



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİğİ

BİPOLAR BOZUKLUğUN ERKEN VE GEÇ
EVRELERİNDE BEYAZ CEVHER ÖZELLİKLERİ: BİR
DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÇALIşMASI

Dr. Ali Baran TANRIKULU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKIYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUĞUN ERKEN VE GEÇ
EVRELERİNDE BEYAZ CEVHER ÖZELLİKLERİ: BİR
DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMASI

Dr. Ali Baran TANRIKULU

Tez Danışmanı: Doç. Dr.İkbal İNANLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vi
SİMGE ve KISALTMALAR.....	vii
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 BİPOLAR BOZUKLUK.....	3
2.1.1 Tarihçe ve Güncel Sınıflandırma.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	10
2.1.3 Etiyoloji	10
2.1.4 Klinik Seyir ve İşlevsellik.....	12
2.2 BİPOLAR BOZUKLUKTA EVRELEME	14
2.3 BİPOLAR BOZUKLUĞUN NÖROBİYOLOJİSİ VE NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	17
2.4 DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME.....	20
2.4.1 Bipolar Bozuklukta Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları.....	21
2.4.2 ROİ.....	22
2.4.3 VBA.....	23
2.4.4 TBSS.....	23
3 GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 GRUPLARIN SEÇİMİ VE OLUŞTURULMASI	25
3.2 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	28
3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu	28
3.2.2 DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)	28
3.2.3 Young Mani Derecelendirme Ölçeği.....	28
3.2.4 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.....	28
3.2.5 Edinburg El Tercihi Skalası (Edinburg Handedness Inventory) ..	29
3.2.6 Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ-28)	29
3.2.7 Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression):	29
3.2.8 Bipolar Bozuklukta İşlevselliği Değerlendirme Ölçeği:.....	29
3.2.9 İçgörü Değerlendirme Ölçeği (İDÖ):	29
3.3 DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME.....	30
3.3.1 ROİ (Region of Interest) Analizleri	30

3.4	VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	32
4	BULGULAR	33
4.1	BB TANILI HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	33
4.2	HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	35
4.3	HASTA GRUPLARININ KULLANILAN İLAÇLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	39
4.4	GEÇ EVRE HASTALARI YORDAYAN KLİNİK DEĞİŞKENLERİN BİNARY LOGİSTİK REGRESYON ANALİZİ İLE BELİRLENMESİ	42
4.5	GRUPLARIN DTG PARAMETRELERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	43
4.5.1	Hasta Ve Kontrol Gruplarının FA (Fraksiyonel Anizotropi) Değerlerinin Karşılaştırılması	43
4.5.2	Hasta ve kontrol gruplarının RD (Radial difüzyon) değerlerinin karşılaştırılması	46
4.5.3	Hasta ve Kontrol gruplarının AD(Aksial difüzyon) değerlerinin karşılaştırılması	49
4.6	HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE FA DEĞERLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	52
4.7	HASTALIK ŞİDDETİNİ GÖSTEREN KLİNİK ÖZELLİKLER VE ÖLÇEK PUANLARI İLE FA DEĞERLERİNİN KORELASYONU	54
4.8	GEÇ EVRE HASTALARI YORDAYAN FA DEĞERLERİNİN BİNARY LOGİSTİK REGRESYON ANALİZİ İLE BELİRLENMESİ	59
5	TARTIŞMA	61
6	SONUÇ	73
7	KAYNAKLAR	76
8	EKLER	90

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. İkbāl İNANLI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof.Dr İbrahim EREN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitime katkıda bulunan, desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Ali Metehan ÇALIŞKAN'a, Uzm. Dr. İsmet Esra ÇİÇEK'e, Doç. Dr. Memduha AYDIN'a, Uzm. Dr. Seda KIRCI ERCAN'a, Uzm. Dr. Bilge ÇETİN İLHAN'a, Uzm. Dr. Hatice YARDIM ÖZAYHAN'a, Uzm. Dr. Başak DEMİREL'e ve Uzm. Dr. Erdiñ ÇİÇEK'e

Bu çalışmada bana yardımcı olan benimle tecrübelerini paylaşan, radyoloji uzmanı Uzm. Dr. Serdar ARSLAN'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Tüm Beyhekim Psikiyatri çalışanlarına,

Bu çalışmaya katılan hastalarıma,

Eğitime olan kıymetli katkılarından dolayı Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr Faruk Ömer ODABAŞ'a, Selçuk Üniversitesi Selçuk Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Serhat TÜRKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Hilmi ÇETİN, Dr. Öğr. Üyesi Halit Necmi UÇAR ve tüm klinik çalışanlarına,

Eşim, yoldaşım Semra'ma

Kardeşim Servan Can'a

Sevgili annem ve babama teşekkür ederim.

Dr.Ali Baran TANRIKULU

SİMGE ve KISALTMALAR

BB: Bipolar bozukluk

DSM: Mental bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme

ROI: Region of interest

VBA: Voksel tabanlı analiz (voxel based analysis,)

TBSS: Yolak tabanlı uzaysal istatistik (tract-based spatial statistics)

FA: Fraksiyonel anizotropi

RD: Radial difüzyon

AD: Aksiyal difüzyon

BB-İ: Bipolar bozuklukta işlevsellik ölçeği

ÇÇTÖ: Çocukluk çağı travmaları ölçeği

İDÖ: İçgörü değerlendirme ölçeği

FA: Fraksiyonel Anizotropi

RD: Radial Difüzyon

AD:Aksiyal Difüzyon:

fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

İL: İnterlöklin

CC: Corpus callosum

CRA: Corona radiata anterior

CRP: Corona radiata posterior

CRS: Corona radiata superior

SLF: Superior longitudinal fasikül

OFK: Orbitofrontal korteks

PFK: Prefrontal korteks

n: Kişi sayısı

p: İstatistiksel anlamlılık



TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikleri	34
Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri	37
Tablo 3. Hasta gruplarının kullanılan ilaçlar açısından karşılaştırılması	41
Tablo 4. Geç evre BB tanılı hastaları yordayan klinik değişkenlerin Binary logistic regresyon ile belirlenmesi	42
Tablo 5. Hastaların ve kontrol grubunun FA değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının RD değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının AD değerlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 8. Psikotik belirtili dönem öyküsüne göre FA değerlerinin karşılaştırılması ..	52
Tablo 9. İntihar girişim öyküsüne göre FA değerlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 10. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne göre FA değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 11. Erken evre hasta grubunun klinik özellikleri ile FA değerlerinin korelasyonu	57
Tablo 12. Geç evre hasta grubunun klinik özellikleri ile FA değerlerinin korelasyonu	58
Tablo 13. BB tanılı geç evre hastaları kontrol grubuna göre yordayan beyin beyaz cevher FA değerlerinin Binary logistic regresyon ile belirlenmesi	60
Tablo 14. BB tanılı geç evre hastaları erken evre hastalara göre yordayan beyin beyaz cevher FA değerlerinin Binary logistic regresyon ile belirlenmesi	60
Şekil 1. Emosyonel kontrolde ventrolateral ve ventromedial prefrontal ağlar (81)	19
Şekil 2. İzotropik ve anizotropik difüzyon (103)	20
Şekil 3. DTG'deki corpus callosum alanları	31

ÖZET

Amaç: Bipolar bozukluk (BB) tekrarlayan duygudurum epizodlarıyla giden, kronik ve kişinin işlevselliğini birçok alanda etkileyen bir hastalıktır. BB’de evreleme sistemleri hastalığın progresyonu sürecinde hastanın nerde olduğunu tanımlamaktadır. Evreye özgü biyobelirteçlerin tanımlanması evreleme sistemlerinin kullanımını kolaylaştırabilir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) beyin beyaz cevher yollarının bütünlüğünün değerlendiriliği girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir. BB patofizyolojisinde beyaz cevher bütünlüğünde azalma önemli yer tutmaktadır. Bu çalışmanın amacı evreleme modellerine göre ayrılan BB tanılı hasta ve kontrol gruplarında DTG ile beyaz cevher bütünlüğünün karşılaştırılması ve beyaz cevher bütünlüğünün evreleme için kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olamayacağını araştırmaktır.

Yöntem: 1 Mart 2019-1 Mart 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde DSM IV-TR tanı kriterlerine göre BB tanısı konulan 54 ötimik hasta çalışmaya alınmış ve erken ve geç evre olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Erken evre ilk manik epizod sonrası duygudurum epizodu geçirmemiş olmak; geç evre tekrarlayan duygudurum epizodlarının olması olarak belirlenmiştir. Geç evre hasta grubundan 28, erken evre hasta grubundan 26 ötimik, BB-I tanılı gönüllü hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile benzer özellikte 27 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastalara araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik veri formu, klinik global izlenim ölçeği (CGI), Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ), Young mani derecelendirme ölçeği (YMDÖ), içgörü değerlendirme ölçeği (İDÖ), bipolar bozuklukta işlevsellik ölçeği (BB-İ) , çocukluk çağı travmaları ölçeği (ÇÇTÖ-28) uygulanmıştır. HAM-D ≤ 7 ve YMRS ≤ 7 olan hastalar ötimik kabul edilmiştir. Hasta grupları ve kontrol grubuna DTG çekimleri supin pozisyonunda kafa koili kullanılarak, 1.5 Tesla MR cihazında yapılmıştır. Elde edilen fraksiyonel anizotropi (FA), radial difüzyon (RD), aksiyal difüzyon (AD) haritalarında, ROİ yöntemiyle beyaz cevher yollarında FA, RD, AD değerleri ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmamızda manik epizod sayısı, toplam epizod sayısı, hastaneye yatış sayısı ve hastalık süresi geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Depresif epizod sayıları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta gruplarına uygulanan BB-İ ölçeğinde sadece ev içi işlevsellik boyutunda geç evre hastaların erken evre hastalara göre daha iyi işlevsellik gösterdiği bulunmuştur. Hasta gruplarının kullandığı ilaçlar karşılaştırıldığında depo antipsikotik kullanımının geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda Corpus callosum (CC) genu FA değeri geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. CC genu RD değeri geç evre hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. CC genu AD değeri açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Sağ sagittal stratum bölgesinde FA değerleri; geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. RD değerleri; geç evre hasta grubunda erken evre ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. AD değerleri kontrol grubunda geç ve erken evre hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur, erken ve geç evre hasta grupları arasında farklılık bulunmamıştır. Sol corona radita anterior'da (CRA) FA değeri geç evre hasta grubunda kontrol ve erken evre hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. AD ve RD değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır. Yapılan regresyon analizinde geç evre hasta grubu ile erken evre ve kontrol grubu karşılaştırıldığında CC genu ve sağ sagittal stratum FA değerinde azalmanın geç evre hastalık için yordayıcı bir faktör olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışma, emosyonel disregülasyonda önemli rolü olan, sağ ve sol orbitofrontal korteksleri (OFK) birbirine bağlayan CC genu, fasyal emosyonları tanımada kritik role sahip olan sağ sagittal stratum ve internal kapsülden kortikal bölgelere projeksiyon lifleri taşıyan sol CRA FA değerlerinde geç evre hastalarda azalma olduğunu göstermektedir. Bu sonuç BB'de beyaz cevher bütünlüğündeki anormalliklerin nöroprogresyonla ilişkisi olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, CC genu ve sağ sagittal stratum FA değerindeki azalmanın, bu bölgelerdeki beyaz cevher bütünlüğünün evreleme sistemlerinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini

göstermektedir. Ancak bu sonuçların genellenebilmesi için uzunlamasına çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışma, BB tanılı hastalarda beyaz cevher bütünlüğünün evreleme ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: bipolar bozukluk, evreleme, beyaz cevher bütünlüğü
difüzyon tensör görüntüleme



ABSTRACT

Objective: Bipolar disorder (BD) is a chronic disease with recurrent mood episodes and affects the functionality of the person in many areas. Staging systems in BD define where the patient is in the progression of the disease. Identifying phase-specific biomarkers may facilitate the use of staging systems. Diffusion tensor imaging (DTI) is a non-invasive imaging method to evaluate the integrity of the brain white matter tracts. Decrease in white matter integrity plays an important role in the pathophysiology of BD. The aim of this study is to compare DTI and white matter integrity in patients with BD and control groups who were separated according to staging models and to investigate whether white matter integrity can be a biomarker that can be used for staging.

Method: 54 euthymic patients diagnosed with BD according to DSM IV-TR diagnostic criteria at the Psychiatry Clinic of University of Health Sciences Konya Training and Research Hospital between March 1, 2019 and March 1, 2020 were included in the study and divided into two groups as early and late stages. Early stage was defined as not having a mood episode after the first manic episode; late stage was defined as having recurrent mood episodes. 28 euthymic patients with BD-I diagnosis from the late-stage patient group and 26 from the early-stage patient group were included in the study. As the control group, 27 healthy volunteers with similar characteristics to the patient groups in terms of age and gender were recruited. Sociodemographic data form developed by the researcher, clinical global impression scale (CGI), Hamilton depression rating scale (HAM-D), Young mania rating scale (YMRS), insight assessment scale (ISS), Bipolar Disorder Functioning Questionnaire (BDFQ), Childhood Trauma Scale (CTQ-28) was applied. Patients with HAM-D ≤ 7 and YMRS ≤ 7 were considered euthymic. DTI scans were performed in the patient groups and the control group in the supine position using a head coil, using a 1.5 Tesla MRI device. In the obtained fractional anisotropy (FA), radial diffusivity (RD), axial diffusivity (AD) maps, FA, RD, AD values in white matter tracts were measured by ROI method.

Results: In our study, the number of manic episodes, total number of episodes, number of hospitalizations and duration of illness were found to be higher in the late stage patient group compared to the early stage patient group. No

significant difference was found between the two groups in terms of the number of depressive episodes. In BDFQ, it was found that only in the household functionality dimension, late-stage patients showed better functionality than early-stage patients. When drugs used by the patient groups were compared, it was found that the use of depot antipsychotics was significantly higher in the late stage patient group compared to the early stage patient group. In our study, Corpus callosum (CC) genu FA value was found significantly lower in the late stage patient group compared to the early stage patient group and the control group. CC genu RD value was found significantly higher in the late stage patient group compared to the control group. Right sagittal stratum FA value was found to be significantly lower in the late stage patient group compared to the early stage patient group and the control group. Right sagittal stratum RD value was found significantly higher in the late stage patient group compared to the early stage and control group. Right sagittal stratum AD value was found significantly higher in the control group compared to the late and early stage patient groups and there was no difference between the early and late stage patient groups. The FA value in the left corona radiata anterior (CRA) was found significantly lower in the late stage patient group compared to the control and early stage patient groups. There was no significant difference between the groups in terms of AD and RD values. In the regression analysis, when the late stage patient group was compared with the early stage and control groups, it was determined that the decrease in CC genu and right sagittal stratum FA was a predictive factor for late stage disease.

Conclusion: This study showed that FA values of the CC genu, which connects the right and left orbitofrontal cortex (OFC), which has an important role in emotional dysregulation, the right sagittal stratum, which has a critical role in recognizing facial emotions, and the left CRA which is carrying projection fibers from the internal capsule to the cortical regions decreased in late-stage patients. This result supports that the abnormalities in white matter integrity in BD are associated with neuroprogression. Furthermore, it shows that the decrease in CC genu and right sagittal stratum FA value can be a biomarker that can be used in staging systems of white matter integrity in these regions. However, longitudinal studies are needed to

generalize these results. This study is the first study evaluating the relationship between white matter integrity and staging in patients with BD.

Keywords: bipolar disorder, staging, white matter integrity, diffusion tensor imaging



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB) tekrarlayan mani, hipomani ve depresyon epizodlarıyla giden, bu epizodlar arasında ötimik dönemlerin görülebildiği kronik bir hastalıktır (1). Hastalığın etiyolojisinde genetik, inflamatuvar, nöroendokrin, nörokimyasal ve psikososyal faktörler bulunmaktadır (2). BB daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlar ve yaşam boyu prevalansının %2.4 olduğu düşünülmektedir (3).

Hastalık evrelemesi prognozun öngörülmesi ve tedavinin optimize edilmesi için tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır (4). BB’de evreleme sistemleri hastanın hastalığın progresyonu sürecinde nerde olduğunu tanımlamaktadır (5). BB için iki ana evreleme modeli tanımlanmıştır. Berk’in modeli epizod rekürrensini, Kapczinski’nin modeli epizodlar arası işlevselliği temel alır. Her iki evreleme modeli de nöroanatomik değişikliklerin ve bilişsel bozulmanın görüldüğü altta yatan bir nöroprogresyon süreci olduğu varsayımına dayanır (6). Kapczinski ve arkadaşlarının “Staging systems in bipolar disorder: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report” başlığıyla sunduğu BB’de evreleme sistemlerinin incelendiği çalışmada BB’de evreleme sistemlerinin anlaşılması ve geliştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulsa da şu aşamada evrelerin erken ve geç evreler olarak ayrılabilceği belirtilmiştir (7). BB’de evreleme sistemlerinin klinik pratikte uygulanmasını sınırlayan etmenler hastalığın patofizyolojisinin tam olarak anlaşılammış olması ve yapısal ve nörobiyolojik belirteçlerin yetersiz olmasıdır (8).

BB nöroprogresyonunda görülen nöroanatomik değişikliklerle ilgili yapılan çalışmalarda derin beyaz cevher hiperintensitesiyle BB arasında güçlü ilişki bulunmuştur (9). Beyaz cevher hiperintensitesi demyelinizasyon, aksonal kayıp gibi nörodejeneratif süreçlerle ilişkilidir (10). Region of interest (ROI) temelli analizlerle yapılan difüzyon tensör görüntüleme (DTG) çalışmalarında Wang ve arkadaşları corpus callosumun (CC) ön kısmında BB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre fraksiyonel anizotropi (FA) değerini daha düşük bulmuşlar (11). Adler ve arkadaşları BB hastalarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı DTG çalışmasında; ROI ile belirlenen prefrontal beyaz cevher bölgelerinde BB tanılı hastalarda beyaz cevherin bütünlüğünü gösteren FA değerinde düşüş bulmuşlardır (12). Beyaz cevher

yolaklarındaki düşük FA değerleri ile hastalık süresi arasında ilişki gösteren çalışmalar vardır (13). Ötimik BB hastalar ile depresif epizoddaki BB hastaların karşılaştırıldığı çalışmada depresif hastaların beyaz cevher FA değerleri daha düşük bulunmuştur (14). BB tanılı hastalar, hasta kardeşleri ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada sol posterior talamik radiation, fornix ve sol sagittal stratumdaki FA düşüşü hem BB hastalarında hem de hastaların kardeşlerinde görülmüştür. Bu bölgelerin BB için endofenotip adayı olabileceği öne sürülmüştür (15). Bu çalışmalar BB’de hastalığın progresyonuyla beyaz cevher yollarındaki anormallikler arasında ilişki olabileceğini göstermektedir.

BB, ilerleyen dönemlerde tedaviye direnç ve bilişsel bozulmaların daha sık görüldüğü nöroprogresif bir seyir izler. Evreleme modelleri bu nöroprogresif seyrinde tedavi ihtiyacının ve prognozun daha iyi belirlenmesi için önemlidir. BB’de nöroprogresyonla ilgili biyobelirteçlerin tanımlanması evreleme sistemlerinin gelişimine önemli katkı sağlayacaktır. Bu çalışmanın amacı evreleme modelleri temel alınarak erken evre ve geç evre olarak ayrılan hasta gruplarının klinik özelliklerini karşılaştırmak, ROİ ile belirlenen bölgelerde beyaz cevher bütünlüğünü erken evre hasta, geç evre hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırarak evreleme için kullanılacak bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmaktır.

Hipotezimiz; beyaz cevher bütünlüğü ve hastalığın evresi arasında ilişki olduğu, geç evre hasta grubunda nöroprogresif süreçle birlikte beyaz cevher bütünlüğünde daha fazla değişim olacağı ve erken evre ve kontrol grubu arasında beyaz cevher bütünlüğü arasında fark olabileceğidir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk (BB) tekrarlayan mani, hipomani ve depresyon epizodlarıyla giden, bu epizodlar arasında ötimik dönemlerin görülebildiği kronik bir hastalıktır (1). BB genelde ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlar. BB mesleki, ailesel, sosyal işlevsellikte bozulmaya ve hasta için ciddi psikososyal sonuçlara yol açar (16).

2.1.1 Tarihçe ve Güncel Sınıflandırma

Mani ve melankoli kavramları ilk kez Antik Yunan'da kullanılmıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-377) depresyonun kara safranın fazla olmasıyla ilişkilendirdiği için melas (kara) cholia (safra) terimini kullanmıştır. Mani ve melankoliyi tek bir hastalıkta görülen iki farklı fenomenolojik durum olarak tanımlayan ilk hekim Arateus'tur. BB kliniğine dair modern görüşler Falret (1851) ve Baillarger (1854)'in yayınlarıyla başlamış ve "Folie a la double forme" (iki durumlu ruhsal hastalık), "Folie Circularie" (döngüsel ruhsal hastalık) olarak kavramsallaştırılmıştır (17). Emil Kreapelin 1895 yılında erken bunama (dementia precox) ile manik-depresif hastalığı gidiş özelliklerine göre ayırmıştır. Kraepelin'in dikotomik görüşünde, manik-depresif hastalığın erken bunamadan farklı olarak yineleme ve düzelme dönemleriyle seyrettiği vurgulanmıştır (18). 1930'lu yıllara gelindiğinde Bleuler, depresif ve manik belirtileri "Afektif Bozukluklar" başlığı altında incelemiştir (19). Major depresif bozukluk ve BB, 1980 yılında Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabında (DSM-III) "Afektif bozukluklar" içinde iki ayrı hastalık olarak tanımlanmıştır. 1987'de yayınlanan DSM III-R'de ise "Affektif bozukluklar" "Duygudurum bozuklukları" olarak yeniden isimlendirilmiştir. Dunner, hastalığın Bipolar I ve Bipolar II olarak iki alt tipe ayrılmasını önermiştir (20). BB, DSM-IV ve DSM-IV-TR'de "Duygudurum bozuklukları" başlığında yer almıştır. 2013 yılında yayınlanan DSM-V'te "Duygudurum bozuklukları" başlığı kaldırılmıştır. BB "Bipolar ve ilişkili bozukluklar" başlığında yer almıştır. DSM-5 BB Tip I tanı ölçütleri aşağıda verilmiştir (21).

Mani dönemi:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyararla kolaylıkla dağılır) olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (sosyal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere çok ve aşırı katılma (örn; aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel etkinlikte bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak kadar ya da kişinin kendisine ya da başkalarına zarar

vermemesi için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler vardır.

