151). Nörobiyolojik açıdan bilişsel işlevlerin farklı alanları belirli beyin bölgeleriyle ilişkilidir. Örneğin, prefrontal korteks dikkat, planlama ve problem çözme gibi yürütücü işlevlerden sorumluyken; hipokampus özellikle öğrenme ve bellek süreçlerinde kritik rol oynar. Parietal lob görsel-uzamsal beceriler ve dikkat yöneltme süreçlerinde görev alırken, temporal lob dil işlevleri ve semantik bellek ile ilişkilidir. Ayrıca bu bölgeler arasındaki bağlantılar ve nöral ağların bütünlüğü, karmaşık bilişsel performans için gereklidir (152).

Psikiyatrik bozukluklarda bilişsel işlevlerdeki bozulmalar sık görülmektedir ve genellikle hastalığın temel özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Depresyon ve bipolar bozuklukta özellikle dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde zayıflıklar gözlenirken; şizofrenide daha yaygın ve belirgin bilişsel yetersizlikler bildirilmiştir. Bu nedenle bilişsel işlevlerin yapılandırılmış testlerle değerlendirilmesi hem klinik tanıda hem de tedavi planlamasında önemli bir yere sahiptir (147,151).

2.4.2. Unipolar Depresyon ve Bipolar Bozuklukta Kognisyon

Bilişsel işlevlerde bozulmalar hem unipolar depresyonda (UD) hem de bipolar bozuklukta (BB) hastalığın temel özelliklerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. UD'da dikkati odaklama ve sürdürme güçlüğü, yürütücü işlevlerde aksamalar, karar verme süreçlerinde zorluklar, öğrenme ve hafızadaki bozulmalar sık gözlenmekte ve bu durum DSM-5'te "nörobilişsel işlevlerde bozulma" kriterleri içerisinde tanımlanmaktadır (153). Özellikle öğrenme, hafıza, yürütücü işlev, işlem hızı, dikkat ve konsantrasyona yönelik eksiklikler unipolar depresyon dönemlerinde en sık raporlanan bulgular arasında olup, yalnızca akut epizotlarda değil, remisyon dönemlerinde de devam edebilmektedir (154). Hastalığın kronikleşmesiyle birlikte bilişsel bozulmaların derinleştiği, özellikle yineleyen depresif epizotlarda bilgi işlem hızı, öğrenme kapasitesi, görsel ve sözel hafıza, çalışma belleği ve sözel akıcılık alanlarında daha belirgin kayıplar yaşandığı gösterilmiştir (155). Son yıllarda yapılan meta-analizler bu bulguların depresyonun yalnızca eşlik eden bir boyutu olmadığını, aksine hastalığın çekirdek özelliklerinden biri olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (154,155).

Benzer şekilde BB'de de bilişsel defisitler yalnızca duygudurum ataklarıyla sınırlı kalmayıp ötimik dönemlerde de kalıcı olarak gözlenmektedir. Sistematik derlemeler dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde belirgin bozulmalar olduğunu ortaya koymuştur (8). Yapılan meta-analizler, ötimik dönemdeki hastalarda dahi sağlıklı kontrollere kıyasla dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerde orta düzeyde bozulmalar bulunduğunu göstermektedir (156). Bu bulgular BB'de bilişsel işlev kayıplarının yalnızca epizodik bir özellik taşımadığını, hastalığın genel seyrine yayılan kalıcı bir defisit profili olduğunu düşündürmektedir. Uzman görüşleri ise bu bozulmaların doğası konusunda iki olasılığa işaret etmektedir: nörogelişimsel köken veya ilerleyici nörodejeneratif bir süreç (157). Ayrıca ötimik bipolar hastalara odaklanan meta-analizlerde sözel öğrenme, dikkat ve yürütücü işlevlerin en çok etkilenen alanlar olduğu vurgulanmıştır (158).

Her iki bozukluk karşılaştırıldığında, UD'da bilişsel bozulmaların genellikle epizot sırasında daha belirgin olmakla birlikte yineleyici epizotlarla birlikte kalıcı hale gelebildiği, BB'de ise ötimik dönemlerde dahi süregiden ve daha kalıcı bir nitelik

kazandığı görülmektedir (153,155). Dolayısıyla, bilişsel işlevlerdeki bozulmalar her iki bozukluğun klinik seyrinde merkezi bir rol oynamakta, işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerinde uzun vadeli olumsuz etkiler yaratmaktadır (154,158).

2.4.3. Kognisyon ve BDNF

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, beyinde yaygın olarak bulunur ve sinaptik bağlantıları güçlendirerek nöroplastisiteyi artırır (12). İnsan ve hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalar bu nörotrofik faktörün yalnızca hücresel düzeyde değil, aynı zamanda öğrenme, bellek ve yürütücü işlevler gibi daha karmaşık bilişsel süreçlerin sürdürülmesinde de önemli bir rol oynadığını göstermektedir (159). Bu nedenle BDNF düzeylerindeki değişimlerin, klinik tabloda görülen bilişsel performans farklılıklarını kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir.

Literatürde serum BDNF düzeyi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiye dair farklı sonuçlar bildirilmiştir (18,160,161) Bipolar bozuklukta yapılan çalışmalar, BDNF düzeylerinin artmasının bilişsel performansta iyileşmeye katkıda bulunduğunu, özellikle sözel bellek ve yürütücü işlevlerin düzeldiğini göstermektedir. Buna karşın BDNF düzeylerindeki azalmanın dikkat ve gecikmiş bellek alanlarında bozulma ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (18,152).

Unipolar depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklarda da benzer şekilde düşük BDNF düzeylerinin bilişsel defisitlerle paralel seyrettiği gösterilmiştir. Depresyonda dikkat, bellek ve işlemleme hızındaki zayıflıkların periferik BDNF azalmasıyla bağlantılı olduğu, remisyon döneminde BDNF düzeylerindeki toparlanmanın bilişsel işlevlerdeki iyileşme ile uyumlu olduğu rapor edilmiştir (15,163). Ayrıca şizofreni ve bipolar bozukluk örneklemlerinde yapılan araştırmalar, serum BDNF düzeylerinin yürütücü işlevler ve bellek performansı ile anlamlı korelasyon gösterdiğini ortaya koyarak, BDNF'nin bilişsel işlevlerde transdiyagnostik bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (162).

2.5. İNTİHAR

2.5.1. Tanım

Kişinin kendi ölümüne ya da ciddi yaralanmasına yol açabilecek davranışları, bu davranışları gerçekleştirmeyi düşünmesi veya kendini öldürme niyetiyle eyleme geçmesi, intihar davranışı olarak tanımlanmaktadır (164). İntiharı yalnızca yaşamın sonlanmasıyla sınırlı bir olgu olarak değerlendirmek kavramı anlamak için yetersizdir. İntihar davranışı, tamamlanmış intiharların yanı sıra intihar girişimlerini ve intihar düşüncelerini de kapsamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre her yıl 700.000'den fazla kişi intihar nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Bu rakam her 40 saniyede bir kişinin intihar sonucu hayatını kaybettiği anlamına gelmektedir. 2019 yılı için küresel yaşa göre standartlaştırılmış intihar oranı 100.000 kişi başına 9,0 olarak bildirilmiştir. Ülkeler arasında oranlar 100.000 kişi başına iki ölümden az ile seksen ölümden fazla arasında değişiklik göstermektedir. Ayrıca, tüm intiharların yarısından fazlası 50 yaşından önce gerçekleşmekte olup, 15–29 yaş grubunda intihar ölümleri, tüm ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (11).

Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2019 yılı verilerine göre ülkemizde ölümle sonuçlanan intihar sayısı 3.406'dır. Bunların 2.626'sı erkek (%77,09), 780'i ise kadın (%22,9) olarak bildirilmiştir. Aynı yıl için kaba intihar hızı 4,12; kadınlarda 1,9 ve erkeklerde 6,34 olarak hesaplanmıştır (165). İntihar yöntemini belirleyen unsurlar arasında kişinin yaşı, cinsiyeti ve içinde bulunduğu toplumun sosyokültürel yapısı öne çıkmaktadır (165).

İntihar davranışının araştırılmasında karşılaşılan etik güçlükler nedeniyle risk faktörlerinin kapsamlı biçimde tanımlanabilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır (166). Bununla birlikte, mevcut bulgular bazı temel risk faktörlerini ortaya koymaktadır. Genç bireyler (15–24 yaş) ile ileri yaş erkekler (65 yaş üstü) yüksek risk grupları arasında yer almakta; psikiyatrik tanı varlığı, daha önce intihar girişiminde bulunma öyküsü ve ailede intihar davranışı öyküsü bulunması da önemli risk etkenleri arasında sayılmaktadır (167).

2.5.2. Unipolar Depresyon ve Bipolar Bozuklukta İntihar

İntihar, psikiyatrik bozukluklara sahip bireylerde genel popülasyona kıyasla daha yaygın bir ölüm nedenidir. İntihar girişiminde bulunan kişilerin yaklaşık %90'ında tanı konulabilir bir psikiyatrik bozukluk bulunduğu bildirilmektedir (168). İntihar riskini artıran psikiyatrik hastalıklar arasında depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni ve madde kullanım bozuklukları öne çıkmaktadır. Bu gruplar içerisinde intihar ile en güçlü ilişkisi olan tanı depresyondur (171).

İntihar davranışı hem unipolar depresyonda (UD) hem de bipolar bozuklukta (BB) sık görülmekle birlikte, bipolar bozuklukta özellikle depresif dönemlerde riskin daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. UD'de yaşam boyu intihar girişimi oranı yaklaşık %15'tir (168,170). Buna karşılık BB'de yaşam boyu intihar girişim oranları %25–50 arasında değişmekte olup, tamamlanmış intihar riski UD'ye kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir (9). Epidemiyolojik çalışmalar, BB'de intihar riskinin en çok depresif ve karma özellikli dönemlerde yoğunlaştığını ortaya koymuştur (171,172). Bipolar depresif epizotlarda görülen yoğun umutsuzluk, değersizlik duyguları, karma özelliklerin eklenmesiyle artan ajitasyon ve dürtüsellik, UD'ye kıyasla daha yüksek intihar riskine yol açmaktadır (9). Harris ve Barraclough'un (1997) meta-analizinde bipolar bozukluğu olan bireylerde intihar mortalitesinin genel popülasyondan 20–30 kat, UD'de ise 10–20 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (173). Bu bulgular, intihar davranışının her iki bozuklukta da depresif dönemlerle yakından ilişkili olduğunu, ancak BB'de depresif fazların intihar açısından daha ağır ve tehlikeli bir seyir sunduğunu ortaya koymaktadır.

Her iki bozuklukta da tedavi yaklaşımları intihar riskinin azaltılmasında belirleyici öneme sahiptir. UD'de seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) gibi antidepresan tedaviler, psikoterapötik yaklaşımlar (özellikle bilişsel davranışçı terapi) ve kriz müdahaleleri intihar düşüncelerini azaltmada etkili olmaktadır. Bununla birlikte, bazı antidepresanların özellikle genç hastalarda erken dönemde intihar düşüncelerini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (174). BB'de ise lityumun intihar mortalitesini azaltıcı etkisi güçlü biçimde gösterilmiştir (128). Elektrokonvülsif tedavi (EKT) ise hem UD hem de BB'de ağır depresif tablolar ve yüksek intihar riski bulunan

hastalarda hızlı ve etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (175). Tüm bu veriler intihar davranışının UD ve BB'de depresif dönemlerle yakından ilişkili olduğunu ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanmasının yaşam kurtarıcı olabileceğini göstermektedir.

2.5.3. İntihar ve BDNF

Depresyon ve bipolar bozuklukta yapılan araştırmalar, BDNF düzeyleri ile intihar davranışı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Örneğin, Deveci ve ark. (2007) intihar girişiminde bulunan depresif hastalarda serum BDNF düzeylerinin daha düşük olduğunu ve bu azalmanın psikososyal stresörlerle ilişkili olabileceğini belirtmiştir (176). Benzer şekilde, Kim ve ark. (2007) unipolar depresyon tanılı hastalarda plazma BDNF düzeylerinin intihar davranışı gösterenlerde anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiştir (177). Post-mortem veriler de bu bulguları desteklemektedir: Karege ve arkadaşları (2005), intihar nedeniyle hayatını kaybeden bireylerin beyin dokusunda nörotrofin düzeylerinin azalmış olduğunu, bunun da intihar davranışının biyolojik temellerine işaret ettiğini ortaya koymuştur (178).

Bununla birlikte, literatürde çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Bazı çalışmalar, BDNF düzeyleri ile intihar davranışı arasında doğrudan bir ilişki saptayamamış, bu durumun örneklem farklılıkları, kullanılan biyolojik ölçüm yöntemleri ve eşlik eden tedaviler gibi değişkenlerden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (160). Dolayısıyla, BDNF'nin tek başına intihar davranışının belirleyicisi olduğu söylenememektedir. Ancak mevcut bulgular hem periferik hem post-mortem ölçümlerde BDNF düzeylerindeki azalmanın intihar davranışıyla sıklıkla örtüştüğünü ve bu nedenle gelecekte risk değerlendirmelerinde tamamlayıcı bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma tek merkezli olarak yürütülen kesitsel ve analitik türde bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.08.2024 tarih ve 54 sayılı karar ile izni alınmıştır.

3.2. ÖRNEKLEM VE YÖNTEM

Çalışmamızın örneklemi unipolar depresyon ve bipolar bozukluk olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. Örneklem 1 Mart 2025 – 1 Temmuz 2025 tarihleri arasında Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran kişiler arasından seçilmiştir. UD grubu için, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan 52 UD tanılı hasta ile görüşülmüş; bu grupta kan tetkiki vermekten vazgeçen 2 hasta çalışma dışı bırakılarak nihai örneklem 50 hasta olarak belirlenmiştir.

Bipolar bozukluk grubu için ise aynı tarih aralığında, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan 56 BB tanılı hasta ile görüşülmüş; kan tetkiki vermekten vazgeçen 3 hasta çalışma dışı bırakılarak nihai örneklem 53 hasta olarak oluşturulmuştur. Böylece toplam 103 hasta sözlü ve yazılı bilgilendirme sonrasında onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Young Mani Değerlendirme Ölçeği, Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği uygulanmış olup DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme ek ruhsal hastalıkları dışlamak için uygulanmıştır. Kan örnekleri sabah saatlerinde, 8 saat uyku sonrası, dinlenmiş ve en az 8 saatlik açlık sonrası antekübital venden minimum 5 ml olacak şekilde alınarak, – 80 °C"de saklanılmıştır. Sonrasında Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Ve Dış Tic. Ltd. Şti. laboratuvarında çalışılmıştır.

Örneklem basit rastgele örnekleme ile seçilim yapılmış olup örneklem genişliği hesaplamasında bağımsız grupların karşılaştırılmasında Shahyad ve arkadaşlarının

yaptığı "*Brain-derived Neurotrophic Factor and High Sensitive C-reactive Protein in Bipolar Depression and Unipolar Depression: The Practical Usage as a Discriminatory Tool*" adlı referans makale olarak alındığında en küçük etki boyutu Cohen's d: 0.512 olarak değerlendirilmiştir (179). En çok %5 1. tip hata payı ve %80 güçte istatistik anlamlılık tespit edebilmek için gruplarda en az 48 kişi ve toplamda 96 kişi olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların tedavileri takip eden doktorlarının uygun gördüğü şekilde devam etmiş, çalışma süresince tedavilere herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır.

3.2.1. Unipolar Depresyon Grubunda Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

- 18-65 yaş aralığında olması
- DSM-V kriterlerine göre Unipolar Depresyon tanısı almış olması
- En az 8 haftadır aktif şikayetinin olmaması (HAMD < 8)
- Çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve onam formunu imzalamış olması
- BDNF düzeyini etkileyecek ek nöropsikiyatrik hastalık olmaması
- İletişimi engelleyen fiziksel ve bilişsel bir sorunu olmayan, mental kapasitesi olağan olması

3.2.2. Unipolar Depresyon Grubunda Hariç Tutulma Ölçütleri

- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- Alkol veya madde etkisinde olması
- Belirtilen tanılar dışında nörolojik veya psikiyatrik hastalığa sahip olması

3.2.3. Bipolar Bozukluk Grubunda Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri

- 18-65 yaş aralığında olması
- DSM-V kriterlerine göre ve Bipolar Afektif Bozukluk tanısı almış olması

- Geçmişte en az bir depresif epizot öyküsünün olması
- En az 8 haftadır aktif şikayetinin olmaması (Young Mani ≤ 12, HAMD < 8)
- Çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve onam formunu imzalamış olması
- BDNF düzeyini etkileyecek ek nöropsikiyatrik hastalık olmaması
- İletişimi engelleyen fiziksel ve bilişsel bir sorunu olmayan, mental kapasitesi olağan olması

3.2.4. Bipolar Bozukluk Grubunda Araştırmaya Hariç Tutulma Ölçütleri

- Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- Alkol veya madde etkisinde olmak
- Belirtilen tanılar dışında nörolojik veya psikiyatrik hastalığa sahip olmak

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu:

Bu form araştırmacılar tarafından bu çalışma için hazırlanmıştır. Hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, çalışma durumu, aylık geliri, alışkanlıkları, hastalık geçmişi ve tedavi öyküsü, mevcut tedavisi ve psikiyatrik soygeçmiş özellikleri sorgulanmaktadır.

3.3.2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD)

Depresyonun semptomlarını ve şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilen bu ölçek, uzman gözlemi ve klinisyen puanlamasına dayalı bir ölçme aracıdır (180). Orijinal formunda 21 madde bulunmakla birlikte, Hamilton değerlendirmelerde ilk 17 maddenin kullanılmasını önermiştir. Ölçek, klinik görüşme sırasında hastanın son bir haftalık dönemdeki depresyon şiddetini belirlemek için uygulanır. Uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, genital semptomlar, kilo kaybı ve iç görüye ilişkin maddeler 0–2 arasında; diğer maddeler ise 0–4 arasında puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 53'tür. Elde edilen toplam puanlara göre 0–7 puan depresyonun bulunmadığını, 8–15 puan hafif,

16–28 puan orta, 29 ve üzeri puan ise ağır düzeyde depresyonu göstermektedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (181).

3.3.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme (Montreal Cognitive Asssessment: MoCA)

2005 yılında Dr. Ziad Nasreddine tarafından Kanada'da geliştirilmiş bir bilişsel tarama testidir. Bu ölçek, bilişsel işlevleri kısa sürede değerlendirmek ve olası bozuklukları erken dönemde saptamak amacıyla oluşturulmuştur (182). MoCA; Dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, dil ve görsel-uzamsal yetenekler olmak üzere 5 alt başlıktan ve toplam 30 sorudan oluşur. Uygulaması ortalama 10 dk sürmektedir. 26 ve altı puanlar bilişsel bozukluk olasılığı olarak değerlendirilir. Ölçeğin Türk toplumuna uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Yıldız Kaya ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (183).

3.3.4. Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ)

"İntihar düşüncesi" kavramını çok boyutlu olarak değerlendirmek amacıyla Beck ve arkadaşları tarafından 1979 yılında geliştirilmiştir (184). Ölçek; Yaşam ve Ölüme Dair Tutumun Özellikleri, İntihar Düşüncesi ve Arzusunun Özellikleri, Tasarlanan Girişimin Özellikleri, Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi ve Arka Plan Faktörleri olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır (184). Ülkemizde ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlayan çalışma Dilbaz ve arkadaşları tarafından yürütülmektedir. (185). Her madde 0–2 puan arasında değerlendirilmektedir. Ölçeğin birinci bölümü (1–5. maddeler) Yaşam ve Ölüme Dair Tutumun Özellikleri, ikinci bölümü (6–11. maddeler) İntihar Düşüncesi ve Arzusunun Özellikleri, üçüncü bölümü (12–15. maddeler) Tasarlanan Girişimin Özellikleri, dördüncü bölümü (16–19. maddeler) Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi ve beşinci bölümü (19–21. maddeler) Arka Plan Faktörlerini kapsamaktadır. Toplam puan, ilgili maddelerden elde edilen puanların aritmetik toplamı ile hesaplanır. Arka Plan Faktörleri bölümü genel değerlendirmeye dahil edilmez. Ölçekten 0 ile 38 arasında puan alınabilir; yüksek puanlar, intihar düşüncesinin varlığı ve şiddetinin artmış olduğunu göstermektedir (184).

3.3.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ)

Manik belirtilerin şiddetini ölçmek amacıyla 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (186). Ölçek her biri beş şiddet derecesi içeren toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Deneyimli bir klinisyen tarafından 15–30 dakikalık bir görüşme süresinde uygulanır. Değerlendirme, son 48 saat içindeki belirtileri kapsar ve hastanın öznel ifadeleri ile klinisyenin gözlem ve kanaatine dayanır. Ölçek klinisyen gözlemini ön planda tutar (186). Ancak sonraki yıllarda yapılan birçok çalışmada değerlendirme süresinin bir haftaya kadar uzatıldığı görülmektedir. Karadağ ve arkadaşları (2001) tarafından yürütülen Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında ölçeğin iç tutarlılık katsayısı (Cronbach alfa) 0.79 olarak bulunmuştur (187). Bu sonuç, ölçeğin yeterli iç tutarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmada, ölçeğin çalışmacılar arası güvenilirliğe ve benzer ölçek geçerliğine sahip olduğu; dolayısıyla ülkemizde manik bozukluklarla ilgili klinik ve araştırma alanlarında güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (187).

3.3.6. DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5-CV)

Görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşme aracıdır. Bu ölçek, DSM-5'te yer alan bozuklukların tanı ölçütlerini sistematik olarak değerlendirerek tanı koyma sürecine yardımcı olur. SCID-5'in birden fazla versiyonu bulunmaktadır. SCID-5-CV (Clinical Version – Klinik Versiyon), yaygın ruhsal bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılırken; SCID-5-RV (Research Version – Araştırma Versiyonu), klinik araştırmalarda daha ayrıntılı tanısal inceleme yapılmasını sağlar. SCID-5-PD (Personality Disorders – Kişilik Bozuklukları Versiyonu) kişilik bozukluklarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Ayrıca, SCID-5-AMPD (Alternative Model for Personality Disorders – Alternatif Kişilik Bozuklukları Modeli) DSM-5'in alternatif kişilik bozuklukları modeline göre yapılandırılmıştır. Ölçek, Michael B. First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, Türk toplumu için uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ömer Aydemir ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (188).

3.3.7. BDNF Ölçümü

Katılımcılardan sabah saatlerinde 8 saat uyku sonrası, dinlenmiş ve en az 8 saatlik açlık sonrası, antekübital venden minimum 5 ml olacak şekilde kan örnekleri alınmış, santrifüj sonrası elde edilen serumlar çalışma zamanına kadar – 80 °C'de eppendorf tüplerinde saklanılarak Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Ve Dış Tic. Ltd. Şti. laboratuvarında Elabscience® Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit kullanılarak çalışılmıştır. BDNF değerleri ng/ml olarak elde edilmiştir. Bu süreçte kullanılan araç-gereç, kimyasallar ve sarf malzemeleri ekte belirtilmiştir.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 26.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanılmıştır. Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Vakaların Demografik ve Klinik Özellikler ile ilgili oransal veriler Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldı. Bipolar bozukluk ve unipolar depresyon grupları arasında BDNF, MoCA, BİDÖ, YMRS, HAM-D puan ortalamaları Bağımsız Gruplar t testi, medyan değerleri ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Psikometrik ölçek puanları, BDNF, klinik özellik değerleri arasındaki korelasyonlar normal dağılan verilerde Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılmayan verilerde Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak değerlendirildi. Serum BDNF düzeylerinin, bipolar bozukluk, unipolar depresyon ve intihar girişimi varlığı gibi klinik durumları ayırt etmedeki tanısal gücünü belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı, eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgüllük ve kesim noktaları hesaplandı. BİDÖ puanlarını yordamada etkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla, her bir değişkenin etkisini ayrı ayrı değerlendirmek için tek değişkenli ve tüm değişkenlerin birlikte etkisini incelemek için çok değişkenli doğrusal regresyon analizleri uygulanmıştır. Bağımsız değişkenler arasındaki çoklu bağlantı durumu VIF ve Tolerance değerleri ile değerlendirildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle (±1,5) kontrol edildi.

