

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı



**İKİ UÇLU BOZUKLUKTA KORPUS KALLOZUM ALANININ
HASTALAR, SAĞLIKLI KARDEŞLERİ VE SAĞLIKLI KİŞİLER İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Seçil Özoğlu Turhan

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmet Çağdaş Eker

İzmir
Aralık, 2017

TEŞEKKÜR

Psikiyatri uzmanlığı yolunda, emekleri, katkıları ve desteklerinden dolayı, kendilerinden uzmanlık eğitimini almaktan gurur duyduğum tüm hocalarıma,
Asistanlık hayatımın ilk gününden bu yana yol gösterici olan, kendisine çekinmeden her türlü soruyu sorabildiğim ve kendisinden çok şey öğrendiğim, sabrına ve anlayışa çok şey borçlu olduğum tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Çağdaş Eker'e,
SOCAT grubunun bir üyesi olmamama karşın görüntülerin işlenmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Seda Eroğlu ve Yiğit Erdoğan'a,
Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, yaşamımda ayrı ayrı yerleri olan tüm arkadaşlarıma,
Bana büyük bir aile olduğumuzu hissettiren, aynı çatı altında beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm E.Ü.T.F Psikiyatri A.B.D çalışanlarına,
Zaman ayırıp çalışmamıza katılan tüm katılımcılara,
Tez döneminde kızıma eksikliğini hissettirmeyen, gözüm arkada kalmadan tezime odaklanmamı sağlayan başta annem, babam, kardeşim, kayınvalidem ve kayınpederim olmak üzere tüm aileme,
Anlayışını, sabrını ve desteğini üzerimden eksik etmeyen eşim Ahmet Aykut TURHAN'a,
Varlığıyla hayatıma anlam katan, yaşam enerjimi olan canım kızım Zeynep Su TURHAN'a teşekkür ediyorum.

Dr. Seçil ÖZOĞLU TURHAN

Aralık 2017

ÖZET

ÖZOĞLU TURHAN, S. (2017), İKİ UÇLU BOZUKLUKTA KORPUS KALLOZUM ALANININ HASTALAR, SAĞLIKLI KARDEŞLERİ VE SAĞLIKLI KİŞİLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Tıpta Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı iki uçlu bozukluğa sahip hastaları, benzer genetik ve çevresel risk etkenlerini taşıyan sağlıklı kardeşleri ve kontrol grubuyla karşılaştırarak rahatsızlık riskinin korpus kallozum alanı üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu bağlamda 6 yıllık izlemde hasta, sağlıklı kardeş ve kontrol grubunda korpus kallozum alanındaki değişikliklerin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEM: Çalışmamız iki basamaktan oluşmaktadır. Çalışmamızın ilk basamağında ‘İki uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Direnç ile İlişkili Beyin Bölgeleri: İki Uçlu Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kardeşlerinde Voksel Tabanlı MRG Çalışması’ başlıklı çalışmaya katılmış olan kişilerin (28 iki uçlu bozukluk hastası, 28 sağlıklı kardeş ve 38 sağlıklı kontrol) Manyetik Rezonans Görüntüleri alınmıştır. ITK-SNAP programı ile korpus kallozum alanı değerlendirilmiştir. Korpus kallozum alanı intrakranial hacme bölünerek normalize edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ANOVA ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın ikinci basamağında ilk basamağa katılmış olan kişiler 6 yıl sonunda yeniden çağrılmıştır. Katılımcılara SCID-I , Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17) uygulanmıştır. Çalışma koşullarını karşılayan kişilerin (13 iki uçlu bozukluk hastası, 11 sağlıklı kardeşi ve 11 sağlıklı kontrol) kranial Manyetik Rezonans Görüntülemeleri (MRG) alınmıştır. ITK-SNAP programı ile korpus kallozum alanı değerlendirilmiştir. Gruplar arasında normalize edilmiş korpus kallozum alanı ANOVA ile karşılaştırılmıştır. Altı yıllık izlem sonunda normalize edilmiş korpus kallozum alanındaki değişim tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızın ilk basamağında iki uçlu bozukluk hastalarında kontrollere göre normalize edilmiş korpus kallozum alanı daha küçük saptanmıştır. 6 yıllık izlemde gruplar arasında normalize korpus kallozum alanı açısından anlamlı değişim gözlemlenmemiştir. Gruplar tek olarak değerlendirildiğinde grupların hiçbirinde normalize edilmiş korpus kallozum alanı açısından anlamlı değişim saptanmamıştır.