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

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

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

Hipomani Dönemi:

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

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

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyaranla kolaylıkla dağılır) olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi

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

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

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

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

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

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

Not: A' dan F' ye kadar olan tanı ölçütleri bir hipomanik dönemi oluşturur. Bipolar I bozukluğunda hipomanik dönemler görülebilir, ancak bipolar I bozukluk tanısı konulabilmesi için hipomanik dönemlerin olması gerekli değildir.

Yeğın (Major) Depresyon Dönemi:

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

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hissederek ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir(örn.ağlamaklı görünür).

2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışırken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün yeme isteğinde azalma ya da artma

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da fazla uyuma

5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginglik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da enerji düşüklüğü

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısall olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

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

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A'dan C'ye kadar olan tanı ölçütleri bir major depresyon dönemini oluşturur.

Bipolar I Bozukluğu:

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda "Mani Dönemi" başlığının altında yer alan A- D tanı ölçütleri).

B. Mani ve yeğin depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Bipolar II Bozukluğu:

A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda " Hipomani Dönemi " başlığının altında yer alan A- F tanı ölçütleri) ve en az bir yeğin (major) depresyon dönemi için (yukarıda " Yeğin Depresyon Dönemi " başlığının altında yer alan A- C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve yeğin depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

Belirleyiciler;

- Bunaltılı sıkıntı
- Karma özellikler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankoli özellikleri gösteren
- Atipik özellikler gösteren
- Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren
- Katatoni ile giden
- Doğum zamanı (peripartum) başlayan
- Mevsimsel örüntü gösteren

Bir duygudurum döneminin tanı ölçütleri o sırada tam olarak karşılanamıyorsa gidişi belirtiniz:

- Tam olmayan yatışma gösteren
- Tam yatışma gösteren
- Bir duygudurum döneminin tanı ölçütleri o sırada tam olarak karşılanıyorsa ağırlığını belirtiniz:

- Ağır olmayan
- Orta derecede
- Ağır

2.1.2 Epidemiyoloji

Bipolar bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı %1 olarak kabul edilmektedir (18). Yaşam boyu prevalans BB-I için %1, BB-II için %1.1, eşik altı BB için %2.4 olarak saptanmıştır. BB-I bozukluk prevalansı erkeklerde %0,8, kadınlarda %1.1 olarak saptanmıştır (22). 11 ülkede yapılan geniş çaplı bir epidemiyolojik araştırmada yaşam boyu prevalans BB-I'de %0.6, BB-II'de %0.4, eşik altı BB'de %1.4 olarak saptanmıştır (23). Sistemik gözden geçirme ve meta analizde BB-I için yaşam boyu prevalans %1,06 iken BB-II için yaşam boyu prevalans % 1,57 olarak saptanmıştır (24). BB'de başlangıç yaşı en sık 15-25 yaş arasındadır (1). Cinsiyetler arasında hastalık başlangıç yaşı açısından farklılık bulunmamıştır (25). Erken başlangıç yaşı (<18 yaş) daha az remisyon, daha çok psikiyatrik komorbidite, daha kötü işlevsellik ve daha yüksek genetik riskle ilişkili bulunmuştur (26). Kadın BB hastalarında depresif belirtiler daha sık görülmektedir, depresif polarite predominansı daha olasıdır ve depresif epizodla başlangıç, intihar girişimi daha siktir. Erkek BB hastalarında intihar girişimleri daha ciddi, komorbid madde bağımlılığı daha siktir (25).

2.1.3 Etiyoloji

Genetik: BB olan hastaların birinci derece akrabalarında BB görülme riski %5-10 olarak bulunmuştur. Bu da toplumun geneline göre 8-18 katlık bir risk artışı göstermektedir. BB hastalığı olan ebeveynlerin çocuklarının 10 yıl boyunca izlendiği prospektif çalışmada; risk grubundaki çocuklarda anksiyete, dikkatte dağınıklık ve kolay çelinebilirlik, labilite, aşırı uyarılmışlık, davranım sorunları gibi prodromal belirtiler ve sonrasında enerji artışı, konuşma miktarında artış, uyku ihtiyacında azalma, düşünce hızlanması gibi manik belirtiler kontrol grubuna göre daha sık izlenmiş (27).

Monozigot ikizler için BB gelişme riski genel topluma göre 75 kat daha fazla bulunmuş (28). BB olan hastaların tek yumurta ikiz eşlerinde hastalığın görülme oranı %45-75 olarak saptanmıştır (29). Tek yumurta ikizlerinde hastalanma oranının %100 olmaması hastalığa çevresel etkenlerin de önemli katkısı olduğunu göstermektedir (18).

Ötimik dönem ve epizodlarda farklı gen ekspresyonları saptanmıştır (30). BB ile şizofreninin ortak genetik bölgeleri olduğuna dair çalışmalar vardır. Şizofreni hastalarının ailelerinde BB, BB hastalarının ailelerinde şizofreni görülme riski artmıştır (31).

İnflamatuvar Faktörler: BB manik epizodda İnterlökin- 6 (İL-6) ve TNF-alfa düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek, İL-4 düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuş. 6 haftalık tedavi sonrasında İL-6 düzeylerinde düşüş görülmüş (32). Hastalık süresi uzadıkça BDNF düzeyinde düşüş TNF-alfa düzeylerinde yükselme gösterilmiş (33). 30 çalışmanın meta-analizinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında BB hastalarında İL-4, İL-6, TNF-alfa, İL-10 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (34). Santral sinir sistemi oksidatif hasara oldukça duyarlıdır. Düşük antioksidan düzeyleri ve prooksidan ajanların üretiminde artış oksidatif stresi arttırarak hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynar (35, 36).

Nöroendokrin Faktörler: BB’de CRH’ya düzensiz ACTH ve kortizol yanıtı olduğu bildirilmiştir. Deksametazon supresyon testinde (DST) daha yüksek kortizol düzeyleri bildirilmiştir (37). Glukokortikoidlerin uzun süreli yüksekliğinin hipokampusta atrofiye yol açarak bellek ve öğrenme zorluklarına yol açtığı bilinmektedir (38). BB’de HPA aksındaki progresif disfonksiyon bilişsel ve klinik bozulmanın altta yatan sebebi olabilir (39).

Nörotransmitterler: Norepinefrin (NE), dopamin (DA) ve serotonin (5-HT) duyugudurum bozukluklarının etiyolojisinde en çok araştırılmış nörotransmitterlerdir. Norepinefrinin metaboliti olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükolün (MHPG) plazma düzeyleri manik belirtilerin şiddetiyle pozitif korelasyon, depresyon belirtilerinin şiddetiyle negatif korelasyon göstermiştir (40). Klinik olarak bipolar depresyon tedavisinde kullanılan norepinefrini arttıran antidepresanlar manik kayma riskini arttırmaktadır. Norepinefrin düzeylerinin stabil olması BB prognozunda önemlidir (41). Remisyonadaki hastalarla karşılaştırıldığında manik dönemdeki hastaların plazma 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (42). Serotonin öncülü olan L-triptofan yüksek dozlarda verildiği zaman mani benzeri tablo oluştuğu görülmüştür (43).

Psikososyal Faktörler: BB’de emosyonel disregülasyonla stresör yaşam olayları ve psikososyal stresörler ilişkili bulunmuştur. Yaşam olayları ve kişiler arası ilişkiler duygudurum epizodlarının başlamasını, tekrarlamasını öngörmektedir (44). Çocukluk çağı travma öyküsü olan BB hastalarında hastalık başlangıç yaşı daha düşük ve epizod rekürrensine duyarlılık daha yüksek bulunmuştur (45) BB’de çocukluk çağı istismar ve ihmali psikososyal stresörlere duyarlılığı arttırmaktadır. Çocukluk çağında istismar öyküsü olan BB hastalarında olmayan hastalara göre beyaz cevherde daha düşük FA değerleri bulunmuştur. Çocukluk çağında ihmal ile FA değerleri arasında ilişki bulunmamıştır (46).

Çocukluk çağında istismar öyküsü nöroprogresyonu hızlandırmaktadır. Berk’in evreleme modelinde çocukluk çağında istismar öyküsü BB için artmış riskin göstergesidir (47). Erken evrelerde müdahale için risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu bağlamda çocukluk çağıının sorgulanması önemlidir .

2.1.4 Klinik Seyir ve İşlevsellik

BB yineleyici bir hastalıktır. Hastaların çoğunda hem depresif hem manik dönemler görülürken, sadece manik dönemlerin görüldüğü bir hasta grubu da tanımlanmıştır (48).

Uzun süren takiplerde, hastaların %15’inin tamamen iyileştiği, %45’inde epizodlar arası dönemde iyileşme olmasına rağmen sık rekürrens görüldüğü, %30’unun kısmen iyileştiği, %10’unun kronikleştiği belirtilmektedir (49). BB-I’de depresif belirtilerin olduğu süre manik belirtilerin olduğu sürenin üç katıdır (50).

Hastalığın gidişatı her rekürrens sonrası kısalan epizodlar arası süre ile karakterizedir (51). STEP-BD çalışmasında, BB’de rekürrensin en güçlü yordayıcıları; epizodlar arası dönemde kalıntı belirtilerin olması, geçirilmiş epizod sayısı, komorbid psikiyatrik hastalığın olması olarak bulunmuştur (52). Rekürrensin en önemli sebeplerinden biri tedavi uyumsuzludur. Tedaviye uyumlu hastalarla karşılaştırıldığında tedaviye uyumsuz BB hastalarında düşük eğitim düzeyi, içgörü eksikliği, yetersiz bilgilendirildiğini düşünme daha sık bulunmuş ve tedaviye devam etmemenin en önemli sebebinin iyileştiğini düşünerek ilacı bırakma olduğu saptanmıştır (53).

BB tanılı hastalar genel popölasyona oranla daha fazla influenza, pnömoni, KOAH, diyabet, kardiyovasküler hastalık, SVO ve intihar riski taşımaktadır ve yaşam süresi genel popölasyona oranla her iki cinsiyette de daha kısa olarak bulunmuştur (54).

BB'de erken başlangıç, kalıntı belirtiler, komorbidite, 10'dan fazla mani dönemi, karma dönemler, uzun depresyon dönemleri, hızlı döngölülük kötü prognostik faktörlerdir (18).



2.2 BİPOLAR BOZUKLUKTA EVRELEME

Klinik evreleme modelleri, onkoloji ve kardiyoloji başta olmak üzere tıbbın çeşitli alanlarında prognostik belirteçlerin sağlanması, tedavi planının yapılması, tedavi yanıtını değerlendirmede yardımcı olması amacıyla kullanılmaktadır (55). Evrelemede genel olarak; erken evrelerde daha iyi prognoz ve daha iyi tedavi yanıtı görülür. Süreçlilik (kronisite) durumunda, geç evrelerde kompleks ve invaziv tedaviler gerekebilir ve tedavi yanıtı daha kötüdür. Genel olarak psikiyatride özel olarak BB’de evreleme modelleri psikopatolojinin öngörülebilir şekilde ilerlediği varsayımına dayanır: Riskli veya latent evre, prodrom evre, ilk eşik üstü epizod, rekürrensler ve belirtilerin gerilemediği son evre (4).

Prodrom dönemde eşik altı hipomani veya depresyon belirtileri, anksiyetenin eşlik ettiği duygudurum dalgalanmaları, düşünce hızlanması, madde kullanımı, intihar düşünceleri, karma belirtilerin görüldüğü major depresif bozukluk görülebilir (56). Ailede BB veya intihar öyküsü, erken yaşta başlayan duygudurum epizodları, atipik depresyon belirtileri, postpartum duygudurum epizodu, mevsimsel örüntü, irritabilite, kısa süren ve aniden başlayıp aniden tedavi yanıtı alınan depresif belirtiler, epizodik gidişat, antidepresan tedaviye yanıtsızlık prodrom dönemde tipik olan bulgulardır (47, 57, 58). BB’de prodrom belirtilerin saptanması ve erken müdahale hastalığın progresyonunu önleyebilir. BB tedavisinde lityumun ilk epizod sonrasındaki erken dönemde başlanması halinde tedaviye yanıtın daha iyi olacağı gösterilmiştir (59). Tekrarlayan epizodlarla birlikte epizodlar arası süre kısalır ve hastalığın progresyonu hızlanır (60). Evreleme modelindeki bu progresif süreçte allostatik yük ve nöroprogresyon önemli yer tutmaktadır.

Allostatik yük ve Nöroprogresyon

Organizmanın değişime ve stresöre karşı stabilitesini koruyabilme kapasitesi allostasis olarak tanımlanmıştır. Allostasisin adaptif mekanizmaları birey için koruyucu olsa da bu adaptasyonun sağlanmasının birey için bir bedeli vardır. Bu sürecin bedeli allostatik yük olarak tanımlanmıştır (61). Örneğin; stresörler ve madde kullanımı ile bozulan dengenin yeniden kurulması için organizmada oluşan HPA aks disregülasyonu, pro-inflamatuar ve oksidatif strese artış gibi değişimler allostatik yükü oluşturmaktadır. Daha fazla stresör, madde kullanımı, daha fazla epizod ileri

adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirerek allostatik yükü arttırır. Bu da bilişsel aktivite ve duygudurum regülasyonu için gerekli olan beyin devrelerini etkileyerek ve tekrarlayan epizodlara duyarlılığı arttırarak bir kısır döngü yaratır (62). BB'de psikososyal stresörlerin, ilk epizodda sonraki epizodlara göre daha büyük role sahip olduğu gösterilmiştir (63). Her epizoddan sonra epizodlar arası geçen sürenin kısaldığı, tekrarlayan epizodlara duyarlılığın arttığı ve bir grup hastada bu gidişatla birlikte bilişsel bozulmanın arttığı gösterilmiştir (51). Post.et.al bu durumu kindling (ateşleme) fenomeniyle açıklamışlardır (64). Epizodlar arası sürenin kısalmasıyla allostatik yük artmaktadır. Allostatik yükün artışıyla ilişkili olarak BB'de oksidatif ve nitrozatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon, telomer kısalması gibi altta yatan nöropatolojik süreçlerle gelişen hücre kaybında artış, apoptozis, BDNF gibi nörotrofinlerde azalma sonucunda nöronal fonksiyonlarda bozulma görülür (65, 66).

Nöroprogresyon ciddi ruhsal bozukluklarda allostatik yükün artışıyla beraber görülen santral sinir sistemindeki patolojik reorganizasyondur (67). BB'nin geç evrelerinde allostatik yükün artışıyla inflamasyon, oksidatif stres, gri cevher hacminde azalma daha sık görülür. Nöroprogresyon ve allostatik yük BB evrelemesinin temelini ,oluşturmaktadır.

Fava ve Kellner, 1993 yılında şizofreni, duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları için evreleme modelleri önermiştir (68). McGorry ve arkadaşları psikoz ve ciddi duygudurum bozuklukları için evreleme modeli önermiş, evreye özgü müdahalelerin öneminden bahsetmiştir (69). Sonrasında Berk ve arkadaşları BB için duygudurum epizodlarının tekrarlamasına dayanan bir evreleme modeli önermişlerdir (47). Berk ve arkadaşlarının önerdiği modeldeki evreler, evre 0 (risk, aile öyküsü), evre 1 (prodromal), evre 2 (ilk epizod), evre 3 (tekrarlayan epizodlar) ve evre 4 (kronik,iyileşmeyen) olarak belirlenmiştir. Kapczinski ve arkadaşları ise epizodlar arası dönemdeki işlevsellikte bozulma ve potansiyel biyobelirteçleri temel alan bir evreleme modeli önermişlerdir (7).

Berk ve arkadaşlarının önerdiği evreleme modeli (47):

Evre 0: Psikiyatrik belirti yok. Artmış risk (örn. aile öyküsü, istismar öyküsü, madde kötüye kullanımı)

Evre 1a: Hafif ya da duyguduruma spesifik olmayan belirtiler

Evre 1b: Prodrom özellikler: Yüksek risk

Evre 2: Eşik üstü duygudurum belirtilerinin görüldüğü ilk epizod

Evre 3a: Eşik altı belirtilerin tekrarlaması

Evre 3b: İlk eşik üstü relaps

Evre 3c: Multipl relapslar

Evre 4: Dirençli, gerilemeyen belirtiler

Berk ve arkadaşlarının evreleme modelinin kullanıldığı, uzunlamasına hasta verileriyle yapılan retrospektif çalışmada Markt ve arkadaşları ilk eşik üstü epizod geçiren hastaların (Evre 2) 5 yıllık takipleriyle hastalığın progresyonunu ve evreler arası geçişleri araştırmışlar. 5 yılın sonunda Evre 2'deki hastaların %72'si 3.evreye (tekrarlayan epizodlar) geçmiş, %21'i 4.evreye (devam eden epizodlar) geçmiş, hastaların %8'i 4.evreden 3.evreye dönmüş. Hastaların yalnızca %7'si 5 yılın sonunda evre 2'de kalmışlar (70).

Kapczinski ve arkadaşlarının "Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report" başlığıyla sunduğu BB'de evreleme sistemlerinin incelendiği çalışmada; BB'de evreleme sistemlerinin anlaşılması ve geliştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulsa da şu aşamada evrelerin erken ve geç evreler olarak ayrılabilceği belirtilmiştir. Erken evreler ilk veya ilk birkaç epizodu kapsar ve iyileşme sonrası daha iyi işlevsellik görülürken geç evreler multipl epizodları kapsar ve işlevsellikte bozulmalar görülür (7).

BB'de evrelemeyle ilgili en temel eleştiri hastalığın altta yatan psikopatolojisiyle ilgili bilginin sınırlı oluşu ve evrelere özgü biyobelirteç

eksikliğidir (71). Onkoloji ve kardiyoloji gibi alanlarda net biyobelirteçler olması sayesinde evreleme modelleri işlevseldir. Örneğin kanser evrelemelerinde ‘‘tümör, nod, metastaz’’ TNM modelinde işlevsel ve objektif üç veri kullanılır. Psikiyatride, evre tanımlamasının önemli bileşeni olan objektif belirteçlerin eksikliği söz konusudur. Bir evreleme modelinin geçerlilik ve faydalılığı, evreye özgü tedavi yanıtına ve nörobiyolojik değişkenlerle olan ilişkisine bağlıdır (4).

BB’de biyobelirteçlerle ilgili yapılan çalışmalar vardır. Tek manik epizod geçiren ve multipl epizodlar geçiren BB hastalarının karşılaştırıldığı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmasında; lateral ventriküller mutipl epizod geçirenlerde tek manik epizod geçirenlere göre belirgin olarak daha geniş bulunmuştur (72). Bu çalışma BB’de multipl epizodlarla nöroprogresif değişikliklerin gerçekleştiğini göstermektedir. Gri cevher hacimlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, tek manik epizod geçirmiş olan hastalarda fronto-insular kortekste hacim değişikliği görülmezken multipl epizod geçirenlerde fronto-insular kortekste gri cevher hacminde azalma görülmüştür (73).

Tek manik epizod geçirmiş ve multipl epizodlar geçirmiş olan BB-I hastaların karşılaştırıldığı çalışmada BDNF ve İL-6 düzeyleri geç dönemdeki hastalarda düşükken; TNF-alfa düzeyi geç dönemdeki hastalarda daha yüksek bulunmuş. BB’nin geç dönemlerinde inflamatuvar yanıtın bozulması nedeniyle BDNF düzeylerinde düşme ve sitokin düzeylerinde artış görülmektedir (74).

BB’de evreleme modeli sınıflandırma sistemlerinin kesitsel bakış açısına boyutsal bir yaklaşım ekler. Bu yaklaşım tedavi seçimi ve prognoz hakkında bilgi verirken bir gidiş belirleyicisi olarak fayda sağlayabilir (75).

2.3 BİPOLAR BOZUKLUĞUN NÖROBİYOLOJİSİ VE NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI

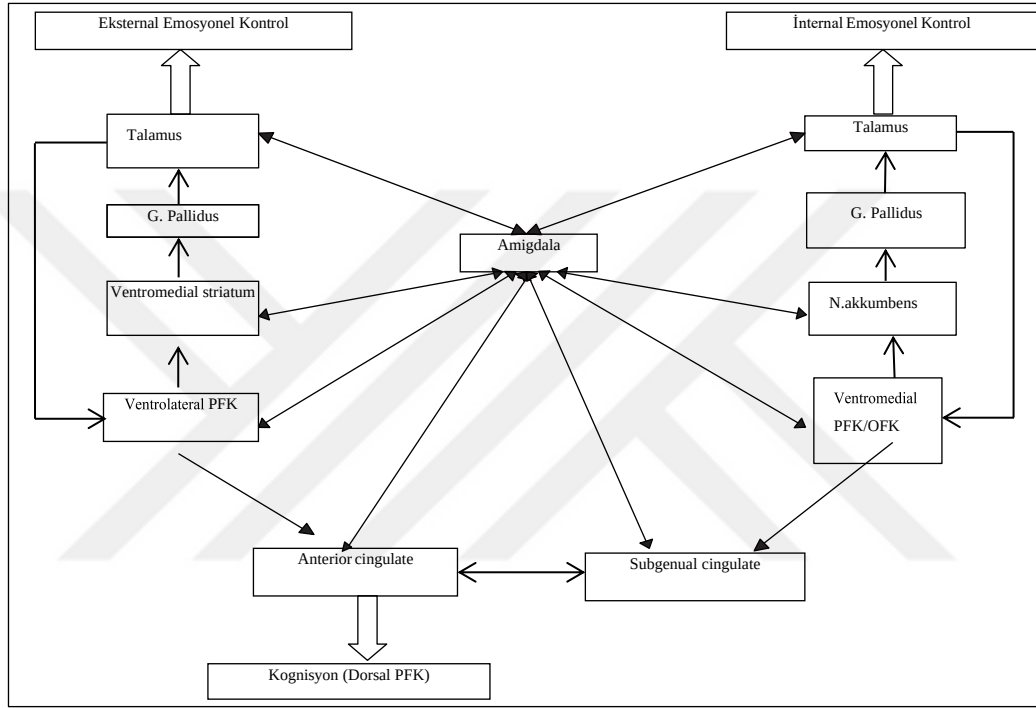
BB klinik olarak uyku, düşünce süreçleri, davranış ve bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyen bir hastalık olsa da primer olarak emosyonel disregülasyonun görüldüğü bir bozukluktur. Emosyonel regülasyon emosyonel uyarana karşı yanıtın kontrol edilmesi ve davranış üzerine etkisinin inhibe edilmesidir. Emosyonel regülasyonda frontal-limbik devredeki bağlantılar merkezi roldedir (76). Bu

emosyon regülasyon süreçlerinde amigdala aktivitesi inhibe olurken ventromedial prefrontal korteks aktive olur (77). Paralimbik yapılar, hipokampus ve amigdala emosyonun algılanması ve regülasyonundan sorumludur (78, 79). BB’de limbik aktivitenin artışı ve frontal aktivitenin azalması emosyonel disregülasyon ve bilişsel bozulmalarla ilişkili bulunmuştur (80).