4. BULGULAR

Tablo 1: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Vakaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Bipolar Bozukluk		**Unipolar Depresyon**			
		n	**%**	**n**	**%**	**χ^2**	**p**
Cinsiyet	Kadın	38	71,7	38	76,0	0,246	0,620
	Erkek	15	28,3	12	24,0		
Medeni durum	Bekar	31	58,5	27	54,0	0,211	0,646
	Evli	22	41,5	23	46,0		
Eğitim	İlköğretim ve altı	15	28,3	6	12,0	4,254	0,119
	Ortaöğretim	19	35,8	21	42,0		
	Üniversite ve üstü	19	35,8	23	46,0		
Çalışma	Çalışıyor	16	30,2	27	54,0	**5,998**	**0,014**
	Çalışmıyor	37	69,8	23	46,0		
Yaşam şekli	Diğer	9	17,0	11	22,0	0,414	0,520
	Aile	44	83,0	39	78,0		
Aylık gelir	Askeri ücret altı (<17.000 tl)	18	34,0	10	20,0	5,536	0,063
	Askeri ücret ve üstü (>17.000 tl)	26	49,1	22	44,0		
	>55.000 tl	9	17,0	18	36,0		
Sigara	Yok	31	58,5	23	46,0	1,609	0,205
	Var	22	41,5	27	54,0		
Alkol	Yok	53	100,0	44	88,0	**6,753**	**0,009**
	Var	0	0,0	6	12,0		
Madde	Yok	53	100,0	49	98,0	1,070	0,301
	Var	0	0,0	1	2,0		
Ek hastalık	Yok	35	66,0	32	64,0	0,047	0,828
	Var	18	34,0	18	36,0		
		Ort./Med.	**SS./Q1-Q3**	**Ort./Med.**	**SS./Q1-Q3**	**Analiz**	**p**
Yaş		41,13	11,96	38,70	11,72	t=1,042	0,300
Sigara adet/gün		0,00	0,00-20,00	5,50	0,00-20,00	Z=-1,428	0,153

$p < 0,05$ Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, χ^2 = Pearson Ki-Kare Testi, t=Bağımsız Gruplar t testi (Ort.±SS.), Z=Mann Whitney U testi (Med./Q1-Q3)

Bipolar bozukluk tanılı vakaların 38'i (%71,7) kadındır. Medeni durum açısından 31'i (%58,5) bekar, 22'si (%41,5) evlidir. Eğitim düzeyine göre 15'i (%28,3) ilköğretim ve altı, 19'u (%35,8) ortaöğretim, 19'u (%35,8) üniversite ve üzeridir. Katılımcıların 16'sı (%30,2) çalışmaktadır. Yaşam şekli açısından 44'ü (%83,0) aileyle, 9'u (%17,0) diğer şekillerde yaşamaktadır. Aylık gelir düzeyine göre 18'i (%34,0) asgari ücret altı, 26'sı (%49,1) asgari ücret ve üstü, 9'u (%17,0) 55.000 TL üzerindedir. Vakaların 22'si (%41,5) sigara kullanmaktadır. Vakaların 18'inde (%34,0) ek hastalık vardır. Yaş ortalaması 41,13±11,96, günlük sigara kullanımı medyan değeri 0,00 (Q1=0,00-Q3=20,00)'dır (Tablo 1).

Unipolar depresyon tanılı vakaların 38'i (%76,0) kadındır. Medeni durum açısından 27'si (%54,0) bekar, 23'ü (%46,0) evlidir. Eğitim düzeyine göre 6'sı (%12,0) ilköğretim ve altı, 21'i (%42,0) ortaöğretim, 23'ü (%46,0) üniversite ve üzeridir. Katılımcıların 27'si (%54,0) çalışmaktadır. Yaşam şekli açısından 39'u (%78,0) aileyle, 11'i (%22,0) diğer şekillerde yaşamaktadır. Aylık gelir düzeyine göre 10'u (%20,0) asgari ücret altı, 22'si (%44,0) asgari ücret ve üstü, 18'i (%36,0) 55.000 TL üzerindedir. Vakaların 27'si (%54,0) sigara, 6'sı (%12,0) alkol, 1'i (%2,0) madde kullanmaktadır. Vakaların 18'inde (%36,0) ek hastalık vardır. Yaş ortalaması 38,70 ± 11,72, günlük sigara kullanımı medyan değeri 5,50 (Q1=0,00Q3=20,00)'dir (Tablo 1).

Ki-Kare Testinde bipolar bozukluk tanılı vakaların unipolar depresyon tanılı vakalara göre alkol kullanımı (χ^2=6,753, p=0,009) ve çalışma (χ^2=5,998, p=0,014) durum oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşüktür (Tablo 1).

Tablo 2: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon hastalarında mevcut ve geçmiş ilaç kullanım dağılımları

		Bipolar Bozukluk		**Unipolar Depresyon**		**p**
	İlaç grubu	**n**	**%**	**n**	**%**	
Mevcut	SSRI	4	7,5	32	64,0	**<0,001**
	SNRI	1	1,9	14	28,0	**<0,001**
	TCA	3	5,7	0	0,0	0,243
	Diğer Antidepresanlar	1	1,9	4	8,0	0,196
	Antipsikotikler	48	90,6	10	20,0	**<0,001**
	Duygudurum Düzenleyiciler	47	88,7	2	4,0	**<0,001**
	Anksiyolitikler	0	0,0	1	2,0	0,485
Geçmiş Antidepresan kullanımı	SSRI	38	71,7	32	64,0	0,532
	SNRI	1	1,9	4	8,0	0,196
	Diğer Antidepresanlar	1	1,9	5	10,0	0,106

Fisher's Exact Testi. $p < 0,05$ $p<0,001$ SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü SNRI : Serotonin Nörepinefrin Geri Alım İnhibitörü, TCA: Trsikilik Antidepresan

Fisher's Exact Testine göre mevcut ilaç kullanım durumları incelendiğinde bipolar bozukluk tanılı vakaların unipolar depresyon tanılı vakalara kıyasla SSRI ve SNRI oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha ($p<0,001$) düşüktür. Bunlara ek olarak bipolar bozukluk tanılı vakaların unipolar depresyon tanılı vakalara kıyasla antipsikotikler ve DDD oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha ($p<0,001$) yüksektir (Tablo 2).

Fisher's Exact Testine göre geçmiş antidepresan kullanım durumları incelendiğinde bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı vakalar arasında ilaç kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık ($p>0,05$) göstermedi (Tablo 2).

Tablo 3: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Bireylerde Klinik Özellikler, İntihar Davranışı, Ailesel Öykü ve Tedaviyle İlgili Değişkenlerin Karşılaştırılması

		Bipolar Bozukluk		Unipolar Depresyon			p
		n	%	n	%	Analiz	
Daha önce antidepresan kullanımı	Yok	15	28,3	17	34,0	χ^2=0,390	0,532
	Var	38	71,7	33	66,0		
EKT öyküsü	Yok	38	71,7	48	96,0	χ^2=11,026	0,001
	Var	15	28,3	2	4,0		
Şu an ki klinik	Tam remisyon	53	100,0	50	100,0	-	-
İntihar girişimi	Yok	29	54,7	36	72,0	χ^2=3,301	0,069
	Var	24	45,3	14	28,0		
İntihar yöntemi	Yok	30	56,6	35	70,0	χ^2=3,204	0,201
	İlaç	19	35,8	10	20,0		
	Diğer yöntemler	4	7,5	5	10,0		
Self mutilasyon	Yok	51	96,2	43	86,0	χ^2=3,374	0,066
	Var	2	3,8	7	14,0		
Aile psikiyatrik hastalık öyküsü	Yok	15	28,3	21	42,0	χ^2=2,123	0,145
	Var	38	71,7	29	58,0		
Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü	Yok	23	43,4	26	52,0	χ^2=0,764	0,382
	Var	30	56,6	24	48,0		
		Ort./Med.	SS./Q1-Q3	Ort./Med.	SS./Q1-Q3	Analiz	p
Hastalık başlangıç yaşı		25,21	8,33	29,42	10,85	t=-2,218	0,030
Hastalık süresi		15,94	10,53	9,50	7,70	t=3,528	0,001
Depresif epizot sayısı		5,00	3,00-10,00	3,50	2,00-6,00	Z=-2,298	0,022
Depresyon nedenli yatış sayısı		0,89	1,31	0,42	0,91	t=2,091	0,039
Tedavisiz geçen süre		6,00	1,00-12,00	24,00	6,00-60,00	Z=-3,147	0,002
Son depresif epizot süresi		1,00	1,00-2,00	3,00	1,00-6,00	Z=-4,249	<0,001
Manik epizot sayısı		4,09	2,96	-	-	-	-
En son kullandığı düzenli tedavi süresi		24,00	12,00-48,00	8,00	5,00-18,00	Z=-4,030	<0,001

p<0,05 , p<0,001 Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek), χ^2= Pearson Ki-Kare Testi, t=Bağımsız Gruplar t testi (Ort.±SS.), Z=Mann Whitney U testi (Med./Q1-Q3).

Ki-Kare Testinde bipolar bozukluk tanılı vakaların unipolar depresyon tanılı vakalara göre EKT öykü oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha (χ^2=11,026, p=0,001) yüksektir (Tablo 3).

Bağımsız Gruplar t testinde bipolar bozukluk tanılı vakaların unipolar depresyon tanılı vakalara göre hastalık süre (t=3,528, p=0,001) ve depresyon nedenli yatış sayı (t=2,091, p=0,039) ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksektir. Bunlara ek olarak hastalık başlangıç yaş ortalamaları istatistiksel olarak daha (t=-2,218, p=0,030) düşüktür (Tablo 3).

Mann Whitney U testinde bipolar bozukluk tanılı vakaların unipolar depresyon tanılı vakalara göre depresif epizot sayı (t=-2,298, p=0,022) ve en son kullanılan düzenli tedavi süre (t=4,030, p<0,001) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksektir. Bunlara ek olarak tedavisiz geçen süre (Z=-3,147, p=0,002) ve son depresif epizot süre (Z=-4,249, p<0,001) medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşüktür (Tablo 3).

Tablo 4: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Bireylerde Serum BDNF Değerlerinin Karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk		**Unipolar Depresyon**			**p**
	Ort.	**SS.**	**Ort.**	**SS.**	**t**	
Serum BDNF	4104,54	2101,40	3621,34	2399,63	1,089	0,279

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Bağımsız Gruplar t testi (Ort.±SS.) BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör.

Bağımsız Gruplar t testine göre bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı vakalar arasında BDNF değer ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık (t=1,089, p=0,279) göstermedi (Tablo 4).

Tablo 5: Tüm katılımcıların HAM-D, MoCA, BİDÖ Ölçek Puan Dağılımları

	Ort.	**SS.**	**Min.**	**Maks.**
HAM-D	3,87	1,54	0,00	7,00
YMÖ	0,13	0,48	0,00	3,00
MOCA görsel	3,46	1,49	0,00	5,00
MOCA adlandırma	2,57	0,52	1,00	3,00
MOCA dikkat	4,16	1,66	0,00	6,00
MOCA lisan	2,26	0,92	0,00	6,00
MOCA soyut düşünme	1,21	0,87	0,00	4,00
MOCA gecikmeli hatırlama	2,28	1,32	0,00	5,00
MoCA toplam	21,94	4,56	10,00	29,00
BİDÖ Yaşam Ölüme Dair Tutumun Özellikleri	0,65	0,85	0,00	3,00
BİDÖ İntihar Düşüncesi Arzusu Karakteristiği	1,09	1,21	0,00	5,00
BİDÖ Tasarlanan Girişimin Özellikleri	0,05	0,29	0,00	2,00
BİDÖ Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi	0,02	0,14	0,00	1,00
BİDÖ Toplam	1,81	1,71	0,00	7,00

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum. HAMD= Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, BİDÖ=Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği, MoCA=Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, YMÖ=Young Mani Değerlendirme Ölçeği.

Tablo 6: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Tanılı Bireylerde Psikometrik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

		Bipolar Bozukluk		Unipolar Depresyon		Tüm vakalar			p
		n	%	n	%	n	%	Analiz	
MoCA	Hafif bilişsel bozukluk	26	49,1	8	16,0	34	33,0	**χ^2=12,714**	**<0,001**
	Normal	27	50,9	42	84,0	69	67,0		
		Ort./Med.	**SS./Q1-Q3**	**Ort./Med.**	**SS./Q1-Q3**	**Ort./Med.**	**SS./Q1-Q3**	**Analiz**	**p**
YMÖ		0,21	0,63	0,04	0,20	0,13	0,48	Z=-1,436	0,151
HAM-D		3,91	1,44	3,84	1,65	3,87	1,54	t=0,215	0,830
MoCA Toplam		20,26	4,91	23,72	3,39	21,94	4,56	**t=-4,133**	**<0,001**
MoCA görsel		3,04	1,56	3,90	1,28	3,46	1,49	**t=-3,059**	**0,003**
MoCA adlandırma		3,00	2,00-3,00	3,00	2,00-3,00	3,00	2,00-3,00	Z=-1,601	0,109
MoCA dikkat		3,94	1,76	4,38	1,54	4,16	1,66	t=-1,338	0,184
MoCA lisan		2,00	2,00-3,00	3,00	2,00-3,00	2,00	2,00-3,00	**Z=-3,704**	**<0,001**
MoCA soyut düşünme		1,00	0,00-2,00	1,00	1,00-2,00	1,00	0,00-2,00	Z=-1,265	0,206
MoCA gecikmeli Hatırlama		1,75	1,25	2,84	1,17	2,28	1,32	**t=-4,539**	**<0,001**
MoCA yönelim		6,00	0,00	6,00	0,00	6,00	0,00	-	-
BİDÖ Toplam		1,85	1,42	1,76	1,99	1,81	1,71	t=0,263	0,793
BİDÖ Yaşam Ölüme Dair Tutumun Özellikleri		0,57	0,77	0,74	0,92	0,65	0,85	t=-1,040	0,301
BİDÖ İntihar Düşüncesi Arzusu Karakteristiği		1,19	1,13	,98	1,30	1,09	1,21	t=0,871	0,386
BİDÖ Tasarlanan Girişimin Özellikleri		0-00	0,00-0,00	0,00	0,00-0,00	0-00	0,00-0,00	-	-
BİDÖ Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi		0-00	0,00-0,00	0,00	0,00-0,00	0-00	0,00-0,00	-	-
BİDÖ Toplam		1,85	1,42	1,76	1,99	1,81	1,71	t=0,263	0,793

p<0,05 , p<0,001 Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Med.=Medyan (Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek), χ^2= Pearson Ki-Kare Testi, t=Bağımsız Gruplar t testi (Ort.±SS.), Z=Mann Whitney U testi (Med./Q1-Q3), HAMD= Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, BİDÖ=Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği, MoCA=Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, YMÖ=Young Mani Değerlendirme Ölçeği.

Ki-Kare Testine göre bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı vakalar arasında MoCA oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık (t=12,714, p<0,001) gösterdi (Tablo 6).

Bağımsız Gruplar t testinde bipolar bozukluk tanılı vakaların unipolar depresyon tanılı vakalara göre MoCA toplam (t=-4,133, p<0,001), MoCA görsel (t=-3,059, p=0,003), MoCA lisan (t=3,704, p<0,001), MoCA gecikmeli hatırlama (t=-4,539, p<0,001) ortalamaları istatistiksel olarak daha düşüktür (Tablo 6).

Tablo 7: Yaş, Hastalık Özellikleri ve İntihar Davranışı ile Psikometrik Ölçek Puanları ve BDNF değerleri Arasındaki Korelasyonlar

		Bipolar Bozukluk					**Unipolar Depresyon**				
		HAM-D	**BİDÖ**	**YMÖ**	**MoCA**	**BDNF**	**HAM-D**	**BİDÖ**	**YMÖ**	**MoCA**	**BDNF**
Yaş	r/rho	-0,074a	-0,063a	-0,115b	**-0,369a**	**0,273a**	0,145a	-0,133a	0,067b	**0,468a**	0,056a
	p	0,599	0,652	0,413	**0,006**	**0,048**	0,317	0,357	0,643	**0,001**	0,700
Hastalık başlangıç yaşı	r/rho	-0,254a	-0,197a	-0,258b	-0,086a	0,095a	0,179a	-0,190a	-0,035b	0,341b	0,042a
	p	0,066	0,157	0,062	0,543	0,500	0,214	0,187	0,807	0,015	0,774
Hastalık süresi	r/rho	0,130a	0,015a	0,045b	**-0,380a**	0,220a	-0,024a	0,041a	0,167b	0,204a	0,042a
	p	0,354	0,916	0,747	**0,005**	0,114	0,868	0,775	0,246	0,155	0,772
Depresif epizot sayısı	r/rho	0,051a	0,151a	0,122b	-0,189a	0,133a	0,026b	-0,082b	0,087b	-0,185b	-0,023b
	p	0,715	0,281	0,382	0,176	0,344	0,855	0,570	0,549	0,198	0,876
Depresyon nedenli yatış sayısı	r/rho	0,167a	0,073a	0,236b	-0,139a	0,013a	0,013b	0,039b	-0,114b	-0,256b	0,112b
	p	0,232	0,602	0,089	0,322	0,924	0,928	0,788	0,432	0,073	0,439
Tedavisiz geçen süre	r/rho	0,152b	0,076b	-0,045b	-0,230b	-0,025b	-0,233b	-0,052b	0,053b	0,056b	0,072b
	p	0,276	0,590	0,749	0,131	0,859	0,104	0,718	0,713	0,698	0,617
Son depresif epizot süresi	r/rho	**0,320b**	**0,322b**	0,085b	-0,038b	-0,085b	-0,031b	-0,089b	0,043b	0,165b	-0,123b
	p	**0,020**	**0,019**	0,545	0,790	0,546	0,833	0,540	0,766	0,253	0,396
En son kullandığı düzenli tedavi süresi	r/rho	-0,084b	0,103b	0,094b	-0,167b	0,260b	-0,067b	-0,189b	-0,014b	-0,196b	0,111b
	p	0,552	0,465	0,505	0,231	0,060	0,644	0,189	0,922	0,173	0,441
İntihar girişimi miktarı	r/rho	-0,153b	0,141b	0,080b	-0,116b	0,162b	0,009b	**0,453b**	-0,132b	-0,071b	0,018b
	p	0,273	0,312	0,567	0,406	0,247	0,949	**0,001**	0,362	0,623	0,903
Manik epizot sayısı	r/rho	0,227a	0,163a	0,246b	-0,076a	0,064a	.	.	.	.	
	p	0,103	0,242	0,076	0,590	0,649	.	.	.	.	

p<0,05 , p<0,001 r(a)=Pearson Korelasyon Analizi, r(b)=Spearman Korelasyon Analizi, HAM-D= Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, BİDÖ=Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği, MoCA=Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, YMÖ=Young Mani Değerlendirme Ölçeği, BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör.

Spearman Korelasyon Analizine göre bipolar bozukluk tanılı vakaların son depresif epizot süreleri ile HAM-D (r=0,320, p=0,020) ve BİDÖ (r=0,322, p=0,019) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon bulundu (Tablo 7).

Pearson Korelasyon Analizine göre bipolar bozukluk tanılı vakaların MoCA puanları ile yaş (r=-0,369, p=0,006) ve hastalık süresi (r=-0,380, p=0,005) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon bulundu. Bunlara ek olarak BDNF değerleri ile yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,273, p=0,048) bulundu (Tablo 7).

Spearman Korelasyon Analizine göre unipolar depresyon tanılı vakaların BİDÖ puanları ile intihar girişimi miktar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,453, p=0,001) bulundu. MoCA puanları ile hastalık başlangıç yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,341, p=0,015) bulundu (Tablo 7).

Pearson Korelasyon Analizine göre unipolar depresyon tanılı vakaların MoCA puanları ile yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,468, p=0,001) bulundu (Tablo 7).

Tablo 8: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon gruplarında BDNF Düzeyi, HAM-D ve YMÖ puanları ile MoCA ve BİDÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar

		Bipolar Bozukluk			**Unipolar**		
		BDNF	**HAM-D**	**YMÖ**	**BDNF**	**HAM-D**	**YMÖ**
MoCA	r/rho	0,082a	-0,257a	-0,018b	-0,164a	-0,235a	-0,107b
	p	0,559	0,064	0,900	0,254	0,100	0,461
MOCA görsel	r/rho	-0,020a	-0,144a	0,065b	0,040a	**-0,366a**	0,082b
	p	0,889	0,304	0,645	0,783	**0,009**	0,571
MOCA adlandırma	r/rho	-0,045a	-0,186a	-0,111b	0,045b	-0,144b	0,147b
	p	0,748	0,183	0,428	0,754	0,318	0,310
MOCA dikkat	r/rho	0,121a	**-0,335a**	-0,058b	-0,195a	**-0,322a**	-0,211b
	p	0,386	**0,014**	0,679	0,175	**0,022**	0,142
MOCA lisan	r/rho	0,245a	-0,224a	-0,034b	-0,018b	0,131b	-0,037b
	p	0,077	0,107	0,810	0,902	0,364	0,801
MOCA soyut düşünme	r/rho	-0,012b	-0,144b	-0,012b	-0,140a	-0,032a	-0,061b
	p	0,930	0,304	0,931	0,332	0,828	0,676
MOCA gecikmeli Hatırlama	r/rho	0,038a	-0,055a	0,028b	-0,194a	0,135a	-0,066b
	p	0,789	0,693	0,845	0,177	0,349	0,651
MOCA yönelim	r/rho	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-
BİDÖ Yaşam Ölüme Dair Tutumun Özellikleri	r/rho	**-0,410a**	0,204a	0,043b	**-0,326a**	**0,389a**	0,051b
	p	**0,002**	0,143	0,762	**0,021**	**0,005**	0,723
BİDÖ İntihar Düşüncesi Arzusu Karakteristiği	r/rho	-0,243a	**0,342a**	0,063b	-0,174a	0,122a	0,019b
	p	0,080	**0,012**	0,652	0,228	0,397	0,894
BİDÖ Tasarlanan Girişimin Özellikleri	r/rho	-0,091b	0,013b	0,253b	-0,033a	0,014a	-0,029b
	p	0,518	0,925	0,067	0,822	0,923	0,841
BİDÖ Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi	r/rho	-0,078b	0,103b	-0,071b	-	-	-
	p	0,580	0,463	0,615	-	-	-
BİDÖ Toplam	r/rho	**-0,449a**	**0,396a**	0,180b	-0,270a	0,263a	0,022b
	p	**0,001**	**0,003**	0,196	0,058	0,065	0,878

p<0,05 , p<0,001 r(a)=Pearson Korelasyon Analizi, r(b)=Spearman Korelasyon Analizi, HAM-D= Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, BİDÖ=Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği, MoCA=Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, YMÖ=Young Mani Değerlendirme Ölçeği, BDNF=Beyin Türevli Nörotrofik Faktör.

Pearson Korelasyon Analizine göre bipolar bozukluk tanılı vakaların BDNF değerleri ile BİDÖ Yaşam Ölüme Dair Tutumun Özellikleri (r=-0,410, p=0,002) ve

BİDÖ Toplam (r=-0,449, p=0,001) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon bulundu (Tablo 8).

Pearson Korelasyon Analizine göre bipolar bozukluk tanılı vakaların HAM-D puanları ile BİDÖ İntihar Düşüncesi Arzusu Karakteristiği (r=0,342, p=0,012) ve BİDÖ Toplam (r=0,396, p=0,003) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon bulundu. Bunlara ek olarak HAM-D puanları ile MOCA dikkat puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon (r=-0,335, p=0,014) bulundu (Tablo 8).