TARTIŞMA: Bu çalışmanın ilk basamağı kesitsel olarak değerlendirilmiş ve iki uçlu bozukluk hastalarında kontrollere göre normalize edilmiş korpus kallozum alanının küçük

olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kardeşlerle kontroller arasında normalize edilmiş korpus kallozum alanı açısından farklılık saptanmamış olması korpus kallozumdaki değişikliklerin hastalık sürecinde ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Buna karşılık 6 yıllık izlem çalışmasında gruplar arasında korpus kallozum alanında fark saptanmaması korpus kallozumdaki değişikliklerin düzenli tedavi ile normal maturasyon ynne ilerlediğini dşndrmştr.

Anahtar Kelimeler: İki ulu bozukluk, Sağlıklı kardeşler, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Korpus Kallosum



ABSTRACT

ÖZOĞLU TURHAN, S. (2017), COMPARISON OF CORPUS CALLOSUM AREA IN BIPOLAR DISORDER PATIENTS AND THEIR HEALTHY SIBLINGS AND HEALTHY CONTROLS.

Dissertation, Ege University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, İzmir

AIM: The aim of this study is to compare corpus callosum area patients with bipolar disorder, their healthy siblings who have similar genetic and environmental risk factors with patients; and healthy controls in order to test the risk of the disorder on the area of the corpus callosum. The aim of the 6-year follow-up was to compare changes in the corpus callosum in the patients, their healthy siblings, and control group.

METHOD: Our study consists of two steps. At the first step of our study, the subjects (28 bipolar disorder patients, 28 healthy siblings and 38 healthy controls) who participated in the study named 'Brain regions associated with risk and resistance for bipolar disorder I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings' were obtained with 3T magnetic resonance imaging (MRI). Corpus callosum area measurements were performed by ITK-SNAP software. We normalized the corpus callosum area by dividing the area to the intracranial volume for each subject. Data were assessed with analysis of variance (ANOVA).

In the second step of our study, subjects who participated to the first step of the study were recalled after 6 years. All subjects were evaluated with SCID-I, Young Mania Rating Scale (YMRS) and Hamilton Depression Rating Scale-17 item (HAM-D-17). Subjects who met criteria our study (13 bipolar patients, 11 healthy siblings, 11 healthy controls) were obtained with 3 T MRI. Corpus callosum area measurements were performed with ITK-SNAP software. At 6-year follow-up the change in normalized corpus callosum areas between the groups was evaluated with repeated measures ANOVA.

RESULTS: In the first step of our study, patients with bipolar disorders had smaller normalized corpus callosum area than healthy controls. No significant change was observed between the groups in normalized corpus callosum area at 6-year follow-up. When measurements of each group were evaluated, no significant change in normalized corpus callosum area was detected in any of the groups.

DISCUSSION: The first step of this study has a cross-sectional design and we found that the normalized corpus callosum area was smaller in patients with bipolar disorders than healthy controls. There were no difference in normalized corpus callosum areas between healthy

controls and healthy siblings; therefore, these findings support the idea of smaller corpus callosum area is associated with the disorder itself. However, the fact that there was no difference in the callosal area between the groups in the 6-year follow-up study suggests that the changes in the corpus callosum are related to the treatment process, which helps the corpus callosum maturation to healthy levels in patients who continue their treatment.

Keywords: Bipolar Disorders, Healthy Siblings, Magnetic Resonance Imaging, Corpus Callosum



İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ	1
1.1. Korpus Kallozumun Anatomisi	1
1.2. Korpus Kallozumun Yapısı ve İşlevleri	3
1.3.İki Uçlu Bozuklukta Korpus Kallozum Çalışmaları.....	4
2.AMAÇ	7
3.VARSAYIMLAR	8
4.YÖNTEM	9
4.1.Örnekleme Seçimi.....	9
4.1.1.Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	9
4.1.1.1 Hasta Grubu İçin Alım Ölçütleri.....	9
4.1.1.2.Kardeş grubu İçin Alım Ölçütleri	9
4.1.1.3. Kontrol Grubu İçin Alım Ölçütleri	10
4.1.2. Çalışmanın Dışlama Ölçütleri	10
4.1.2.1. Hasta Grubu İçin Dışlama Ölçütleri.....	10
4.1.2.2. Grubu İçin Dışlama Ölçütleri	10
4.1.2.3.Kontrol Grubu İçin Dışlama Ölçütleri	11
4.2. Uygulama	11
4.2.1.Psikiyatrik Görüşme.....	11
4.2.2. Formlar ve Ölçekler.....	11
4.2.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	12
4.2.4 Görüntülerin İşlenmesi.....	13
4.2.5.İstatiksel Değerlendirme	13
5.BULGULAR	14
5.1. İlk Basamaktaki Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Değerlendirilmesi.....	14
5.1.1. İlk Basamaktaki Katılımın Değerlendirilmesi.....	14
5.1.2.İlk Basamaktaki Örneklemin Sosyodemografik Verileri.....	14
5.1.3.İlk Basamaktaki Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	16
5.2.İkinci Basamaktaki Sosyodemografik ve Klinik Verilerin Değerlendirilmesi	16

5.2.1.İkinci Basamkataki Katılımın Değerlendirilmesi.....	16
5.2.2.İkinci Basamkataki Örneklemin Sosyodemografik Verileri	17
5.2.3.İkinci Basamaktaki Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	19
5.3.Korpus Kallozum Alanının Karşılaştırılması.....	19
5.3.1. İlk Basamaktaki Görüntüleme Verilerinin Değerlendirilmesi.	20
5.3.2. İkinci Basamakta Görüntüleme Verilerinin Değerlendirilmesi.....	20
6.TARTIŞMA	22
6.1. İlk Basamaktaki Verilerin Değerlendirilmesi	22
6.2. İkinci Basamak ve İzlemdaki Verilerin Değerlendirilmesi.....	24
6.3.Varsayımların Değerlendirilmesi	26
6.4.Çalışmamızın Güçlü Yanları	26
6.5.Çalışmamızdaki Kısıtlılıklar	26
7.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	27
8.KAYNAKLAR.....	28

TABLolar

Tablo 1: İlk Basamaktaki Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri.....	15
Tablo 2: İlk Basamaktaki Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	16
Tablo 3: İkinci Basamaktaki Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri.....	18
Tablo 4 :İkinci Basamakta Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	19
Tablo 5. İlk Basamaktaki Korelasyon Analizleri.....	20

ŞEKİLLER

Şekil 1:Korpus Kallosumun ön komissür-arka komissür hattındaki sagital kesit görüntüsü.....	2
---	---

KISALTMALAR

İUB: İki Uçlu Bozukluk

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

FA: Fraksiyonel Anizotropi

GDK: Genel Difüzyon Katsayısı

EKLER

EK-1:Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK-2: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