Amigdala aktivitesiyle ilgili Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) çalışmalarında; en tutarlı sonuçlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında manik hastalarda affektif uyaranlara (duygulanımı tanıma testi) karşı artmış amigdala yanıtıdır (81). Bu bulgular bize emosyonel regülasyon için inhibe edilmesi gereken amigdalanın aktivitesinin manik hastalarda artarak emosyonel disregülasyona yol açtığını göstermektedir. Chen ve arkadaşları yaptıkları fMRG çalışmasında ötimi dönemindeki hastalarda artmış amigdala aktivasyonu bulmuşlar (82). Pfeifer ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz çalışmasında çocuk ve ergen BB hastalarında amigdala hacminde azalma olduğunu göstermişlerdir (83). Hastalığın erken dönemindeki amigdala hacminde küçülmenin aksine ileri dönemlerde erişkin BB hastalarında amigdala hacminde artış olduğu gösterilmiştir. Bu farklılığın sebebi lityum ve diğer medikal tedavilere bağlı olabileceği gibi bipolar bozukluğa özgü bir durum da olabilir (81).

Amigdala fonksiyonu prefrontal korteks tarafından kontrol edilir. İnsan diğer hayvanlardan farklı olarak daha gelişmiş ve kompleks bir prefrontal kortekse sahiptir. Kompleks prefrontal korteks gelişimi kompleks emosyonlar ve kompleks sosyal davranış örüntülerini sağlayarak insanın kendine özgü davranış kalıplarını, toplumsallığını ve sosyal etkileşimini şekillendirir (84). fMRG çalışmalarının gözden geçirmesinde, BB hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında İFC’ de (inferior frontal cortex) azalmış aktivasyon, medial temporal yapıları (parahipokampal girus, hipokampus ve amigdala) içeren limbik bölgede artmış aktivasyon gösterilmiş. Klinik duruma göre ayrı analizler yapıldığında; inferior frontal korteks aktivitesinde azalma manik hastalarda görülürken depresif ve ötimik hastalarda görülmemiştir (82). Bu meta-analiz BB’de anormal frontal-limbik bağlantının olduğunu göstermektedir. Bipolar bozukluğun nörobiyolosinde anterior paralimbik yapılar (ventral prefrontal korteks, insular korteks, temporopolar korteks) ile amigdala

arasındaki bağlantı sistemi merkezi roldedir. BB’de bu bağlantı sistemiyle ilgili yapılan çalışmalarda en güçlü kanıtlar VPFK ile amigdala arasındaki anormalliklerle ilişkilidir. Yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarında amigdala ile VPFK (ventral prefrontal korteks) arasındaki bağlantı sisteminin ve bu bağlantı sisteminin dorsal ve lateral prefrontal korteks alanları, hipokampus, talamus, striatum, cerebellum ve hipotalamusu kapsayan geniş bölgeyle olan bağlantılarının bipolar bozukluğun nörobiyolojisi ve fenomenolojisinde temel olduğu gösterilmiştir (79).



Şekil 1. Emosyonel kontrolde ventrolateral ve ventromedial prefrontal ağlar (81)

Beyin bölgelerinin hacimleriyle ilgili çalışmalarda BB tanılı hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ventriküllerde genişleme, hipokampus, talamus gibi subkortikal yapıların hacimlerinde küçülme bulunmuştur (85). Anterior cingulate cortex ve bilateral insula gibi paralimbik bölgelerde gri madde hacminde azalma bulunmuştur (86).

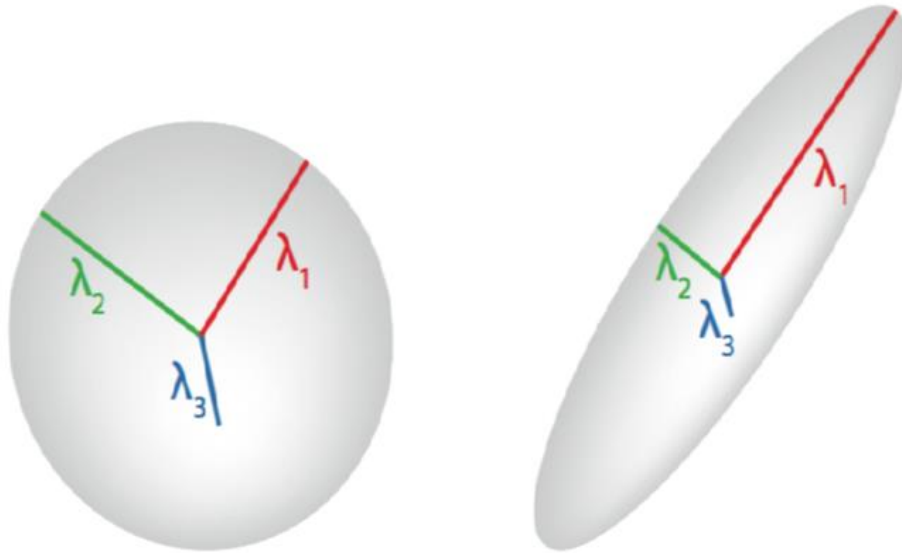
Lloyd ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötimik BB hastalarında frontal bölgede sağlıklı kontrollere göre daha çok derin beyaz cevher hiperintensitesi olduğu bulunmuştur (87). Beyaz cevher hiperintensitesi demyelinizasyon, aksonal kayıp gibi nörodejeneratif süreçlerle ilişkilidir (10).

2.4 DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME

Difüzyon tensör görüntüleme beyaz cevherin yapısını anlamak ve beyaz cevher yolaklarında liflerin organizasyonunun sağlamlığını etkileyen durumları tanımak için kullanılan görüntüleme yöntemidir. 1985'te Bushel ve Taylor Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ve MRG tekniklerini birleştirerek difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğini geliştirdiler (88). 1994'te, Basser et al. difüzyonu birden fazla yönde ölçtüler, anizotropik ölçüm sabitlerini tanımladılar (89).

DTG su moleküllerinin dokulardaki hareketinin ölçümü ilkesine dayanır. Difüzyon, su moleküllerinin serbest (Brownian) hareketidir. Bu hareket her yöne, eşit şekilde olursa buna "izotropik difüzyon" denir. Örneğin BOS'ta suyun hareketi hiç kısıtlanmaz, her yöne eşit şekilde hareket edebilir. BOS'ta görülen difüzyon "izotropik difüzyon"dur.

Difüzyonu kısıtlayan yapılarda, su moleküllerinin difüzyonu bazı yönlerde daha fazla olur, buna "anizotropik difüzyon" denir. Aksonların oluşturduğu beyaz cevherde su moleküllerinin difüzyonu kısıtlanır. Beyaz cevherde görülen difüzyon "anizotropik difüzyon"dur (90).



Şekil 2. İzotropik ve anizotropik difüzyon (103)

DTG’de beyin yapılarının suyun difüzyonunu hangi yönde ne kadar kısıtladığı ölçülür. Difüzyonun kısıtlanma derecesinin ölçümüyle anizotropinin derecesi belirlenir. Anizotropinin derecesi yapısal bağlantısallık ve yapısal bütünlükle ilgilidir. Beyaz cevherdeki anizotropi derecesi beyaz cevher bütünlüğünün ve beyin ağlarındaki bağlantısallığın ölçümüdür. Anizotropi derecesini belirlemek için kullanılan FA (fraksiyonel anizotropi) değeri 0 (tamamen izotropik) ile 1 (tamamen anizotropik) arasında değişir. Anizotropinin yüksek olması beyaz cevher bütünlüğünün daha iyi olduğunu gösterir (91, 92).

Günümüzde otizm spektrum bozuklukları, şizofreni, kafa travmaları, multipl skleroz, OKB, BB gibi birçok farklı beyin hastalığında DTG’nin kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır (93-97).

DTG ile yapılan çalışmalar; primer olarak FA ile ölçülen difüzyon anizotropisine yoğunlaşmıştır. FA beyaz cevherin mikrostrüktürel sağlamlığını ölçer. Suyun difüzyonu mikrostrüktürel değişikliklere duyarlı olduğu için FA mikrostrüktürel değişikliklere sensitiftir ancak değişimin tipine spesifik değildir. Beyaz cevher FA değeri aksonal bütünlüğün genel göstergesidir. DTG’de FA’nın yanında radial difüzite (RD), aksiyal difüzite (AD) ve ortalama difüzite (MD) parametreleri de bulunmaktadır. FA düşüşü myelin kılıf hasarına, aksonal çapın artışına, aksonal kayba, membran permeabilitesindeki artışa bağlı olabilir (98). Beyaz cevher FA değerindeki değişimi yorumlarken için AD (λ_1) ve RD ($\lambda_2 + \lambda_3$)/2) değerleri kullanılabilir. RD artışı demyelinizasyon ve dismyelinizasyonu gösterirken AD’deki azalma aksonal kaybı ve aksonal hasarı gösterir (99).

Bu ölçümler voksel tabanlı analiz (voxel based analysis, VBA) veya yolak tabanlı uzaysal istatistik (TBSS, tract-based spatial statistics) ile bütün beyin alanlarının ölçümü şeklinde yapılabilirken lokal olarak ROİ yöntemiyle önceden belirlenen alanların ölçümüyle de yapılabilir (100).

2.4.1 Bipolar Bozuklukta Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları

BB hastalarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada; ROİ ile belirlenen prefrontal beyaz cevher bölgelerinde BB tanılı hastalarda beyaz cevherin bütünlüğünü gösteren FA değerinde düşüş bulunmuştur (12). BB depresif epizod

hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CC genu, sağ corona radiata posterior (CRP), sağ corona radiata superior (CRS) ve bilateral corona radiata anteriorda (CRA) düşük FA; CC splenium, CC genu, CC body, bilateral superior longitudinal fasikül (SLF), cingulum, bilateral CRS, bilateral CRP ve sol CRA'da yüksek RD düzeyleri bulunmuştur (101). BB-I hastaları sağlıklı kontrol ve BB-II hastalarıyla karşılaştırıldığında; BB-I hastalarında sağ ve sol uncinate fasikülde daha düşük FA değerleri bulunmuştur (102). BB hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda BB hasta grubunda daha yüksek beyaz cevher FA değerinin saptandığı çalışmalar da vardır (103, 104). Ötimik hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada beyaz cevher yolaklarında FA, MD, RD, AD değerlerinde gruplar arasında farklılık bulunmamış (105). Bu çalışma epizodlarda belirgin olan beyaz cevher bütünlüğündeki bozulmanın ötimik dönemde daha az belirgin olabileceğini göstermektedir. BB tanılı hastaların sağlıklı kontroller ve hastaların birinci derece yakınlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada cingulum, SLF, CC splenium ve inferior longitudinal fasikül (İLF) 'de FA'de düşüş RD'de artış gösterilmiş (106). Lin ve arkadaşları depresif ve ötimik BB hastalarının olduğu hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre uncinate fasikülde FA değerinde düşüş bulmuşlardır (107). Wang ve arkadaşları depresif, manik, ötimik hastaların alındığı BB hasta grubunda cingulum FA değerinde düşüş bulmuşlardır (108). Karababa ve arkadaşları BB depresif epizoddaki hastalarla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında BB grubunda bilateral CRA'da FA değerinde düşüş bulmuşlardır (109).

BB hastalarında FA düşüklüğüyle ilgili en tutarlı bulguların olduğu bölgelerden biri CC'dir (11, 110-112). Anterior CC bölgeleri sağ ve sol hemisferlerde bulunan prefrontal korteks, anterior cingulate ve insula bölgelerini birbirine bağlar (113). Bu bölgeler BB'nin temel belirtisi olan emosyonel disregülasyonda değişiklikler görülen bölgelerdir.

2.4.2 ROİ

Belli bir hipoteze göre belirlenmiş alanların manual olarak çizilmesiyle yapılan ölçümdür. Belirli beyaz cevher yolaklarıyla ilgili hipotezlerin varlığında

duyarlılığı yüksek olan bir yöntemdir. Sonuçların seçilen alanlarla kısıtlı kalması ve operatör bağımlı olması dezavantajlarıdır (114).

2.4.3 VBA

Gruplar arasındaki farklı DTG parametrelerini tanımlamak için kullanılan bir analiz yöntemidir. Tüm beyni taraması, operator bağımlı olmaması avantajken ROI'ye göre duyarlılığı daha düşüktür (98).

2.4.4 TBSS

Smith ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yeni bir analizdir. DTG ile alınan görüntülerle ‘Mean FA skeleton’ oluşturulur ve beyaz cevher yollarında grup düzeyinde ölçümler yapılır. Gruplar arasında karşılaştırma yapılmasını sağlar. Tüm beyin yollarının değerlendirilmesini sağlar (115).

BB’de evreleme modelinin kullanımı prognozu öngörmeye ve tedaviyi optimize etmeye önemlidir. Evreye özgü biyobelirteçlerin tanımlanması klinik kullanımını daha pratik hale getirecektir. Bu çalışmanın amacı evreleme modelleri temel alınarak erken evre ve geç evre olarak ayrılan hasta gruplarında ROİ ile belirlenen beyin bölgelerinde beyaz cevher bütünlüğünün karşılaştırılması ve beyaz cevher bütünlüğünün evreleme için kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olmayacağını araştırmaktır. Hipotezimize göre geç evre hasta grubunda allostatik yükün artışıyla ilerleyen nöroprogresif süreçle birlikte beyaz cevher bütünlüğünde daha fazla bozulma görülecektir.



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 GRUPLARIN SEÇİMİ VE OLUŞTURULMASI

1 Mart 2019-1 Mart 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde DSM IV-TR tanı kriterlerine göre BB tanı kriterlerini karşılayan ötimik hastalar erken ve geç evre olmak üzere iki grupta sınıflandırılmıştır. Erken evre hasta grubu ilk manik epizod sonrası duygudurum epizodu geçirmemiş olan hastalar olarak tanımlanırken geç evre hasta grubu tekrarlayan duygudurum epizodları olan hastaları tanımlamaktadır. Geç evre hasta grubundan 28, erken evre hasta grubundan 26 ötimik, BB-I tanılı hasta alınmıştır. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile benzer özellikte 27 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Bipolar Bozukluk (BB) ötimik hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1.DSM IV-TR tanı kriterlerine göre BB-I tanısı koyulan, 18-45 yaş arasında olan
- 2.Son 6 aydır mani-hipomani-depresif epizodu olmayan
- 3.Son 2 haftadır stabil ilaç rejimi olan
- 4.Çalışmanın amaç, kapsam ve yöntemi anlatılarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

18-45 yaş arası olan ve çalışmanın amaç, kapsam ve yöntemi anlatılarak çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubuna uygulanan sosyodemografik veri formunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, alkol madde kullanımı, psikiyatrik tedavi geçmişi sorgulanarak, halen ya da geçmişte psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü bulunanlar çalışmadan dışlanmıştır.

Bipolar Bozukluk (BB) hastaları için çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- 1.Nörolojik hastalık öyküsü
- 2.Yaşam boyu komorbid psikiyatrik hastalık öyküsü
- 3.Mental retardasyon
- 4.Öğrenme güçlüğü
- 5.Son 6 ay içinde alkol madde kullanım öyküsü
- 6.Oral streoid kullanımı
- 7.MR kontrendikasyonuna sahip olma
- 8.Nöroşirurjik cerrahi geçirmiş olma
- 9.Gebelik,emzirme
- 10.Sol el dominansı
- 11.Kafa travması,bilinç kaybı öyküsü
- 12.Ciddi işitme görme kaybı

Kontrol grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1.Nörolojik hastalık öyküsü
- 2.Yaşam boyu psikiyatrik hastalık öyküsü
- 3.Mental retardasyon
- 4.Öğrenme güçlüğü
- 5.Son 6 ay içinde alkol madde kullanım öyküsü
- 6.Oral streoid kullanımı
- 7.MR kontrendikasyonu
- 8.Nöroşirurjik cerrahi
- 9.Gebelik,emzirme

10.Sol el dominansı

11.Kafa travması,bilinç kaybı öyküsü

12.Ciddi işitme görme kaybı

13.Birinci ve ikinci derece akrabada psikotik veya bipolar bozukluk hastalık tanısı bulunması

Araştırmaya dahil edilen hastalara araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik veri formu, DSM-IV I. eksen bozuklukları için yapılandırılmış görüşme-I (SCID-I), klinik global izlenim ölçeği (CGI), Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ), Young mani derecelendirme ölçeği (YMDÖ), içgörü değerlendirme ölçeği (İDÖ) , bipolar bozuklukta işlevsellik ölçeği (BB-İ) , çocukluk çağı travmaları ölçeği (ÇÇTÖ-28) uygulanmıştır. HAM-D ≤ 7 , YMRS ≤ 7 olan hastalar ötimik kabul edilmiştir. Hasta grupları ve kontrol grubuna DTG çekimleri supin pozisyonunda kafa koili kullanılarak, 1.5 Tesla MR cihazında yapılmıştır. Elde edilen FA, RD, AD haritalarında, ROİ yöntemiyle beyaz cevher yolaklarında FA, RD, AD değerleri ölçülmüştür. Ölçümler deneyimli bir radyolog tarafından yapılmıştır.

3.2 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmamızda, olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, sigara-alkol-madde kullanımı ve hastalığın kliniğiyle ilgili soruları kapsamaktadır. Sosyodemografik veri formu hastadan ve yakınlarından alınan anamnez ve mevcut tıbbi kayıtların incelenmesi ile doldurulmuştur.

3.2.2 DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)

First ve arkadaşları tarafından DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiş, birinci eksen tanılarının araştırılmasını sağlayan yarı yapılandırılmış klinik görüşme formudur. SCID-I'in Türkçe uyarlama ve geçerlilik güvenilirlik çalışmaları Çorapcıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Son dönemde veya geçmişte eksen I psikopatoloji olup olmadığı araştırılır (116, 117).

3.2.3 Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young ve arkadaşları tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış ve görüşmeci tarafından uygulanan bir ölçektir. Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (118, 119).

3.2.4 Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olup, görüşmeci tarafından uygulanan bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0 ile 2, diğer maddeleri 0 ile 4 arasında derecelendirilmiştir. En fazla 53 puan alınabilir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 puan arası orta ve 29 puan ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (120, 121).

3.2.5 Edinburg El Tercihi Skalası (Edinburg Handedness Inventory)

El tercihinin belirlenmesi için uygulanan, 10 ayrı el aktivitesinin gerçekleştirilmesinde kullanılan el veya elleri sorgulayan ölçektir. Buna bağlı olarak el dominansı saptanabilir (122).

3.2.6 Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (ÇÇTÖ-28)

Ölçek 20 yaş öncesi istismar ve ihmal yaşantılarını geriye dönük ve niceliksel olarak değerlendirilir. Çocukluk çağıyla ilişkili olarak cinsel, fiziksel ve duygusal istismar; fiziksel ve duygusal ihmal araştırılır. 28 sorudan oluşur ve beşli likert tipi değerlendirme sağlar. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Şar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (123).

3.2.7 Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression):

Psikiyatrik hastalıkların klinik gidişatını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Yarı yapılandırılmış 3 bölümden oluşan likert tipi bir ölçektir. Hastalığın şiddeti, ve genel düzelme 7'li likert ölçekle görüşmeci tarafından değerlendirilir (124).

3.2.8 Bipolar Bozuklukta İşlevselliği Değerlendirme Ölçeği:

Bipolar bozukluğu olan hastaların epizodlarda, ötimik dönemde işlevselliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. 11 alt ölçekten oluşan 52 madde vardır. 3'lü likert tipi ölçektir. Duygusal işlevsellik, zihinsel işlevsellik, cinsel işlevsellik, damgalanma hissi, içe kapanıklık, ev içi ilişkiler, arkadaşlarıyla ilişkiler, toplumsal etkinliklere katılım, günlük etkinlikler ve hobiler, inisiyatif alma ve potansiyeli kullanma, mesleki işlevsellik alanları değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (125, 126).

3.2.9 İçgörü Değerlendirme Ölçeği (İDÖ):

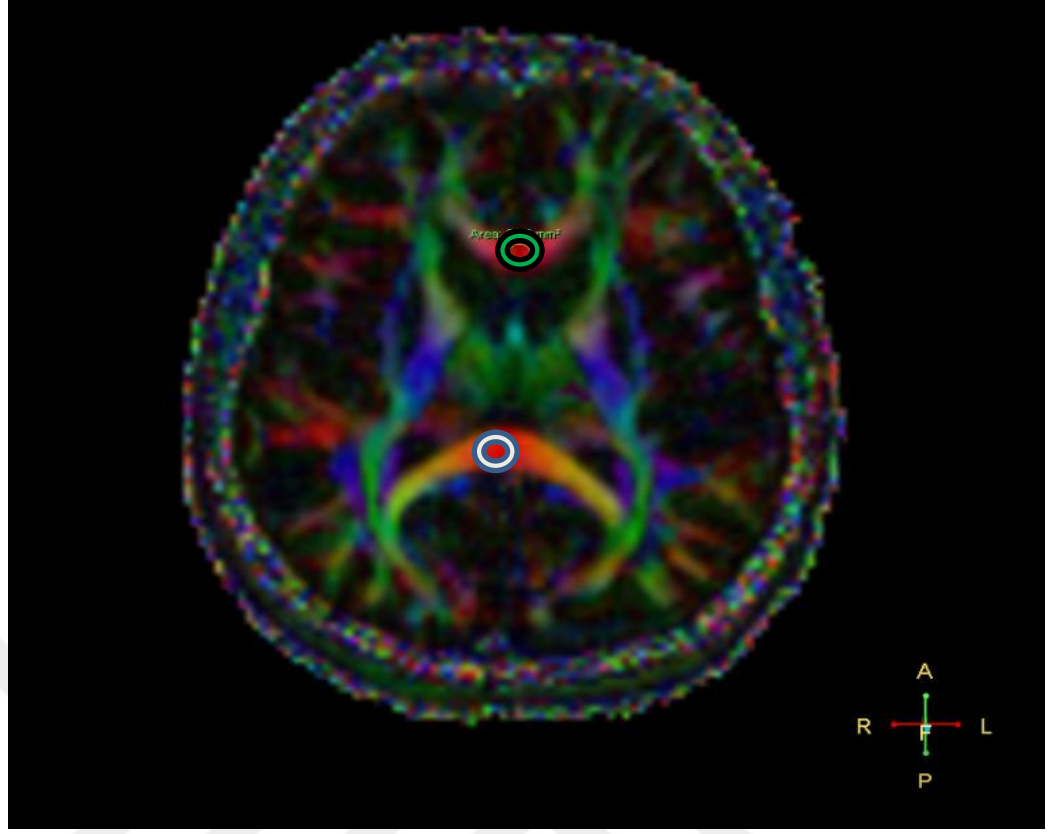
İçgörünün üç bileşenini değerlendiren ölçek 9 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0-2 arasında puanlanır. Skor ne kadar yüksekse içgörü o kadar fazla demektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aslan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (127).