Pearson Korelasyon Analizine göre unipolar bozukluk tanılı vakaların BDNF değerleri ile BİDÖ yaşam ölüme dair tutumun özellik puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon (r=-0,326, p=0,021) bulundu (Tablo 8).

Pearson Korelasyon Analizine göre unipolar bozukluk tanılı vakaların HAM-D puanları ile MOCA görsel (r=-0,366, p=0,009) ve MOCA dikkat (r=-0,322, p=0,022) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon bulundu. Bunlara ek olarak HAM-D puanları ile BİDÖ yaşam ölüme dair tutumun özellik puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,389, p=0,005) bulundu (Tablo 8).

Tablo 9: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Gruplarında BDNF Düzeyi ile Psikometrik Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyonlar

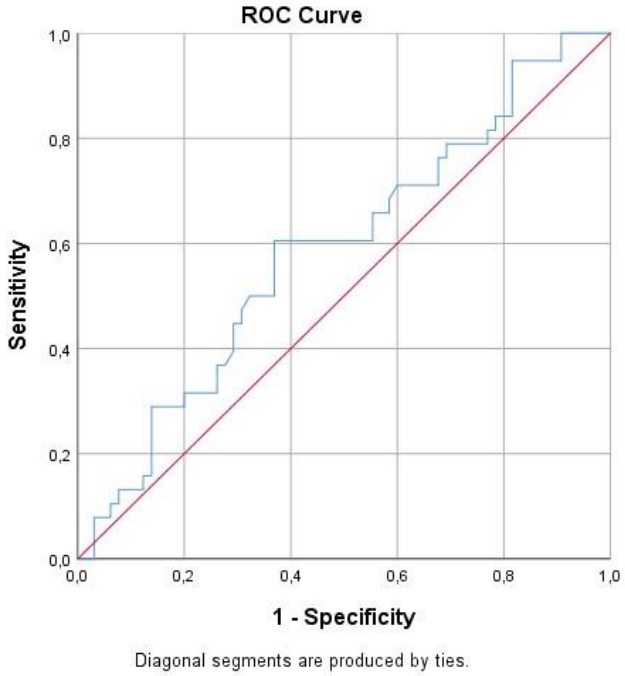
			BDNF	**HAM-D**	**BİDÖ**	**YMÖ**
Bipolar Bozukluk	BDNF	r/rho				
		p				
	HAM-D	r/rho	**-0,445a**			
		p	**0,001**			
	BİDÖ	r/rho	**-0,449a**	**0,396a**		
		p	**0,001**	**0,003**		
	YMÖ	r/rho	-0,245b	0,223b	0,180b	
		p	0,077	0,109	0,0196	
	MoCA	r/rho	0,082a	-0,257a	0,009a	-0,018b
		p	0,559	0,064	0,951	0,900
Unipolar Depresyon	BDNF	r/rho	1			
		p				
	HAM-D	r/rho	**-0,445a**			
		p	**0,001**			
	BİDÖ	r/rho	-0,270a	0,263a		
		p	0,058	0,065		
	YMÖ	r/rho	0,170b	0,226b	0,022b	
		p	0,239	0,114	0,878	
	MoCA	r/rho	-0,164a	-0,235a	0,026a	-0,107b
		p	0,254	0,100	0,857	0,461

p<0,05 , p<0,001 r (a)=Pearson Korelasyon Analizi, r(b)= Spearman Korelasyon Analizi, HAM-D= Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, BİDÖ=Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği, MoCA=Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, YMÖ=Young Mani Değerlendirme Ölçeği, BDNF= Beyin Türevli Nörotrofik Faktör.

Pearson Korelasyon Analizine göre bipolar bozukluk tanılı vakaların BDNF değerleri ile HAMD (r=-0,445, p=0,001) ve BİDÖ (r=-0,449 p=0,001) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon bulundu. Bunlara ek olarak HAM-D puanları ile BİDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,396 p=0,003) bulundu (Tablo 9).

Pearson Korelasyon Analizine göre unipolar depresyon tanılı vakaların BDNF değerleri ile HAM-D puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon (r=-0,445, p=0,001) bulundu (Tablo 9).

Şekil 1: BDNF Düzeylerinin İntihar Girişimini Öngörmedeki Tanısal Performansı: ROC Analizi



Test Değişkeni	AUC	SE	95% GA (Alt)	95% GA (Üst)	p	Optimal Cut-off (ng/ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
BDNF	0,587	0,058	0,473	0,701	0,143	1432,3	94,7	15,4

p<0,05 , p<0,001 AUC = Area Under the Curve; SE = Standart Hata; GA = Güven Aralığı. Cut-off değeri, BDNF=Beyin Türevli Nörotrofik Faktör.

Serum BDNF düzeylerinin intihar girişimini öngörmedeki tanısal doğruluğu ROC analizi ile değerlendirildi ve eğri altında kalan alan (AUC) 0,587 olarak hesaplandı (SE=0,058, 95% GA [0,473, 0.,01], p=0,143). Analiz sonucunda belirlenen optimal cut-off değeri yaklaşık 1432,3 ng/ml olup bu noktada duyarlılık %94,7, özgüllük ise %15,4 olarak saptandı. Bu bulgular, serum BDNF düzeylerinin intihar girişimini öngörmedeki ayırt edici gücünün düşük düzeyde olduğunu ve tek başına anlamlı tanısal değer sağlamadığını göstermektedir (Şekil 1).

Tablo 10: BİDÖ Puanlarını açıklamada etkili olan değişkenler

	Model		**Beta**	**p**	**AL-UL (95,0%GA)**	**Beta**	**p**	**AL-UL (95,0%GA)**
Bipolar Bozukluk	1	(Sabit)		1,206	-1,312-3,540			
		BDNF	-0,331	**0,023**	0,000-0,000	-0,449	**0,001**	0,000-0,000
		HAM-D	0,269	0,068	-0,020-0,549	0,396	**0,003**	0,136-0,643
		YMÖ	0,034	0,793	-0,505-0,658	0,164	0,239	-0,254-0,993
		MoCA	0,103	0,429	-0,045-0,105	0,009	0,951	-0,079-0,084
Unipolar Depresyon	2	(Sabit)		2,828	-4,812-6,581			
		BDNF	-0,186	0,297	0,000-0,000	-0,270	0,058	0,000-0,000
		HAM-D	0,184	0,310	-0,214-0,658	0,263	0,065	-0,021-0,655
		YMÖ	0,026	0,866	-2,842-3,365	0,025	0,864	-2,660-3,160
		MoCA	0,041	0,791	-0,157-0,205	0,026	0,857	-0,155-0,185
			Model 1: R2=0,262, F=4,252, p=0,005 Model 2: R2=0,100, F=1,254, p=0,302 Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi.			Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi		

p<0,05 , p<0,001 AL=Alt Limit, ÜL=Üst Limit, HAM-D= Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, BİDÖ=Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği, MoCA=Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, YMÖ=Young Mani Değerlendirme Ölçeği, BDNF=Beyin Türevli Nörotrofik Faktör.Not: Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizinde Bipolar bozukluk: Tolerans:0,741–0,930, VIF: 1,075–1,349, Unipolar depresyon: Tolerans:0,621–0,848 VIF: 1,179–1,609 aralığında bulundu.

Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine göre bipolar bozukluk grubunda modelin istatistiksel olarak anlamlı (F=4,252, p=0,005) olduğu ve model

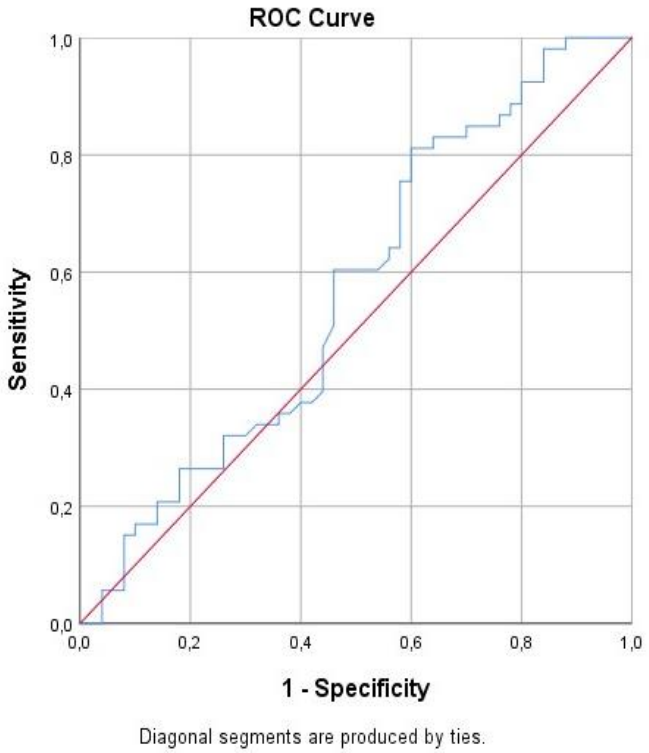
varyansın yaklaşık %26'sını açıkladığı görüldü. Bağımsız değişkenler incelendiğinde, serum BDNF düzeyinin BİDÖ puanını anlamlı biçimde yordadığı (β=–0,331, p=0,023) görülmüştür. Bu durum da BDNF düzeyindeki azalmaların intihar davranışı puanlarında artışla ilişkili olduğunu göstermektedir (Tablo 10).

Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine göre unipolar depresyon grubunda model istatistiksel olarak anlamlı (F=1,254, p=0,302) bulunmamıştır (Tablo 10).

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizinde, her bir bağımsız değişkenin BİDÖ puanları üzerindeki etkisi ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluk grubunda Serum BDNF düzeyi BİDÖ puanlarını istatistiksel olarak anlamlı seviyede (β=–0,449, p=0,001) yordamaktadır. Bir başka ifadeyle BDNF puanları azaldıkça BİDÖ puanları artmaktadır. HAM-D skorları da BİDÖ puanlarını anlamlı biçimde (β=0,396, p=0,003) yordamaktadır. Bir başka ifadeyle HAM-D puanları arttıkça BİDÖ puanları da artmaktadır (Tablo 10).

Unipolar depresyon grubunda ise bağımsız değişkenlerin hiçbiri BİDÖ puanlarını anlamlı düzeyde (p>0,05) yordamamaktadır (Tablo 10).

Şekil 2: Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyonun Ayırıcı Tanısında Serum BDNF Düzeylerinin Tanısal Performansı: ROC Analizi



Test Değişkeni	AUC	SE	95% CI (AL)	95% CI (UL)	p	Optimal Cut-off (ng/ml)	Duyarlılık (%) / Özgüllük (%)
BDNF	0,567	0,057	0,455	0,679	0,240	1432,3	92,5 / 16,0

p<0,05 , p<0,001. AUC = Area Under the Curve; SE = Standart Hata; GA = Güven Aralığı. Cut-off değeri, BDNF=Beyin Türevli Nörotrofik faktör

ROC analizi sonuçları, serum BDNF'nin unipolar ve bipolar depresyonu ayırt etmedeki tanısal doğruluğunun düşük olduğunu (AUC=0,567, SE=0,057, 95% CI [0,455, 0,679], p=0,240) göstermiştir. Bu bulgular, serum BDNF düzeylerinin bipolar ve unipolar depresyon arasında ayırt edici bir biyobelirteç olarak klinik açıdan yeterli doğruluk göstermediğini ortaya koymaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniğinde remisyon dönemindeki bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı hastalarda yürütülmüştür. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen katılımcılardan elde edilen periferik kan örneklerinde serum BDNF düzeyleri belirlenmiş; eş zamanlı olarak uygulanan Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMÖ), Hamilton Depresyon (HAM-D) ve Beck İntihar Düşüncesi (BİDÖ) ölçeklerinden elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Çalışmada BDNF düzeyleri ile bilişsel işlevler ve intihar davranışı arasındaki ilişkiler, ayrıca bipolar bozukluk ve unipolar depresyon grupları arasındaki olası farklar incelenmiştir.

5.1. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Literatürle Karşılaştırılması

Bu çalışmada yer alan bipolar bozukluk hastalarının %71,7'sini ve unipolar depresyon tanılı hastaların %76'sını kadın katılımcılar oluşturmuştur. Her iki grupta da kadın katılımcıların fazlalığı dikkat çekmekte olup iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Unipolar depresyonun kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek oranda görülmesi literatür incelendiğinde çalışmamızla tutarlıdır (189,190). Bipolar bozukluk ile ilgili literatüre bakıldığında kadın ve erkeklerde benzer oranlarda olduğu görülse de (75) özellikle bipolar depresif epizotların kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (191). Bizim çalışmamızda bipolar bozukluk grubunda kadın oranının görece fazla olması poliklinik başvurularına dayalı örneklemlerin toplumdaki cinsiyet dağılımını yansıtmayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kadınların sağlık hizmeti arama davranışlarının daha sık olması ve depresif belirtileri ifade etme konusunda daha açık olmaları klinik örneklemlerde kadın oranını artırabilen etmenler arasındadır (189,190). Hormonal ve biyolojik farklılıklar da bu farkın altında yatan olası mekanizmalardır. Kadınlarda tiroid işlev bozukluklarının daha sık görülmesi, buna bağlı olarak depresyon riskinin artması ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın stres yanıtlarındaki cinsiyete bağlı farklılıklar, kadınlarda duygudurum bozukluklarının görülme olasılığını artırabilmektedir (70). Sonuç olarak çalışmamızda her iki grupta da kadın hastaların

çoğunlukta olması, literatürde bildirilen "kadın cinsiyetinin duygudurum bozuklukları açısından bir risk faktörü olduğu" yönündeki bulgularla uyum göstermektedir.

Medeni durum açısından incelendiğinde bipolar bozukluk tanılı katılımcıların %58,5'i, unipolar bozukluk tanılı katılımcıların ise %54'ü bekar bireylerden oluşmaktadır. Literatürde bekar olmanın sosyal destek eksikliği, yalnızlık ve ilişkisel yetersizlik gibi faktörler nedeniyle depresyon ve bipolar bozukluk açısından risk artırıcı olabileceği belirtilmektedir (27). Her iki grupta da katılımcıların büyük bir çoğunluğunun aile ile yaşadığı görülmektedir (bipolar bozukluk: %83 unipolar depresyon: %78). Bu bulgu psikiyatrik bozukluklarda bireysel bağımsızlıktan çok, bakım ve destek ihtiyacının ön planda olduğunu düşündürmektedir. Literatürde özellikle bipolar bozukluk gibi yaşam boyu devam eden ve dönemsel olarak ağırlaşan psikiyatrik hastalıklarda aile desteği önemli bir koruyucu faktör olarak tanımlanmaktadır (194).

Eğitim düzeyine bakıldığında unipolar depresyon tanılı katılımcıların %54'ünün, bipolar bozukluk tanılı katılımcıların ise yaklaşık %64'ünün ortaöğretim ve altı düzeyde eğitim aldığı görülmektedir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup her iki grupta da düşük eğitim düzeyinin belirgin olduğu dikkat çekmektedir. Literatürde düşük eğitim düzeyinin depresyon ve bipolar bozukluk için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (27,75).

Meslek ve çalışma durumu incelendiğinde bipolar bozukluk tanılı hastaların %69,8'inin, unipolar depresyon tanılı hastaların ise %46'sının çalışmadığı belirlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05). Ayrıca bipolar bozukluk grubunda %9,4'lük bir kesim psikiyatrik hastalık nedeniyle çalışmadığını belirtmiştir. Bu bulgular bipolar bozukluğun işlevselliği bozma potansiyelinin unipolar depresyona kıyasla daha yüksek olabileceğine işaret etmektedir. Literatürde de bipolar bozuklukta görülen yineleyici epizotlar, duygudurum dalgalanmaları ve ataklar arası dönemde süregelen bilişsel ve sosyal bozulmaların bireylerin istihdam sürekliliğini olumsuz etkilediği bildirilmektedir (193). Özellikle bipolar depresyon dönemlerinde motivasyon kaybı, sosyal çekilme, dikkat azalması gibi belirtiler ile yürütücü işlevlerin etkilenmesi, mesleki performans üzerinde yıpratıcı etkilere yol açmakta ve uzun vadede iş gücü kaybına neden

olmaktadır (197). Buna karşın unipolar depresyon grubunda psikiyatrik nedenli iş bırakma oranı bulunmamakta, ancak yine de önemli oranda çalışmayan birey yer almaktadır. Bu farklılık iki hastalık grubunun klinik seyrindeki ve epizodik özelliklerindeki farklılığı da yansıtmaktadır.

Bipolar bozukluk tanılı katılımcıların %41.5'i, unipolar depresyon tanılı katılımcıların %54'ü sigara kullanmaktadır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte unipolar depresyon grubunda oran daha yüksek saptanmıştır. Alkol kullanımı bipolar grupta hiç görülmezken unipolar depresyon grubunda %12 oranında saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,009). Madde kullanımı ise her iki grupta da oldukça düşük düzeydedir. Literatürde hem bipolar hem de unipolar depresyonda sigara kullanımının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu, özellikle bipolar hastalarda dürtüsellik ve emosyonel disinhibisyonla, unipolar depresyonda ise olumsuz duygulanımla başa çıkma çabalarıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (195). Bu çalışmada alkol kullanım oranının unipolar depresyon grubunda daha yüksek bulunması, unipolar depresyonda sık görülen anksiyete, sosyal izolasyon ve içe yönelme gibi belirtilerin bireyleri daha pasif başa çıkma stratejilerine yönlendirmesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (196). Ayrıca bipolar grubun daha sık psikiyatrik izlem altında olması, ilaç tedavileriyle etkileşim endişesi ve kültürel olarak alkol kullanımına yönelik kısıtlılıklar da bu farkı açıklayabileceği düşünülmektedir (196). Literatürde bipolar bozuklukta alkol ve madde kullanım bozukluklarının genellikle daha yüksek oranlarda bildirildiği, bu durumun hastalık seyrini olumsuz etkileyip tedaviye uyumu azalttığı ve intihar riskini artırdığı da vurgulanmaktadır (197). Katılımcıların büyük ölçüde iş birliğine açık ve düzenli psikiyatrik izlem altında olan bireylerden oluşması, örneklemde alkol ve madde kullanım oranlarının görece düşük seyretmesini açıklayan bir etken olarak değerlendirilebilir. Ayrıca örneklem grubuna özgü kültürel özelliklerin ve toplumsal normların madde kullanım davranışlarını sınırlayıcı etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Araştırmamızda bipolar bozukluk tanılı bireylerin yaş ortalaması 41,13 ± 11,96 yıl, unipolar depresyon tanılı bireylerin ise 38,70 ± 11,72 yıl olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bipolar grupta olguların

%34'ünde, unipolar grupta ise %36'sında tıbbi ek hastalık saptanmıştır. Literatürde duygudurum bozukluklarına kardiyovasküler, endokrin ve metabolik hastalıkların sık eşlik ettiği bildirilmektedir (125). Ancak bu çalışmada tıbbi komorbiditelerin ve yaş ortalamalarının her iki grupta benzer oranlarda görülmesi, örneklem dağılımının homojen olduğunu ve bu değişkenin BDNF gibi biyokimyasal göstergelerde ortaya çıkabilecek grup farklılıklarını anlamlı biçimde etkilemediğini düşündürmektedir.

Her iki grup klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında (Tablo 3); bipolar bozukluk tanılı katılımcıların yaklaşık %72'sinde, unipolar depresyon tanılı katılımcıların %58'inde soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunduğu görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde bipolar bozuklukta ailesel geçişin güçlü olduğu, özellikle erken başlangıçlı olgularda aile öyküsü oranlarının daha yüksek bildirildiği belirtilmektedir (63,88). Çalışmamızda aile öyküsünün her iki grupta da yüksek bulunması duygudurum bozukluklarının ailesel yatkınlıkla ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, unipolar depresyon grubunda da dikkate değer düzeyde aile öyküsü bulunması genetik yatkınlık ile çevresel stresörlerin etkileşiminin her iki tanı grubunda da önemli rol oynadığını düşündürmektedir (80).

Hastalık başlangıcı ve klinik seyir değişkenleri değerlendirildiğinde, bipolar bozukluk tanılı bireylerin hastalık süresi ortalamaları unipolar depresyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($t=3,528$, $p=0,001$). Ayrıca bipolar grubun depresyon nedeniyle hastaneye yatış sayısı ortalaması da unipolar gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir ($t=2,091$, $p=0,039$). Buna karşın hastalık başlangıç yaşı bipolar bozukluk grubunda anlamlı olarak daha düşüktür ($t=-2,218$, $p=0,030$). Bu bulgular bipolar bozukluğun daha erken başlangıçlı, uzun süreli ve daha sık hastane yatışı gerektiren bir klinik seyir izlediğini göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde bipolar bozuklukta erken başlangıç yaşının daha yineleyici epizotlarla, artmış intihar riskiyle ve tedaviye dirençle ilişkili olduğu bildirilmektedir (70). Unipolar depresyonun ise genellikle daha geç başlangıçlı, daha kısa süreli ve tek epizotla sınırlı bir seyir gösterebildiği belirtilmiştir (59). Çalışmamızda elde edilen bulgular, literatürdeki verilerle tutarlı biçimde bipolar depresyonun kronikleşme

eğilimi ve hastalık yükü açısından daha ağır bir klinik tablo sunduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı bireylerin depresif epizot sayısı (Z=-2,298, p=0,022) ve son kullanılan düzenli tedavi süresi (Z=-4,030, p<0,001) medyan değerleri unipolar depresyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu bipolar bozukluğun daha sık nüks eden, yineleyici ve uzun süreli farmakolojik idame tedavi gerektiren bir klinik seyir göstermesiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Literatürde bipolar bozuklukta depresif epizotların hem sıklık hem de süresinin fazla olduğu, bu durumun hastalık yükünü ve tedaviye bağımlılığı artırdığı bildirilmektedir (70). Bununla birlikte çalışmaya dâhil edilen bireylerin remisyonda olması bu farkın yalnızca akut semptom yüküyle değil, bipolar bozukluğun yapısal olarak daha kronik ve biyolojik açıdan kırılgan doğasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Nitekim remisyon döneminde dahi bipolar bozuklukta rezidüel belirtiler, bilişsel bozulmalar ve duygudurum dalgalanmalarının sürdüğü, bu durumun işlevselliği ve tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (157,158).

Ayrıca bipolar bozukluk tanılı bireylerde tedavisiz geçen süre (Z=-3,147, p=0,002) ve son depresif epizot süresi (Z=-4,249, p<0,001) medyan değerlerinin anlamlı düzeyde daha düşük bulunması, bu grubun daha sık izleme alınması ve tedaviye erken yönlendirilmesi ile açıklanabilmektedir. Bipolar bozuklukta nüks riskinin yüksekliği hastaların düzenli takip altında tutulmasını ve uzun dönem koruyucu farmakoterapinin önemini ortaya koymaktadır (70,58). Sonuç olarak bu bulgular bipolar depresyonun remisyon döneminde bile süreğen duygudurum dengesizliği, rezidüel belirtiler ve yüksek relaps riski ile karakterize olduğunu göstermekte; unipolar depresyona kıyasla daha karmaşık, tedaviye bağımlı ve biyolojik olarak kırılgan bir klinik tablo sunduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı bireylerde geçmiş intihar girişimi oranı (%45,3) unipolar depresyon grubuna kıyasla (%28,0) daha yüksek saptanmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,069). Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik açıdan dikkate değerdir. Literatürde de benzer şekilde bipolar bozuklukta intihar girişimi ve intihar riski oranlarının unipolar depresyona göre

belirgin biçimde daha yüksek olduğu, özellikle depresif epizotlarda impulsivite, hızlı duygudurum değişkenliği ve kararsız afekt regülasyonunun bu riski artırdığı bildirilmektedir (10,198). Buna karşılık unipolar depresyonda intihar girişimleri daha az sıklıkta olup genellikle daha az letal ve daha planlı olmayan niteliktedir (128,173).