3.3 DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME

Çalışmamızda tüm katılımcıların görüntülenmesi kafa koili kullanılarak 1.5 Tesla MR sisteminde (Magnetom Verio, Siemens, Germany) yapıldı. Standart immobilizasyon yöntemi ile baş hareketleri azaltıldı. Katılımcıların görüntülenmesinde spin-eko T1- ağırlıklı (TR: 550 ms, TE: 20 ms; kesit kalınlığı, 5 mm; FOV, 240x240 mm²; matrix, 125x256), T2-ağırlıklı (TR:4530 ms, TE:100 ms; kesit kalınlığı,5 mm; FOV, 240x240 mm², matrix, 211x384), FLAIR (TR: 8000 ms, TE: 90 ms, TI: 2500 ms; kesit kalınlığı, 5 mm; FOV, 240x240 mm²; matrix, 140x256) ve DTG (TR:3500 ms, TE:83 ms voxel boyutu 2x2x2 mm³, FOV: 230x230 mm², matrix: 128x128, kesit sayısı:20, Kesit kalınlığı: 5 mm,yön sayısı: 32, b=1000 s/mm²) parametreleri kullanıldı. Katılımcıların her birinde tüm beyin görüntüleme ve DTG yaklaşık olarak 12 dakika sürmüştür.

3.3.1 ROİ (Region of Interest) Analizleri

Elde edilen görüntüler iş istasyonuna (Leonardo Workstation) aktarıldı. Her bir fasikül için standart sirküler ROİ'ler önceden belirlenen anatomik bölgeler üzerine her iki hemisferde manuel olarak yerleştirildi. Elde edilen görüntüler üzerinde; uncinate fasikül, sagittal stratum, CC genu, CC splenium, CRA, CRP, CRS, SLF ve cingulumda ROİ yöntemiyle FA, RD ve AD ölçümleri yapıldı.



Şekil 3. DTG'deki corpus callosum alanları

Yeşil halka: Corpus callosum genu

Beyaz halka: Corpus callosum splenium

3.4 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Versiyon 21.0 kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve diğer parametrelerle değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik verilerde yüzdeler, sayısal verilerde ise ortalama ve standart sapma (ss) verilmiştir. Kategorik değişkenler için Ki Kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler bakımından üç grup karşılaştırıldığında gruplar içinde dağılımın normal olması durumunda ANOVA, gruplar içi dağılım normal olmadığında ise Kruskal Wallis testi uygulanırken, iki grup karşılaştırıldığında gruplar içinde dağılımın normal olması durumunda Student t testi, gruplar içi dağılım normal olmadığında ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Her iki değişken de normal dağıldığında, korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson korelasyon testi ile hesaplanmıştır. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için ise korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman korelasyon testi ile hesaplanmıştır. Geç evre hastaları yordayan klinik faktörleri belirlemek amacıyla, erken evre ve geç evre gruplarının karşılaştırıldığı değişkenlerden anlamlı bulunan olası bağımsız prediktörlere logistic regresyon analizi uygulandı. Geç evre hastaları yordayan FA değerlerini belirlemek amacıyla, geç evre ile kontrol grubu ve geç evre ile erken evre grubu arasında karşılaştırılan değişkenlerden anlamlı bulunan olası bağımsız prediktörlere logistic regresyon analizi uygulandı. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Çalışmaya, DSM IV-TR tanı kriterlerine göre BB-I tanısı ile takip edilen, psikiyatri polikliniğine başvuran 26 erken evre 28 geç evre bipolar bozukluk tanılı toplam 54 ötimik hasta ile kontrol grubu olarak belirlenen 27 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

4.1 BB TANILI HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Erken evre hasta grubunun yaş ortalaması 29.6 ± 8.1 yıl (min=20, maks=44), geç evre hasta grubunun yaş ortalaması 32.5 ± 7.2 yıl (min=19, maks=45) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 34.2 ± 6.5 yıl (min=22, maks=44) olarak bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, öğrenim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Çalışma durumu; çalışıyor, çalışmıyor, ev hanımı, öğrenci, işsiz ve emekli olmak üzere 6 farklı gruba ayrılmıştır. Erken evre hasta grubunun %46'sı (n=12) çalışıyor, %8'i (n=2) çalışmıyor, %15'i (n=4) öğrenci, %20'si (n=5) ev hanımı, %8'i (n=2) işsiz, %3'ü (n=1) emekli; geç evre hasta grubunun %54'ü (n=15) çalışıyor, %18'i (n=5) çalışmıyor, %4'ü (n=1) öğrenci, %10'u (n=3) ev hanımı, %14'ü (n=4) işsiz; kontrol grubunun %93'ü (n=25) çalışıyor, %7'si (n=2) öğrenci olarak dağılım göstermiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme ve alkol-madde kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 1. Hasta ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikleri

		Erken evre BB n=26 n(%), ort± ss	Geç evre BB n=28 n(%), ort± ss	Kontrol n=27 n(%), ort±ss	P
Cinsiyet	Erkek	17 (%66)	21 (%75)	18 (%67)	0,705
	Kadın	9 (%34)	7 (%25)	9 (%33)	
Yaş(yıl)		29,6 ± 8,1	32,4 ± 7,2	34,2 ± 6,5	0,078
Toplam Öğrenim Süresi(yıl)		10,4 ± 3,8	9,7 ± 3,6	11,8 ± 2,7	0,088
Çalışma durumu	Çalışıyor	12 (%46)	15 (%54)	25 (%93)	0,009
	Çalışmıyor	2 (%8)	5 (%18)		
	Ev hanımı	5 (%20)	3 (%10)		
	Emekli	1 (%3)			
	Öğrenci	4 (%15)	1 (%4)	2 (%7)	
	İşsiz	2 (%8)	4 (%14)		

ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık

*Yapılan posthoc analizler sonucunda farkın kontrol grubunda ''çalışıyor'' oranında olduğu bulunmuştur

4.2 HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme ve alkol-madde kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Hastaların ilk tanı aldıkları yaş (hastalığın başlangıç yaşı) karşılaştırıldığında erken evre grubundaki hastaların 27 ± 8.1 geç evredeki hastaların $22,9\pm5.2$ olduğu saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastalık süresi erken evre hasta grubunda ortalama 31.3 ± 21.7 ay, geç evre hasta grubunda ortalama 114 ± 62.4 ay olduğu bulunmuştur. Hastalık süresi geç evre grupta, beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Manik epizod sayısı; erken evre hastalarda ortalama 1, geç evre hastalarda ortalama 3.2 ± 1.8 olduğu bulunmuştur. Depresif epizod sayısı; erken evre hastalarda ortalama $1,04\pm1.3$, geç evre hastalarda ortalama 2 ± 2.65 olduğu bulunmuştur. Toplam epizod sayısı; erken evre grubunda ortalama 2.03 ± 1.3 geç evre grubunda ortalama 5.2 ± 3.8 olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında manik epizod sayısı ($p<0.001$) ve toplam epizod sayısı ($p<0.001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Depresif epizod sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaneye yatış sayısı erken evre grubunda 1.07 ± 0.39 geç evre hasta grubunda 2.89 ± 1.7 olarak bulunmuştur. Hastaneye yatış sayısı geç evre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Erken evre hasta grubundaki hastaların %84'ünün ($n=22$) intihar girişimi olmadığı, %16'sının ($n=4$) en az bir kez intihar girişimi olduğu; geç evre hasta grubundaki hastaların %86'sının ($n=24$) intihar girişimi olmadığı, %14'sinin ($n=4$) en az bir kez intihar girişimi olduğu bulunmuştur. Hasta grupları arasında intihar girişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Psikotik belirtili epizod öyküsü durumu; erken evre hasta grubundaki hastaların %27'sinin ($n=7$) daha önce hiçbir psikotik belirtili epizod geçirmediği, %73'ünün ($n=19$) en az bir defa psikotik belirtili epizod geçirdiği; geç evre hasta grubundaki hastaların %14'ünün ($n=4$) daha önce hiçbir psikotik belirtili epizod geçirmediği, %86'sının ($n=24$) en az bir defa psikotik belirtili epizod geçirdiği bulunmuştur. Hasta grupları arasında psikotik belirtili epizod öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Aile öyküsü durumu; erken evre hasta grubundaki hastaların %62'sinin (n=16) aile öyküsünün olmadığı, %38'inin (n=10) aile öyküsünün olduğu; geç evre hasta grubundaki hastaların %46'sının (n=13) aile öyküsünün olmadığı, %54'ünün (n=15) aile öyküsünün olduğu bulunmuştur. Hasta grupları arasında aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Erken ve geç evre hasta grupları arasında içgörü değerlendirme ölçeği puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Erken ve geç evre hasta grupları arasında çocukluk çağı travma ölçeği (ÇÇTÖ) puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Erken ve geç evre hasta grupları arasında bipolar bozuklukta işlevsellik ölçeği (BB-İ) puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Sadece ev içi işlevsellik alt ölçeğinde geç evre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi işlevsellik bulunmuştur ($p=0,047$).

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

		Erken evre BB n=26 n(%), ort±ss	Geç evre BB n=28 n(%),ort±ss	p	
Hastalık başlangıç yaşı(yıl)		27±8.1	22,9 ± 5.2	0,12	
Hastalık süresi(ay)		31.3±21.7	114±62.4	<0.001	G>E
Manik epizod sayısı		1	3.2±1.8	<0.001	G>E
Depresif epizod sayısı		1,04±1.3	2±2.65	0,317	
Toplam epizod sayısı		2.03±1.3	5.2±3.8	<0.001	G>E
Hastane yatış sayısı		1.07±0.39	2.89±1.7	<0.001	G>E
İntihar girişimi öyküsü	Var Yok	4 (%16) 22 (%84)	4 (%14) 24 (%86)	0.91	
Psikotik belirtili epizod öyküsü	Var Yok	19 (%73) 7 (%27)	24 (%86) 4 (%14)	0.249	
Aile öyküsü	Var Yok	10 (%38) 16 (%62)	15 (%54) 13 (%46)	0.26	
İDÖ		15.2±3.6	15.4±3.3	0.874	
BB-İ total puan		114.7±21	116.7±17.8	0.755	
BB-İ Duygusal İşlevsellik		7.7±1.7	8.2±1.5	0.207	
BB-İ Zihinsel İşlevsellik		10.2±1.8	11±1.6	0.084	
BB-İ Cinsel İşlevsellik		9.5±2.8	8.9±3.7	0.883	
BB-İ Damgalanma		7.9±2.6	9.1±2.1	0.074	
BB-İ içe kapanıklık		7.8±1.3	7.6±1.7	0.901	
BB-İ ev içi işlevsellik		15±3.7	16.7±2.3	0.046	G>E
BB-İ arkadaş ilişkileri		11.7±4.4	10.8±3.9	0.264	
BB-İ toplumsal işlevsellik		14.3±5.3	12.7±4.3	0.335	
BB-İ günlük hobi		12.6±1.7	12.5±2.7	0.945	

	Erken evre BB n=26 n(%), ort±ss	Geç evre BB n=28 n(%),ort±ss	p
BB-İ inisiyatif alma	7.3±2	7.3±2	0.904
BB-İ mesleki işlevsellik	10.3±1.4	10.4±1.2	0.327
ÇÇTÖ total puan	34.8±16.6	33.4±11.9	0.957
ÇÇTÖ duyg. istismar	7.2±4.2	6.2±2.6	0.397
ÇÇTÖ duygusal ihmal	8.9±5.5	9±4.9	0.936
ÇÇTÖ fiziksel istismar	6.5±3.7	6.8±3.9	0.678
ÇÇTÖ fiziksel ihmal	7±3.9	6±1.7	0.969
ÇÇTÖ cinsel istismar	5±0.1	5.2±1.5	0.979

K: Kontrol, G: Geç evre, E: Erken evre, ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık

IDÖ:İçgörü değerlendirme ölçeği, ÇÇTÖ: Çocukluk çağı travmaları ölçeği , BB-İ: Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

4.3 HASTA GRUPLARININ KULLANILAN İLAÇLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

DDD kullanımı açısından bakıldığında; erken evre hastaların %96'sı (n=25) DDD kullanıyor, %4'ü (n=1) kullanmıyorken geç evre hastaların %85'i (n=24) DDD kullanıyor %15'i (n=4) kullanmıyor olarak saptanmıştır. Erken ve geç evre hastalar arasında DDD kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır.

Valproat kullanımı açısından bakıldığında; erken evre hastaların %27'si (n=7) valproat kullanıyor, %73'ü (n=19) kullanmıyorken geç evre hastaların %35'i (n=10) valproat kullanıyor %65'i (n=18) kullanmıyor olarak saptanmıştır. Erken ve geç evre hastalar arasında valproat kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır.

Lityum kullanımı açısından bakıldığında; erken evre hastaların %70'i (n=18) lityum kullanıyor, %30'u (n=8) kullanmıyorken geç evre hastaların %50'si (n=14) lityum kullanıyor %50'si (n=14) kullanmıyor olarak saptanmıştır. Erken ve geç evre hastalar arasında lityum kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır.

Erken ve geç evre hastalar arasında AD kullanan hasta yoktu.

AP kullanımı açısından bakıldığında; erken evre hastaların %62'si (n=16) AP kullanıyor, %38'i (n=10) kullanmıyorken geç evre hastaların %82'si (n=23) AP kullanıyor %18'i (n=5) kullanmıyor olarak saptanmıştır. Erken ve geç evre hastalar arasında AP kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır.

Depo AP kullanımı açısından bakıldığında; erken evre hastalarda depo AP kullanımı olan hasta yokken geç evre hastaların %29'u (n=8) depo AP kullanıyor %71'i (n=20) kullanmıyor olarak saptanmıştır. Erken ve geç evre hastalar depo AP kullanımı açısından karşılaştırıldığında geç evre hastaların istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla depo AP kullandığı bulunmuştur (p=0.004).

İlaç kullanımı açısından bakıldığında; erken evre hastaların %38.5 (n=10)'i duygudurum düzenleyici monoterapisi kullanırken geç evre hastaların %17.9'u (n=5) duygudurum düzenleyici monoterapisi kullanmaktaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,091$). Erken evre hastaların %57'si (n=15) ve geç evre hastaların %50'si (n=14) duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kombinasyonu kullanıyordu. Erken evre hastaların %3'ü (n=1) ve geç evre hastaların %3'ü (n=1) oral antipsikotik monoterapisi kullanıyordu. Geç evre hastaların %17.9'u depo antipsikotik ve duygudurum dengeleyici kombinasyonu kullanıyordu. Geç evre hastaların %10'u (n=3) depo antipsikotik monoterapisi kullanıyordu.



Tablo 3. Hasta gruplarının kullanılan ilaçlar açısından karşılaştırılması

İlaçlar		Erken evre BB n=26 n(%), ort±ss	Geç evre BB n=28 n(%),ort±ss	p	
DDD	Var	25 (%96)	24 (%85)	0.353	
	Yok	1 (%4)	4 (%15)		
Valproat	Var	7 (%27)	10 (%35)	0.487	
	Yok	19 (%73)	18 (%65)		
Lityum	Var	18 (%70)	14 (%50)	0.151	
	Yok	8 (%30)	14 (%50)		
AD	Var	0	0		
	Yok	26	28		
AP	Var	16 (%62)	23 (%82)	0.091	
	Yok	10 (%38)	5 (%18)		
Depo AP	Var	0	8 (%29)	0.003	G>E
	Yok	26	20 (%71)		
DDD monoterapisi		10 (%38)	5 (%18)	0,091	

K: Kontrol, G: Geç evre, E: Erken evre, AD Antidepresan AP:Antipsikotik DDD:Duygudurum düzenleyici : , ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı
p:istatistiksel anlamlılık

4.4 GEÇ EVRE HASTALARI YORDAYAN KLİNİK DEĞİŞKENLERİN BİNARY LOGİSTİC REGRESYON ANALİZİ İLE BELİRLENMESİ

Geç evre hastaları yordayan klinik değişkenlerin belirlenmesi amacıyla gruplar arasında farklılık bulduğumuz değişkenlere Binary logistic regresyon analizi uygulandı. Öncelikle tüm değişkenleri tek tek analiz ederek, anlamlı ilişkisi olan değişkenler belirlendi. Değişkenler arasında yüksek korelasyon olması nedeniyle iki farklı model oluşturuldu. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. yorumlandı. Sonuç olarak; geçirilen toplam epizod sayısı ve hastaneye yatış sayısının, geç evre hasta grubu için yordayıcı değişkenler olarak saptandı ($p=0.042$ ve $p=0.001$).

Tablo 4. Geç evre BB tanılı hastaları yordayan klinik değişkenlerin Binary logistic regresyon ile belirlenmesi

Değişkenler	B	p	Odds ratio (OR)	%95 Güven Aralığı	
Model 1					
Cinsiyet (kadın)	0,566	0.447	1,762	0.409	7.490
Yaş	0.036	0.420	1,036	0.950	1.190
Toplam epizod sayısı	0.840	0.042	2,3164	1.349	3.976
Model 2					
Cinsiyet (kadın)	0.992	0.305	2.698	0.405	17.405
Yaş	0.034	0.552	1.034	0.933	1.146
Hastaneye yatış sayısı	2.884	0.001	17,887	3.469	92.267

4.5 GRUPLARIN DTG PARAMETRELERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

4.5.1 Hasta Ve Kontrol Gruplarının FA (Fraksiyonel Anizotropi) Değerlerinin Karşılaştırılması

Sol uncinate fasikül FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ uncinate fasikül FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol sagittal stratum FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ sagittal stratum FA; üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). İstatistiksel düzeyde ortaya çıkan farkın, hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar sonucu sağ sagittal stratumda beyaz cevher FA değeri kontrol ve erken evre hasta grubunda geç evre hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.001, 0.022$). Erken evre hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

CC genu FA; üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$). İstatistiksel düzeyde ortaya çıkan farkın, hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar sonucu beyaz cevher FA değeri kontrol ve erken evre hasta grubunda geç evre hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.044, 0.016$). Erken evre hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

CC splenium FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata anterior FA; üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.038$). İstatistiksel düzeyde ortaya çıkan farkın, hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikişerli şekilde

karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar sonucunda beyaz cevher FA değeri kontrol ve erken evre hasta grubunda geç evre hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.031$, $p=0.032$). Erken evre hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ corona radiata anterior FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata posterior FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ corona radiata posterior FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata superior FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ corona radiata superior FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol SLF FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ SLF FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol cingulum FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ cingulum FA; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 5. Hastaların ve kontrol grubunun FA değerlerinin karşılaştırılması

FA (Fraksiyonel Anizotropi)	Erken evre n=26 ort±ss	Geç evre n=28 ort±ss	Kontrol n=27 ort±ss	p	Posthoc
Sol uncinate fasikül	0.533±0.07	0.5±0.061	0.497±0.061	0.188	
Sağ uncinate fasikül	0.496±0.06	0.478±0.056	0.477±0.055	0.596	
Sol sagittal stratum	0.56±0.07	0.565±0.071	0.586±0.067	0.305	
Sağ sagittal stratum	0.575±0.07	0.534±0.083	0.593±0.068	0.002	K, E >G
CC genu	0.793±0.047	0.753±0.048	0.787±0.049	0.011	K, E >G
CC splenium	0.823±0.04	0.8±0.05	0.817±0.046	0.363	
Sol corona radiata anterior	0.537±0.064	0.495±0.068	0.533±0.052	0.038	K, E >G
Sağ corona radiata anterior	0.478±0.068	0.482±0.064	0.515±0.049	0.098	
Sol corona radiata posterior	0.544±0.07	0.508±0.086	0.545±0.076	0.14	
Sağ corona radiata posterior	0.54±0.08	0.511±0.067	0.535±0.065	0.377	
Sol corona radiata superior	0.468±0.039	0.436±0.033	0.452±0.042	0.125	
Sağ corona radiata superior	0.42±0.038	0.403±0.036	0.428±0.032	0.194	
Sol SLF	0.54±0.045	0.543±0.04	0.525±0.057	0.515	
Sağ SLF	0.538±0.045	0.54±0.041	0.55±0.042	0.453	
Sol cingulum	0.583±0.07	0.543±0.08	0.585±0.067	0.067	
Sağ cingulum	0.509±0.067	0.515±0.06	0.52±0.066	0.87	

K: Kontrol, G: Geç evre, E: Erken evre, ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık, SLF: Superior longitudinal fasikül

4.5.2 Hasta ve kontrol gruplarının RD (Radial difüzite) değerlerinin karşılaştırılması

Sol uncinate fasikül RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ uncinate fasikül RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol sagittal stratum RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ sagittal stratum RD; üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$). İstatistiksel düzeyde ortaya çıkan farkın, hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar sonucu geç evre hasta grubunda kontrol grubuna ($p=0.011$) ve erken evre grubuna ($p=0.007$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Erken evre hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

CC genu RD; üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$). İstatistiksel düzeyde ortaya çıkan farkın, hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar sonucu geç evre hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,036$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

CC splenium RD ; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata anterior RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ corona radiata anterior RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata posterior RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ corona radiata posterior RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata superior RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ corona radiata superior RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol SLF RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ SLF RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol cingulum RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.01$). İstatistiksel düzeyde ortaya çıkan farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar sonucu geç evre hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.021$). Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır.