Her iki grupta geçmişte antidepresan kullanımı yüksek oranlarda saptanmıştır (bipolar bozukluk: %75,7; unipolar: %82; p=0,532). Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu yüksek kullanım oranları duygudurum bozukluklarının uzun süreli farmakolojik izlem gerektiren hastalıklar olduğuna işaret etmektedir. Bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda antidepresan kullanımının görece yüksekliği, depresif başlangıç epizotlarının tanı gecikmesine yol açabilmesi ve bu süreçte antidepresan başlanmasının yaygınlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (199,200). Bununla birlikte manik kayma ve hızlı döngülülük olasılığı nedeniyle tek başına antidepresan kullanımı yaklaşımının sınırlı olduğu; klinik pratiğin çoğunlukla duygudurum düzenleyicilerle kombinasyona yöneldiği bilinmektedir (116). Buna karşılık unipolar depresyonda antidepresanların birinci basamak tedavi seçeneği olarak daha yaygın kullanımı bu grupta farmakoterapiye daha erken başlanma eğilimini açıklayabilmektedir (56).

Katılımcıların EKT öyküsü incelendiğinde bipolar bozukluk tanılı bireylerde istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (%28,3, p=0,001). Bu farklılık bipolar bozuklukta daha erken başlangıç, daha uzun hastalık süresi, daha fazla depresif epizot ve depresyon nedenli yatış sayısının daha yüksek bulunmasıyla (sırasıyla p=0,030; p=0,001; p=0,022; p=0,039) tutarlıdır; klinikte EKT'nin genellikle ağır/psikotik özellikli, intihar riski yüksek, hızlı yanıt gerektiren ya da tedaviye dirençli olgularda tercih edildiği göz önüne alındığında bu profil beklenen bir örüntüdür (62). Bulgular bipolarda akut ağır dönemlerde EKT'nin "kurtarıcı" ve bazı olgularda yineleyici bir seçenek olarak kullanıldığına işaret etmektedir (177).

Remisyon dönemindeki katılımcılarımızın mevcut tedavilerine bakıldığında, SSRI/SNRI kullanımı unipolar depresyon tanılı bireylerde anlamlı olarak daha yüksektir (SSRI: %64,0 vs. %7,5, p<0,001; SNRI: %28,0 vs. %1,9, p<0,001). Buna karşılık, antipsikotik kullanımı bipolar bozukluk tanılı grupta belirgin olarak daha fazladır (%90,6 vs. %20 p<0,001). Ayrıca duygudurum düzenleyici

(valproat/lityum/lamotrijin) kullanımı da bipolar bozukluk grubunda unipolar depresyon tanılı katılımcılara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (%88,7 vs. %4,0; p<0,001). Bu bulgular hastaların akut dönemden çıkmış ve tam remisyon evresinde olmasına rağmen, bipolar bozuklukta duygudurum dengeleyici ve antipsikotik tedavinin sürdürülmesinin klinik önemini vurgulamaktadır. Nitekim kılavuzlar, bipolar bozuklukta remisyon döneminde dahi antidepresan monoterapisinden kaçınılması ve idame tedavide duygudurum düzenleyiciler veya atipik antipsikotiklerin (örneğin ketiapin, lurasidon, kariprazin, olanzapin–fluoksetin kombinasyonu) tercih edilmesini önermektedir (203). Bipolar depresyonda antidepresanların manik kayma riskini artırabileceği, buna karşın duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kombinasyonlarının hem etkinlik hem güvenlik açısından daha uygun olduğu gösterilmiştir (62,199). Unipolar depresyonda antipsikotik kullanımının görece düşük oluşu ise bu ajanların genellikle remisyonda bile yalnızca dirençli veya psikotik özellikli olgularda augmentasyon stratejisi olarak yer bulmasıyla açıklanabilir (56). Sonuç olarak, çalışmamızda gözlenen tedavi desenleri unipolar depresyonda antidepresan ağırlığı, bipolar depresyonda ise duygudurum düzenleyici ve antipsikotik odaklı yaklaşımlar remisyon döneminde sürdürülen farmakoterapinin kılavuzlarla uyumlu biçimde yapılandırıldığını göstermektedir (63). Bu bulgular bipolar bozuklukta farmakoterapinin yalnızca akut dönem değil, remisyon sürecinde de sürdürülmesinin önemini vurgulamaktadır.

5.2. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Gruplarının Serum BDNF Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavi kılavuzlarından biri olan DSM-5'te unipolar depresyon ile bipolar bozukluk ayrımında güçlük yaşandığı ve benzer depresif semptomların her iki bozuklukta da görülebileceği belirtilmektedir (69). Klinik uygulamada ilk başvurusu depresif atak olan bipolar hastaların ayırıcı tanısı çoğu zaman güç olmaktadır. Bu nedenle bazı bipolar bozukluk tanılı olgular uzun süre unipolar depresyon tanısı ile izlenebilmekte; uygun olmayan antidepresan monoterapileri manik kayma, belirtilerde kötüleşme, hastane yatışı ve işlevsellik kaybı riskini artırabilmektedir (123).

Bu durum UD ve BB'nin ayırıcı tanısına katkı sağlayabilecek biyolojik belirteçlerin araştırılmasını önemli hale getirmiştir. Son yıllarda, duygudurum bozukluklarında nörotrofik, nöroplastik ve nöroinflamatuar mekanizmaların rolünü inceleyen çalışmalar artmıştır (102). Ancak bu araştırmaların çoğu depresif hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış; remisyon dönemindeki bipolar bozukluk ve unipolar depresyon hastalarını doğrudan karşılaştıran çalışma sayısı sınırlı kalmıştır (102).

Çalışmamızda remisyonda bulunan ve geçmişte hem manik hem depresif dönem geçirmiş bipolar bozukluk hastaları ile remisyonda bulunan unipolar depresyon hastalarının serum BDNF düzeyleri karşılaştırılmış; BDNF'nin bu iki depresyon tipinin ayrımında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı incelenmiştir.

Çalışmamızda remisyon dönemindeki bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı bireylerin serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (bipolar = 4104,54 ± 2101,40; unipolar = 3621,34 ± 2399,63; t = 1,089; p = 0,279). Her iki grupta da depresif semptomların belirgin olmadığı bu dönemde BDNF düzeylerinin benzerliği, nörotrofik faktörlerin akut dönemden ziyade epizodik aktiviteye duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde BDNF düzeylerinin depresif epizot sırasında azaldığı, remisyonla birlikte kısmen normale döndüğü bildirilmiştir (148) Bulgularımız bu modele paralel biçimde, her iki grupta da remisyon döneminde BDNF düzeylerinin yakın seyretmesini desteklemektedir.

Ayrıca çalışmamızdaki bu sonuç dâhil edilen bireylerin aktif tedavi altında olmalarıyla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde duygudurum dengeleyicileri (özellikle lityum, valproat ve lamotrijin) ile bazı atipik antipsikotiklerin (örneğin ketiapin, olanzapin, aripiprazol) ve antidepresanların (özellikle SSRI/SNRI) BDNF ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (47,113). Ek olarak, bipolar bozukluk tanılı bireylerde yüksek oranda EKT öyküsü ve duygudurum düzenleyici kullanımı, unipolar depresyon tanılı grupta ise antidepresan ağırlıklı tedavi BDNF düzeylerinde normalleşmeye katkı sağlamış olabileceğini düşündürmektedir (129,203). ROC analizinde serum BDNF'nin bipolar bozukluk ve unipolar depresyonu

ayırt etmedeki tanısal doğruluğunun düşük bulunması (AUC = 0,567; p = 0,240) da bu sonucu desteklemektedir (Şekil 2).

Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Shahyad ve ark. (2023) BDNF'nin unipolar ve bipolar depresyonu ayırt etmede sınırlı bir biyobelirteç olduğunu ve yüksek duyarlılıkla klinik olarak kullanılabilir düzeyde olmadığını bildirmiştir (179). Otsuka ve ark. (2023) depresif karma dönemlerde BDNF düzeylerinin yükseldiğini, bunun ise olasılıkla nöroplastik kompansatuvar bir yanıt olabileceğini belirtmiştir (204). Li ve ark. (2025), remisyon döneminde uygulanan işlevsel rehabilitasyonun serum BDNF ve TrkB düzeylerinde anlamlı artış sağladığını bildirmiştir (17). Mora et al. (2019) ve Fernandes et al. (2015) gibi meta-analizlerde de benzer şekilde, tedavi altında ve remisyon döneminde BDNF düzeyleri arasındaki farkın kaybolduğu, ancak depresif epizotlarda bipolar hastalarda daha belirgin düşüşler görüldüğü bildirilmiştir (15,18).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, BDNF'nin epizot ilişkili ve tedaviye duyarlı bir biyobelirteç olduğu, ancak remisyon döneminde ayırıcı tanısal değerinin sınırlı kaldığı söylenebilir.

5.3. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Gruplarının Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda remisyon döneminde olan bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı katılımcılarda HAM-D ve YMÖ ölçeklerinin şiddeti benzer düzeyde olup gruplar arası her iki ölçek karşılaştırmalarında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,830 ve p=0,151). Bu bulgu her iki grubun da duygudurum açısından benzer biçimde stabil olduğunu ve dolayısıyla bilişsel performans ile biyobelirteç karşılaştırmalarının klinik açıdan güvenilir bir temelde yapılabildiğini göstermektedir.

Kognitif fonksiyonlar açısından karşılaştırıldığında bipolar bozukluk tanılı bireylerin %49,1'inde "hafif bilişsel bozukluk" saptanırken bu oran unipolar depresyon grubunda %16,0'dır (p<0,001). MoCA toplam puanı bipolar grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Fark özellikle görsel-yürütücü (p=0,003), dil (p<0,001) ve gecikmeli hatırlama (p<0,001) alt alanlarında belirgindir. Buna

karşılık dikkat, adlandırma, soyut düşünme ve yönelim alt testlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu bulgular remisyon döneminde dahi bipolar bozuklukta bilişsel işlevlerde etkilenmenin sürdüğünü, özellikle yürütücü işlev, bellek ve vizüospasyal süreçlerde belirgin olduğunu göstermektedir. Literatürde de benzer biçimde ötimik bipolar bozukluk hastalarında bilişsel performansın hem sağlıklı bireylere hem de unipolar depresyon grubuna kıyasla daha düşük olduğu tutarlı biçimde bildirilmektedir (205,206). Özellikle çalışma belleği, bilişsel esneklik ve planlama gibi prefrontal yürütücü işlevleri içeren alanlarda kalıcı etkilenmenin ataklar arası (ötimik) dönemde bile sürdüğü gösterilmiştir (207). Bu durum bipolar bozukluğun yalnızca epizodik duygudurum dalgalanmalarıyla sınırlı olmayıp, nörokognitif bir sendrom boyutuna da sahip olduğunu desteklemektedir (7). Görsel-yürütücü performanstaki düşüklük bipolar bozukluk tanılı bireylerde frontal ve fronto-parietal ağ disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş olup, özellikle dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonundaki azalma ile açıklanmaktadır (208).

Unipolar depresyon grubunda bilişsel etkilenme bipolar bozukluğa kıyasla daha sınırlı ve çoğu zaman geri dönebilir niteliktedir; depresif epizot sonrasında bilişsel toparlanmanın daha hızlı seyrettiği ve remisyon döneminde performansın sıklıkla normal sınırlara yaklaştığı gösterilmiştir (6). Buna karşın epizot sayısı ve hastalık süresi arttıkça unipolar depresyonda da dikkat, işlemleme hızı ve çalışma belleği gibi alanlarda kalıcı etkilenmelerin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (209).

Çalışmamızda bipolar bozukluk ve unipolar depresyon grupları arasında MoCA'nın dikkat, adlandırma, soyut düşünme ve yönelim alt testlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu bulgu bilişsel alanların tamamen korunduğu anlamına gelmemektedir. Nitekim dikkat, gecikmeli hatırlama, görsel-yürütücü beceriler, dil ve soyut düşünme puanlarının her iki grupta da maksimum değerin altında seyretmesi remisyon döneminde dahi kalıcı bilişsel etkilenimin sürdüğünü göstermektedir. Buna karşın adlandırma ve yönelim alt testlerinde tam puana yakın performans izlenmiş olup bu işlevlerin göreceli olarak korunduğu anlaşılmaktadır. Bu örüntü duygudurum bozukluklarında bilişsel bozulmanın özellikle prefrontal–hipokampal devrelerle

ilişkili karmaşık süreçlerde ortaya çıktığını; temel yönelim, uyanıklık ve adlandırma gibi fonksiyonların ise daha dirençli kaldığını bildiren literatürle uyumludur (205,213).

Bilişsel işlevler MoCA testi çerçevesinde değerlendirildiğinde duygudurum bozukluklarında bilişsel etkilenimin belirli alanlara göre farklılaşan bir örüntü sergilediği görülmüştür. Bipolar bozukluk grubunda yürütücü işlev, bellek ve dil alanlarında belirgin bozulmalar saptanırken; unipolar depresyon grubunda bu alanlardaki etkilenim daha sınırlı düzeyde kalmıştır. Her iki grupta da dikkat alt testinden elde edilen puanların maksimum puanın altında olması remisyon döneminde dahi tam bir nörokognitif geri kazanımın sağlanamadığını ve dikkat etkileniminin sürdüğünü düşündürmektedir. Buna karşılık yönelim ve adlandırma gibi daha otomatik ve nöroanatomik olarak dayanıklı işlevler her iki grupta da korunmuştur. Bu bulgular ötimik bipolar bozuklukta yürütücü işlev ve bellek alanlarında kalıcı etkilenme olduğunu; unipolar depresyonda ise bilişsel performansın daha sınırlı, genellikle remisyon döneminde kısmen düzelen bir bilişsel etkilenim örüntüsü sergilediğini bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (158,205,209).

Çalışmamız intihar davranışı açısından incelendiğinde remisyon dönemindeki bipolar bozukluk ve unipolar depresyon grupları arasında Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) toplam puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Bipolar Ort.=1.85, Unipolar Ort.=1.76; t=0.263, p=0.793). Literatürde BB hastalarında yaşam boyu intihar girişimi oranlarının UD hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (200). Bununla birlikte bu farkın genellikle hastalığın depresif veya karma dönemlerinde belirginleştiği, remisyon döneminde ise azalabildiği belirtilmektedir (63). Bizim çalışmamızda da remisyon dönemine odaklanılması bu dönemdeki farkın minimal düzeyde gözlenmesini açıklamaktadır.

BİDÖ'nün "Yaşam Ölüme Dair Tutumun Özellikleri" (p=0.301) ve "İntihar Düşüncesi Arzusu Karakteristiği" (p=0.386) alt başlıklarında da anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum BB ve UD gruplarının remisyon döneminde intihara ilişkin bilişsel tutumlar bakımından benzer olduğunu düşündürmektedir (171,184). Benzer biçimde Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) kullanılarak yapılan çalışmalarda BB ve UD hastalarının intihar düşüncesi düzeylerinin depresyon şiddetine göre farklılaşmakla birlikte remisyon döneminde birbirine yakın seyrettiği bildirilmiştir

(10). Aynı zamanda BB hastalarında intihar düşüncesinin özellikle karma dönemlerde belirginleştiğini, remisyon döneminde ise UD grubuyla benzer düzeyde olduğunu göstermişlerdir (9). Bu bulgu çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Diğer taraftan Oquendo ve ark. (2004) hem unipolar depresyon hem bipolar depresyon hastalarında geçmiş intihar girişiminin gelecekteki girişimlerin en güçlü öngörücüsü olduğunu bildirmiş; intihar riskinin tanıdan ziyade girişim öyküsü, duygudurum değişimleri, komorbid anksiyete, impulsivite ve psikososyal stresörler gibi klinik faktörlerle daha yakından ilişkili olduğunu vurgulamıştır (212). Bu durum intihar davranışının yalnızca tanı kategorisinden ziyade çok boyutlu bir klinik örüntü tarafından belirlendiğini göstermektedir.

5.4. Grupların Yaş, Hastalık Özellikleri ve İntihar Davranışı ile Psikometrik Ölçek Puanları ve BDNF Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 7'de remisyon dönemindeki bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı gruplarda yaş, hastalık özellikleri (hastalık/epizot süresi, başlangıç yaşı, yatış sayıları) ve intihar davranışına ilişkin göstergelerin psikometrik ölçek puanları (HAM-D, YMÖ, BİDÖ, MoCA) ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişkileri tanılar arası karşılaştırmalı bir çerçevede gösterilmektedir. Remisyon klinik olarak 'stabil' kabul edilse de bu evrede bilişsel işlevler ve intihar davranışı üzerinde etkisini sürdürebilecek belirleyicilerin saptanması izlem ve hedefe yönelik müdahaleleri yönlendirmek açısından önemlidir.

Çalışmamızda ilk olarak yaş değişkenini incelediğimizde BB grubunda yaş arttıkça MoCA toplam puanı anlamlı biçimde azalmıştır ($r=-0{,}369$; $p=0{,}006$). Katılımcıların ortalama yaşının 41,13 olması (Tablo 1) dikkate alındığında bilişsel rezervin hâlâ yüksek kabul edildiği bir dönemde dahi MoCA puanlarında anlamlı bir düşüş gözlenmesi, yaşlanmanın olağan etkisinden ziyade hastalığa özgü erken bilişsel duyarlılığı yansıttığını düşündürmektedir (205). Bu bulgu remisyon döneminde bile sürebilen ve yaşla belirginleşen bilişsel işlevlerde azalmayı ortaya koymakta; ötimik BB hastalarında yaş ilerledikçe yürütücü işlev, bellek ve işlemleme hızında kalıcı bozulmalar bildiren meta-analizlerle de örtüşmektedir (7). Literatürde bu durumun prefrontal korteks ve fronto-parietal ağlardaki işlevsel bozulmalarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (50).

Unipolar depresyon grubunda ise yaş ile MoCA puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r = 0,468; p = 0,001). Unipolar depresyon tanılı bireylerin ortalama yaşının 38,70 olması bu pozitif korelasyonun beklenmedik yönüne karşın olası bilişsel rezerv ya da öğrenilmiş bilişsel stratejiler ile açıklanabileceğini düşündürmektedir. Bilişsel rezerv eğitim düzeyi, entelektüel kapasite ve yaşam boyu zihinsel aktiviteyle ilişkilidir. Depresyonun bilişsel etkilerini azaltabilir. Unipolar depresyonlu bireylerde bilişsel rezervin yüksek olması yaşla birlikte beklenen bilişsel düşüşü maskeleyebilir veya tersine çevirebilir (213). Aynı zamanda remisyon dönemindeki unipolar depresyon hastalarında bilişsel performansın çoğu zaman normale yaklaşabildiği, yaşla birlikte bilişsel rezervin ve eğitim etkisinin MoCA skorlarını destekleyebildiği bildirilmiştir (209,213). Bununla birlikte birçok çalışmada yaş ilerledikçe özellikle işlemleme hızı, dikkat ve yürütücü işlev alanlarında belirgin azalma olduğu, bu durumun depresif hastalarda nörodejeneratif süreçlerin erken etkilenimiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (154,155). Bu açıdan mevcut bulgu literatürdeki genel eğilimden sapmakta olup muhtemelen örneklemdeki görece genç yaş dağılımı ile sınırlı eğitim düzeyine bağlı tavan etkisi veya örneklem büyüklüğü sınırlılığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Gruplar arasında yaş ortalamalarının (41,13 vs. 38,70) ve eğitim düzeylerinin benzer olması, bu farkın demografik karıştırıcılardan bağımsız tanıya özgü nörokognitif örüntüleri yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Bipolar bozukluk (BB) grubunda, yaş ile serum BDNF düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r = 0,273; p = 0,048). Bu bulgu bazı gelişimsel ve klinik çalışmaların BDNF düzeylerinin yaşam boyu seyri sırasında erken dönemde yükselip ilerleyen yaşlarda azalabileceğine işaret eden sonuçlarıyla kısmen çelişmektedir (15,133). Ancak bu durumun örneklemdeki katılımcıların remisyon döneminde bulunmaları ve uzun süreli farmakoterapiye bağlı nörotrofik yanıtların etkisiyle açıklanabileceği düşünülmektedir. Özellikle lityum, valproat ve antidepresanların BDNF ekspresyonunu artırdığı ve nöroplastisiteyi desteklediği gösterilmiştir (16). Bu nedenle yaşça daha büyük olan ve daha uzun süre düzenli tedavi alan hastalarda BDNF düzeylerinin görece daha yüksek seyretmesi tedaviye bağlı nörotrofik toparlanmanın bir yansıması olabilir. Bu örüntüyü destekleyen önemli bulgulardan biri, Petersen ve ark. (2021)'in yeni tanı almış bipolar bozukluk

hastalarında ve birinci derece akrabalarında plazma BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu ve BDNF'nin yaş ile pozitif yönde ilişkili bulunduğunu göstermesidir (214). Çalışmada BDNF'nin hastalık süresi ile pozitif yönde eğilim göstermesi bipolar bozuklukta erken dönemden itibaren nörotrofik sistemde "kompansatuvar" bir artışın gelişebileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle yaşla birlikte artan BDNF düzeyleri hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan nöroplastisite kaybını tam olarak yansıtmayabilir; düzenli tedavi, klinik stabilizasyon ve remisyon dönemlerinin nörotrofik sistemi kısmen stabilize ettiği düşünülmektedir (17). Ayrıca literatürde bipolar bozuklukta hastalık başlangıç özellikleri ve klinik evreye göre periferik BDNF düzeylerinde farklılaşma olabileceği bildirilmiştir (17). Bu nedenle çalışmamızdaki yaş-BDNF pozitif ilişkisi yalnızca yaşlanmanın biyolojik etkileriyle değil, aynı zamanda hastalık başlangıç paterni, tedavi yanıtı ve nörotrofik sistemdeki adaptif mekanizmalarla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Unipolar depresyon grubunda ise yaş ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r = 0,056$; $p = 0,700$). Bu bulgu unipolar depresyonda BDNF düzeylerinin yaşlanma sürecinden ziyade epizodik biyolojik stres, inflamatuar yanıt ve nörodejeneratif süreçlerle daha doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (14,148). Depresyonda yaşla birlikte BDNF azalımı çoğunlukla hipokampal hacim küçülmesi ve nöroinflamasyonla paralel seyretmektedir (47,215). Ancak remisyon döneminde değerlendirilen örneklemlerde klinik stabilitenin sağlanmasıyla birlikte BDNF düzeylerinin yaşa duyarlılığının azaldığı, yani nörotrofik sistemin homeostatik bir dengeye kavuştuğu bildirilmektedir (14,148). Sonuç olarak yaş değişkeni genel olarak duygudurum ölçekleriyle (HAM-D, YMÖ, BİDÖ) anlamlı ilişki göstermemiştir; ancak BB grubunda yaş ilerledikçe bilişsel performansın azalması ve BDNF düzeyinin artması, yaşa bağlı nöroplastik yeniden yapılanmanın bipolar bozuklukta farklı bir dinamik izleyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu hastalığın nöroprogresif doğasına rağmen bazı bireylerde ilişkili nörotrofik adaptasyon mekanizmalarının devreye girebileceğini desteklemektedir (16).

Çalışmamızda genel olarak hastalık başlangıç yaşı ile psikometrik ölçek puanları ve BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte,

unipolar depresyon grubunda başlangıç yaşı ile MoCA puanları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (r=0,341; p=0,015). Bu durum remisyon döneminde bilişsel performans ve nörotrofik göstergelerin hastalığın başlangıç döneminden ziyade hastalık süresi, epizot yükü ve tedavi yanıtı gibi dinamik değişkenlerle ilişkilendiğini gösteren literatürle genel olarak uyumludur (156,216). Unipolar depresyonda bilişsel işlevlerin özellikle depresif epizotlar sırasında etkilendiği ancak remisyon döneminde görece toparlanabildiği ve bazı bireylerde eğitim düzeyi ve bilişsel rezervin koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir (213). Literatürde başlangıç yaşının tek başına belirleyici bir etkisinin olmadığı, remisyon döneminde bu ilişkinin epizodik biyolojik stres, nöroinflamasyon ve depresif yük tarafından gölgelendiği de gösterilmiştir (15). Bu nedenle çalışmamızda unipolar depresyon grubunda başlangıç yaşı ile MoCA arasındaki pozitif ilişki, daha geç başlangıçlı olgularda bilişsel rezervin göreceli olarak korunmasını yansıtan bir örüntü olarak değerlendirilebilir.

Hastalık süresi incelendiğinde bipolar bozukluk (BB) grubunda hastalık süresi ile MoCA toplam puanı arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,380$; $p = 0,005$). Bu bulgu hastalık süresi uzadıkça bilişsel işlevlerde belirgin bir azalma görüldüğünü göstermektedir. Literatürde de benzer biçimde remisyon döneminde dahi süren bilişsel bozulmanın hastalık süresiyle paralel olarak derinleştiği, özellikle yürütücü işlev, işlemleme hızı ve bellek alanlarında belirginleştiği bildirilmektedir (7,205,207). Mora ve arkadaşları (2013), uzun dönemli izlem çalışmalarında altı yıllık süreçte bilişsel performans düşüşünün epizot sayısı ve toplam hastalık süresiyle anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermiştir (207). Bu durum bipolar bozuklukta her yeni epizodun nöroplastik rezerv üzerinde kümülatif olumsuz etki yarattığını öne süren "nöroprogresyon" modeliyle de uyumludur (16). Uzun süreli hastalık seyrinin neden olduğu nöroinflamatuvar süreçler, oksidatif stres artışı ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerdeki dalgalanmalar, bu bilişsel bozulmanın nörobiyolojik temelini oluşturmaktadır (217).

Unipolar depresyon grubunda ise hastalık süresi ile MoCA puanları veya diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu bulgu unipolar depresyonda remisyon döneminde bilişsel işlevlerin görece toparlanabilir nitelikte olduğu ve hastalık kronisitesinin bilişsel performans üzerinde bipolar bozukluktaki

kadar belirgin bir etki göstermediğini düşündürmektedir (6,154). Literatürde de unipolar depresyonda uzun hastalık süresine rağmen yürütücü işlev ve dikkat performansının çoğu zaman stabil kaldığı, bilişsel bozulmanın daha çok akut epizot dönemlerinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (6,153). Bu bulgunun çalışmamızda bipolar bozukluk grubunda hastalık süresinin unipolar depresyon grubuna kıyasla anlamlı olarak daha uzun bulunmasıyla (Tablo 1) da ilişkili olabileceği; dolayısıyla bilişsel performanstaki düşüşün yalnızca yaşa değil, artan hastalık yüküne ve nöroprogresif süreçlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (15,16,205). Sonuç olarak, bipolar bozuklukta hastalık süresinin uzaması bilişsel işlevlerde kalıcı bir gerileme ile ilişkiliyken; unipolar depresyonda bu etkinin belirgin olmadığı görülmüştür. Gruplar arasında yaş ve eğitim düzeylerinin benzer olması, bu farkın demografik değişkenlerden bağımsız, hastalığa özgü nörokognitif bir seyir farklılığını yansıttığını desteklemektedir.

Çalışmamızda hem bipolar bozukluk hem de unipolar depresyon gruplarında depresif epizot sayısı ve depresyon nedenli yatış sayısı ile psikometrik ölçek puanları (HAM-D, YMÖ, BİDÖ, MoCA) ve BDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p> 0.05$). Bu bulgu remisyon döneminde önceki epizot ve yatışların nörokognitif performans üzerindeki kısa vadeli etkilerini azalttığını düşündürmektedir. Literatürde özellikle akut ve karma dönemlerde depresif epizot sayısının işlevsellik, bilişsel performans ve nörotrofik belirteçlerle ilişkili olduğu ancak remisyon döneminde bu ilişkinin zayıfladığı bildirilmektedir (6,15).

Bipolar bozuklukta sık ve uzun süren depresif epizotların, nöronal plastisite ve BDNF düzeylerinde kümülatif bir azalmaya yol açtığı; bu etkinin tedavi süresi, ilaç yanıtı ve epizotlar arası toparlanma süresi gibi etmenlerle değişebildiği öne sürülmektedir (16,150). Ancak bu süreçte nöroprogresyonun tek başına epizot sayısıyla değil, epizot şiddeti ve iyileşme kalitesiyle ilişkili olduğu; bu nedenle epizot sıklığının nörotrofik sistem üzerindeki etkisinin dinamik ve bireysel olduğu vurgulanmıştır (205,220).

Unipolar depresyonda ise benzer şekilde epizot ve yatış sayısının bilişsel performansla doğrudan ilişki göstermemesi, bilişsel etkilenimin çoğunlukla akut epizot şiddeti ve sürekliliği ile ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabileceğini

düşündürmektedir. Semkovska ve arkadaşları (2019) depresif epizot sonrasında bilişsel işlevlerin genellikle toparlandığını, epizot yükü yerine remisyon süresinin daha güçlü bir belirleyici olduğunu bildirmiştir (6). Ayrıca bazı çalışmalar, yatış sayısının hastalığın klinik seyriyle ilişkili olmakla birlikte, remisyon döneminde nörobiyolojik düzeyde kalıcı etki bırakmadığını belirtmiştir (6,154). Bulgularımız hastalık yükünün yalnızca epizot veya yatış sayısıyla değil, epizotların şiddeti, süresi ve nöroprogresif etkileriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hem bipolar bozukluk hem de unipolar depresyon gruplarında tedavisiz geçen süre ile psikometrik ölçek puanları (HAM-D, YMÖ, BİDÖ, MoCA) ve BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p> 0.05$). Bu bulgu klinik olarak tedavi gecikmesinin nörotrofik ve bilişsel göstergeler üzerinde olumsuz etkili olabileceği yönündeki beklentiyle kısmen çelişmektedir (161). Literatürde özellikle bipolar bozuklukta tedavisiz geçen sürenin uzamasının daha ağır klinik seyir, artan intihar riski ve zayıf işlevsellik ile ilişkili olduğu; nöroprogresyonun ise tekrarlayan epizotlar ve tedavi gecikmesi ile hızlandığı bildirilmiştir (161,205). Buna karşın çalışmamızda katılımcıların tamamının remisyon döneminde olması ve uzun süreli farmakoterapiye devam ediyor olmaları, geçmiş tedavisiz dönemlerin olumsuz etkilerini maskelediği düşünülmektedir. Ayrıca örneklemimizde tedavisiz geçen sürenin bipolar grupta unipolar depresyona göre daha kısa olması, tedavi gecikmesinin etkisini değerlendirmede istatistiksel gücü sınırlamış olabilir (Tablo 3). Literatürde lityum ve valproat gibi duygudurum dengeleyicilerin uzun dönemli kullanımının BDNF düzeylerinde artış ve frontal ağ işlevlerinde toparlanmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (16,17). Tedavisiz geçen sürenin her iki tanı grubunda da remisyon döneminde bilişsel ve biyolojik göstergelerle anlamlı ilişki göstermemesi, aktif tedavi sürecinin nöroplastisiteyi kısmen yeniden dengelediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte erken tedavi başlangıcının hastalık gidişi üzerindeki koruyucu rolü göz önüne alındığında, tedavisiz geçen sürenin etkisinin özellikle akut ve erken evrelerde daha belirgin olabileceği değerlendirilmektedir (205).

Çalışmamızda bipolar bozukluk (BB) grubunda son depresif epizot süresi ile HAM-D ($r = 0,320$; $p = 0,020$) ve BİDÖ ($r = 0,322$; $p = 0,019$) puanları arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu depresif epizot süresi

uzadıkça hem depresyon şiddetinin hem de intihar düşüncesi düzeyinin arttığını göstermektedir. Uzamış depresif epizotların nörokimyasal stres ve HHA ekseni aktivasyonu yoluyla duygudurum regülasyonunu bozduğu, buna bağlı olarak intihar bilişi ve duygusal reaktivitenin arttığı daha önce de bildirilmiştir (9,59,64). Ayrıca epizot süresi uzadıkça nöronal plastisite ve BDNF düzeylerinde azalma, duygudurum ağlarında ise kalıcı işlevsel bozulmaların ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (16). Bu bulgu aynı zamanda bipolar depresyonun genellikle unipolar depresyona kıyasla daha uzun süren, daha şiddetli ve karma özellikler içerebilen bir klinik tabloya sahip olmasıyla da ilişkili olabilir (9,59). Literatürde bipolar depresyonun epizodik olarak daha dirençli ve affektif regülasyonun daha kırılgan olduğu bir nörobiyolojik zeminde seyrettiği, bu nedenle de epizot süresi ile depresyon şiddeti ve intihar bilişi arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğu belirtilmiştir (9,63). Bu açıdan yalnızca bipolar grupta anlamlı ilişki saptanması bipolar depresyonun klinik şiddeti ve karma duygudurum örüntülerinin intihar bilişiyle olan yakın bağlantısını destekler niteliktedir.

Unipolar depresyon (UD) grubunda ise son epizot süresi ile psikometrik ölçekler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu durum unipolar depresyonda epizot süresinin nörotrofik veya bilişsel göstergelerden ziyade akut dönemin şiddeti ya da psikososyal stresör yoğunluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (209). Tablo 3'te de görüldüğü üzere bipolar bozukluk grubunda hastalık süresi anlamlı olarak daha uzun, EKT öyküsü daha sık ve depresif epizot sayısı daha fazladır; bu bulgular bipolar depresyonun unipolar depresyona kıyasla daha şiddetli, kronik ve tedaviye dirençli bir seyir gösterdiğini ortaya koymaktadır (9,16,63). Bu nedenle yalnızca bipolar grupta ortaya çıkan bu ilişki, depresif epizotların uzamasının klinik ve nörobiyolojik sonuçlarını yansıtmaktadır. Erken müdahale ve epizot süresinin kısaltılması ise yalnızca klinik iyileşmeyi hızlandırmakla kalmayıp, nörotrofik ve bilişsel rezervin korunmasına da katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (16,205).

Çalışmamızda unipolar depresyon grubunda intihar girişimi miktarı ile Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,453$; $p = 0,001$). Bu bulgu remisyon döneminde bile intihar düşüncesi düzeyinin önceki intihar davranışı geçmişiyle ilişkili olabileceğini

göstermektedir. Unipolar depresyon hastalarında bilişsel süreçler özellikle umutsuzluk, karar verme zorluğu ve geleceğe yönelik olumsuz beklentiler, intihar bilişini sürdürebilmektedir (166). Literatürde unipolar depresyonda intihar eğiliminin, duygusal regülasyon eksikliği ve ruminatif düşünme biçimleriyle ilişkili olarak remisyon döneminde bile devam edebildiği bildirilmiştir (170,171).

Buna karşın bipolar bozukluk (BB) grubunda intihar girişimi miktarıyla psikometrik göstergeler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu durum bipolar bozuklukta intihar davranışının daha çok epizodik ve dürtüsel nitelikte olmasıyla açıklanabilir. Bipolar hastalarda intihar girişimlerinin büyük kısmı karma dönemlerde veya depresyondan maniye geçiş evrelerinde meydana gelmekte; ötimik dönemde ise bilişsel ve duygusal kontrol kısmen yeniden dengelenmektedir (10). Bu yönüyle çalışmamızda remisyon döneminde anlamlı bir ilişki saptanmaması intihar davranışının dönemsel özellik taşıdığı görüşünü desteklemektedir. Ayrıca literatürde bipolar bozuklukta intihar riskinin unipolar depresyona kıyasla daha yüksek olduğu, ancak bu riskin klinik seyir, karma özellikler, dürtüsellik ve komorbidite gibi değişkenlerle modüle edildiği bildirilmektedir (10,171). Çalışmamızda iki grup arasında intihar girişimi oranları açısından anlamlı fark olmamakla birlikte (Tablo 3; $p = 0.069$), unipolar grupta bilişsel temelli intihar düşüncesinin sürmesi, duygusal işleme süreçlerindeki kalıcı bilişsel katılığa işaret etmektedir (166).

Sonuç olarak, unipolar depresyon grubunda intihar girişimi miktarı ile BİDÖ puanları arasındaki pozitif ilişki, intihar davranışının yalnızca akut dönemle sınırlı kalmadığını, remisyon evresinde de bilişsel bir yatkınlık biçiminde sürdüğünü göstermektedir. Bipolar bozuklukta bu ilişkinin gözlenmemesi ise intihar davranışının bilişsel süreklilikten ziyade epizodik dürtüsel dinamiklerle belirlendiğini düşündürmektedir (171,212).

Çalışmamızdaki bu bulgular genel olarak remisyon döneminde dahi bilişsel ve nörotrofik süreçlerin hastalığa özgü farklı örüntülerle sürdüğünü göstermektedir. Bipolar bozuklukta yaş, hastalık süresi ve epizot özellikleriyle ilişkili bilişsel işlev ve nöroprogresif değişimlerin daha belirgin olduğu; unipolar depresyonda ise bu etkilerin sınırlı ve epizodik nitelikte seyrettiği görülmektedir.

5.5. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon gruplarında BDNF Düzeyi, HAM-D ve YMÖ Puanları ile MOCA ve BİDÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar

5.5.1. Bipolar Bozuklukta BDNF, Depresyon Şiddeti, Bilişsel İşlevler ve İntihar Davranışı Arasındaki İlişkiler

Tablo 8'e göre bipolar bozukluk (BB) grubunda BDNF düzeyleri ile Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) toplam puanı ($r = -0{,}449$; $p = 0{,}001$) ve "Yaşam-Ölüme Dair Tutumun Özellikleri" alt boyutu ($r = -0{,}410$; $p = 0{,}002$) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu remisyon döneminde dahi BDNF düzeyinin intihar davranışıyla ilişkisinin devam ettiğini ve nörotrofik süreçlerin kalıcı olarak yapıda değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız bipolar bozukluk tanılı bireylerde BDNF'nin intihar davranışıyla ilişkili olduğunu gösteren az sayıdaki literatürle uyumludur. Nitekim bipolar depresyon örnekleminde yürütülen Li ve ark. (2025) çalışması serum BDNF düzeylerinin depresif belirti şiddeti, bilişsel performans, uyku kalitesi ve özellikle intihar düşüncesi üzerinde yordayıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (218). Ayrıca Shkundin ve ark. (2025) BDNF/BDNF-AS gen polimorfizmlerinin bipolar bozuklukta tedavi yanıtı ve remisyon süreciyle ilişkili olduğunu ortaya koyarak BDNF aracılı nöroplastisite süreçlerinin bu hastalıkta genetik düzeyde de farklılaşabildiğini bildirmiştir (219). Bu veriler BDNF'nin yalnızca bir biyokimyasal belirteç değil, aynı zamanda duygudurum regülasyonu, bilişsel süreçler ve intihar davranışı arasındaki etkileşimde merkezi bir nöroplastisite faktörü olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda bu ilişkinin remisyon döneminde gözlenmiş olması BDNF'nin akut epizotlardan bağımsız olarak intihar ile ilişkinin kalıcı nörotrofik süreçleri yansıtabileceğini düşündürmektedir**.**

Bipolar bozuklukta intihar davranışının, unipolar depresyona kıyasla daha yüksek dürtüsellik, davranışsal disinhibisyon, karma özellikler ve emosyonel reaktivite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9). Dürtüselliğin remisyon döneminde dahi sürdüğü ve bu durumun özellikle prefrontal ve orbitofrontal devrelerdeki işlevsel bozulmalarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (7). Bu açıdan çalışmamızda saptanan BDNF-intihar davranışı ilişkisinin yalnızca depresif belirtilerle birlikte dürtü kontrolü, karar verme ve davranışsal inhibisyon gibi yürütücü işlev süreçlerini etkileyen

nöroplastik mekanizmalar üzerinden de işleyebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte farmakoterapinin bilinen nörotrofik etkilerine rağmen çalışmamızda remisyon döneminde dahi BDNF ile intihar bilişi arasındaki negatif ilişkinin sürmesi, bipolar bozuklukta nöroprogresif süreçlerin intihar davranışına yönelik kalıcı bir biyolojik duyarlılık oluşturduğunu düşündürmektedir (16). Bu çerçevede, çalışmamızın bulguları *"*BDNF düzeyi bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı hastalarda intihar davranışı ile negatif yönde ilişkilidir*"* şeklindeki hipotezi bipolar grubu için destekler niteliktedir.

Ayrıca çalışmamızda HAM-D puanları ile BİDÖ toplam puanı ($r = 0,396$; $p = 0,003$) ve "İntihar Düşüncesi Arzusu Karakteristiği" alt boyutu ($r = 0,342$; $p = 0,012$) arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu depresyon şiddeti arttıkça intihar düşüncesinin de yükseldiğini, remisyon döneminde bile rezidü duygudurum belirtilerinin intiharla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Literatürde depresyon şiddetinin; umutsuzluk, ruminasyon, bilişsel katılık ve duygudurum düzenleme güçlükleri aracılığıyla intihar düşüncesini artırdığı bildirilmektedir (205). Bulgularımıza göre depresyon şiddeti, BDNF düzeyleri ve intihar arasındaki ilişkinin bipolar bozuklukta ortak bir nörobiyolojik zemine sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HAM-D puanları ile MoCA dikkat alt testi arasında negatif korelasyon ($r = −0,335$; $p = 0,014$) saptanmıştır. Bu sonuç depresyon şiddeti arttıkça dikkat kontrolünün zayıfladığını ve remisyon döneminde bile bazı bilişsel süreçlerin tam olarak toparlanmadığını gösterdiği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, çalışmamızda BDNF düzeyi ile MoCA toplam puanı arasında doğrudan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak HAM-D puanlarının BİDÖ ile pozitif yönde, BDNF ve MoCA dikkat alt testi ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermesi BDNF'nin intihar davranışı üzerindeki etkisinin doğrudan değil, depresif semptom şiddeti aracılığıyla dolaylı biçimde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu olası dolaylı etki, intihar davranışının hem duygudurum belirtileri hem de yürütücü kontrol sistemlerindeki zayıflıkla ilişkilendirildiği literatürle uyumludur (220).

Depresif belirtilerin şiddetinin intihar riskini artırdığı ve duygudurum düzenleme güçlüklerinin bu süreçte önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (220). Ayrıca intihar davranışının prefrontal–limbik devrelerdeki işlevsel bozulmalarla ilişkili olduğu; karar verme, dürtü kontrolü ve davranışsal inhibisyondaki zayıflığın riski artırdığı gösterilmiştir (220). Literatürde nörotrofik süreçlerin hem duygudurum düzenlenmesi hem de yürütücü işlevler ve dikkat gibi bilişsel alanlarla ilişkili olduğu, ötimik dönemde dahi devam eden bilişsel defisitlerin ve duygudurum düzenleme güçlüklerinin ise nöroplastisite yetersizliğini yansıtabileceği belirtilmektedir (7,16,18).

Tablo 9'daki örüntü de bu bulguları desteklemektedir: Bipolar bozukluk grubunda BDNF düzeyleri ile depresyon şiddeti (HAM-D; $r = -0,445$; $p = 0,001$) ve intihar düşüncesi (BİDÖ; $r = -0,449$; $p = 0,001$) arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Buna karşın BDNF ve MoCA puanları arasında doğrudan bir ilişki gözlenmemiştir ($p = 0,559$).

Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde bipolar bozuklukta BDNF düzeyinin özellikle intihar davranışıyla anlamlı ve negatif yönde ilişkili olduğu; BDNF azaldıkça intihar eğilimi ve depresif belirtilerin şiddetinin arttığı görülmektedir. Bu sonuç BDNF'nin intihar davranışına karşı koruyucu bir biyolojik etken olabileceğini düşündürmektedir.

5.5.2. Unipolar Depresyonda BDNF, Depresyon Şiddeti, Bilişsel İşlevler ve İntihar Davranışı Arasındaki İlişkiler

Unipolar depresyon grubunda BDNF düzeyi ile BİDÖ toplam puanı arasındaki negatif ilişki anlamlılık sınırında kalmıştır ($r = -0,270$; $p = 0,058$). Buna karşılık Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği'nin (BİDÖ) "Yaşam-Ölüme Dair Tutumun Özellikleri" alt boyutu arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,326$; $p = 0,021$).

Literatürde unipolar depresyonda BDNF düzeylerinin intihar davranışıyla ilişkisine dair bulgular tutarsızdır. Bazı çalışmalar, intihar girişimi olan depresif bireylerde serum/plazma BDNF düzeylerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğunu bildirmektedir (19,177). Buna karşılık başka çalışmalar serum BDNF düzeyinin intihar

davranışından çok depresyonun kendisiyle ilişkili olduğunu; intihar öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir (20). Bulgularımız, BDNF'nin intihar davranışını doğrudan etkilemekten çok depresyon şiddeti, ruminasyon, bilişsel katılık ve duygudurum düzenleme zorlukları gibi süreçler üzerinden dolaylı olarak etkileyebileceğini göstermektedir. Örneklemimizde BDNF'nin genel intihar düşüncesiyle ilişkisinin zayıf, ancak yaşam–ölüm temalı düşüncelerle daha belirgin olması da bu durumu desteklemektedir. Bu nedenle, unipolar depresyon grubunda BDNF ile BİDÖ'nün yaşam–ölüm tutumuna ilişkin alt boyutu arasındaki anlamlı negatif ilişki, hipotezimizin 'BDNF intihar davranışıyla negatif ilişkidedir' kısmen doğrulandığını göstermektedir (170) (220).

Bununla birlikte unipolar depresyon grubunda HAM-D puanları ile BİDÖ "Yaşam–Ölüme Dair Tutum" alt boyutu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandığı görülmektedir ($r = 0,389$; $p = 0,005$). Bu bulgu depresyon şiddeti arttıkça ölüm temalı bilişlerin de belirginleştiğini göstermektedir. Literatürde de benzer biçimde depresyon şiddetiyle intihar düşüncesi arasındaki ilişkinin özellikle bilişsel alt temalarda belirginleştiği bildirilmiştir (212). Bu örüntü, remisyon döneminde dahi rezidu depresif belirtilerin ve ölüm temalı düşüncelerin sürdüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda unipolar depresyon grubunda HAM-D puanları ile MoCA görsel ($r = −0,366$; $p = 0,009$) ve dikkat alt testi ($r = −0,322$; $p = 0,022$) arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu depresif belirtilerin şiddeti arttıkça görsel algı, dikkat ve yürütücü kontrol süreçlerinde bozulma eğiliminin arttığını göstermektedir. Benzer şekilde Kriesche ve ark. da depresyonun akut evresi sonrasında dikkat ve yürütücü işlevlerde toparlanmanın sınırlı kaldığını ve bu kalıntı defisitlerin hastalığın nörobiyolojik bir özelliği olabileceğini bildirmiştir (155). Martínez-Arán ve ark. da bu bilişsel güçlüklerin yalnızca akut döneme özgü olmadığını, remisyon evresinde de günlük işlevselliği etkileyebilecek düzeyde kalabildiğini göstermiştir (205).

Alt testlerde anlamlılık olsa da MoCA toplam puanı ile HAM-D arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, bazı araştırmalarda belirtildiği gibi depresyon şiddetiyle bilişsel performans arasındaki ilişkinin remisyon süresi, eğitim düzeyi ve farmakoterapi gibi etmenlere bağlı olup doğrudan ilişki gözlemlenmesine

engel olabilir (211). Bulgular remisyon evresinde genel bilişsel işlevler kısmen toparlanmış olsa da dikkat ve yürütücü kontrol gibi üst düzey işlevlerin nöroplastik açıdan daha kalıcı biçimde etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 9'daki korelasyon örüntüsünde BDNF ile HAM-D puanları arasındaki anlamlı negatif korelasyon ($r = -0,445$; $p = 0,001$), nörotrofik düzey azaldıkça depresif belirtilerin arttığını göstermektedir. BDNF ile BİDÖ toplam puanı arasındaki sınırda anlamlı negatif ilişki ise ($r = -0,270$; $p = 0,058$) bipolar gruba benzer şekilde unipolar depresyonda da BDNF'nin intihar bilişiyle zayıf ancak yönü tutarlı bir ilişki gösterebileceğine işaret etmektedir. Buna karşın MoCA toplam puanı ile BDNF arasında ilişki bulunmaması BDNF'nin bilişsel işlevleri doğrudan etkilemekten çok depresif belirtiler üzerinden dolaylı bir etkide bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu örüntü remisyon döneminde bile nörotrofik süreçler ile duygudurum belirtileri arasındaki etkileşimin sürdüğünü göstermektedir (210).