Sağ cingulum RD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının RD değerlerinin karşılaştırılması

Radial difüzyon(RD)	Erken evre n=26 ort±ss	Geç evre n=28 ort±ss	Kontrol n=27 ort±ss	p	Posthoc
Sol uncinate fasikül	0.512±0.063	0.55±0.058	0.548±0.056	0.225	
Sağ uncinate fasikül	0.549±0.064	0.56±0.056	0.565±0.053	0.480	
Sol sagittal stratum	0.532±0.074	0.532±0.052	0.523±0.064	0.850	
Sağ sagittal stratum	0.52±0.063	0.56±0.07	0.522±0.057	0.003	G > E, K
CC genu	0.312±0.063	0.357±0.071	0.307±0.065	0.026	G > K
CC splenium	0.279±0.061	0.308±0.068	0.287±0.058	0.493	
Sol corona radiata anterior	0.507±0.052	0.532±0.051	0.51±0.048	0.263	
Sağ corona radiata anterior	0.536±0.06	0.538±0.054	0.519±0.043	0.312	
Sol corona radiata posterior	0.511±0.055	0.53±0.06	0.513±0.052	0.377	
Sağ corona radiata posterior	0.515±0.056	0.541±0.051	0.523±0.044	0.291	
Sol corona radiata superior	0.516±0.039	0.542±0.039	0.534±0.041	0.068	
Sağ corona radiata superior	0.545±0.034	0.552±0.037	0.534±0.038	0.547	
Sol SLF	0.492±0.042	0.489±0.042	0.509±0.053	0.292	
Sağ SLF	0.499±0.037	0.507±0.043	0.504±0.035	0.884	
Sol cingulum	0.487±0.066	0.5±0.072	0.455±0.058	0.028	G > K
Sağ cingulum	0.516±0.05	0.504±0.056	0.502±0.052	0.674	

K: Kontrol, G: Geç evre, E: Erken evre, ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık, SLF: Superior longitudinal fasikül

4.5.3 Hasta ve Kontrol gruplarının AD(Aksial difüzite) değerlerinin karşılaştırılması

Sol uncinate fasikül AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ uncinate fasikül AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol sagittal stratum AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ sagittal stratum AD; üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.019$). İstatistiksel düzeyde ortaya çıkan farkın, hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar sonucu kontrol grubu geç evre ($p=0.033$) ve erken evre grubuna ($p=0.037$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Erken ve geç hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

CC genu AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

CC splenium AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata anterior AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ corona radiata anterior AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata posterior AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.03$). İstatistiksel düzeyde ortaya çıkan farkın, hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla, gruplar ikişerli şekilde karşılaştırılmıştır. İkili karşılaştırmalar sonucu kontrol grubunda geç evre grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.023$).

Sağ corona radiata posterior AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol corona radiata superior AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ corona radiata superior AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol SLF AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ SLF AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sol cingulum AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sağ cingulum AD; üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının AD değerlerinin karşılaştırılması

Aksiyal difüzyon(AD)	Erken evre n=26 ort±ss	Geç evre n=28 ort±ss	Kontrol n=27 ort±ss	p	Posthoc
Sol uncinate fasikül	1.283±0.112	1.286±0.1	1.3±0.112	0.967	
Sağ uncinate fasikül	1.266±0.106	1.273±0.09	1.273±0.102	0.907	
Sol sagittal stratum	1.449±0.141	1.453±0.149	1.492±0.13	0.509	
Sağ sagittal stratum	1.444±0.136	1.432±0.152	1.531±0.135	0.019	K> E, G
CC genu	1.708±0.133	1.702±0.133	1.665±0.118	0.08	
CC splenium	1.789±0.1	1.783±0.115	1.8±0.121	0.757	
Sol corona radiata anterior	1.26±0.107	1.198±0.124	1.238±0.1	0.088	
Sağ corona radiata anterior	1.2±0.091	1.162±0.106	1.224±0.104	0.2	
Sol corona radiata posterior	1.315±0.12	1.262±0.148	1.355±0.127	0.03	K>G
Sağ corona radiata posterior	1.32±0.141	1.283±0.111	1.318±0.105	0.481	
Sol corona radiata superior	1.081±0.07	1.052±0.051	1.074±0.052	0.236	
Sağ corona radiata superior	1.044±0.05	1.032±0.051	1.04±0.05	0.514	
Sol SLF	1.185±0.071	1.213±0.072	1.182±0.07	0.378	
Sağ SLF	1.208±0.08	1.231±0.068	1.187±0.06	0.263	
Sol cingulum	1.268±0.121	1.268±0.121	1.295±0.116	0.608	
Sağ cingulum	1.218±0.1	1.228±0.11	1.121±0.098	0.845	

K: Kontrol, G: Geç evre, E: Erken evre, * ort±s.s.= ortalama ± standart sapma, n=kişi sayısı, p= istatistiksel anlamlılık, SLF: Superior longitudinal fasikül

4.6 HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE FA DEĞERLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Erken ve geç evre hasta grupları lityum kullanımına göre FA değerleri açısından karşılaştırıldığında; her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hastalar psikotik belirtili dönem öyküsüne göre FA değerleri açısından karşılaştırıldığında;

Erken evre hasta grubunda sağ CRS FA değeri psikotik belirtili dönem öyküsü olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.03$)

Tablo 8. Psikotik belirtili dönem öyküsüne göre FA değerlerinin karşılaştırılması

		Psikotik Belirtili Dönem Öyküsü		p
		Var	Yok	
Erken Evre	Sağ corona radiata superior FA	0.433	0.385	0.03

FA değerleri hasta gruplarında psikotik belirtili dönem öyküsüne göre karşılaştırılmıştır. Yapılan 16 ölçümden $p<0.05$ olanlar tabloda gösterilmiştir.

Hastalar intihar girişimi öyküsüne göre FA değerleri açısından karşılaştırıldığında;

Erken evre hasta grubunda sol SLF FA ve sağ SLF FA değerleri intihar girişim öyküsü olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.012$, $p=0.017$).

Tablo 9. İntihar girişim öyküsüne göre FA değerlerinin karşılaştırılması

		İntihar girişimi öyküsü		p
		Var	Yok	
Erken Evre	Sol SLF FA	0.602	0.528	0.012
	Sağ SLF FA	0.62	0.52	0.017

FA değerleri hasta gruplarında intihar girişimi öyküsüne göre karşılaştırılmıştır. Yapılan 16 ölçümden p<0.05 olanlar tabloda gösterilmiştir.

Hastalar ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne göre FA değerleri açısından karşılaştırıldığında;

Erken evre hasta grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda sol CRP FA değeri (p=0.034) ve sağ CRA FA değeri (p=0.024) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Geç evre hasta grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda sağ CRP FA değeri (p=0.014) ve CC splenium FA değeri istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek (p=0.018) bulunmuştur.

Tablo 10. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne göre FA değerlerinin karşılaştırılması

		Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü		p
		Var	Yok	
Erken Evre	Sol corona radiata posterior FA	0.585	0.518	0.034
	Sağ corona radiata anterior FA	0.518	0.454	0.024
Geç evre	Sağ corona radiata posterior FA	0.552	0.532	0.014
	CC splenium FA	0.823	0.773	0.018

FA değerleri hasta gruplarında ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne göre karşılaştırılmıştır. Yapılan 16 ölçümden $p < 0.05$ olanlar tabloda gösterilmiştir.

4.7 HASTALIK ŞİDDETİNİ GÖSTEREN KLİNİK ÖZELLİKLER VE ÖLÇEK PUANLARI İLE FA DEĞERLERİNİN KORELASYONU

Hastalık süresi ile FA değerinin korelasyonuna bakıldığında;

Erken ve geç evre hasta gruplarında hastalık süresi ile FA değerleri arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Toplam epizod sayısı ile FA değerinin korelasyonuna bakıldığında;

Erken evre hasta grubunda toplam epizod sayısı ile sol CRS FA değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon ($p = 0.014$, $r = -0.477$) saptanmıştır.

Toplam manik epizod sayısı ile beyaz cevher FA değerinin korelasyonuna bakıldığında;

Erken ve geç evre hasta grubunda toplam manik epizod sayısı ile beyaz cevher FA değeri arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Toplam depresif epizod sayısı ile FA değerlerinin korelasyonuna bakıldığında;

Geç evre hasta grubunda toplam depresif epizod sayısı ile FA değerleri arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Erken evre hasta grubunda toplam depresif epizod sayısı ile sol CRS FA değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde negatif yönde korelasyon ($p=0.014$, $r=-0.477$) saptanmıştır.

İDÖ ile FA değerlerinin korelasyonuna bakıldığında;

Erken evre hastalarda İDÖ ile FA değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Geç evre hastalarda İDÖ ile sağ sagittal stratum FA ile pozitif yönde ($p=0.039$, $r=0.393$), sol CRS FA ile pozitif yönde ($p=0.047$, $r=0.379$), sağ CRS FA ile pozitif yönde ($p=0.036$, $r=0.397$) korelasyon saptanmıştır.

ÇÇTÖ ölçeği ile FA değerlerinin korelasyonuna bakıldığında;

Erken evre hastalarda ÇÇTÖ ile FA değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Geç evre hastalarda fiziksel ihmal alt ölçek puanıyla sol uncinate fasikül FA arasında pozitif yönde ($p=0.008$, $r=0.493$), sağ cingulum FA arasında negatif yönde ($p=0.014$, $r=-0.458$) korelasyon saptanmıştır.

BB-İ ölçeği ile FA değerlerinin korelasyonuna bakıldığında;

Erken evre hasta grubunda içe kapanıklık alt ölçek puanıyla sol SLF FA arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0.044$, $r=0.398$). Damgalanma hissi alt ölçek puanıyla sol uncinate fasikül FA değeri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0.024$, $r=0.441$).

Geç evre hastalarda duygusal işlevsellik alt ölçek puanıyla sol CRP FA değeri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0.049$, $r=0.375$). Cinsel işlevsellik alt ölçek puanıyla sağ CRP FA değeri arasında pozitif yönde ($p=0.041$, $r=0.388$), CC splenium FA değeri arasında pozitif yönde ($p=0.021$, $r=0.436$) korelasyon saptanmıştır.



Tablo 11. Erken evre hasta grubunun klinik özellikleri ile FA değerlerinin korelasyonu

		Yaş	M.E.S	D.E.S	T.E.S	HS	BB-İ	ÇÇTÖ	İDÖ
Sol UF	r	-0.29		-0.37	-0.37	0.37	-0.114	0.112	0.159
	p	0.89		0.858	0.858	0.857	0.58	0.587	0.436
Sağ UF	r	-0.34		-0.218	-0.218	0.177	0.48	-0.154	-0.028
	p	0.869		0.286	0.286	0.388	0.816	0.451	0.892
Sol Str.	r	0.302		0.32	0.32	-0.181	-0.134	0.137	0.043
	p	0.133		0.877	0.877	0.375	0.513	0.503	0.833
Sağ Str.	r	0.031		-0.23	-0.23	0.013	0.148	-0.087	-0.266
	p	0.88		0.911	0.911	0.949	0.471	0.671	0.188
Genu	r	-0.189		0.033	0.033	-0.049	-0.265	0.172	-0.246
	p	0.356		0.872	0.872	0.813	0.19	0.4	0.226
Splenum	r	-0.27		-0.337	-0.337	-0.141	0.143	-0.069	-0.165
	p	0.182		0.093	0.093	0.493	0.487	0.739	0.421
Sol CRA	r	0.047		-0.035	-0.035	0.188	0.133	-0.177	-0.082
	p	0.821		0.865	0.865	0.357	0.518	0.386	0.689
Sağ CRA	r	-0.017		-0.015	-0.015	0.213	0.062	0.243	0.157
	p	0.569		0.943	0.943	0.297	0.765	0.231	0.442
Sol CRP	r	0.069		0.209	0.209	-0.025	-0.227	-0.15	-0.083
	p	0.736		0.306	0.306	0.902	0.265	0.464	0.686
Sağ CRP	r	0.084		-0.364	-0.364	0.155	-0.072	-0.058	-0.212
	p	0.684		0.067	0.067	0.449	0.726	0.779	0.298
Sol CRS	r	-0.041		-0.477	-0.477	0.031	0.159	0.019	-0.271
	p	0.843		0.014**	0.014**	0.882	0.439	0.925	0.18
Sağ CRS	r	0.72		-0.16	-0.16	-0.081	0.264	0.1	-0.09
	p	0.727		0.435	0.435	0.695	0.192	0.628	0.663
Sol SLF	r	-0.267		0.131	0.131	0.005	0.189	0.241	0.188
	p	0.187		0.524	0.524	0.98	0.356	0.235	0.356
Sağ SLF	r	-0.329		0.308	0.308	0.268	-0.176	0.072	0.19
	p	0.101		0.126	0.126	0.186	0.389	0.725	0.354
Sol Cing.	r	-0.047		0.014	0.014	0.014	0.059	-0.202	0.023
	p	0.818		0.945	0.945	0.947	0.776	0.321	0.91
Sağ Cing.	r	-0.355		0.005	0.005	0.256	0.11	0.03	0.128
	p	0.75		0.982	0.982	0.207	0.591	0.884	0.532

UF:Uncinate Fasikül, Str:Sagittal stratum, CRA:Corona radiata anterior, CRP: Corona radiata posterior, CRS: Corona radiata superior, SLF: Superior longitudinal fasikül, Cing:Cingulum, M.E.S:Manik epizod sayısı, D.E.S: Depresif epizod sayısı, T.E.S: Toplam epizod sayısı, H.S: Hastalık süresi, BB-İ: BB'de işlevsellik ölçeği, ÇÇTÖ: Çocukluk çağı travmaları ölçeği, İDÖ: İlgörü değerlendirme ölçeği

Tablo 12. Geç evre hasta grubunun klinik özellikleri ile FA değerlerinin korelasyonu

		Yaş	M.E.S	D.E.S	T.E.S	HS	BB-İ	ÇÇTÖ	İDÖ
Sol UF	r	-0.387	0.059	0.187	0.112	-0.143	-0.154	0.332	0.244
	p	0.042**	0.767	0.34	0.569	0.466	0.433	0.084	0.211
Sağ UF	r	-0.152	-0.132	0.108	0.001	-0.2	0.03	0.272	0.049
	p	0.439	0.504	0.585	0.996	0.307	0.879	0.162	0.804
Sol Str.	r	-0.024	-0.05	0.252	0.233	-0.096	0.125	-0.184	-0.214
	p	0.902	0.8	0.196	0.234	0.626	0.526	0.35	0.273
Sağ Str.	r	0.014	0.105	0.254	0.271	0.02	0.055	-0.001	0.393
	p	0.943	0.597	0.193	0.163	0.918	0.781	0.998	0.039**
Genu	r	-0.056	0.325	0.104	0.258	0.083	-0.033	0.113	0.287
	p	0.776	0.092	0.597	0.184	0.676	0.867	0.565	0.139
Splenum	r	-0.179	-0.056	0.079	0.076	-0.039	0.053	-0.02	-0.056
	p	0.363	0.777	0.691	0.701	0.843	0.788	0.92	0.779
Sol CRA	r	-0.31	-0.016	0.002	0.065	-0.04	0.233	0.156	0.23
	p	0.108	0.937	0.992	0.741	0.839	0.233	0.428	0.239
Sağ CRA	r	-0.178	0.361	0.188	0.28	-0.13	-0.088	0.276	-0.02
	p	0.365	0.059	0.338	0.149	0.511	0.656	0.156	0.919
Sol CRP	r	-0.058	-0.167	-0.025	0.086	-0.141	0.015	-0.033	-0.05
	p	0.77	0.395	0.898	0.663	0.475	0.939	0.867	0.8
Sağ CRP	r	-0.077	0.031	0.153	0.13	0.116	0.103	-0.21	-0.072
	p	0.698	0.877	0.436	0.509	0.556	0.602	0.284	0.716
Sol CRS	r	-0.282	-0.123	-0.17	-0.262	-0.114	-0.04	-0.21	0.379
	p	0.146	0.534	0.388	0.178	0.563	0.841	0.283	0.047**
Sağ CRS	r	-0.106	-0.77	-0.156	-0.192	0.094	0.052	0.008	0.397
	p	0.591	0.695	0.428	0.326	0.633	0.792	0.97	0.036**
Sol SLF	r	-0.056	0.034	-0.27	-0.03	-0.029	-0.141	0.163	-0.023
	p	0.778	0.863	0.893	0.881	0.883	0.474	0.408	0.907
Sağ SLF	r	-0.008	0.029	0.114	0.08	-0.076	-0.173	0.224	0.219
	p	0.968	0.884	0.565	0.683	0.701	0.378	0.252	0.264
Sol Cing.	r	-0.303	-0.004	-0.149	-0.114	-0.126	0.076	-0.204	0.233
	p	0.117	0.983	0.449	0.562	0.522	0.702	0.297	0.233
Sağ Cing.	r	-0.329	-0.238	-0.168	-0.226	-0.224	0.216	-0.352	0.083
	p	0.088	0.223	0.392	0.248	0.253	0.27	0.067	0.675

UF:Uncinate Fasikül, Str:Sagittal stratum, CRA:Corona radiata anterior, CRP: Corona radiata posterior, CRS: Corona radiata superior, SLF: Superior longitudinal fasikül, Cing:Cingulum, M.E.S:Manik epizod sayısı, D.E.S: Depresif epizod sayısı, T.E.S: Toplam epizod sayısı, H.S: Hastalık süresi, BB-İ: BB'de işlevsellik ölçeği, ÇÇTÖ: Çocukluk çağı travmaları ölçeği, İDÖ: İlgörü değerlendirme ölçeği

4.8 GEÇ EVRE HASTALARI YORDAYAN FA DEĞERLERİNİN BİNARY LOGİSTİC REGRESYON ANALİZİ İLE BELİRLENMESİ

Geç evre hastaları yordayan FA değerlerinin belirlenmesi amacıyla Backward yöntemi ile Binary logistic regresyon analizi uygulandı. Öncelikle tüm değişkenleri tek tek analiz ederek, anlamlı ilişkisi olan değişkenler belirlendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı. Geç evre ve kontrol grubu ile oluşturulan regresyon modeli sonucunda CC genu ve sağ sagittal stratum FA değerleri geç evre hasta grubu için yordayıcı değişkenler olduğu saptandı ($p=0.032$ ve $p=0.002$). Geç evre ve erken evre grubu ile oluşturulan regresyon modeli sonucunda CC genu ve sağ sagittal stratum FA değerleri geç evre hasta grubu için yordayıcı değişkenler olduğu saptandı ($p=0.039$ ve $p=0.047$).

Tablo 13. BB tanılı geç evre hastaları kontrol grubuna göre yordayan beyin beyaz cevher FA değerlerinin Binary logistic regresyon ile belirlenmesi

Değişkenler	B	p	Odds ratio (OR)	%95 Güven Aralığı	
Cinsiyet (kadın)	-0.077	0.508	1,685	0.359	7.903
Yaş	0.522	0.128	0.926	0.838	1.024
Sağ sagittal stratum	-0.261	0.002	0.771	1.349	3.976
CC genu	-0.146	0.032	0.861	0.653	0.909
Sol CRA	-0.061	0.303	0.941	0.941	1.146

CRA: Corona radiata anterior

Tablo 14. BB tanılı geç evre hastaları erken evre hastalara göre yordayan beyin beyaz cevher FA değerlerinin Binary logistic regresyon ile belirlenmesi

Cinsiyet (kadın)	0.297	0.682	1.346	0.325	5.584
Yaş	0.040	0.337	1.041	0.959	1.131
Sağ sagittal stratum	-0.109	0.047	0.896	0.805	0.998
CC genu	-0.129	0.039	0.879	0.778	0.994
Sol CRA	-0.064	0.160	0.938	0.858	1.026

CRA: Corona radiata anterior

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda erken ve geç evre BB I tanılı hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna DTG uygulanmış ve ROİ ile belirlenen beyaz cevher yolaklarında FA, RD, AD ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışma; erken evre, geç evre BB tanılı hastalar ve kontrol grubunun beyaz cevher bütünlüğünü karşılaştırmış ve beyaz cevher bütünlüğünün hastalığın farklı evreleriyle ilişkisi olup olmadığını değerlendirmiştir. Bu çalışma, CC genu, sağ sagittal stratum ve sol CRA FA değerlerinde geç evre hastalarda azalma olduğunu ve CC genu ve sağ sagittal stratum FA değerindeki azalmanın, bu bölgelerdeki beyaz cevher bütünlüğünün evreleme sistemlerinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

BB tanılı hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve öğrenim süresi açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda çalışanların oranı hasta gruplarına göre yüksek bulunmuştur. BB'de epizodlar, epizodlar arası dönemdeki eşik altı belirtiler ve bilişsel bozulma nedeniyle sosyal, mesleki işlevsellikte azalma görülür. BB hastaları arasında işsizlik, finansal olarak başkalarına bağımlı olma daha yaygın bulunmuştur (128). Çalışmamızda hasta gruplarında çalışma oranının daha düşük olmasının BB'de mesleki işlevselliğin bozulması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca kontrol grubunun çalışma oranlarının yüksek olması da bu sonucun nedeni olabilir.

Çalışmamızda manik epizod sayısı, toplam epizod sayısı, hastaneye yatış sayısı ve hastalık süresi geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Depresif epizod sayıları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Erken ve geç evre hasta gruplarında inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, geç evre hastaların manik ve depresif epizod sayısı erken evre hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş (74). Berk ve arkadaşlarının önerdiği evreleme modeli duygudurum epizodlarının tekrarlamasına dayanmaktadır, ilk manik epizod sonrası ilk rekürrensle birlikte hasta 3.evreye geçer. (47). Geç evre hasta grubunda epizod sayılarının, hastalık süresinin, yatış sayısının fazla olması beklenen bir bulgudur. İki grup arasında depresif epizod sayısı açısından fark olmaması özellikle depresif belirtilerle başvuran genç hastalarda

depresif belirtilerin bipolarite açısından ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. BB’de hastalık başlangıcıyla tanı alma arasında ortalama 8.7 yıl olduğu bulunmuştur (129). Ailede BB veya intihar öyküsü, erken yaşta başlayan duygudurum epizodları, atipik depresyon belirtileri, postpartum duygudurum epizodu, mevsimsel örüntü, irritabilite, kısa süren ve aniden başlayıp aniden tedavi yanıtı alınan depresif belirtiler, epizodik gidişat, antidepresan tedaviye yanıtı azlık bipolar depresyonun özellikleridir (130). Ayrıca ileri istatistik yöntemlerle geçirilen epizod sayısı ve hastaneye yatış sayısının geç evre için yordayıcı olduğunu bulduk. Literatürle benzer olarak bulduğumuz bu sonuç; hastalığın progresyonunu önlemek için etkin tedavinin önemini göstermektedir. İlk manik epizoddan itibaren yapılacak etkin koruyucu tedavi BB’nin progresyonunu önleyecektir. Ayrıca bipolar depresyon özelliklerine sahip olan depresyon hastalarının etkin ve uygun tedavisi hastalığın prognozuna olumlu katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda hasta gruplarına uygulanan BB-İ ölçeğinde sadece ev içi işlevsellik boyutunda geç evre hastaların erken evre hastalara göre daha iyi işlevsellik gösterdiği bulunmuştur. Diğer boyutlarda iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Daha fazla epizod geçiren hastalarla tek epizod geçiren hastaların karşılaştırıldığı 1 yıllık izlem çalışmasında fazla epizod geçiren hastalarda mesleki, ekonomik ve sosyal boyutlardaki işlevsellik ve semptomatik iyileşme tek epizod geçiren hastalara göre daha kötü bulunmuştur (131). Subsendromal depresif belirtilerin sosyal ve mesleki boyutların da değerlendirildiği işlevsellik ölçütlerinde bozulmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (132). Çalışmamızda geç ve erken evre hasta grupları arasında işlevsellik boyutlarında farklılık bulunmamasının örneklemin küçük olmasıyla, ötimik hastaların alınmasıyla, alınan hasta grubunun 18-45 yaş arasında olması ve hastalık süresinin görece kısa olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta gruplarına uygulanan İDÖ’de erken ve geç evre grupları arasında farklılık bulunmamıştır. BB’de içgörünün saf manik epizolarda diğer epizodlara ve ötimi dönemine göre daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (133). İçgörünün korunmasının tedavi uyumunu arttırdığını gösteren çalışmalar varken bazı çalışmalarda içgörünün korunması artmış damgalanma hissi ve artmış suisid

girişimleri ile ilişkili bulunmuştur (133-135). İçgörü düzeyi ile hastane yatış sayısı, hastalık süresi ve yaş arasında ilişki bulunmamıştır (133). Çalışmamızdaki bulgular hastalık süresinin, hastane yatış sayısının, epizod sayısının içgörü düzeyiyle ilişkili olmadığını göstermektedir. Örneklem sayısının düşük olması nedeniyle bu bulgunun diğer çalışmalarca desteklenmesi gerekir.

Çalışmamızda hasta gruplarının kullandığı ilaçlar karşılaştırıldığında depo antipsikotik kullanımının geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Kullanılan depo antipsikotiklerin tamamı ikinci kuşak antipsikotiklerdi. Geç evre hastalar daha farklı tedavilere ihtiyaç duymaktadır. Yapılan bir gözden geçirmede, BB’de yüksek sayıda epizod geçiren, standart tedavilere iyi yanıt vermeyen ve tedaviye uyum sorunu olan hastalarda ikinci kuşak depo antipsikotiklerin depresif ve manik epizodları önlemede etkili olduğu bulunmuştur (136). Çalışmamızdaki bulgular hastalığın progresyonuyla duygudurum düzenleyici ilaçlara yanıtın bozulmasına bağlı olarak geç evre hastalarda daha farklı tedavilere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

BB heterojen klinik görünüm ve gidişatı olan bir psikiyatrik bozukluktur. Geçirilen her epizod sonrası yeni bir epizod geçirene kadar geçen süre kısalmır. Geçirilmiş epizod sayısının fazla olmasıyla rekürrens riski, epizodların şiddeti ve epizodların süresi artar (137). Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumludur. Çok sayıda epizodların görüldüğü hastalardaki progresif klinik seyrin biyolojik temeli nöroprogresyon olarak tanımlanır. Evreleme modelleri bu nöroprogresif seyrinde tedavi ihtiyacının ve prognozun daha iyi belirlenmesi için önemlidir. BB’de görülen nöroprogresyonla ilgili nörobiyolojik belirteçlerin belirlenmesi evreleme sistemlerinin pratikte kullanımına katkı sağlayacaktır.

BB’nin nörobiyolojisinde VPFK ile amigdala arasındaki bağlantı ve bu bağlantının diğer beyin bölgeleriyle ilişkisi önemlidir. BB’de beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları sağlayan beyaz cevherdeki bozulmalarla ilgili yapılmış çalışmalarda BB hastalarında aksonal bütünlüğün genel göstergesi olan beyaz cevher FA değerinde düşüş olduğu gösterilmiştir. Beyaz cevher FA değeri aksonal bütünlüğün genel göstergesidir; FA düşüşü myelin kılıf hasarına, aksonal çapın artmasına, aksonal kayba, membran permeabilitesindeki artışa bağlı olabilir (98). AD

ve RD değerlerinin FA ile birlikte değerlendirilmesi aksonal bütünlüğün ve organizasyonun bozulmasının nedenini anlamamıza katkıda bulunacaktır. RD değerinde görülen artış demyelinizasyon/dismyelinizasyonu göstermektedir (99). AD değerinde görülen düşüş aksonal hasarı göstermektedir (138).

Çalışmamızda CC genu FA değeri geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. CC genu RD değeri geç evre hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Erken ve geç evre hasta grupları karşılaştırıldığında CC genu RD değeri geç evre hasta grubunda daha yüksekti ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. CC genu bölgesinde AD değerinde gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Ayrıca CC genu FA değeri geç evre hastalar için hem erken evre grubu hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yordayıcı bir faktör olarak saptanmıştır. 200-800 milyon aksondan oluşan CC sağ ve sol hemisferlerdeki homolog kortikal alanların bağlantısını sağlar. İki hemisfer arasında bilgi akışını sağlayarak emosyonel, kognitif, motor ve duyuşsal bilgilerin aktarımını sağlar (139). CC genu, anterior body, posterior body, isthmus ve splenium olmak üzere 5 bölgeye ayrılır. CC genu sağ ve sol orbitofrontal korteks, anterior cingulate ve insulanın bağlantısını sağlar. Emosyonel regülasyonda önemli olan sağ ve sol prefrontal yapıları birbirine bağlayarak BB patofizyolojisinde kritik bir rol oynar (113). BB hastalarında CC genu hacmi ile impulsivite arasında negatif korelasyon bulunmuştur (140). Bu bulgu orbitofrontal bölgeleri bağlayan beyaz cevherdeki bozulmanın BB'deki impulsivite ve suisidal davranışlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. BB'de DTG çalışmalarında en tutarlı bulgu CC bölgelerindeki FA düşüşüdür (11, 101, 111, 141-143). Benedetti ve arkadaşları BB tanılı psikotik olmayan depresif epizod hastalarını kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında sağ CRP, sağ CRS ve CC genuda FA düşüşüyle birlikte RD artışı bulmuşlardır (101). Bu bulgu depresif epizoddaki hastalarda demyelinizasyona ve dismyelinizasyona bağlı olarak beyaz cevher bütünlüğünde bozulma olduğunu göstermektedir. Barysheva ve arkadaşları lityum kullanmayan, ötimik BB tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla CC genuda FA düşüşü bulmuşlardır. CC'nin diğer bölgelerinde, kortikal ve talamik assosiasyon yollarında yaygın FA düşüşüyle birlikte RD artışı bulmuşlardır (142). Bu çalışmada lityumun olası nöroprotektif etkilerinin ve duyudurum epizodunun

ölçümleri etkilemediği vurgulanmıştır. VBA ile tüm beyin alanlarında ölçüm yapılan bu çalışmada ötimik hastalarda yaygın beyaz cevher bozulması gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının VBA ve ROİ ile yaptığı çalışmalarda CC genu, rostral body ve anterior body bölgelerinde BB hastalarında FA düşüşü gösterilmiştir (11). Bu çalışmada ötimik, depresyon, manik dönemlerdeki BB hastaları dahil edilmiştir. Bu bulguların aksine Yurgelun-Todd ve arkadaşlarının ROİ ile yaptıkları çalışmada ötimik BB hastalarında CC genuda FA artışı bulunmuştur (104). Bu çalışmada örneklem sayısı düşüktür ve bulgu diğer çalışmalarda tekrarlanmamıştır.

BB hastalarında TBSS yöntemiyle yapılan çalışmaların meta-analizinde BB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla CC body ve CC genuda anlamlı düzeyde FA düşüşü olduğu bulunmuş (144). Bu sonuç bilateral temporal, parietal ve frontal bölgeleri birbirine bağlayan interhemisferik bağlantılarda bozulmanın BB patofizyolojisinde önemli olduğunu göstermektedir. CC genudaki beyaz cevher bütünlüğünde bozulma ile prefrontal interhemisferik bağlantı bozulur ve bu durum BB'nin ana belirtisi olan emosyonel disregülasyona yol açar. BB; şizofreni ve majör depresif bozukluk hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada her üç hastalıkta da CC genu, CC body , bilateral CRA ve CRP, sağ CRS'de FA düşüşü bulunmuştur. BB'de hastalığa özgü etkilenen bir beyaz cevher bölgesi bulunmamıştır (145). Bu sonuç beyaz cevherdeki değişimlerin BB'ye spesifik olmadığını düşündürmektedir. BB ve şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada BB ve şizofreni hastaları arasında FA değerleri açısından fark bulunmamış. BB ve şizofreni hastalarında cingulum ve CC genuda FA değerleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (146). Bu sonuç BB ve şizofrenide prefrontal interhemisferik bağlantıdaki bozulmanın ortak patofizyolojik etken olabileceğini düşündürmektedir.

BB hastalarında yapılan çalışmalarda FA düşüşüyle birlikte RD artışı gösterilmiştir (101, 142). FA düşüşüyle birlikte RD artışı beyaz cevher bütünlüğünün bozulmasının nedeninin myelinizasyonla ilgili bozukluklar olduğunu göstermektedir (99). Geç evre hasta grubunda FA düşüşüyle birlikte RD artışı olması beyaz cevher bütünlüğündeki bozulmanın demyelinizasyona bağlı olduğunu göstermektedir. CC genuda myelinizasyonla ilgili bozuklukların nedeni olabilecek birkaç olası

mekanizma vardır. Oligodendrositler merkezi sinir sisteminde myelinizasyondan sorumlu olan glial hücrelerdir. BB'de prefrontal bölgede oligodendrosit yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (147). Şizofreni ve BB'de kontrol grubuna göre oligodendrosit ve myelinasyon genlerinde ve bu genlerin transkripsiyon faktörlerinde downregülasyon gösterilmiştir (148). Genetik çalışmalarda oligodendrosit gelişimi ve myelinizasyon için önemli olan neuroregulin-1 (NRG-1) geninin BB gelişiminde önemli rolü olabileceğini gösterilmiştir (149, 150). Bu çalışmalar BB'de oligodendrosit yoğunluğunda azalma nedeniyle myelin yapımında azalma ve bozulmaların gelişebileceğini göstermektedir. Demyelinizasyon ve dismyelinizasyon süreciyle birlikte beyaz cevher bütünlüğünde bozulma olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza en az 6 aydır ötimik olan hastalar alındığı için ölçümlere bir duyugudurum epizodunun etkisi olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamız BB'nin ana belirtisi olan emosyon disregülasyonunda kritik rolü olan OFK'ların da dahil olduğu prefrontal bölgeleri birbirine bağlayan CC genuda geç evre hastalarda görülen beyaz cevher bütünlüğünde azalmanın hastalığın evresini belirlemek için bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Biz erken evre ve kontrol grupları arasında da CC genu FA değerlerinde farklılık bulmayı bekliyorduk. Erken evre hasta grubunda beyaz cevher FA değeri kontrol grubuna göre daha düşüktü ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erken evre hasta grubunun tek manik epizod geçirmiş olması, örneklem sayımızın az olması ve manuel ölçüm yapmış olmamız ; erken evre ve kontrol grubu arasında CC genu FA değerindeki farkı yeterince değerlendiremememize neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda sağ sagittal stratum bölgesinde FA değerleri; geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. RD değerleri; geç evre hasta grubunda erken evre ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. AD değerleri kontrol grubunda geç ve erken evre hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur, erken ve geç evre hasta grupları arasında farklılık bulunmamıştır. Geç evre hasta grubunda sağ sagittal stratumda hem erken hem kontrol grubuna kıyasla beyaz cevher FA değeri daha düşük RD değeri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca sağ sagittal stratum FA değeri geç evre hastalar için hem erken evre grubu hem de

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yordayıcı bir faktör olarak saptanmıştır. Sagittal stratum inferior frontal oksipital fasikül (İFOF) ve inferior longitudinal fasikül (İLF)'den lifler taşımaktadır. İLF oksipital korteksin temporal lob yapılarıyla (amigdala, hipokampus, parahipokampus) bağlantısını sağlar. Uncinate fasikül OFK ile anterior temporal lobu birbirine bağlar. İLF ön tarafta uncinate fasiküle katılıp orbitofrontal bölgeye bilgi sağlar (151, 152). İFOF oksipital lobdan orbitofrontal kortekse uzanır. Hem İLF hem İFOF oksipital korteksin emosyonla ilişkili olan orbitofrontal bölgeyle bağlantısını sağlar. İFOF ve İLF fasyal emosyonları tanımada kritik rol almaktadır. (153). Ötimik BB hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda BB tanılı hastaların fasyal emosyonları tanımada bozulma olduğu gösterilmiştir (154, 155). BB ile şizofreni hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada fasyal emosyonları tanımada şizofreni hastalarında daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (156). Fasyal emosyonları tanımadaki bozulma BB'ye özgü değildir. Remisyonadaki ilk manik epizod hastalarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada hasta grubunda bilateral sagittal stratumda FA düşüşü, RD artışı bulunmuştur, AD'de sağlıklı kontrollerle BB hastaları arasında fark bulunmamıştır. (157). Ötimik hastalarla kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada bilateral İFOF ve İLF'de FA düşüşü, RD artışı bulunmuş (142). İlk epizod psikotik BB hastalarıyla şizofreni hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada İFOF ve İLF'de şizofreni hastalarına göre FA değeri daha düşük bulunmuş (158) Sarıççek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol sagittal stratumda hastalarda ve hastaların kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre daha düşük FA değerleri bulunmuştur, sol sagittal stratumdaki beyaz cevher bütünlüğündeki bozulma endofenotip olarak önerilmiştir (15). Çalışmamızda erken ve geç evre hasta grupları arasında AD değeri açısından farklılık bulunmamıştır. Ancak kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksek AD değerleri bulunmuştur. Bu bulgu beyaz cevher bütünlüğündeki azalmada aksonal kaybın da etkili olabileceğini göstermektedir. Ambrosi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BB hasta grubunda kontrol grubuna göre sol İLF'nin de içinde olduğu belli beyaz cevher bölgelerinde AD düşüşü olduğu bulunmuştur (159). Aksonal kaybın göstergesi olan AD değerinin BB hasta gruplarındaki değişimiyle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Geç evre

hastalarda beyaz cevher bütünlüğünde azalma sağ sagittal stratumdaki beyaz cevher bütünlüğünün evreleme için bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Sol CRA (corona radita anterior)'da FA değeri geç evre hasta grubunda kontrol ve erken evre hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. AD ve RD değerlerinde değişim bulunmamıştır. CRA internal kapsülden emosyonel regülasyonda görevli olan prefrontal korteksin de dahil olduğu kortikal bölgelere lifler taşıyan limbik-talamo-kortikal devrede bulunan projeksiyon liflerinden oluşan bir beyaz cevher yolağıdır (160, 161). Ötimik ve depresif hastaların bulunduğu bir grup BB tanıılı hastanın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada CC genu, CC body ve sol CRA'da FA düşüşü bulunmuştur (162). BB depresif epizod hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bilateral CRA'da FA düşüşü sol CRA'da RD artışı bulunmuştur (101). BB depresif epizoddaki hastalarla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında BB grubunda bilateral CRA'da FA değerinde düşüş bulmuşlardır (109).Ötimik BB hastalarıyla kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında beyaz cevher yolaklarında farklılık bulunmamış. Lityum kullanan hastalarda lityum kullanmayanlara göre sol CRA'da ve CC'de FA artışı RD düşüşü gösterilmiş (163). Çalışmamızda; geç evre hastalarda sol CRA beyaz cevher bütünlüğünde diğer gruplara göre değişiklik olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda sol cingulumda FA değeri geç evre hasta grubunda diğer iki gruba göre daha düşük bulundu ama aradaki fark anlamlı düzeyde değildi. AD değerlerinde üç grup arasında fark bulunmazken RD değeri geç evre hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Geç evre hasta grubunda sol cingulumda demyelinizasyon ve dismyelinizasyon sürecinin başladığı, RD değerinde anlamlı düzeyde artış olduğu görülmektedir. Bu bozulmanın beyaz cevher FA değerinde anlamlı düzeyde düşüş sağlamayacak düzeyde olduğu düşünülmektedir. BB tanılı hastaların, sağlıklı kontrol ve hastaların birinci derece yakınlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada BB grubunda cingulumda FA düşüşü RD artışı bulunmuştur (164). Wang ve Benedetti'nin çalışmalarında da cingulumda beyaz cevher bütünlüğünde bozulmayla uyumlu bulgular saptanmıştır (101, 108). RD ve AD değerleri beyaz cevher FA değerini belirlemektedir. FA değişimi olmadan tek başına RD değişiminin yorumlamak için elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Sol CRP AD değeri kontrol grubunda geç evre hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur. FA değişimi olmadan tek başına AD değerini yorumlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

BB tekrarlayıcı ve bilişsel işlevler gibi birçok alanda kayıplara neden olan bir hastalık olup, halen etiyolojisi yeterince anlaşılamamıştır. Yapılan klinik ve nörogörüntüleme çalışmalarında BB patofizyolojisinde nöroprogresyonun önemi gösterilmiştir. Ayrıca; beyaz cevher bütünlüğündeki değişimlerin nöroprogresyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda BB tanılı hastalarda beyaz cevher bütünlüğünde yaygın değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız; CC genu, sağ sagittal stratum ve sol CRA'da beyaz cevher bütünlüğünde, geç evre hastalarında erken evre ve kontrol grubuna göre kayıplar olduğunu ve bu kaybın demyelinizasyona bağlı olabileceği hipotezini desteklemektedir. Ayrıca CC genu ve sağ sagittal stratum FA değerinin evreleme sistemlerinde geç evre BB hastaları için bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda psikotik belirtili dönem öyküsüne göre DTG parametrelerine baktığımızda erken evre hastalarda sağ CRS FA değeri psikotik belirtili dönem öyküsü olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Ji ve arkadaşlarının psikotik belirtileri olan ve olmayan ötimik BB hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada sadece sol uncinat fasikülde psikotik belirtileri olan hasta grubunda daha yüksek beyaz cevher FA değeri bulunmuştur (165). Psikotik olan ve olmayan hastalarda benzer nörobiyolojik süreçler ve beyaz cevher değişimleri olabilir. İki grup arasında karşılaştırmak yapmak için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda intihar girişimi öyküsüne göre beyaz cevher FA değerine baktığımızda, erken evre hasta grubunda sol ve sağ SLF'de FA değeri intihar girişimi olanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Mahon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geçmişte intihar girişimi olan ötimik hastalarda sol orbital frontal beyaz cevherde daha düşük beyaz cevher FA değeri bulunmuştur (166). Zhang ve arkadaşlarının intihar düşüncesi olan ve olmayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada intihar düşüncesi olanlarda CC body ve CC genuda daha düşük FA bulunmuştur (111). İki grup arasında karşılaştırmak yapmak için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne göre FA değerlerine baktığımızda, erken evre hasta grubunda aile öyküsü olanlarda sol CRP FA değeri anlamlı düzeyde daha yüksek sağ CRA FA değeri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Geç evre hasta grubunda aile öyküsü olanlarda sağ CRP FA değeri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Geç evre hasta grubunda aile öyküsü olanlarda splenium FA değeri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında karşılaştırmak yapmak için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda lityum kullanımına göre DTG parametrelerine baktığımızda beyaz cevher bölgelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Lityumun nöroprotektif etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda lityum kullanımının yüksek FA değerleriyle ilişkili olduğu ve beyaz cevher bütünlüğünün korunmasında etkili olduğu bulunmuştur (167, 168). Çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak Emsell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lityum kullanımı bilateral temporal loblarda gri cevher hacminde artışla ilişkili bulunurken DTG parametreleriyle ilişkisi olmadığı

bulunmuştur (143). Lityumun beyaz cevher bütünlüğü üzerine etkisinin araştırılması için daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erken evre hasta grubunda depresif epizod sayısı ve toplam epizod sayısı ile sol CRS FA değeri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Sarıçiçek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBSS analizinde belirlenen beyaz cevher yolları kümesinde beyaz cevher FA değeriyle toplam epizod sayısı ve depresif epizod sayısı arasında negatif korelasyon bulunmuştur, manik epizod sayısı ile korelasyon bulunmamıştır (15). Erken evre hastalarda depresif epizod ve toplam epizod sayısı ile sol CRS beyaz cevher bütünlüğünde azalmanın ilişkili olması geçirilen depresif epizod sayısı ile nöroprogresyonun ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sağ sagittal stratum, sağ CRS ve sol CRS FA değerleriyle içgörü düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bulguyu tek başına yorumlamak için elimizde yeterli veri yoktur.

Çalışmamızda geç evre hasta grubunda erken evre hasta grubuna ve kontrol grubuna göre CC genu, sağ sagittal stratum, sol CRA'da FA düşüşü bulunmuştur. Geç evre hastalarda beyaz cevher bütünlüğü belirgin olarak bozulmuştur. Ayrıca literatürde BB'de beyaz cevher bütünlüğünde yaygın bir bozulma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (113, 168) Literatürde ötimik hastalarla yapılan DTG çalışmaları bulunmaktadır. Ötimik BB hastalarla kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada sol SLF'de AD, RD değerlerinde artış saptanırken FA'de değişim saptanmamıştır. Diğer beyaz cevher yollarında iki grup arasında farklılık bulunmamıştır (169). Bartholomous ve arkadaşlarının DTİ çalışmasında FA, MD, AD, RD değerlerinde sağlıklı kontrollerle bipolar bozukluk-1 tanılı ötimik hastalar arasında fark bulunmamıştır. (163). Emsell ve arkadaşları ötimik hastalarda CC, posterior cingulum ve prefrontal beyaz cevher bölgelerinde FA düşüşü bulmuşlardır (143). Barysheva ve arkadaşları ötimik BB tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla corpus callosum genuda FA düşüşü bulmuşlardır. Corpus callosumun diğer bölgelerinde, kortikal ve talamik assosiasyon yollarında yaygın FA düşüşüyle birlikte RD artışı bulmuşlardır (142). Bu araştırmaların aksine Wessa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ötimik BB hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek FA değerleri bulunmuştur (170).

Çalışmamıza 18-45 yaş arası ve en az 6 aydır ötimik olan hastalar alınmıştır. Böylelikle ilerleyen yaşı ve epizod dönemlerinin beyaz cevher bütünlüğü üzerine etkisi minimize edilmeye çalışılmıştır.