Tüm bulgular bir arada ele alındığında, BDNF'nin unipolar depresyonda depresyon şiddetiyle negatif yönde, intihar davranışının bilişsel boyutlarıyla ise sınırlı düzeyde ilişkili olduğu görülmektedir. Bu örüntü, BDNF'nin remisyon döneminde dahi duygudurum süreçleriyle bağlantısını koruyabildiğini, ancak bilişsel işlevlerle ilişkisine dair etkisinin sınırlı kaldığını düşündürmektedir.

5.6. BDNF Düzeylerinin İntihar Girişimini Öngörmedeki Tanısal Performansı

Çalışmamızda serum BDNF düzeylerinin intihar girişimini öngörmedeki tanısal doğruluğu ROC analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 1). AUC değerinin 0,587 olarak bulunması BDNF'nin tek başına intihar girişimini ayırt edici bir biyobelirteç olarak klinik açıdan anlamlı performans göstermediğini ortaya koymuştur. Cut-off noktasındaki yüksek duyarlılık (%94,7) ancak çok düşük özgüllük (%15,4) intihar girişimi olmayan bireylerin önemli bir bölümünün yanlış şekilde 'riskli' olarak sınıflandırılmasına yol açmakta; bu da BDNF'nin klinik kullanımda bağımsız bir belirteç olarak yetersiz kaldığını göstermektedir.

Literatürde serum BDNF düzeylerinin intihar girişimini öngörmedeki rolüne ilişkin bulguların tutarsız olduğu ve bunun da tek başına BDNF'ye dayalı bir biyobelirteç yaklaşımını sınırladığı bildirilmektedir. Bununla birlikte çeşitli klinik ve

postmortem çalışmalar, intihar davranışının nörotrofik süreçlerdeki azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir; özellikle intihar girişiminde bulunan depresif hastalarda periferik BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu ve intihar eden bireylerde prefrontal korteks ile hipokampal bölgelerde nörotrofin düzeylerinde belirgin azalmalar saptandığı bildirilmektedir (20,181). Ancak Fusar-Poli ve ark. tarafından yapılan geniş kapsamlı sistematik derleme ve meta-analizde bu bireysel çalışmalarla çelişen bir örüntü olarak; psikiyatrik hastalarda periferik BDNF düzeylerinin intihar girişim öyküsü ile anlamlı ancak küçük bir etki büyüklüğünde ilişkili olduğu bildirilmiş; bu ilişkinin klinik sınıflandırma açısından yeterli ayırt ediciliğe sahip olmadığı vurgulanmıştır (20). Araştırmacılar BDNF düşüklüğünün intihar davranışına özgü bir biyobelirteçten ziyade depresyon şiddeti, stres yanıtı ve genel nörotrofik kırılganlıkla ilişkili daha geniş bir biyolojik süreci yansıttığını belirtmiştir (21).

Benzer şekilde De Simone ve ark. tarafından yapılan PRISMA uyumlu sistematik derleme de BDNF ve GDNF düzeylerinin intihar davranışı ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarının oldukça heterojen olduğunu, özellikle periferik BDNF ölçümlerinin intihar riski için güvenilir bir tanısal marker olarak kullanılamadığını göstermiştir (221). Derlemede bazı araştırmaların intihar eden bireylerde BDNF düzeylerinin azaldığını gösterdiği, ancak diğer çalışmaların bu bulguyu tekrarlayamadığı belirtilmiştir. Bu tutarsızlık BDNF'nin intihar davranışından ziyade genel nöroplastisite yetersizliğini ve affektif yük/depresyon şiddetini yansıtan bir biyolojik gösterge olabileceğine işaret etmektedir (221).

Ülkemizde yapılan çalışmalar da bu heterojen örüntüyü desteklemektedir. İnönü Üniversitesi tarafından 2021'de yürütülen bir postmortem beyin çalışmasında, intihar eden bireylerde BDNF ve TrkB düzeylerinin unipolar depresyon grubuna kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (222). Merkezi sinir sistemi dokusuna dayanan bu bulgu periferik (serum) BDNF ölçümlerinin merkezi nörotrofik değişiklikleri her zaman doğrudan yansıtmayabileceğine işaret eden literatürle uyumludur. Bu çerçevede çalışma intihar davranışıyla ilişkili nörotrofik yetersizliği desteklemekle birlikte BDNF'nin periferik biyobelirteç olarak sınırlı klinik kullanılabilirliğine de dolaylı olarak dikkat çekmektedir (222).

Tüm bu bulgular bir arada ele alındığında, çalışmamızda elde edilen düşük AUC değerlerinin (0,587) literatürdeki genel eğilimle uyumlu olduğu görülmektedir. BDNF düzeylerinin intihar girişimini öngörmede yüksek duyarlılık ancak çok düşük özgüllük göstermesi BDNF'nin klinikte bağımsız tanısal belirteç olarak kullanılmasının mümkün olmadığını; intihar riskinin çok faktörlü yapısı nedeniyle BDNF'nin ancak geniş klinik ve psikososyal değerlendirmelerle birlikte anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

5.7. BİDÖ Puanlarını Açıklamada Etkili Olan Değişkenlerin Tartışılması

Tablo 10'da bipolar bozukluk grubunda çok değişkenli ve tek değişkenli doğrusal regresyon modelinde serum BDNF düzeyinin BİDÖ puanını anlamlı biçimde yordadığı görülmüştür (p=0,03 , p=0,001). BDNF düzeyindeki azalmanın intihar düşüncesi puanlarında belirgin artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak HAM-D puanlarının da BİDÖ puanlarını tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı biçimde yordadığı görülmektedir (p = 0,003).

Unipolar depresyon grubunda ise model istatistiksel olarak anlamlı değildir ve bağımsız değişkenlerden hiçbiri BİDÖ puanlarını anlamlı düzeyde yordamamıştır (F=1,254, p=0,302). Bununla birlikte tek değişkenli analizlerde BDNF (p=0,058) ve HAM-D (p= 0,065) değerlerinin anlamlılık sınırına yakın bulunması bu değişkenlerin intihar düşüncesi ile zayıf bir ilişki eğilimi gösterebileceğine işaret etmektedir. Ancak bu ilişkinin çok değişkenli modelde sürdürülmemesi intihar davranışının bipolar bozukluk ve unipolar depresyonda farklı biyolojik ve klinik dinamikler tarafından şekillendiğine işaret eden literatürle uyumludur.

Bu örüntü bipolar bozukluğun nörobiyolojik yapısına dair literatürle güçlü biçimde uyumludur. Literatürde BDNF–TrkB sinyalizasyonundaki bozulmanın prefrontal ve orbitofrontal bölgelerde nöroplastisiteyi azalttığı, bunun ise dürtüsellik, davranışsal disinhibisyon ve bilişsel esneklikte belirgin zayıflıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Buna paralel olarak intihar davranışının genel nörobiyolojik modelleri de bu prefrontal–orbitofrontal devrelerde işlevsel bozulmanın davranışsal kontrolünü zayıflatarak intihar eğilimini artırabileceğini göstermektedir (220). Bu bölgeler aynı zamanda bipolar bozuklukta artmış intihar riski ile ilişkilendirilmektedir

(10,11). Bu devrelerin intihar davranışında kritik rol oynadığı göz önüne alındığında, BDNF düzeyinin bipolar grupta anlamlı bir yordayıcı olarak ortaya çıkması beklenen bir sonuçtur. Aynı doğrultuda Tondo ve Baldessarini (2021), bipolar hastalarda intihar davranışının serotonerjik disfonksiyon, nörotrofik yetersizlik ve dürtüsel-agresif özelliklerin etkileşimiyle ortaya çıktığını ve biyolojik belirteçlerin unipolar depresyona göre daha belirleyici rol oynadığını bildirmiştir (223).

Çalışmamızdaki bulguları destekleyen önemli bir nokta bipolar bozuklukta klinik gidişi etkileyen beyinde zamanla gelişen yapısal ve işlevsel değişikliklerdir. Yinelenen depresif ve karma epizotların prefrontal korteks ve hipokampusta nöroplastisite kaybına, sinaptik bütünlükte bozulmaya ve stres yanıt sistemlerinde duyarlılık artışına yol açtığı gösterilmiştir (217,224). Hastalık süresi ve epizot sayısı arttıkça periferik BDNF düzeylerinde gözlenen kalıcı azalmaların, bilişsel işlevlerde bozulma ve intihar davranışına yönelik biyolojik yatkınlığı güçlendirdiği bildirilmektedir (217). Bu bağlamda çalışmamızda hastaların remisyon döneminde olmasına karşın BDNF-intihar davranışı ilişkisinin devam etmesi, nörobiyolojik iyileşmenin semptomatik iyileşmeye kıyasla daha yavaş seyrettiğini düşündürmektedir. Nitekim Kapczinski ve ark. bu durumu "allostatik yük" olarak tanımlanan nörobiyolojik yük birikimiyle açıklamakta ve klinik remisyona rağmen nörotrofik sistemde tam bir düzelmenin sağlanamayabileceğini ileri sürmektedir (16).

Son yıllarda yapılan çalışmalar da bulgularımızı destekler niteliktedir. Li ve ark. (2025), bipolar depresyon hastalarında serum BDNF düzeylerinin bilişsel performans, uyku kalitesi ve depresif belirti şiddeti ile intihar düşüncesinin anlamlı yordayıcıları olduğunu göstermiştir. Çalışmada BDNF düzeyi ve bilişsel işlevlerde azalmanın ortak etkisinin intihar düşüncesini artırdığı bildirilmiştir. Araştırma yalnızca bipolar depresyon örneklemini kapsadığından BDNF ve bilişsel süreçlerin intihar bilişi üzerindeki bu belirgin etkisinin bipolar bozukluğa özgü bir nörobiyolojik duyarlılığı yansıttığı belirtilmiştir (218). Bu bulgu çalışmamızda BDNF düzeyinin yalnızca bipolar grupta BİDÖ puanlarını anlamlı biçimde yordamasıyla uyumludur.

Unipolar depresyon grubunda ise modelin anlamlı çıkmaması ve hiçbir değişkenin BİDÖ puanlarını çok değişkenli düzeyde yordayamaması, bu tanıda intihar düşüncesinin daha çok klinik-duygusal süreçler (umutsuzluk, ruminasyon, anksiyete)

tarafından belirlendiğini gösteren geniş literatürle uyumludur (212). Bununla birlikte tek değişkenli analizlerde BDNF (p=0,058) ve HAM-D (p=0,065) değerlerinin anlamlılık sınırında bulunması bu değişkenlerin unipolar depresyonda intihar düşüncesiyle zayıf fakat istatistiksel olarak tam güçlenmemiş bir ilişki gösterebileceğine işaret etmektedir. Ancak bu ilişkinin çok değişkenli modelde ortadan kalkması, unipolar depresyonda biyolojik belirteçlerin etkisinin klinik-duygusal belirleyicilerin gerisinde kaldığını düşündürmektedir. Unipolar depresyonda intihar düşüncesinin biyolojik temeli, serotonerjik disfonksiyon (220), HPA ekseni bozuklukları (220), nöroinflamasyon ve prefrontal kontrol devrelerindeki işlevsel yetersizliklerle de ilişkilendirilmektedir (42,50,54). Bu mekanizmaların BDNF'den bağımsız da işleyebildiği gösterildiğinden çalışmamızda BDNF'nin unipolar depresyonda BİDÖ puanlarını yordayamaması literatürle uyumludur.

Sen ve ark. (2008) BDNF düzeylerindeki dalgalanmaların daha çok depresyon şiddetini yansıttığını; intihar eğilimini bağımsız olarak öngöremediğini bildirmiştir (148). Yakın dönem çalışmalar bu örüntüyü daha da detaylandırmaktadır. Örneğin Yousef ve ark. (2021) düşük BDNF düzeylerinin yüksek intihar düşüncesi ile ilişkili olduğunu bulmuş, ancak bu ilişkinin klinik değişkenler modele alındığında anlamlılığını büyük ölçüde kaybettiğini göstermiştir (225). Saadat ve ark. (2024) ise intihar girişiminde bulunan MDD hastalarında BDNF düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmekle birlikte, biyobelirtecin girişim ve girişim olmayan depresyon örneklemlerini ayırt etme gücünün sınırlı olduğunu göstermiştir; bu da biyolojik belirteçlerin klinik değişkenlere göre ikincil konumda olduğunu düşündürmektedir (21). İlginç bir bulgu olarak Li ve ark. (2023), intihar düşüncesi yüksek olan unipolar depresyon grubunda "mature BDNF" düzeylerinin beklenmedik şekilde daha yüksek olduğunu göstermiş ve BDNF'nin farklı moleküler formlarının intihar riskinde heterojen etkiler gösterebileceğini öne sürmüştür (226). Bu çalışma literatürde BDNF–intihar ilişkisinin neden tutarsız sonuçlar ürettiğini açıklamaya katkıda bulunmaktadır.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde unipolar depresyonda serum BDNF düzeylerinin intihar davranışını açıklamadığı ve bu ilişkinin tutarsız, zayıf ve çoğunlukla klinik belirleyicilere bağımlı olduğu yönündeki bulguların literatürde giderek güçlendiği görülmektedir. Meta-analizler serum BDNF düzeylerinin esas

olarak depresyon şiddetiyle ilişkili olduğunu ve klinik değişkenlere duyarlı bir biyolojik gösterge olduğunu bildirmektedir; buna karşın BDNF düzeylerinin intihar riskine özgül bir belirteç olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır (148). Ayrıca unipolar depresyonda intihar düşüncesinin daha çok umutsuzluk, ruminatif düşünme, anksiyete ve depresyon şiddeti gibi klinik-duygusal süreçler tarafından belirlendiği; biyolojik belirteçlerin ise bu klinik katmanların gölgesinde kaldığı gösterilmiştir (22). Dolayısıyla çalışmamızda unipolar depresyon grubunda serum BDNF düzeyinin BİDÖ puanlarını anlamlı biçimde yordayamaması, literatürde BDNF-intihar ilişkisinin unipolar depresyonda tutarsız, zayıf ve klinik belirleyicilere bağımlı olduğu yönündeki bulgularla doğrudan örtüşmektedir.

Bu çerçevede değerlendirildiğinde, bipolar bozuklukta intihar davranışının nörotrofik süreçler ve depresyon şiddetiyle birlikte belirlendiğini; buna karşılık unipolar depresyonda remisyon sonrası biyolojik belirteçlerin etkisinin zayıflayabileceğini ve intihar davranışının daha çok klinik-duygusal faktörlere bağlı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, BDNF'nin bipolar bozuklukta güçlü bir biyolojik yordayıcı olarak ortaya çıkması hastalığa özgü nöroprogressif süreçler, kalıcı nöroplastisite kaybı ve davranışsal disinhibisyonun biyolojik temeliyle uyumludur. Unipolar depresyonda ise remisyonun daha belirgin nörotrofik toparlanma sağlaması BDNF'nin yordayıcı etkisini sınırlamakta ve intihar davranışının biyolojik belirteçlere daha az bağımlı hale gelmesine yol açmaktadır.

5.8. Bipolar Bozukluk ve Unipolar Depresyon Ayırıcı Tanısında Serum BDNF Düzeyinin Yordayıcılığı

ROC analizi sonuçları (Şekil 2) serum BDNF'nin unipolar depresyon ve bipolar bozukluğu ayırt etmedeki tanısal doğruluğunun düşük olduğunu (AUC=0,567, SE=0,057, 95% CI [0,455, 0,679], p=0,240) göstermiştir. Bu bulgular serum BDNF düzeylerinin bipolar bozukluk ve unipolar depresyon arasında ayırt edici bir biyobelirteç olarak klinik açıdan yeterli doğruluk göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu serum/periferik BDNF'nin depresif bozukluklarda daha çok epizot şiddeti ve hastalık durumu (atak–remisyon) ile ilişkili bir "durum belirteci" olduğunu, ancak tanısal ayırım için yeterli özgüllük taşımadığını bildiren meta-analitik literatürle uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

Molendijk ve ark. majör depresyonda serum BDNF düzeylerinin depresyon şiddetine duyarlı olduğunu, ancak farklı depresif alt tipleri birbirinden ayırt etmede sınırlı kaldığını göstermiştir (22). Benzer biçimde Fernandes ve ark.nın bipolar bozuklukta periferik BDNF düzeylerine ilişkin geniş meta-analizi BDNF'nin özellikle manik ve depresif epizotlarda azaldığını, fakat ötimik dönemde normale yaklaştığını ve bu nedenle tanılar arası ayırımdan çok epizot varlığını yansıtan bir biyolojik gösterge olduğunu ortaya koymuştur (15). Cavaleri ve ark.nın majör depresyon meta-analizi de benzer şekilde BDNF'nin depresyon şiddeti ve tedavi yanıtına duyarlı, ancak klinik düzeyde ayırı tanı için tek başına yeterli olmayan bir belirteç olduğunu vurgulamaktadır (14).

Ayrıca Shahyad ve ark. (2023) çalışması bu noktada özellikle dikkat çekicidir: bipolar depresyon ve unipolar depresyonu ayırt etmede serum BDNF için ROC analizi sonucu AUC=0,704 bulunmuş; yani BDNF'nin tek başına orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu, ancak klinik uygulama için yine de sınırlı kaldığı bildirilmiştir (179). Buna karşın bizim çalışmamızda AUC'nin 0,567'de kalması ve istatistiksel anlamlılık göstermemesi BDNF'nin tanısal ayırt ediciliğinin örneklem özelliklerine son derece duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Bu farklılığın olası nedenleri arasında; hastaların remisyon durumunda olması, ilaç kullanımı ve hastalık süresi/epizot sayısındaki değişkenlik, çalışma örneklem büyüklüğü ve kullanılan ölçüm yöntemleri (serum/plazma ayrımı, ELISA kit farklılıkları vb.) sayılabileceği düşünülmektedir. Nitekim daha önce de tartışıldığı üzere, bipolar bozuklukta tekrarlayıcı epizotlara bağlı zaman içerisinde biriken nörobiyolojik değişimler BDNF düzeylerinde kalıcı azalmaya yol açmaktadır (217,224). Unipolar depresyonda ise BDNF düzeylerinin epizot sonrası daha hızlı ve belirgin toparlanma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (148,179). Bu farklı iyileşme dinamikleri ve BDNF ölçümlerinin sınırlı duyarlılığı iki tanı grubunun biyobelirteç dağılımlarının klinik olarak tam ayrışmamasına yol açabilmektedir (148).

Öte yandan yalnızca BDNF'ye dayalı ayırıcı tanı girişimlerinin sınırlı kaldığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, ülkemizde 2017 yılında yayımlanan bir çalışmada depresif epizottaki bipolar bozukluk ve yineleyici unipolar depresyon hastalarında serum BDNF düzeylerinin karşılaştırıldığı ve iki grup arasında anlamlı

fark saptanmadığı bildirilmiştir; bu bulgular serum BDNF'nin tek başına bipolar–unipolar ayrımı için kullanılabilir bir biyobelirteç olmadığını desteklemektedir (227). Benzer biçimde Gass ve Hellweg'in periferik BDNF'nin duygudurum bozukluklarındaki rolünü tartıştığı derleme, BDNF'nin patofizyolojiyi anlamak açısından merkezi bir molekül olduğunu; ancak klinik tanı koyma ve alt tip ayırma aşamasında "tek belirteç" yaklaşımının gerçekçi olmadığını vurgulamaktadır (228).

Son yıllarda yapılan çalışmalar bipolar ve unipolar depresyon ayrımında daha karma biyobelirteç panellerinin tek bir nörotrofine göre daha umut verici olduğunu göstermektedir. Örneğin Shahyad ve ark. Çalışmasında BDNF'nin hs-CRP ile değerlendirildiğinde ayırt ediciliğin arttığı bildirilmiş, tekil bir biyobelirteçten ziyade çoklu biyobelirteç yaklaşımının daha anlamlı olabileceği öne sürülmüştür (179). Daha yakın tarihli bir çalışmada ise Zhang ve ark., inflamatuar biyobelirteç paneli içeren biyokimyasal parametrelerin kullanılmasıyla ilk atak bipolar ve majör depresyon hastalarının oldukça yüksek doğrulukla (AUC ≈ 0,89) ayırt edilebildiğini göstermiştir; bu bulgu tek bir moleküle dayalı biyobelirteç stratejilerinin sınırlılığını, buna karşılık çok düzeyli panel yaklaşımlarının potansiyelini ortaya koymaktadır (229). Bu tür çalışmalar BDNF'nin ancak daha geniş biyobelirteç ve klinik değişken panelleri içine yerleştirildiğinde tanısal süreçlere katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda serum BDNF düzeylerinin bipolar bozukluk ve unipolar depresyonu ayırt etmede düşük AUC değeriyle (0,567) başarısız kalması, hem kendi bulgularımızın önceki meta-analizlerle (15,22), hem de klinik ayırıcı tanı çalışmalarının sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir (179). Bulgularımız BDNF'nin bipolar bozuklukta intihar davranışını yordamada anlamlı rol oynayabileceğini göstermesine karşın (Tablo 10) tanısal düzeyde bipolar-unipolar ayrımı için tek başına güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını göstermektedir. Klinik pratik açısından bu sonuç ayırıcı tanının halen ağırlıklı olarak ayrıntılı öykü, epizot örüntüsü, aile öyküsü ve uzunlamasına izlem gibi klinik değişkenlere dayanması gerektiğini; BDNF gibi biyobelirteçlerin ise şimdilik bu sürece ancak tamamlayıcı ve araştırma odaklı katkılar sunabildiğini düşündürmektedir.

6. KISITLILIKLAR

Bu çalışma, üçüncü basamak ruh sağlığı hizmeti sunan tek bir merkezde (Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi) remisyonda bipolar bozukluk ve unipolar depresyon hastalarıyla yürütülmüştür. Bu nedenle örneklemin klinik özellikleri (başvuru şekli, tedaviye erişim imkânları, sosyodemografik yapı vb.) genel psikiyatri popülasyonunu tam olarak yansıtmayabilir; bulguların farklı merkezlere ve toplum örneklemlerine genellenmesinde temkinli olunmalıdır.

Örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması özellikle alt gruplar (bipolar vs. unipolar) ve regresyon/ROC analizleri açısından istatistiksel gücü kısıtlayan bir faktördür. Daha geniş ve heterojen örneklemlerle yapılacak çalışmalar hem biyobelirteçlerin hem de bilişsel ve klinik değişkenlerin yordayıcılığını daha sağlam biçimde test etmeye olanak sağlayacaktır.

Çalışmanın kesitsel tasarıma sahip olması serum BDNF düzeyleri, bilişsel işlevler ve intihar davranışı arasındaki ilişkilerde nedensel bir yönelim ortaya koymayı güçleştirmektedir. Elde edilen bulgular zamansal sırayı ve hastalık sürecindeki değişim dinamiklerini değil, yalnızca değerlendirme anındaki eşzamanlı ilişkileri yansıtmaktadır.