Ötimik BB hastalar ile depresif epizoddaki BB hastaların karşılaştırıldığı çalışmada depresif hastaların beyaz cevher FA değeri daha düşük bulunmuştur (14). Magioncalda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada depresif veya manik epizoddaki hastalarda beyaz cevher anormalliklerinin ötimik hastalara göre daha belirgin olduğu bulunmuştur (171) Çalışmamızda 16 beyaz cevher yolağından 3'ünde beyaz cevher anormallikleri gösterilmiştir. Ötimik hasta seçimi nedeniyle beyaz cevher anormalliklerinin daha az belirgin olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda BB patofizyolojisinde ve DTG çalışmalarında en tutarlı bilgilerin olduğu CC'de nöroprogresyonla uyumlu bulgular gösterilmiştir. Geç evre hasta grubunda CC genuda FA düşüşü ve RD artışı bulunmuştur. Sağ sagittal stratum ve sol CRA'da da geç evre hasta grubunda nöroprogresyonla uyumlu değişiklikler saptanmıştır. BB'de nöroprogresyonla ilgili biyobelirteçlerin tanımlanması evreleme sistemlerinin gelişimine önemli katkı sağlayacaktır. Bu üç bölgede beyaz cevher bütünlüğünde azalmanın geç evre hasta grubunda belirgin olması evreleme için bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri kesitsel olmasıdır. Kullanılabilecek daha özgül nöroprogresif belirteçlerin belirlenmesi için uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Manual ROİ yönteminin kullanılmış olması bir diğer kısıtlılıktır. TBSS ve VBA yöntemleri tüm beyin alanlarını değerlendirirken ROİ yöntemi yalnızca hipotezle belirlenen bölgelerin değerlendirilmesini sağlar. ROİ'nin küçük alanlar için duyarlılığı azdır. Bu nedenle çalışmamızda BB patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülen ve ROİ ile ölçümü yapılabilecek bölgeler seçilmiştir. Literatürde psikotrop ilaçların, özellikle lityumun beyaz cevher bütünlüğüne etkisiyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda ilaç etkisi dışlanamamıştır. Örneklem sayısının düşük olması bir diğer kısıtlılıktır. Örneklem daha büyük olması gruplar arası farklılığın daha iyi saptanmasını sağlayacaktır.

6 SONUÇ

Çalışmamızda farklı evrelerdeki BB hastalarında ve kontrol grubunda beyaz cevher bütünlüğü karşılaştırılmış ve beyaz cevher bütünlüğünün evreleme için kullanılabilecek bir biyobelirteç olup olmadığı araştırılmıştır. ROİ ile belirlenen 16 bölgede FA, RD, AD ölçümleri yapılmış ve CC genu, sağ sagittal stratum ve sol CRA'da beyaz cevher FA değerinin geç evre hasta grubunda kontrol ve erken evre hasta grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Yapılan regresyon analizlerinde sağ sagittal stratum ve CC genu FA değerlerinin geç evre hastalar için yordayıcı olduğu bulunmuştur.

DTG ile yapılan çalışmalarda BB'de beyaz cevher bütünlüğünde azalmanın en tutarlı şekilde gösterildiği bölge CC'dir. Çalışmamızda CC'nin genu ve splenium bölgeleri değerlendirilmiştir. CC spleniumda bölgeler arasında farklılık bulunmazken CC genuda geç evre hasta grubunda FA düşüşü RD artışı görülmüştür. Sağ ve sol prefrontal korteks bölgelerinin bağlantısını sağlayan CC genu BB'nin ana belirtisi olan emosyonel disregülasyonda önemli role sahiptir. Bu bulgular CC genudaki beyaz cevher bütünlüğünde bozulmanın bir biyobelirteç olarak evreleme sistemlerinde kullanılabileceğini göstermektedir. Geç evre hasta grubunda FA düşüşü ile birlikte RD artışı bulunmuştur. Hastalığın geç evrelerinde demyelinizasyona bağlı olarak beyaz cevher bütünlüğünde bozulma olduğunu gösteren bu bulgu nöroprogresif gidişi desteklemektedir.

Sağ sagittal stratumda geç evre hasta grubunda kontrol ve erken evre hasta grubuna kıyasla FA değeri daha düşük RD değeri daha yüksek bulunmuştur. AD değeri geç ve erken evre hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Sagittal stratum İFOF ve İLF'den lifler taşımaktadır. İFOF ve İLF fasyal emosyonları tanımada kritik rol almaktadır. Ötimik BB hastalarında kontrol grubuna kıyasla fasyal emosyonları tanımada bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular sağ sagittal stratumdaki beyaz cevher bütünlüğünde bozulmanın bir biyobelirteç olarak evreleme sistemlerinde kullanılabileceğini göstermektedir. Geç evre hasta grubunda FA düşüşü ile birlikte RD artışı ve AD düşüşü bulunmuştur. Hastalığın geç evrelerinde demyelinizasyon ve aksonal kayba bağlı olarak beyaz

cevher bütünlüğünde bozulma olabileceğini gösteren bu bulgu nöroprogresif gidişi desteklemektedir.

Sol CRA'da geç evre hasta grubunda kontrol ve erken evre hasta grubuna kıyasla FA değeri daha düşük bulunmuştur. AD ve RD değerlerinde değişim bulunmamıştır. CRA internal kapsülden emosyonel regülasyonda görevli olan prefrontal korteksin de dahil olduğu kortikal bölgelere lifler taşıyan limbik-talamo-kortikal devrede bulunan projeksiyon liflerinden oluşan bir beyaz cevher yolağıdır.

Ayrıca erken ve geç evre olarak ayırdığımız hasta gruplarında geçirilen toplam epizod sayısı ve hastaneye yatış sayısının geç evre için yordayıcı olduğunu bulduk. Literatürle benzer olarak bulduğumuz bu sonuç; tanıdan itibaren yapılacak etkin koruyucu tedavinin hastalığın progresyonunu önlemedeki önemini göstermektedir. Geç evre hasta grubunda depo antipsikotik kullanımının erken evre hasta grubuna göre daha fazla olduğunu bulduk. Duygudurum monoterapisi kullanımının erken evre hastalarda geç evre hastalara göre daha sık kullanıldığını ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını bulduk. Bu bulgular BB'de evreler arasında prognoz ve tedavi direncinin farklı olduğu ve ilerleyen evrelerde daha karmaşık tedavilere ihtiyaç duyulduğuna dair gözlemleri desteklemektedir.

Erken evre hasta grubunda duygudurum monoterapisinin daha sık kullanılması, geç evre hasta grubunda depo tedavilerin daha çok kullanılması klinik progresyonu göstermektedir. Yapılan çalışmalar hastalığın ilerleyen dönemlerinde özellikle lityum tedavisine yanıtın bozulduğunu göstermiştir. Nöroprogresif ilerleme; hastalığın klinik gidişini, tedavi yanıtını ve bilişsel işlevleri olumsuz etkilemektedir. BB tedavisinin uzun süreli ve etkin şekilde yapılması hastalığın nöroprogresif gidişine karşı olumlu katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri manual ROİ yönteminin kullanılmış olmasıdır. DTG'de kullanılan ROİ yönteminin küçük alanlar için duyarlılığı azdır. Bu nedenle çalışmamızda BB patofizyolojisinde önemli olduğu düşünülen ve ROİ ile ölçümü yapılabilecek bölgeler seçilmiştir. Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları kesitsel olması, örneklem büyüklüğünün az olması ve ilaç etkisinin dışlanamamasıdır.

Bu alışma, BB tanılı hastalarda beyaz cevher bütünlüğünün evreleme ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, BB tanılı hastalarda beyaz cevher bütünlüğündeki değişikliklerin hastalığın patofizyolojisinde etkili olduğu düşünölen nöroprogresyonla ilişkili olduğunu ve CC genu ve sağ sagittal stratum FA değerlerinin özellikle geç evre hastalık için bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir. Bu alanda longitudinal düzende yapılacak çalışmalar önemli katkılar sağlayabilir.



7 KAYNAKLAR

1. Vieta E. Managing bipolar disorder in clinical practice: Springer Science & Business Media; 2013.
2. SAVAŞ HA, YUMRU M. Bipolar (ikiuçlu) bozuklukta genetik çalışmalar. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2006;2(29):10-6.
3. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Archives of general psychiatry. 2011;68(3):241-51.
4. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. World Psychiatry. 2017;16(3):236-44.
5. Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. The British Journal of Psychiatry. 2013;202(4):243-5.
6. Muneer A. Staging models in bipolar disorder: a systematic review of the literature. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2016;14(2):117.
7. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. Acta Psychiatr Scand. 2014;130(5):354-63.
8. Roda Â, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. Trends in psychiatry and psychotherapy. 2015;37(1):03-11.
9. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KRR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. International review of psychiatry. 2009;21(4):394-409.
10. Thomas AJ, Perry R, Barber R, Kalaria RN, O'BRIEN JT. Pathologies and pathological mechanisms for white matter hyperintensities in depression. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002;977(1):333-9.
11. Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L, et al. Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Biological psychiatry. 2008;64(8):730-3.
12. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, et al. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. Bipolar disorders. 2004;6(3):197-203.

13. Versace A, Almeida JR, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, et al. Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(9):1041-52.
14. Zanetti MV, Jackowski MP, Versace A, Almeida JR, Hassel S, Duran FL, et al. State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2009;259(6):316-28.
15. Saricicek A, Zorlu N, Yalin N, Hidiroglu C, Cavusoglu B, Ceylan D, et al. Abnormal white matter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder. *Psychological medicine*. 2016;46(7):1547.
16. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord*. 2016;18(5):440-50.
17. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):3-19.
18. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
19. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003:5-11.
20. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry*. 1976;133(8):905-8.
21. Köroğlu E. DSM-5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık; 2013.
22. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
23. 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*. 2011;68(3):241-51.
24. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Fermo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry*. 2015;37(2):155-61.

25. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011;133(3):443-9.
26. Propper L, Ortiz A, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, Calkin CV, et al. Early-onset and very-early-onset bipolar disorder: distinct or similar clinical conditions? *Bipolar Disord*. 2015;17(8):814-20.
27. Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(11):1104-11.
28. Taylor L, Faraone SV, Tsuang MT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4(2):130-3.
29. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(S41):s128-s33.
30. Munkholm K, Vinberg M, Berk M, Kessing LV. State-related alterations of gene expression in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2012;14(7):684-96.
31. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009;373(9659):234-9.
32. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):91-5.
33. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(4):447-58.
34. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*. 2013;74(1):15-25.
35. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2008;111(2-3):135-44.
36. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2007;41(6):523-9.
37. Zisook S, Janowsky DS, Overall JE, Risch SC. The dexamethasone suppression test and unipolar/bipolar distinctions. *The Journal of clinical psychiatry*. 1985.

38. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(10):925-35.
39. Murri MB, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:327-42.
40. Kurita M, Nishino S, Numata Y, Okubo Y, Sato T. The noradrenaline metabolite MHPG is a candidate biomarker between the depressive, remission, and manic states in bipolar disorder I: two long-term naturalistic case reports. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:353.
41. Kurita M. Noradrenaline plays a critical role in the switch to a manic episode and treatment of a depressive episode. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2373-80.
42. Kurita M, Nishino S, Numata Y, Okubo Y, Sato T. The noradrenaline metabolite MHPG is a candidate biomarker from the manic to the remission state in bipolar disorder I: a clinical naturalistic study. *PLoS One*. 2014;9(6).
43. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta Neuropsychiatr*. 2000;12(3):69-72.
44. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM. The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(8):1043-75.
45. Dienes KA, Hammen C, Henry RM, Cohen AN, Daley SE. The stress sensitization hypothesis: understanding the course of bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2006;95(1-3):43-9.
46. Stevelink R, Abramovic L, Verkooijen S, Begemann MJ, Sommer IE, Boks MP, et al. Childhood abuse and white matter integrity in bipolar disorder patients and healthy controls. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(7):807-17.
47. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(7):671-8.
48. Yazici O, Kora K, Üçok A, Saylan M, Özdemir Ö, Kiziltan E, et al. Unipolar mania: a distinct disorder? *Journal of affective disorders*. 2002;71(1-3):97-103.
49. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

50. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;6(2):127-37.
51. Kessing LV, Munkholm K, Faurholt-Jepsen M, Miskowiak KW, Nielsen LB, Frikk-Schmidt R, et al. The Bipolar Illness Onset study: research protocol for the BIO cohort study. *BMJ open*. 2017;7(6):e015462.
52. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):217-24.
53. Savaş HA, Unal A, Virit O. Treatment adherence in bipolar disorder. *Journal of Mood disorders*. 2011;1(3):95-102.
54. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):931-9.
55. Brierley J, Gospodarowicz M, O'Sullivan B. The principles of cancer staging. *ecancermedicalsecience*. 2016;10.
56. Conus P, Berk M, McGorry PD. Pharmacological treatment in the early phase of bipolar disorders: what stage are we at? *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(3):199-207.
57. Berk M, Dodd S. Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses*. 2005;65(1):39-43.
58. Sharma V, Doobay M, Baczynski C. Bipolar postpartum depression: An update and recommendations. *J Affect Disord*. 2017;219:105-11.
59. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;205(3):214-20.
60. Kessing LV, Munkholm K, Faurholt-Jepsen M, Miskowiak KW, Nielsen LB, Frikk-Schmidt R, et al. The Bipolar Illness Onset study: research protocol for the BIO cohort study. *Bmj Open*. 2017;7(6).
61. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*. 1993;153(18):2093-101.
62. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008;32(4):675-92.

63. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1992;149(8):999-1010.
64. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *The British Journal of Psychiatry*. 1986;149(2):191-201.
65. Berk M, Berk L, Dodd S, Cotton S, Macneil C, Daglas R, et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(5):471-7.
66. Squassina A, Pisanu C, Corbett N, Alda M. Telomere length in bipolar disorder and lithium response. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27(6):560-7.
67. Gama CS, Kunz M, Magalhães PV, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2013;35(1):70-4.
68. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87(4):225-30.
69. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2006;40(8):616-22.
70. van der Markt A, Klumpers UM, Draisma S, Dols A, Nolen WA, Post RM, et al. Testing a clinical staging model for bipolar disorder using longitudinal life chart data. *Bipolar disorders*. 2019;21(3):228-34.
71. Malhi GS, Rosenberg DR, Gershon S. Staging a protest! *Bipolar Disord*. 2014;16(7):776-9.
72. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(11):1841-7.
73. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1097-105.
74. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early-vs. late-stage bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(4):447-58.

75. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *Journal of affective disorders*. 2007;100(1-3):279-81.
76. Banks SJ, Eddy KT, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL. Amygdala–frontal connectivity during emotion regulation. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2007;2(4):303-12.
77. Quirk GJ, Beer JS. Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Current opinion in neurobiology*. 2006;16(6):723-7.
78. Weymar M, Schwabe L. Amygdala and emotion: the bright side of it. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:224.
79. Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala–anterior paralimbic neural system. *Bipolar disorders*. 2012;14(4):340-55.
80. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009;33(5):699-771.
81. Strakowski S. *The bipolar brain: integrating neuroimaging and genetics*: Oxford University Press; 2012.
82. Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2011;13(1):1-15.
83. Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler C, Delbello MP. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(11):1289-98.
84. Teffer K, Semendeferi K. Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. *Progress in brain research*. 195: Elsevier; 2012. p. 191-218.
85. Hibar D, Westlye LT, van Erp TG, Rasmussen J, Leonardo CD, Faskowitz J, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Molecular psychiatry*. 2016;21(12):1710-6.
86. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2010;117(1):1-12.
87. Lloyd A, Moore P, Cousins D, Thompson J, McAllister V, Hughes J, et al. White matter lesions in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta psychiatrica scandinavica*. 2009;120(6):481-91.

88. Taylor D, Bushell M. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Physics in Medicine & Biology*. 1985;30(4):345.
89. Basser P, Pierpaoli C. Microstructural features measured using diffusion tensor imaging. *J Magn Reson B*. 1996;111(3):209-19.
90. ROCEANU A, Mihaela O, ANTOCHI F, BAJENARU O. Diffusion tensor imaging (dti)-a new imaging technique applied in multiple sclerosis. *Maedica*. 2012;7(4):355.
91. De Erausquin GA, Alba-Ferrara L. What does anisotropy measure? Insights from increased and decreased anisotropy in selective fiber tracts in schizophrenia. *Frontiers in integrative neuroscience*. 2013;7:9.
92. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*. 1994;66(1):259-67.
93. Aoki Y, Inokuchi R, Gunshin M, Yahagi N, Suwa H. Diffusion tensor imaging studies of mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(9):870-6.
94. Abramovic L, Boks MP, Vreeker A, Verkooijen S, van Bergen AH, Ophoff RA, et al. White matter disruptions in patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(6):743-51.
95. Kubicki M, Park H, Westin C-F, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, et al. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage*. 2005;26(4):1109-18.
96. Gan J, Zhong M, Fan J, Liu W, Niu C, Cai S, et al. Abnormal white matter structural connectivity in adults with obsessive-compulsive disorder. *Translational psychiatry*. 2017;7(3):e1062-e.
97. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Multiple sclerosis international*. 2013;2013.
98. Xekardaki A, Giannakopoulos P, Haller S. White matter changes in bipolar disorder, Alzheimer disease, and mild cognitive impairment: New insights from DTI. *Journal of aging research*. 2011;2011.
99. Harsan LA, Poulet P, Guignard B, Steibel J, Parizel N, Loureiro de Sousa P, et al. Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of neuroscience research*. 2006;83(3):392-402.

100. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biological psychiatry*. 2009;66(9):814-23.
101. Benedetti F, Yeh P-H, Bellani M, Radaelli D, Nicoletti MA, Poletti S, et al. Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. *Biological psychiatry*. 2011;69(4):309-17.
102. Foley SF, Bracher-Smith M, Tansey KE, Harrison JR, Parker GD, Caseras X. Fractional anisotropy of the uncinate fasciculus and cingulum in bipolar disorder type I, type II, unaffected siblings and healthy controls. *The British Journal of Psychiatry*. 2018;213(3):548-54.
103. Houenou J, Wessa M, Douaud G, Leboyer M, Chanraud S, Perrin M, et al. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Molecular psychiatry*. 2007;12(11):1001-10.
104. Yurgelun-Todd DA, Silveri MM, Gruber SA, Rohan ML, Pimentel PJ. White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar disorders*. 2007;9(5):504-12.
105. Haarman BCM, Riemersma-Van der Lek RF, Burger H, de Groot JC, Drexhage HA, Nolen WA, et al. Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder - A tract-based spatial statistics study. *J Affect Disord*. 2016;203:281-91.
106. Emsell L, Chaddock C, Forde N, Van Hecke W, Barker GJ, Leemans A, et al. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. *Psychol Med*. 2014;44(10):2139-50.
107. Lin F, Weng S, Xie B, Wu G, Lei H. Abnormal frontal cortex white matter connections in bipolar disorder: a DTI tractography study. *Journal of affective disorders*. 2011;131(1-3):299-306.
108. Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, et al. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *The British Journal of Psychiatry*. 2008;193(2):126-9.
109. Karababa IF, Bayazit H, Kılıçaslan N, Celik M, Cece H, Karakas E, et al. Microstructural changes of anterior corona radiata in bipolar depression. *Psychiatry investigation*. 2015;12(3):367.
110. Leow A, Ajilore O, Zhan L, Arienzo D, GadElkarim J, Zhang A, et al. Impaired inter-hemispheric integration in bipolar disorder revealed with brain network analyses. *Biological psychiatry*. 2013;73(2):183-93.

111. Zhang R, Jiang X, Chang M, Wei S, Tang Y, Wang F. White matter abnormalities of corpus callosum in patients with bipolar disorder and suicidal ideation. *Annals of general psychiatry*. 2019;18(1):20.
112. Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J, Sarró S, Alonso-Lana S, Bonnín CDM, et al. Structural abnormalities in bipolar euthymia: a multicontrast molecular diffusion imaging study. *Biological psychiatry*. 2014;76(3):239-48.
113. Duarte JA, de Araújo e Silva JQ, Goldani AA, Massuda R, Gama CS. Neurobiological underpinnings of bipolar disorder focusing on findings of diffusion tensor imaging: a systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2016;38(2):167-75.
114. Froeling M, Pullens P, Leemans A. DTI analysis methods: region of interest analysis. *Diffusion Tensor Imaging: Springer*; 2016. p. 175-82.
115. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-505.
116. First MB. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. Biometrics Research Department. 1997.
117. Çorapçioğlu A, Aydemir O, Yıldız M, Esen-Danacı A, Koroglu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. 1999.
118. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*. 1978;133(5):429-35.
119. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13(2):107-14.
120. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler (6. Baskı) Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2012.
121. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(8):742-7.
122. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
123. ŞAR V, ÖZTÜRK PE, İKİKARDEŞ E. Çocukluk çağı ruhsal travma ölçeğinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2012;32(4):1054-63.

124. Guy W. Clinical global impression. Assessment manual for psychopharmacology. 1976:217-22.
125. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2000;5.
126. Aydemir Ö, Eren İ, Savaş H, Kalkan Oğuzhanoglu N, Koçal N, Devrimci Özgüven H, et al. Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeğinin Geliştirilmesi, Güvenilirlik ve Geçerliliği. Turk Psikiyatri Dergisi. 2007;18(4).
127. Arslan S, Günay Kılıç B, Karakılıç H, Coşar B, Işıklı S, Işık E. İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme ölçeği güvenilirlik ve geçerlik çalışması. Türkiye’de Psikiyatri. 2001;3:17-24.
128. Depp CA, Mausbach BT, Bowie C, Wolyniec P, Thornquist MH, Luke JR, et al. Determinants of occupational and residential functioning in bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2012;136(3):812-8.
129. Fritz K, Russell AM, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? Bipolar Disorders. 2017;19(5):396-400.
130. Berk M, Dodd S. Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? Medical hypotheses. 2005;65(1):39-43.
131. Rosa A, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Áran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2012;125(4):335-41.
132. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, et al. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. Journal of affective disorders. 2009;114(1-3):58-67.
133. Cassidy F. Insight in bipolar disorder: relationship to episode subtypes and symptom dimensions. Neuropsychiatric disease and treatment. 2010;6:627.
134. Yen C-F, Cheng C-P, Ko C-H, Yen J-Y, Huang C-F, Chen C-S. Suicidality and its association with insight and neurocognition in Taiwanese patients with bipolar I disorder in remission. The Journal of nervous and mental disease. 2008;196(6):462-7.
135. Mishra DK, Alreja S, Sengar K, Singh AR. Insight and its relationship with stigma in psychiatric patients. Industrial Psychiatry Journal. 2009;18(1):39.
136. Bond D, Pratoomsri W, Yatham L. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2007;116:3-16.

137. Kessing L, Andersen P. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(1):51-64.
138. Winklewski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, Jodzio K, Szurowska E, Szarmach A. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes—what do we know? *Frontiers in neurology*. 2018;9:92.
139. Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology review*. 2005;15(2):59-71.
140. Matsuo K, Nielsen N, Nicoletti MA, Hatch JP, Monkul ES, Watanabe Y, et al. Anterior genu corpus callosum and impulsivity in suicidal patients with bipolar disorder. *Neuroscience letters*. 2010;469(1):75-80.
141. Macritchie KA, Lloyd AJ, Bastin ME, Vasudev K, Gallagher P, Eyre R, et al. White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2010;196(1):52-8.
142. Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, Altshuler LL, Thompson PM. White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study. *NeuroImage: clinical*. 2013;2:558-68.
143. Emsell L, Langan C, Van Hecke W, Barker GJ, Leemans A, Sunaert S, et al. White matter differences in euthymic bipolar I disorder: A combined magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging voxel-based study. *Bipolar disorders*. 2013;15(4):365-76.
144. Yang C, Li L, Hu X, Luo Q, Kuang W, Lui S, et al. Psychoradiologic abnormalities of white matter in patients with bipolar disorder: diffusion tensor imaging studies using tract-based spatial statistics. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2019;44(1):32.
145. Cui Y, Dong J, Yang Y, Yu H, Li W, Liu Y, et al. White matter microstructural differences across major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A tract-based spatial statistics study. *Journal of affective disorders*. 2020;260:281-6.
146. Dong D, Wang Y, Chang X, Jiang Y, Klugah-Brown B, Luo C, et al. Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: A comparative voxel-based meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2017;185:41-50.
147. Vostrikov VM, Uranova NA, Orlovskaya DD. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia research*. 2007;94(1-3):273-80.
148. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *The Lancet*. 2003;362(9386):798-805.

149. Prata DP, Breen G, Osborne S, Munro J, Clair DS, Collier DA. An association study of the neuregulin 1 gene, bipolar affective disorder and psychosis. *Psychiatric genetics*. 2009;19(3):113-6.
150. Calaora V, Rogister B, Bismuth K, Murray K, Brandt H, Leprince P, et al. Neuregulin signaling regulates neural precursor growth and the generation of oligodendrocytes in vitro. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(13):4740-51.
151. Mahapatra A, Khandelwal SK, Sharan P, Garg A, Mishra NK. Diffusion tensor imaging tractography study in bipolar disorder patients compared to first-degree relatives and healthy controls. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;71(10):706-15.
152. Ashtari M. Anatomy and functional role of the inferior longitudinal fasciculus: a search that has just begun. 2012.
153. Philippi CL, Mehta S, Grabowski T, Adolphs R, Rudrauf D. Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(48):15089-99.
154. Fernandes FdBF, Gigante AD, Berutti M, Amaral JA, de Almeida KM, de Almeida Rocca CC, et al. Facial emotion recognition in euthymic patients with bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Comprehensive psychiatry*. 2016;68:18-23.
155. Bozikas VP, Tonia T, Fokas K, Karavatos A, Kosmidis MH. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2006;91(1):53-6.
156. Goghari VM, Sponheim SR. More pronounced deficits in facial emotion recognition for schizophrenia than bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2013;54(4):388-97.
157. Chan WY, Yang GL, Chia MY, Woon PS, Lee J, Keefe R, et al. Cortical and subcortical white matter abnormalities in adults with remitted first-episode mania revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Bipolar Disorders*. 2010;12(4):383-9.
158. Lu LH, Zhou XJ, Keedy SK, Reilly JL, Sweeney JA. White matter microstructure in untreated first episode bipolar disorder with psychosis: comparison with schizophrenia. *Bipolar disorders*. 2011;13(7-8):604-13.
159. Ambrosi E, Chiapponi C, Sani G, Manfredi G, Piras F, Caltagirone C, et al. White matter microstructural characteristics in bipolar I and bipolar II disorder: a diffusion tensor imaging study. *Journal of affective disorders*. 2016;189:176-83.
160. Sanjuan PM, Thoma R, Claus ED, Mays N, Caprihan A. Reduced white matter integrity in the cingulum and anterior corona radiata in posttraumatic stress disorder in male combat veterans: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2013;214(3):260-8.

161. Wakana S, Jiang H, Nague-Poetscher LM, Van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*. 2004;230(1):77-87.
162. Lagopoulos J, Hermens DF, Hatton SN, Tobias-Webb J, Griffiths K, Naismith SL, et al. Microstructural white matter changes in the corpus callosum of young people with bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *PloS one*. 2013;8(3):e59108.
163. CM B, Riemersma-Van der Lek RF, Burger H, de Groot JC, Drexhage HA, Nolen WA, et al. Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder—A tract-based spatial statistics study. *Journal of affective disorders*. 2016;203:281-91.
164. Emsell L, Chaddock C, Forde N, Van Hecke W, Barker G, Leemans A, et al. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. *Psychological medicine*. 2014;44(10):2139.
165. Ji A, Godwin D, Rutlin J, Kandala S, Shimony JS, Mamah D. Tract-based analysis of white matter integrity in psychotic and nonpsychotic bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2017;209:124-34.
166. Mahon K, Burdick KE, Wu J, Ardekani BA, Szeszko PR. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar disorders*. 2012;14(1):80-9.
167. Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, et al. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2015;17(3):248-56.
168. Favre P, Pauling M, Stout J, Hozer F, Sarrazin S, Abé C, et al. Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega-and meta-analyses across 3033 individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(13):2285-93.
169. Oertel-Knöchel V, Reinke B, Feddern R, Knake A, Knöchel C, Prvulovic D, et al. Episodic memory impairments in bipolar disorder are associated with functional and structural brain changes. *Bipolar disorders*. 2014;16(8):830-45.
170. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot JL, et al. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar disorders*. 2009;11(5):504-14.
171. Magioncalda P, Martino M, Conio B, Piaggio N, Teodorescu R, Escelsior A, et al. Patterns of microstructural white matter abnormalities and their impact on cognitive dysfunction in the various phases of type I bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2016;193:39-50.

8 EKLER

EK 1: Etik kurul onayı

NEC

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:84

Toplantı Tarihi: 01 Mart 2019

Karar Sayısı:2019/1745:S.B.Ü. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Uzm. Dr. İkbāl İNANLI' nın **"Bipolar Bozukluğun erken ve geç evrelerinde beyaz cevher özellikleri: Difüzyon tensör görüntüleme çalışması"** başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 25.02.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Ali Baran TANRIKULU' nun uzmanlık tez çalışmasının S.B.Ü. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Uzm. Dr. İkbāl İNANLI' nın sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Uzm. Dr. İkbāl İNANLI

Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Ali Baran TANRIKULU, Uzm. Dr. Serdar ARSLAN, Uzm. Dr. Ali Metehan ÇALIŞKAN, Uzm. Dr. İsmet Esra ÇİÇEK, Doç. Dr. İbrahim EREN

ASLI GİBİDİR

01.03.2019

Prof. Dr. Ayşe S. ŞAHİN

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu Başkan Yardımcısı

EK 2: HASTA İÇİN SOSDEMOGRAFİK KLİNİK VERİ FORMU

- 1- Adı Soyadı:
- 2- Yaş:
- 3- Cinsiyeti: 1-Kadın 2- Erkek
- 4- Toplam öğrenim süresi:
- 5- Öğrenim düzeyi : 1- Yok 2- Okur-yazar 3- İlköğretim 4- Lise 5-Üniversite 6-Doktora
- 6- Yaşadığı yer: 1-Köy 2- Kasaba 3- İlçe 4- Şehir
- 7- Medeni durumu: 1- Bekar 2- Evli 3- Birlikte yaşıyor 4- Boşanmış 5- Dul
- 8- Yaşam koşulları: 1- Aile 2-Yalnız 3- Bakımevi
- 9- Çalışma durumu: 1- Çalışıyor 2- Çalışmıyor 3- Ev hanımı 4-Emekli 5-Öğrenci 6-İşsiz
- 10- Sosyoekonomik durum: 1- Alt 2- Orta 3-Üst
- 11- Sigara kullanımı: 1- Var 2-Yok
- 12- Alkol veya madde kullanımı: 1- Var 2-Yok
- 13- İlk Epizodu: 1-Depresyon 2-Mani
- 14- İlk tanı konulduğundaki yaşı:
- 15- Toplam geçirdiği manik epizod sayısı:
- 16- İlk tanı öncesi geçirdiği depresif epizod sayısı:
- 17- Toplam geçirdiği depresif epizod sayısı:
- 18- Evre: 1-Erken evre 2-Geç evre
- 19- Polarite indeksi(M/D):
- 20- Toplam hastaneye yatış sayısı:
- 21- Düzenli kullandığı psikiyatrik ilaç: 1- Var 2-Yok 3-Yetersiz
- 22- Kullandığı psikiyatrik ilaçlar: 1. DDD 2.Oral AP 3.Depo antipsikotik 4.Antidepresan 5. 1+2 6.1+3 7.1+4 8. 1+2+4 9. diğer

23- Kullandığı DDD: 1. Lityum 2. VA 3 LTG 4. KMZ 5. Lİ+VA 6. Lİ+LTG 7.
Va+LTG 8-yok

24- Kullandığı DDD Kan Düzeyi:

25- Ataklarda Psikotik Özellik: 1- Var 2- Yok

26- Postpartum özellik: 1- Var 2- Yok

27- Karma özellik 1-Var 2-Yok

28- Katatonik Özellik: 1- Var 2- Yok

29- Mevsimsellik: 1- Var 2- Yok

30- Hızlı döngü: 1- Var 2- Yok

31- Bunaltılı Özellik: 1-var -Yok

32- İntihar Girişimi: 1-var 2- yok

33- Toplam intihar girişimi sayısı:

34- Epizodlar arası düzelme: 1- Var 2- Yok 3-Kısmi

35- Ailede psikiyatrik hastalık: 1- Var 2- Yok

36- Varsa : 1- Anne- Baba 2-Kardeş 3- Çocuk 4-Diğer

37- Varsa: 1- BPB 2- Depr 3- Psikotik boz 4- Ank Boz. 5- OKB 6- PTSB

7-Alk-Mad bağ 8- ADHD 9-Yeme boz 10-Diğer

EK 3: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Bipolar bozukluk ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Erken ve geç evrelerde Bipolar 1 Bozukluk tanılı hastalarda DTI yöntemiyle beyaz cevher sağlamlığının karşılaştırılması”dır.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni:BPB-1 tanılı hastaları erken ve geç evreler olarak tanımlamak ve bu ayrıma göre DTI yöntemini kullanarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve beyaz cevher bütünlüğü ve sağlamlığının Bipolar bozukluk için bir biobelirteç olabileceği hipotezini sınamaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Uzm. Dr. İkbal İNANLI veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için bipolar bozuklukla ilgili ölçekler yapılacak, Difüzyon Tensör İmaging yöntemiyle beyin görüntülenmesi alınacaktır. Beyin görüntülemeleri MR cihazında, başa takılan bir aparat kullanılarak, 5-6 dakika süren bir çekimle yapılacaktır. Kontrast madde verilmeyecektir. Bu görüntüleme yöntemi radyasyon içermemektedir ve girişimsel olmayan bir yöntemdir.

Beyin görüntülemesi sırasında oluşabilecek riskler:Yok

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekme hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Uzm. Dr. İkbāl İNANLI tarafından Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Uzm. Dr. İkbāl İNANLI'yı 03322631450 no'lu telefondan ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Varsa Vasisi

Katılımcı ile görüşen hekim



EK 4: HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- İlmli
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağz kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

- A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
- B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK 5: 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 6: ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI TRAVMALARI ÖLÇEĞİ

	Hiç bir zaman	Nadiren	Zaman zaman	Sıklıkla	Çok sık olarak
Çocukluğumda ya da ilk gençliğimde...					
1. Yeterli yemek bulamazdım.	1	2	3	4	5
2. Ailemdedekiler bana "salak", "beceriksiz" ya da "tipsiz" gibi sıfatlarla seslenirlerdi.	1	2	3	4	5
3. Anne ve babam ailelerine bakamayacak kadar sıklıkla sarhoş olur ya da uyuşturucu alırlardı.	1	2	3	4	5
4. Ailemde önemli ve özel biri olduğum duygusunu hissetmemeye yardımcı olan birisi vardı.	1	2	3	4	5
5. Kirli giysiler içersinde dolaşmak zorunda kalırdım.	1	2	3	4	5
6. Sevidiğimi hissediyordum.	1	2	3	4	5
7. Ana babamın benim doğmuş olmamı istemediklerini düşünüyordum.	1	2	3	4	5
8. Ailemden birisi bana öyle kötü vumuştu ki doktora ya da hastaneye gitmem gerekmişti.	1	2	3	4	5
9. Ailemdedekiler bana o kadar şiddetle vuruyorlardı ki vücudumda morartı ya da sıyrıklar oluyordu.	1	2	3	4	5
10. Kayış, sopa, kordon ya da başka sert bir cisimle vurularak cezalandırılıyordum.	1	2	3	4	5
11. Ailemde başka türlü olmasını istediğim bir şey yoktu.	1	2	3	4	5
12. Ailemdedekiler birbirlerine karşı saygılı davranırlardı.	1	2	3	4	5
13. Ailemdedekiler bana kırıcı ya da saldırganca sözler söylerlerdi.	1	2	3	4	5
14. Vücutça kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
15. Ailemdedekiler beni her türlü kötülükten korumaya çalışırlardı.	1	2	3	4	5
16. Bana o kadar kötü vuruluyor ya da dövülüyordum ki öğretmen, komşu ya da bir doktorun bunu fark ettiği oluyordu.	1	2	3	4	5
17. Ailemde birisi benden nefret ederdi.	1	2	3	4	5
18. Ailemdedekiler kendilerini birbirlerine yakın hisse derlerdi.	1	2	3	4	5
19. Birisi bana cinsel amaçla dokundu ya da kendisine dokunmamı istedi.	1	2	3	4	5
20. Kendisi ile cinsel temas kurmadığım takdirde beni yaralamakla ya da benim hakkımda yalanlar söylemekle tehdit eden birisi vardı.	1	2	3	4	5
21. Çocukluğum mükemmeldi.	1	2	3	4	5
22. Birisi beni cinsel şeyler yapmaya ya da cinsel şeylere bakmaya zorladı.	1	2	3	4	5
23. Birisi bana cinsel tacizde bulundu.	1	2	3	4	5
24. Duygusal bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
25. Benim ailem dünyanın en iyisiydi.	1	2	3	4	5
26. Cinsel bakımdan kötüye kullanılmış olduğuma inanıyorum.	1	2	3	4	5
27. Ailem benim için bir güç ve destek kaynağı idi.	1	2	3	4	5
28. Gerektiği halde doktora götürülmezdim.	1	2	3	4	5

EK 7: İÇGÖRÜ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

İÇGÖRÜ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. HERHANGİ BİR HASTALIĞI OLDUĞUNU DÜŞÜNÜYOR MU?	☐ 0. Hayır ☐ 1. Bazen ☐ 2. Evet
2. BİR AKIL/RUH HASTALIĞI OLDUĞUNU KABUL EDİYOR MU?	☐ 0. Hayır ☐ 1. Şüpheleri var ☐ 2. Evet
3. BU HASTALIĞI NASIL AÇIKLIYOR?	☐ 0. Hezeyanlı açıklama ☐ 1. Bilmiyor ☐ 2. Sosyokültürel düzeyine göre kabul edilebilir açıklama
4. YAŞANTILARINI PATOLOJİK/FARKLI OLARAK DEĞERLENDİRİYOR MU?	☐ 0. Kesinlikle karşı çıkıyor ☐ 1. Telkin edilebilir ☐ 2. Evet
5. SEMPTOMLARINI NASIL AÇIKLIYOR?	☐ 0. Dış güçlere, hezeyanlarına bağlıyor ☐ 1. Yorgunluk, stres gibi dış etkenler ☐ 2. Hastalığının bir parçası olarak
6. TEDAVİ İÇİN KENDİ TALEBİ VAR MI?	☐ 0. Hayır ☐ 1. Bazen ☐ 2. Evet
7. TEDAVİYİ KABUL EDİYOR MU?	☐ 0. Hayır (Zor kullanarak) ☐ 1. Bazen ☐ 2. Evet (Her zaman)
8. NEDEN TEDAVİYİ KABUL EDİYOR?	☐ 0. Zorunlu olduğu için "Başka çare yok" ☐ 1. Başkalarının isteği/ başka amaçlar için ☐ 2. Şikayetlerini ortadan kaldıracığı için
9. ÖNCEKİ HASTALIKLARINI NASIL DEĞERLENDİRİYOR?	☐ 0. Hiçbir zaman hastalığını kabul etmiyor ☐ 1. Geçştiriyor ☐ 2. Doğru, kabul edilebilir açıklama

EK 8: BİPOLAR BOZUKLUK İŞLEVSELLİK ÖLÇEĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK İŞLEVSELLİK ÖLÇEĞİ

DUYGUSAL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kısmen	Hayır
1	Çevrenizde gelişen olaylara yönelik uygun duygusal tepkiler gösterebiliyor musunuz? (ağlanacak şeylere ağlıyor, gülmenecekler gülebiliyor musunuz?)			
2	Çevrenizdekiler duygularınızın küntleştiğini(kısıtlandığını) söylüyorlar mı?			
3	Arkadaş ortamında duygusal katılımınız size göre yeterli düzeyde oluyor mu?			

ZİHİNSEL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kısmen	Hayır
4	Kitap ya da gazete okurken anlamakta güçlük çekiyor musunuz?			
5	Alışverişte basit hesapları zihninizden yapabiliyor musunuz?			
6	Sizden istenenleri kafanızda toparlayıp yerine getirmekte güçlük çekiyor musunuz?			
7	Sohbet ortamında, çevrenizde konuşulanlara yeterince kendinizi verebiliyor musunuz?			

CİNSEL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kısmen	Hayır
8	Cinselliğe eskisi kadar ilgi duyuyor musunuz?			
9	Cinsel ilişkinin başlangıcında nefsinizin uyanmasında eskiye göre güçlük çekiyor musunuz?			
10	Cinsel ilişki sırasında eskisi kadar zevk alıyor musunuz?			
11	Cinsel ilişkinin sonunda eskisi kadar tatmin oluyor musunuz?			

DAMGALANMA HİSSİ

		Evet	Kısmen	Hayır
12	Hastalığınız nedeniyle kendinizi yetersiz ya da eksik gibi hissediyor musunuz?			
13	Çevrenizdeki diğer kişiler, sizin hastalığınızı biliyor olsalar, bu durum nedeniyle sizi aşağılar ya da eksikmiş gibi görürler mi?			
14	Başkaları hastalığınızı bilseler, bu durum evlenme konusunda sizin daha fazla zorluk yaşamamanıza neden olabilir mi?			
15	Başkalarının hastalığınızı bilmeleri sizin bir işe alınmanızı daha fazla zorlaştırır mı?			

İÇE KAPANIKLIK

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
16	Günlük faaliyetlerinizi ne ölçüde başkalarıyla geçiriyorsunuz?			
17	Topluluk içinde ne kadar sohbete katılıyorsunuz?			
18	Misafir geldiğinde, onların yanında ne kadar bulunuyorsunuz?			

EV İÇİ İLİŞKİLER

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
19	Aile üyelerinin yanında ne kadar zaman geçiriyorsunuz?			
20	Ev içi sohbete ne ölçüde katılıyorsunuz?			
21	Ev içi işlere ne kadar yardım ediyorsunuz?			
22	Evde günlük ihtiyaçlara ne kadar katkıda bulunuyorsunuz?			
23	Evde ne kadar kendinizle ilgili konuşuyor, duygularınızı ifade ediyorsunuz?			
24	Evdeki genel sorunlarla ne ölçüde ilgileniyorsunuz?			

ARKADAŞLARIYLA İLİŞKİLER

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
25	Arkadaşlarınızla ne kadar zaman geçiriyorsunuz?			
26	Arkadaşlarınızla ne derecede iyi geçiniyorsunuz?			
27	Arkadaşlarınızın sorunlarıyla ne kadar ilgileniyorsunuz?			
28	Arkadaşlarınızla birlikte olmaktan ne derecede memnun oluyorsunuz?			
29	Akrabalarınızla ne derecede ilişkilerinizi sürdürüyorsunuz?			

TOPLUMSAL ETKİNLİKLERE KATILIM

		Nadiren	Bazen	Sıklıkla
30	Arkadaşlarla gezmeye gider misiniz?			
31	Arkadaşlarla parka gider misiniz?			
32	Arkadaşlarla kahveye gider misiniz?			
33	Arkadaşlarla maç seyretmeye gider misiniz?			
34	Arkadaşlarla kafeye/pastaneye gider misiniz?			
35	Arkadaşlarla sinemaya/tiyatroya gider misiniz?			
36	Arkadaşlarınız ne sıklıkta size ziyarete gelir?			
37	Ne sıklıkta demek/kulüp faaliyetlerine katılırsınız?			

+ GÜNLÜK ETKİNLİKLER ve HOBİLER

	Aşağıdaki etkinliklere ne ölçüde katılıyorsunuz?	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
38	Alışverişe çıkma			
39	Evin faturalarını yatırma			
40	Müzik aleti çalma			
41	Çiçek yada bitki yetiştirme			
42	El işleriyle uğraşma			
43	Spor yapma			
44	Tamir işleriyle uğraşma			
45	Benzer etkinlikler için kurslara katılma (resim, boyama, daktilo vb)			

İNİSİYATİF ALMA ve POTANSİYELİNİ KULLANABİLME

	Aşağıdaki etkinlikleri ne ölçüde yerine getiriyorsunuz?	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
46	Kendisi için alışverişe çıkma			
47	İşsizse, iş başvurusunda bulunma			
48	Banka işlerini görme			

İŞ

		Evet	Kısmen	Hayır
49	Çalıştığınız işte emeğinizin karşılığını alıyor musunuz?			
50	Çalıştığınız işte sorumluluk alabiliyor musunuz?			
51	Çalıştığınız işte aktif/üretken görevde misiniz?			
52	Sık sık iş değiştirmek ve iş aramak durumunda kalıyor musunuz? (6 aydan kısa süreli iş deneyimleri)			

Not: Eğer işsizse, son çalıştığı dönem için sorgulayın.

EK 9: ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ali Baran TANRIKULU

Doğum Yeri ve Tarihi: KONYA/1990

Uyruğu: T.C.

İletişim Adresi ve Telefonu: barantanrikulu9@gmail.com 05412731355

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitimi

Afyon Kocatepe Tıp Fakültesi (2007-2013)

Meram Fen Lisesi (2007 mezunu)

Ünvanı:

Asistan hekim

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Psikiyatri Derneği

Bilimsel İlgi Alanları, yayınları

Travma ve İlişkili Bozukluklar

Duygudurum Bozuklukları

Cinsel İşlev Bozuklukları

Uluslararası Makaleler

İnanlı, İ., Çalışkan, A. M., Tanrikulu, A. B., Çiftci, E., Yıldız, M. Ç., Yaşar, S. A., & Eren, İ (2020). Affective temperaments in caregiver of patients with bipolar disorder and their relation to caregiver burden. *Journal of Affective Disorders*, 262, 189-195.