Katılımcıların büyük çoğunluğunun antidepresanlar, duygudurum düzenleyiciler ve antipsikotikler başta olmak üzere psikotrop ilaçlar kullanıyor olması hem BDNF düzeyleri hem de bilişsel performans üzerinde karıştırıcı etki oluşturabilecek bir diğer kısıtlılıktır. İlaç kullanımı temel düzeyde dikkate alınmış olmakla birlikte, ilaç türü, doz, tedavi süresi ve kombinasyonlarının ayrıntılı olarak modellenmemiş olması, biyolojik ve bilişsel değişkenlerin "ilaçtan bağımsız" etkilerini net biçimde ayırt etmeyi güçleştirebilir.

Biyobelirteç değerlendirmesi yalnızca tek zamanlı serum BDNF ölçümü ile sınırlıdır. BDNF'nin farklı moleküler formları (örneğin proBDNF ve olgun BDNF) ayırt edilmemiş, diğer nörotrofik faktörler ve inflamatuvar belirteçler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu durum, intihar davranışı ve tanısal ayrımı açıklayan daha geniş biyolojik ağın yalnızca sınırlı bir kısmının değerlendirilebilmesine yol açmaktadır.

Son olarak intihar davranışı BİDÖ ile bilişsel işlevler ise MoCA ile değerlendirilmiştir. İntihar davranışı BİDÖ ile değerlendirilmiş olup ölçek klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış görüşme şeklinde uygulanmıştır. Bununla birlikte intihar düşüncelerini dile getirme konusundaki isteksizlik, utanç ya da damgalanma kaygısı gibi etkenler, klinik görüşme formatında dahi yanıtların tam olarak yansıtılamamasına yol açmış olabilir. Benzer şekilde MoCA, pratik ve yararlı bir tarama aracı olmakla birlikte ayrıntılı nöropsikolojik test bataryalarına kıyasla daha sınırlı bilgi sunmakta; özellikle hafif düzeyde yürütücü işlev bozulmalarını tespit etmede yetersiz kalabilmektedir.

7. **SONUÇLAR**

1. BB ve UD grupları yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, yaşam şekli, sigara kullanımı ve ek hastalık varlığı açısından benzer bulunmuştur. Buna karşın, BB grubunda çalışma oranı anlamlı olarak daha düşük, alkol kullanımı ise UD grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır.

2. BB grubunda hastalık başlangıç yaşı anlamlı düzeyde daha düşük, hastalık süresi, depresif epizot sayısı, EKT öyküsü ve depresyon nedeniyle yatış sayısı anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. UD grubunda tedavisiz geçen sürenin ve son depresif epizot süresi anlamlı düzeyde BB grubuna kıyasla daha uzun, BB grubunda ise düzenli tedavi süresi UD grubuna göre daha uzun saptanmıştır.

3. Katılımcıların mevcut tedavilerine bakıldığında UD grubunda SSRI ve SNRI kullanım oranları BB grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. BB grubunda ise antipsikotik ve duygudurum düzenleyici kullanım oranı UD grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir. Geçmiş antidepresan kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

4. BB ve UD grupları arasında serum BDNF ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

5. BİDÖ toplam ve alt ölçek puanları BB ve UD grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

6. MoCA ölçeği değerlendirildiğinde hafif bilişsel bozukluk oranı BB grubunda %49,1, UD grubunda %16,0 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. BB grubunda MoCA toplam puanı ile görsel-uzamsal beceriler, dil ve gecikmeli hatırlama alt puanları UD grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, remisyon döneminde dahi BB hastalarında bilişsel işlevlerde daha belirgin bozulma olduğunu göstermektedir.

7. BB grubunda MoCA puanları yaş ve hastalık süresi ile negatif korelasyon göstermiştir. UD grubunda ise MoCA puanları yaş ve hastalık başlangıç yaşı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar, bilişsel performansın hastalık

süreci ve yaşla farklı biçimlerde ilişkilenebildiğini ve tanı gruplarına göre örüntünün değişebileceğine işaret etmektedir.

8. BB grubunda serum BDNF düzeyi yaşla pozitif korelasyon göstermiştir.

9. BB grubunda BDNF düzeyi ile BİDÖ toplam puanları, "Yaşam/ölüme dair tutumun özellikleri" alt ölçeği ve HAM-D arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. HAM-D puanları ise BİDÖ toplam ve "İntihar düşüncesi/arzusu karakteristiği" alt ölçeği ile pozitif, MoCA dikkat alt ölçeği ile negatif korelasyon göstermiştir.

10. UD grubunda BDNF ile BİDÖ "Yaşam-ölüm tutumu" alt ölçeği arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmış; BDNF ve BİDÖ toplam puanı ilişkisi anlamlılık sınırına yakın kalmıştır.

11. Her iki tanı grubunda da serum BDNF düzeyleri ile MoCA toplam puanı ya da diğer bilişsel alt ölçekler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

12. UD grubunda BİDÖ puanları ile intihar girişimi sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. HAM-D puanı ile MoCA görsel ve dikkat alt ölçekleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. BB grubunda ise son depresif epizot süresinin HAM-D ve BİDÖ puanları ile pozitif korele olduğu saptanmıştır.

13. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde BB grubunda kurulan model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve model BİDÖ puanlarındaki varyansın yaklaşık %26'sını açıklamıştır. Bu modelde BB'de serum BDNF düzeyi BİDÖ puanlarını anlamlı biçimde yordayan tek biyolojik değişken olarak öne çıkmıştır; tek değişkenli analizde ise bu ilişkinin daha da güçlendiği görülmüştür. HAM-D puanları da tek değişkenli regresyonda BİDÖ'yü anlamlı düzeyde yordayan bir diğer değişken olmuştur.

14. UD grubunda çok değişkenli regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı değildir ve bağımsız değişkenlerden hiçbiri BİDÖ puanlarını anlamlı düzeyde yordayamamıştır. Tek değişkenli regresyon analizinde BDNF ve HAM-D puanları istatistiksel olarak anlamlılık sınırında kalmıştır.

15. ROC analizine göre serum BDNF düzeylerinin BB ve UD gruplarını ayırt etmedeki tanısal doğruluğu düşüktür. Benzer şekilde, BDNF'nin intihar girişimi öyküsü olan ve olmayan hastaları ayırt etmedeki performansı da düşük bulunmuş ve her iki analiz de BDNF'nin tek başına klinik açıdan anlamlı bir tanısal veya öngörücü belirteç olduğunu destekleyen bir bulgu saptanmamıştır.

8. KAYNAKÇA

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editörler. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 s.

2. DeRubeis RJ. The Oxford Handbook of Mood Disorders. 1st ed. Oxford: Oxford University Press, Incorporated; 2017. 1 s. (Oxford Library of Psychology Series).

3. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, Alvarez-Jimenez M, Voutier C, Bechdolf A, et al. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. Nisan 2017;135(4):273-84.

4. Atwa SA, Sehlo MG, Elgohary HM, Youssef UM, Azeem MEA, Ibrahim AS. Bipolar depression versus unipolar depression: demographic and clinical differences. Middle East Curr Psychiatry. 03 Mart 2025;32(1):17.

5. McIntyre RS, Rosenbluth M, Ramasubbu R, Bond DJ, Taylor VH, Beaulieu S, et al. Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depressive disorder and bipolar disorder. Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr. Mayıs 2012;24(2):163-9.

6. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. Ekim 2019;6(10):851-61.

7. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. Eylül 2013;128(3):149-62.

8. Robinson LJ, Nicol Ferrier I. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. Bipolar Disord. Nisan 2006;8(2):103-16.

9. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. J Affect Disord. 20 Aralık 2012;143(1-3):16-26.

10. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review. Psychiatr Danub. Haziran 2014;26(2):108-14.

11. World Health Organization. *Suicide worldwide in 2021: global health estimates.* Geneva: World Health Organization; 2025.

12. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. Learn Mem Cold Spring Harb N. 2003;10(2):86-98.

13. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. EMBO J. Mayıs 1982;1(5):549-53.

14. Cavaleri D, Moretti F, Bartoccetti A, Mauro S, Crocamo C, Carrà G, et al. The role of BDNF in major depressive disorder, related clinical features, and antidepressant treatment: Insight from meta-analyses. Neurosci Biobehav Rev. Haziran 2023;149:105159.

15. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMGS, Machado-Vieira R, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. BMC Med. 30 Kasım 2015;13(1):289.

16. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. Expert Rev Neurother. Temmuz 2008;8(7):1101-13.

17. Li R, Li J, Ji SS, Li D, Chu L, Zhang J, et al. Functional Remediation Improves Serum BDNF and TrkB Levels in Euthymic Patients with Bipolar Disorder: A Randomized Trial Study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2025;21:115-28.

18. Mora E, Portella MJ, Piñol-Ripoll G, López R, Cuadras D, Forcada I, et al. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. Ağustos 2019;60:97-107.

19. Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. Neuropsychobiology. 2007;56(2):93-7

20. Fusar-Poli L, Aguglia A, Amerio A, Orsolini L, Salvi V, Serafini G, et al. Peripheral BDNF levels in psychiatric patients with and without a history of suicide attempt: A systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 20 Aralık 2021;111:110342.

21. Saadat SH, Javanbakht M, Shahyad S. Brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein (CRP) biomarkers in suicide attempter and non-attempter major depression disorder (MDD) patients. Ann Gen Psychiatry. 22 Temmuz 2024;23(1):27.

22. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus B a. A, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). Mol Psychiatry. Temmuz 2014;19(7):791-800.

23. Oğuz Karamustafalıoğlu. Temel ve Klinik Psikiyatri. 1. bs. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2018.

24. Rodríguez-Testal JF, Cristina Senín-Calderón, Perona-Garcelán S. From DSM-IV-TR to DSM-5: Analysis of some changes. Int J Clin Health Psychol. Eylül 2014;14(3):221-31.

25. American Psychiatric Association, editör. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR™. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1050 s.

26. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. World Health Organization; [a.yer 09 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

27. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 18 Haziran 2003;289(23):3095.

28. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Türkiye ruh sağlığı profili sonuç raporu* [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2024 [a.yer 09 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/50332/0/trruhsagligiprofili2sonucraporu17012024pdf.pdf

29. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish National Twin Study of Lifetime Major Depression. Am J Psychiatry. 01 Ocak 2006;163(1):109-14.

30. Monroe SM, Reid MW. Life Stress and Major Depression. Curr Dir Psychol Sci. Nisan 2009;18(2):68-72.

31. Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R, Mehnert A, Miranda JJ, Bullinger M, et al. Comorbid depression in medical diseases. Nat Rev Dis Primer. 20 Ağustos 2020;6(1):69.

32. Lohoff FW. Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. Curr Psychiatry Rep. Aralık 2010;12(6):539-46.

33. Kendall KM, Assche EV, Andlauer TFM, Choi KW, Luykx JJ, Schulte EC, et al. The genetic basis of major depression. Psychol Med. Ekim 2021;51(13):2217-30.

34. Adams MJ, Streit F, Meng X, Awasthi S, Adey BN, Choi KW, et al. Trans-ancestry genome-wide study of depression identifies 697 associations implicating cell types and pharmacotherapies. Cell. 06 Şubat 2025;188(3):640-652.e9.

35. Suktas A, Ekalaksananan T, Aromseree S, Bumrungthai S, Songserm N, Pientong C. Genetic polymorphism involved in major depressive disorder: a systemic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 22 Ekim 2024;24(1):716.

36. Bhatt S, Devadoss T, Manjula SN, Rajangam J. 5-HT3 Receptor Antagonism: A Potential Therapeutic Approach for the Treatment of Depression and other Disorders. Curr Neuropharmacol. 01 Eylül 2021;19(9):1545-59.

37. Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT1A receptor function in major depressive disorder. Prog Neurobiol. 01 Mayıs 2009;88(1):17-31.

38. Jiang Y, Zou D, Li Y, Gu S, Dong J, Ma X, et al. Monoamine Neurotransmitters Control Basic Emotions and Affect Major Depressive Disorders. Pharmaceuticals. Ekim 2022;15(10):1203.

39. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. Exp Clin Psychopharmacol. 2015;23(1):1-21.

40. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. Mol Psychiatry. Nisan 2017;22(4):527-36.

41. Rosenthal LJ, Goldner WS, O'Reardon JP. T3 Augmentation in Major Depressive Disorder: Safety Considerations. Am J Psychiatry. Ekim 2011;168(10):1035-40.

42. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. Eur J Neurosci. 2021;53(1):151-71.

43. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. Immunology. 2015;144(3):365-73.

44. Liu P, Liu Z, Wang J, Wang J, Gao M, Zhang Y, et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. Nat Commun. 08 Nisan 2024;15(1):3003.

45. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression. Eur Psychiatry. Eylül 2015;30(6):665-80.

46. Vrijsen JN, Tendolkar I, Arias-Vásquez A, Franke B, Schene AH, Fernández G, et al. Interaction of the 5-HTTLPR and childhood trauma influences memory bias in healthy individuals. J Affect Disord. 01 Kasım 2015;186:83-9.

47. Duman RS, Monteggia LM. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. Biol Psychiatry. 15 Haziran 2006;59(12):1116-27.

48. Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. Neural Plast. 2017;2017(1):7260130.

49. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. Mol Psychiatry. Mart 2020;25(3):530-43.

50. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. Brain Struct Funct. 01 Eylül 2008;213(1):93-118.

51. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. Am J Psychiatry. Ağustos 2003;160(8):1516-8.

52. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. Proc Natl Acad Sci. 04 Şubat 2003;100(3):1387-92.

53. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. Br Med Bull. 01 Mart 2003;65(1):193-207.

54. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Signal Transduct Target Ther. 09 Şubat 2024;9(1):30.

55. Orhan Öztürk. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 16. baskı. Ankara; 2020.

56. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. Eylül 2024;69(9):641-87.

57. Gelenberg AJ. The American Psychiatric Association Treatment Guideline for Major Depressive Disorder: process and content. Ann Gen Psychiatry. 22 Nisan 2010;9(Suppl 1):S46.

58. Nutt DJ, Davidson JRT, Gelenberg AJ, Higuchi T, Kanba S, Karamustafalioğlu O, et al. International consensus statement on major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2010;71 Suppl E1:e08.

59. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. JAMA. 18 Haziran 2003;289(23):3152-60.

60. Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder. A review of the current research literature. Arch Gen Psychiatry. Eylül 1991;48(9):796-800.

61. Spadone C, Corruble E. [Residual symptoms and recurrence in major depressive disorder]. L'Encephale. Aralık 2010;36 Suppl 5:S108-111.

62. Sadock,Benjamin J. S Virginia A, Ruiz,Pedro. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 347–386 s.

63. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. Curr Neuropharmacol. Nisan 2017;15(3):353-8.

64. Berk M, Dodd S, Berk L, Opie J. Diagnosis and management of patients with bipolar disorder in primary care. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. Eylül 2005;55(518):662-4.

65. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand. Haziran 2015;131(6):417-25.

66. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. J Affect Disord. Aralık 2001;67(1-3):3-19.

67. Pichot P. [Circular insanity, 150 years on]. Bull Acad Natl Med. 2004;188(2):275-84.

68. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. Biol Psychiatry. Şubat 1976;11(1):31-42.

69. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editörler. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 s.

70. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet Lond Engl. 09 Nisan 2016;387(10027):1561-72.

71. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. Lancet Psychiatry. Şubat 2016;3(2):171-8.

72. Shastry BS. Bipolar disorder: an update. Neurochem Int. Mart 2005;46(4):273-9.

73. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 01 Haziran 2010;2(2):206-36.

74. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. Mayıs 2007;64(5):543-52.

75. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. Mart 2011;68(3):241-51.

76. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999. 2015;37(2):155-61.

77. Gultekin BK, Kesebir S, Tamam L. Bipolar Disorder in Turkey/Turkiye'de Bipolar Bozukluk. Psikiyatr Guncel YaklasimlarCurrent Approaches Psychiatry. 22 Mart 2014;6(2):199-210.

78. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. Şubat 2003;64(2):161-74.

79. Bellivier F, Etain B, Malafosse A, Henry C, Kahn JP, Elgrabli-Wajsbrot O, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. Temmuz 2014;15(5):369-76.

80. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. Ther Adv Psychopharmacol. Eylül 2018;8(9):251-69.

81. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Benazzi F, Syrstad VEG, Akiskal HS, Fasmer OB. Dissociative experiences differentiate bipolar-II from unipolar depressed patients: the mediating role of cyclothymia and the Type A behaviour speed and impatience subscale. J Affect Disord. Haziran 2008;108(3):207-16.

82. Cloutier M, Greene M, Guerin A, Touya M, Wu E. The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. J Affect Disord. 15 Ocak 2018;226:45-51.

83. Dembek C, Mackie deMauri, Modi K, Zhu Y, Niu X, Grinnell T. The economic and humanistic burden of bipolar disorder in adults in the United States. Ann Gen Psychiatry. 24 Mart 2023;22(1):13.

84. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 15 Kasım 2003;123C(1):48-58.

85. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci. Aralık 2016;209(6):454-9.

86. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. Am J Psychiatry. Temmuz 2008;165(7):820-9.

87. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 18 Haziran 2003;289(23):3095.

88. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet Lond Engl. 11 Mayıs 2013;381(9878):1654-62.

89. Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia--bipolar disorder boundary. Neurosci Biobehav Rev. Mayıs 2010;34(6):897-921.

90. Budde M, Forstner AJ, Adorjan K, Schaupp SK, Nöthen MM, Schulze TG. [Genetics of bipolar disorder]. Nervenarzt. Temmuz 2017;88(7):755-9.

91. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. Psychiatry Clin Neurosci. Şubat 2007;61(1):3-19.

92. Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. Annu Rev Clin Psychol. 2006;2:199-235.

93. Işık E. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Ankara: Golden Medya; 2008.

94. Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, Price J, Frank E, Kupfer DJ, et al. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. Nucl Med Biol. Ekim 2007;34(7):865-77.

95. Cannon DM, Klaver JK, Gandhi SK, Solorio G, Peck SA, Erickson K, et al. Genetic variation in cholinergic muscarinic-2 receptor gene modulates M2 receptor binding in vivo and accounts for reduced binding in bipolar disorder. Mol Psychiatry. Nisan 2011;16(4):407-18.

96. Lan MJ, McLoughlin GA, Griffin JL, Tsang TM, Huang JTJ, Yuan P, et al. Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. Mol Psychiatry. Mart 2009;14(3):269-79.

97. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. Nat Rev Drug Discov. Mayıs 2008;7(5):426-37.

98. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2007;(434):41-9.

99. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am. Haziran 2005;28(2):469-80.

100. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. Ocak 2016;63:327-42.

101. Bauer M, London ED, Rasgon N, Berman SM, Frye MA, Altshuler LL, et al. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. Mol Psychiatry. Mayıs 2005;10(5):456-69.

102. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci. Şubat 2017;71(2):77-103.

103. Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the Adult Hippocampus. Cold Spring Harb Perspect Biol. 01 Eylül 2015;7(9):a018812.

104. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. Ocak 2008;33(1):110-33.

105. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. Am J Psychiatry. Eylül 2005;162(9):1697-705.

106. Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Bipolar disorder. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 2012. s. 251–63.

107. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry. Eylül 1999;175(3):246-51.

108. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, et al. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. Psychol Med. Temmuz 1997;27(4):931-42.

109. Cotovio G, Oliveira-Maia AJ. Functional neuroanatomy of mania. Transl Psychiatry. 24 Ocak 2022;12(1):29.

110. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the Phenomenology, Pathophysiology, Comorbidity, and Treatment of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. J Clin Psychiatry. 15 Ağustos 2009;70(8):1078-90.

111. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. Ağustos 2014;53:23-34.

112. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003.

113. Ghasemi M, Claunch J, Niu K. Pathologic role of nitrergic neurotransmission in mood disorders. Prog Neurobiol. Şubat 2019;173:54-87.

114. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational Influenza and Bipolar Disorder in Adult Offspring. JAMA Psychiatry. 01 Temmuz 2013;70(7):677.

115. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. J Affect Disord. Şubat 2014;155:75-80.

116. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. Am J Psychiatry. Kasım 2013;170(11):1249-62.

117. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci. Ocak 2017;71(1):6-17.

118. Johnson L, Lundström O, Åberg-Wistedt A, Mathé AA. Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. Bipolar Disord. Nisan 2003;5(2):129-37.

119. Sami M, Khan H, Nilforooshan R. Late onset mania as an organic syndrome: A review of case reports in the literature. J Affect Disord. 01 Aralık 2015;188:226-31.

120. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, Bani M, Pastore A, Girolamo G de, et al. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. Nisan 2017;62(4):247-58.

121. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. Bipolar Disord. Kasım 2007;9(7):698-705.

122. Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Keller MB, et al. Long-term prognosis of bipolar I disorder. Acta Psychiatr Scand. Şubat 1999;99(2):110-9.

123. Bowden CL. Strategies to Reduce Misdiagnosis of Bipolar Depression. Psychiatr Serv. Ocak 2001;52(1):51-5.

124. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. 12-Month Outcome of Patients With Bipolar Disorder Following Hospitalization for a Manic or Mixed Episode. Am J Psychiatry. 01 Mayıs 1998;155(5):646-52.

125. Krishnan KRR. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder: Psychosom Med. Ocak 2005;67(1):1-8.

126. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. JAMA Psychiatry. Eylül 2013;70(9):931-9.

127. E. Köroğlu C, SŞ. Psikiyatri temel kitabı. 2. bs. Ankara: HYB Yayın; 2007

128. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 5:44-52.

129. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. Psychiatry Clin Neurosci. Ağustos 2010;64(4):341-57.

130. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. Neuropharmacology. Aralık 1998;37(12):1553-61.

131. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. EMBO J. Ağustos 1990;9(8):2459-64.

132. Kawamoto Y, Nakamura S, Nakano S, Oka N, Akiguchi I, Kimura J. Immunohistochemical localization of brain-derived neurotrophic factor in adult rat brain. Neuroscience. Ekim 1996;74(4):1209-26.

133. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. Neurosci Lett. Ağustos 2002;328(3):261-4.

134. Fujimura H, Altar C, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J ichi, et al. Brain-derived Neurotrophic Factor Is Stored in Human Platelets and Released by Agonist Stimulation. Thromb Haemost. 2002;87(04):728-34.

135. Chacón-Fernández P, Säuberli K, Colzani M, Moreau T, Ghevaert C, Barde YA. Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. J Biol Chem. Mayıs 2016;291(19):9872-81.

136. Polacchini A, Metelli G, Francavilla R, Baj G, Florean M, Mascaretti LG, et al. A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. Sci Rep. 10 Aralık 2015;5(1):17989.

137. Rosenfeld RD, Zeni L, Haniu N, Talvenheimo J, Radka SF, Bennett L, et al. Purification and Identification of Brain-Derived Neurotrophic Factor from Human Serum. Protein Expr Purif. Ağustos 1995;6(4):465-71.

138. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. Cell. Ocak 2003;112(2):257-69.

139. Notaras M, Hill R, Van Den Buuse M. The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. Mol Psychiatry. Ağustos 2015;20(8):916-30.

140. Ying SW, Futter M, Rosenblum K, Webber MJ, Hunt SP, Bliss TVP, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Induces Long-Term Potentiation in Intact Adult Hippocampus: Requirement for ERK Activation Coupled to CREB and Upregulation of *Arc* Synthesis. J Neurosci. 01 Mart 2002;22(5):1532-40.

141. Coffey ET, Åkerman KEO, Courtney MJ. Brain derived neurotrophic factor induces a rapid upregulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TrkB in rat cerebellar granule cells. Neurosci Lett. Mayıs 1997;227(3):177-80.

142. Horch HW**.** Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neurosci*. Ocak 2004;15(2):117–32.

143. Chiaruttini C, Vicario A, Li Z, Baj G, Braiuca P, Wu Y, et al. Dendritic trafficking of BDNF mRNA is mediated by translin and blocked by the G196A (Val66Met) mutation. Proc Natl Acad Sci. 22 Eylül 2009;106(38):16481-6.

144. Radka SF, Hoist PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. Brain Res. Şubat 1996;709(1):122-30.

145. Gejl AK, Enevold C, Bugge A, Andersen MS, Nielsen CH, Andersen LB. Associations between serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and influence of storage time and centrifugation strategy. Sci Rep. 04 Temmuz 2019;9(1):9655.

146. Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. Psychol Med. Eylül 2019;49(12):1971-9.

147. Matsuoka Y, Nishi D, Noguchi H, Kim Y, Hashimoto K. Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. Neuropsychobiology. 2013;68(1):44-50.

148. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. Biol Psychiatry. 15 Eylül 2008;64(6):527-32.

149. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. Front Cell Neurosci. 15 Nisan 2020;14:82.

150. Notaras M, van den Buuse M. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry. Ekim 2019;25(5):434-54.

151. Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive deficits. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 05 Eylül 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/

152. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. Dialogues Clin Neurosci. Eylül 2019;21(3):227-37.

153. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallaugher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. Depress Anxiety. Haziran 2013;30(6):515-27.

154. Pan Z, Park C, Brietzke E, Zuckerman H, Rong C, Mansur RB, et al. Cognitive impairment in major depressive disorder. CNS Spectr. Şubat 2019;24(1):22-9.

155. Kriesche D, Woll CFJ, Tschentscher N, Engel RR, Karch S. Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. Ağustos 2023;273(5):1105-28.

156. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. Temmuz 2006;93(1-3):105-15.

157. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. Kasım 2008;18(11):787-93.

158. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2007;(434):17-26.

159. Sasi M, Vignoli B, Canossa M, Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. Pflugers Arch. Haziran 2017;469(5-6):593-610.

160. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. Neurosci Lett. 14 Mayıs 2010;475(2):95-8.

161. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. J Psychiatr Res. Eylül 2014;56:18-27.

162. Tang X, Zhou C, Gao J, Duan W, Yu M, Xiao W, et al. Serum BDNF and GDNF in Chinese male patients with deficit schizophrenia and their relationships with neurocognitive dysfunction. BMC Psychiatry. 16 Ağustos 2019;19(1):254.

163. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. Mol Psychiatry. Eylül 2011;16(9):960-72.

164. Öncü, B. İntihar Davranışı: Tanım, epidemiyoloji, risk etmenleri. İçinde: İntiharı Anlama ve Müdahale Temel Kitap. 1. baskı. 2019. s. 93-110.

165. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Ölüm istatistikleri, 2018 [Internet]. Ankara: TÜİK; 2019 [a.yer 09 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Istatistikleri-2018-30701

166. Prinstein MJ. Introduction to the special section on suicide and nonsuicidal self-injury: a review of unique challenges and important directions for self-injury science. J Consult Clin Psychol. Şubat 2008;76(1):1-8.

167. Brendel RW, Wei MH, Edersheim JG. An Approach to the Patient in Crisis: Assessments of the Risk of Suicide and Violence. Med Clin North Am. Kasım 2010;94(6):1089-102.

168. Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. Am J Psychiatry. Ocak 1987;144(1):35-40.

169. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. Arch Gen Psychiatry. Ekim 2011;68(10):1058-64.

170. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IAK, Sokero TP, Isometsä ET. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. Am J Psychiatry. Temmuz 2010;167(7):801-8.

171. Rihmer Z, Döme P. Major mood disorders and suicidal behavior. In: O'Connor RC, Pirkis J, editors. The International Handbook of Suicide Prevention: Research, Policy and Practice. 2nd ed. Chichester (UK): Wiley-Blackwell; 2016. p. 74–92.

172. Ota K, Shinzato H, Otsuka N, Zamami Y, Kurihara K, Futenma K, et al. Depressive mixed state and anxious distress as risk factors for suicidal behavior during major depressive episodes. Sci Rep. 07 Nisan 2025;15(1):11918.

173. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci. Mart 1997;170:205-28.

174. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. Haziran 2005;62(6):593-602.

175. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, Vazquez G. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. Acta Psychiatr Scand. Mart 2019;139(3):214-26.

176. Deveci A, Aydemir O, Taşkın O, Taneli F, Esen-Danacı A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: A comparative study with depression. *Neuropsychobiology*. 2007;56(2):93–97.

177. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 30 Ocak 2007;31(1):78-85.

178. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. Brain Res Mol Brain Res. 20 Mayıs 2005;136(1-2):29-37.

179. Shahyad S, Kheirabadi GR, Jahromi GP, Massaly M. Brain-derived Neurotrophic Factor and High Sensitive C-reactive Protein in Bipolar Depression and Unipolar Depression: The Practical Usage as a Discriminatory Tool. Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol. 28 Şubat 2023;21(1):108-17.

180. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Şubat 1960;23(1):56-62.

181. Akdemir, A.; Örsel, S.; Dağ, İ.; Türkçapar, H. M.; İşcan, N.; Özbay, H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi. 1996;4(4):251-9.

182. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc. Nisan 2005;53(4):695-9.

183. Kaya Y, Aki OE, Can UA, Derle E, Kibaroğlu S, Barak A. Validation of Montreal Cognitive Assessment and Discriminant Power of Montreal Cognitive Assessment Subtests in Patients With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Dementia in Turkish Population. J Geriatr Psychiatry Neurol. Haziran 2014;27(2):103-9.

184. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: The Scale for Suicide Ideation. J Consult Clin Psychol. 1979;47(2):343-52.

185. Dilbaz, N.; Şenol, S.; Aydemir, Ö.; Türkçapar, H. Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği'nin Türkçe Formunun geçerlilik ve güvenirlik çalışması. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar / Current Approaches in Psychiatry. 2023;15(4):451-63.

186. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. Br J Psychiatry. Kasım 1978;133(5):429-35.

187. Karadağ, F.; Oral, E. T.; Aran, Y. A.; Erten, E.; Yalçın, F. A. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye için geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2021;12(2).

188. Elbir M, Topbaş OA, Bayad S, Kocabaş T, Topak ÖZ, Çetin S, ve ark. Adaptation and reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders – Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish language. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2019.

189. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. Br J Psychiatry J Ment Sci. Aralık 2000;177:486-92.

190. Nolen-Hoeksema S. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. Annu Rev Clin Psychol. 2012;8:161-87.

191. Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. Bipolar Disord. Şubat 2008;10(1 Pt 2):194-214.

192. Perlick DA, Rosenheck RA, Miklowitz DJ, Chessick C, Wolff N, Kaczynski R, et al. Prevalence and correlates of burden among caregivers of patients with bipolar disorder enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. Bipolar Disord. Mayıs 2007;9(3):262-73.

193. MacQueen GM, Memedovich KA. Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. Psychiatry Clin Neurosci. Ocak 2017;71(1):18-27.

194. O'Donnell LA, Deldin PJ, Grogan-Kaylor A, McInnis MG, Weintraub J, Ryan KA, et al. Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder. J Affect Disord. Haziran 2017;215:135-42.

195. Diaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de Leon J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. Bipolar Disord. Mart 2009;11(2):154-65.

196. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry. Temmuz 2007;64(7):830-42.

197. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. Am J Psychiatry. Mayıs 2003;160(5):883-9.

198. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. J Affect Disord. 01 Ocak 2019;242:111-22.

199. Lublóy Á, Keresztúri JL, Németh A, Mihalicza P. Exploring factors of diagnostic delay for patients with bipolar disorder: a population-based cohort study. BMC Psychiatry. 19 Şubat 2020;20(1):75.

200. O'Donovan C, Alda M. Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. Front Psychiatry. 2020;11:500.

201. Fellendorf FT, Caboni E, Paribello P, Pinna M, D'Aloja E, Carucci S, et al. Pharmacological Treatment of Bipolar Depression: A Review of Observational Studies. Pharm Basel Switz. 25 Ocak 2023;16(2):182.

202. Rybakowski JK. Application of Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. Brain Sci. 27 Şubat 2023;13(3):414.

203. Pelosof R, Santos LAD, Farhat LC, Gattaz WF, Talib L, Brunoni AR. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: An updated systematic review and meta-analysis. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. Ocak 2023;24(1):24-33.

204. Otsuka N, Takaesu Y, Zamami Y, Ota K, Kurihara K, Shinzato H, et al. Elevated Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels During Depressive Mixed States. Psychiatry Investig. Kasım 2023;20(11):1027-33.

205. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar Disord. Haziran 2004;6(3):224-32.

206. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DH. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. Bipolar Disord. Şubat 2006;8(1):40-6.

207. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. Psychol Med. Haziran 2013;43(6):1187-96.

208. Townsend J, Bookheimer SY, Foland LC, Sugar CA, Altshuler LL. fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. Psychiatry Res. 30 Nisan 2010;182(1):22-9.

209. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. Temmuz 2014;44(10):2029-40.

210. Galimberti C, Bosi MF, Caricasole V, Zanello R, Dell'Osso B, Viganò CA. Using network analysis to explore cognitive domains in patients with unipolar versus bipolar depression: a prospective naturalistic study. CNS Spectr. Haziran 2020;25(3):380-91.

211. Srisurapanont M, Eurviriyanukul K, Suttajit S, Varnado P. Internal consistency and concurrent validity of the Montreal Cognitive Assessment in individuals with major depressive disorder. Psychiatry Res. Temmuz 2017;253:333-7.

212. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. Am J Psychiatry. Ağustos 2004;161(8):1433-41.

213. Camprodon-Boadas P, De Prisco M, Rabelo-da-Ponte FD, Sugranyes G, Clougher D, Baeza I, et al. Cognitive reserve and cognition in mood disorders: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 01 Eylül 2024;339:116083.

214. Petersen NA, Nielsen MØ, Coello K, Stanislaus S, Melbye S, Kjærstad HL, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in newly diagnosed patients with bipolar disorder, their unaffected first-degree relatives and healthy controls. BJPsych Open. 16 Şubat 2021;7(2):e55.

215. Masi G, Brovedani P. The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression. CNS Drugs. 01 Kasım 2011;25(11):913-31.

216. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallaugher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. Depress Anxiety. Haziran 2013;30(6):515-27.

217. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev. Ocak 2011;35(3):804-17.

218. Li D, Ma L, Feng Y. Serum BDNF, depressive symptoms, sleep quality, and cognitive function: a study on their impact and predictive value for suicidal ideation in bipolar depressive disorder patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 02 Nisan 2025;

219. Shkundin A, Wheeler HE, Sinacore J, Halaris A. BDNF/BDNF-AS Gene Polymorphisms Modulate Treatment Response and Remission in Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. J Pers Med. 07 Şubat 2025;15(2):62.

220. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. Nat Rev Neurosci. Ekim 2003;4(10):819-28.

221. De Simone S, Bosco MA, La Russa R, Vittorio S, Di Fazio N, Neri M, et al. Suicide and Neurotrophin Factors: A Systematic Review of the Correlation between BDNF and GDNF and Self-Killing. Healthc Basel Switz. 27 Aralık 2022;11(1):78.

222. Erbay LG, Karlıdağ R, Oruç M, Çiğremiş Y, Celbiş O. Association of BDNF / TrkB and NGF / TrkA Levels in Postmortem Brain with Major Depression and Suicide. Psychiatr Danub. 2021;33(4):491-8.

223. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. Bipolar Disord. Şubat 2021;23(1):14-23.

224. Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, dos Santos BTMQ, Sartori J, Eisele B, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 31 Ekim 2014;18(1):pyu043.

225. Yousef AM, El-Deen GMS, Ibrahim AS, Mohamed AE. Serum BDNF and suicidal ideation in drug-naïve and drug-treated MDD patients: A case–control study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021

226. Li H, Zhao M, Jiang C, Zhao H, Wu C, Li Y, et al. Elevated Plasma Levels of Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor in Major Depressive Disorder Patients with Higher Suicidal Ideation. Brain Sci. 21 Ağustos 2023;13(8):1223.

227. Eker SS, Sarikavakli U, Cangur S, Eker OC, Akkaya C. Can serum BDNF levels predict the distinction between bipolar disorder depressive episode and unipolar depressive episode? Alpha Psychiatry. 01 Nisan 2017;18(2):108-12.

228. Gass P, Hellweg R. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker for affective disorders? Int J Neuropsychopharmacol. 01 Şubat 2010;13(1):1-4.

229. Zhang T, Ji C, Zhu J, Wang X, Shen C, Liang F, et al. Comparison of clinical features and inflammatory factors between patients with bipolar depression and unipolar depression. BMC Psychiatry. 10 Şubat 2025;25(1):108.

9. EKLER

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu çalışma, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapmakta olan Dr. Bestenur Güvendi Melenkiş tarafından yürütülmektedir. Unipolar ve Bipolar depresyon tanısı almış bireylerde intihar düşünceleri ve davranışları ciddi bir risk oluşturmaktadır. Aynı zamanda bu tür depresyonlar, bilişsel işlevlerde bozulmalarla da ilişkilidir. Bu belirtiler, hem hastaların yaşam kalitesini düşürmekte hem de tedavi süreçlerini zorlaştırmaktadır. BDNF, beyindeki sinir hücrelerinin büyümesini, işlevini ve sağ kalmasını destekler. Depresyon, intihar düşünceleri ve bilişsel gerilemeler ile BDNF düzeyleri arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir.

"Unipolar ve Bipolar Depresyon tanılı hastalarda Beyin-türevli Nörotrofik Faktör (BDNF) seviyesinin kognisyon ve intihar davranışı ile ilişkisi" isimli bu çalışmada beyin sağlığı ve işleyişi için önemli bir protein olan Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeyleri ile intihar düşünceleri ve bilişsel belirtiler arasındaki ilişkinin incelenmesinin araştırılması planlanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmanın amacı, BDNF'nin bu süreçlerdeki rolünü daha iyi anlayarak, depresyon tedavisinde yeni ve daha etkili yaklaşımlar geliştirmektir. Elde edilecek bulgular, intihar riskini azaltmaya ve bilişsel işlevleri iyileştirmeye yönelik tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu araştırmaya katılarak intihar riskini azaltmaya ve bilişsel işlevleri iyileştirmeye yönelik tedavi stratejilerinin ve iki tanıyı birbirinden ayırmanın daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuş olacaksınız.

Çalışmada; katılımcılardan, kan örnekleri alınacak ve bu örnekler beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin ölçülmesi için kullanılacaktır. Ayrıca, araştırmanın başlangıcında görüşmeci tarafından doldurulacak basılı anket ve benzeri soru formları uygulanacaktır. Bu çalışma bedensel ya da ruhsal sağlığa zarar verebilecek hiçbir öge içermemektedir. Çalışmaya katılma konusundaki kararınız tanı ve tedavi sürecinizi etkilemeyecektir. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. İsminiz

her koşulda saklı tutulacaktır. Araştırmanın sadece veriler kısmı bilimsel makalelerde yayınlanabilir ve bilimsel toplantılarda sunulabilir. Bilimsel etik kuralları gereği tüm kişisel bilgileriniz saklı tutulacak, üçüncü kişi ve kurumlarca paylaşılmayacaktır.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya ..... e-posta adresinden ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz. Katılımınız için teşekkür ederiz.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamı ile amacını gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

TARİH:
İSİM:
İMZA:

Araştırmacının
Adı Soyadı: Dr. Bestenur Güvendi Melenkiş
Tel: +90539xxxxxxxx
e-posta: .....@.....com
Adres: Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

EK-2: SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

Tarih:...../...../..... Adı Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet: ☐Kadın ☐Erkek

Medeni durum: ☐Bekar ☐Evli ☐Eşi vefat etmiş ☐Boşanmış

Eğitim durumu: ☐Eğitimsiz ☐İlköğretim ☐Ortaöğretim ☐Lise ☐Üniversite ve üstü

Meslek: ☐Öğrenci ☐Ev Kadını ☐Serbest Meslek ☐İşçi ☐Memur ☐Emekli ☐Mesleği yok ☐Diğer

Çalışma durumu: ☐ Çalışıyor ☐ Psikiyatrik Hastalığı nedeniyle çalışamıyor ☐ Başka nedenlerle çalışmıyor:

Yaşam tarzı: ☐Yalnız ☐Aile ☐Diğer (Yurt/ Arkadaş)

Aylık geliri: ☐Asgari ücret altı (<17.000 tl) ☐Asgari ücret ve üstü (>17.000 tl) ☐>55.000tl

Sigara kullanımı: ☐Yok ☐Var .....adet/gün

Alkol/Madde kullanımı: ☐Yok ☐Var .....

Kronik bedensel hastalık: ☐Yok ☐Var .....

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Depresif epizod sayısı:

Depresyon nedenli hastane yatış sayısı: Tedavisiz geçen süre:

Son depresif epizod süresi:

Varsa manik epizod sayısı :

Mevcut tedavi:

En son kullandığı düzenli tedavinin süresi :

Daha önce kullandığı antidepresan tedaviler:

EKT tedavi öyküsü:

Şuan klinik : Alevli / Kısmi remisyon / Tam remisyon

İntihar girişimi: ☐Yok ☐Var .....kez İntihar girişimi yöntemleri:

Kendine zarar verici davranış(self mutilasyon):

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:Yok/Var

Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü :

EK-3: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali 3. Yükselmiş; yersiz şakacılık

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme

2. Canlılık; jestlerde artış

3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

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

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

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

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

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı 6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

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

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor

4. Tehdide varacak derecede talepkar

6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç

8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması

3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj

4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor

3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK-4: BECK İNTİHAR DÜŞÜNCESİ ÖLÇEĞİ

İsim: Tarih:

I. Yaşam / Ölüme Dair Tutumun Özellikleri

1. Yaşama arzusu ()

   0.Orta veya şiddetli

   1.Zayıf

   2.yok

2. Ölme arzusu ()

   0.Yok

   1.Zayıf

   2.Orta veya şiddetli

3. Yaşam / Ölüm için Nedenler ()

   0.Yaşam ölümden ağır basmakta

   1.Yaşam ve ölüm için nedenler eşit

   2.Ölmek yaşamaktan ağır basıyor

4. Aktif intihar girişiminde bulunma arzusu ()

   0.Yok

   1.Zayıf

   2:Orta veya şiddetli

5. Pasif İntihar girişimi ()

   0.Yaşamı korumak için intihar girişimi

   1.Yaşamayı ölmeyi şansa bırakabilir

   2.Hayatını korumak ve sürdürmek için önlemlerden kaçınma

II. İntihar Düşüncesi / Arzusu Karakteristiği

6. Zaman boyutu : Süresi ()

   0.Kısa ve geçici dönemler

   1.Uzun dönemler

   2.Kronik veya hemen daima sürekli

7. Zaman boyutu : Sıklık ()

   0.Nadiren

   1.Aralıklı

   2.Sebat eden veya süregen

8. Düşünce ve Arzuya karşı tutum ()

   0.Kabul etmeyen

   1.Ambivalan , tepkisiz

   2.Kabul eden

9. İntihar davranışını / Acting outu kontrol etme arzusu ()

   0.Kontrol etme duygusu mevcut

   1.Kontrol edeceğinden emin değil

   2.Kontrol etme duygusu yok

10. Aktif girişimden caydıran etmenler (din, aile, başarılı olmayan () ciddi hasar. Geri dönüş yok

   0.Caydırıcılar sebebi ile intihar etmeme

   1.Caydırıcılar hakkında biraz ilgi gösterme

   2.Caydırıciiar hakkında hiç yada minimal ilgi taşıma

11. Düşünülen girişim için sebep ()

   0. Çevreyi etkilemek, dikkat çekmek,intikam

   1. 0 ve 2 nin kombinasyonu

2. Problemden kaçma, çözmek, tamamen sona erdirmek

III. Tasarlanan Girişimin Özellikleri

12.Yöntem: Özgüllük ve Planlama () 0.Dikkate alınmama

1.Dikkate alınmış fakat detaylar çalışılmamış

2.Detaylar çalışılmış ve çok iyi planlanmış

13. Yöntem: Erişilebilirlik ()

0.Yönteme ulaşamıyor, fırsat yok

1.Yöntem zaman ve çaba istiyor, fırsat gerçekten yok

2a.Yöntem ve fırsata erişilebilir

2b.Gelecekte yöntem ile ilgili fırsat veya erişilebilirlik önceden tahmin edilebilir.

14. Girişimi gerçekleştirme yeteneğine ilişkin duyumları olması ()

0.Cesaret yok, korkmuş, çok zayıf, yeteneksiz

1.Cesaret konusunda emin değil, yeteneği var.

2.Yeteneği ve cesareti var

15.Gerçek girişimin beklentisi / öngörüsü ( )

0.Yok

1.Belirsiz, emin değil

2.Evet

IV- Tasarlanan Girişimin Gerçekleştirilmesi

16.Gerçek Hazırlık( )

0.Yok

1.Kısmen

2.Tam

17. İntihar Notu( )

0.Yok

1.Başlamış fakat tamamlamamış yada bırakmamış, sadece düşünce

2.Tamamlamış, bırakmış

18.Ölüm beklentisi içinde yapılan son hareketler ( )

0.Yok

1.Düşünmüş ve bazı düzenlemeler yapmış

2.Kesin planlar yapmış yada düzenlemeleri tamamlamış

19. Tasarlanan girişimin gizlenmesi yada aldatıcı bir tavır sergilenmesi ( )

0.Tasarıları açıkça belli etmek

1.Açıklmaktan çekinmek

2.Yalan söyleme,aldatma, gizli tutma girişimlerinde bulunur.

V- Arka Plan Faktörleri

20. Önceki intihar girişimi

0. Yok

1. 1

2. Birden fazla

21. Son girişimle ilgili ölme eğilimi

0.Düşük

1.Orta derecede, ikilemli, emin değil

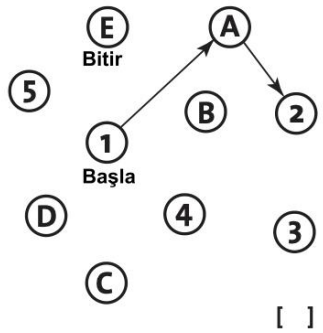
2.Yüksek

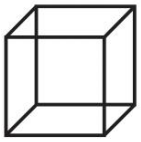
EK-5: MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim: Protokol:
Eğitim: Test Tarihi:
Cinsiyet: Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER — PUAN





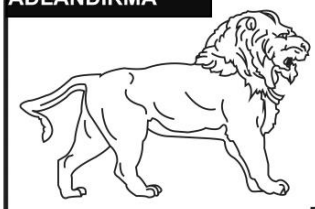
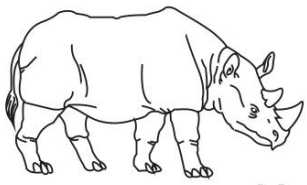
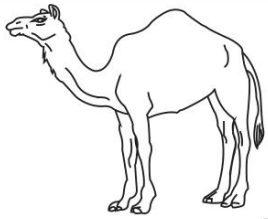
Küp Kopyalama

[ ] [ ]

SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)

Çevresi [ ] Rakamlar [ ] Kollar [ ] __/5

ADLANDIRMA

[ ] [ ] [ ] __/3

BELLEK

Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun

	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok
1.deneme						
2.deneme						

DİKKAT

Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı [ ] 2 1 8 5 4
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı [ ] 7 4 2 __/2

Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin.
İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B __/1

100 den başlayarak yedişer çıkarma [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan. __/3

LİSAN

Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. [ ]
Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı. [ ] __/2

Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın. [ ] ____ N ≥ 11 kelime __/1

SOYUT DÜŞÜNME

Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [ ] tren - bisiklet [ ] saat - cetvel __/2

GECİKMELİ HATIRLAMA

	BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
SEÇMELİ Kategori ipucu						
SEÇMELİ Çoklu seçmeli ipucu						

__/5

YÖNELİM

[ ] Gün [ ] Ay [ ] Yıl [ ] Gün adı [ ] Yer [ ] Şehir __/6

© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 **www.mocatest.org** **Normal 21 / 30**

TOPLAM __/30

T□rk□e versiyon 2009. K. Selekler & B. Cang□z

EK-6: HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		.....

EK-7: DSM-5 İÇİN YAPILANDIRILMIŞ KLİNİK GÖRÜŞME (SCID-5-CV)