EK-3: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

EK-4: Olgu Rapor Formu

1.GİRİŞ

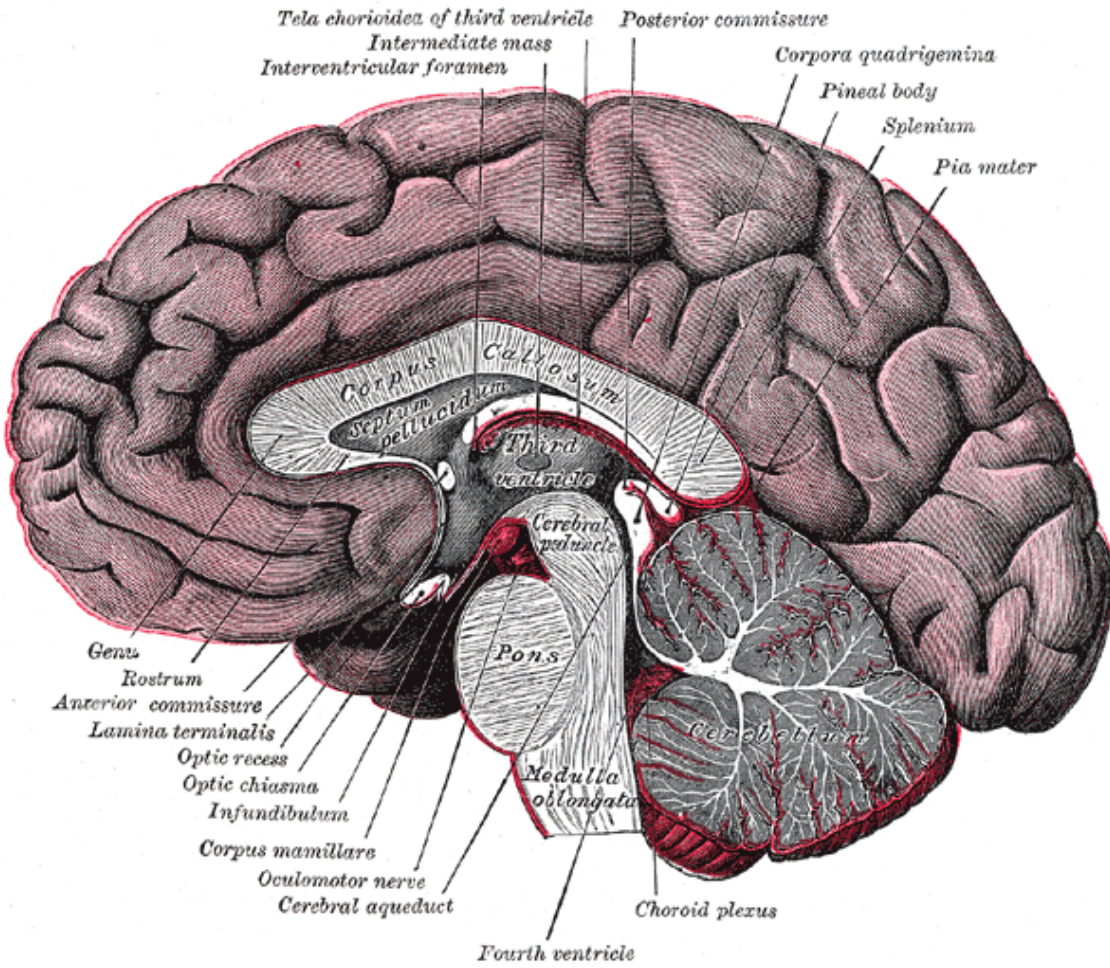
İki uçlu bozukluk (İUB) toplumda %1 oranında görülmekle birlikte önde gelen engellilik nedenleri arasında yer almaktadır (1,2). İUB da manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmış, bu çalışmalarda gri madde üzerine yoğunluk verilmiştir. İUB beyin görüntüleme çalışmalarını içeren meta-analizlerde hastaların anterior singulat korteks, inferior frontal korteks ve insular kortekslerinde hacim azalması olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir (3,4,5). Bununla birlikte İUB'un beyin bölgeleri arasında iletişim kopukluğundan kaynakladığı görüşü yeni değildir ve bu bağlantı bozukluğunun beyaz madde incelenmesi ile ortaya koyulabileceği öne sürülmektedir (6). MR ile yapılan çalışmalarda İUB grubunda beyaz madde hiperintensitelerinin daha sık olduğu gösterilmiştir (7,8). Beyaz madde hiperintensitelerindeki artış İUB olan hastalarının yakınlarında saptanmıştır (9,10). Akla gelen düzeneklerden birisi miyelin üretiminden ve devamlılığında sorumlu olan oligodendrosit işlevlerinde bozulmadır. Post-mortem ve genetik çalışmalarda gösterilen miyelin boyanması anormallikleri ve oligodendrosit ile ilişkili gen (OLIG 2, neurogulin, ERBB4) ifadesindeki azalma bu kanıyı desteklemektedir (11,12,13,14).

İUB hastaları ile yapılmış çalışmalarda beyaz madde hacminin sağlıklı bireylerden çoğu kez farklı bulunmuş olması organizasyon düzeyinde ileti bozukluklarının olabileceğini düşündürmektedir (15,16). Beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların en büyüğünü iki beyin yarım küresini bağlayan korpus kallozum oluşturmaktadır. Korpus kallozum, iki uçlu bozukluğun başlangıcının en sık görüldüğü yirmili yaşlara kadar gelişim gösterir ve miyelinizasyonunu en son tamamlayan beyin yapıları arasındadır (17). Anormal kallozal yapının hemisferler arası iletişimi bozarak İUB'taki bazı bilişsel bozukluklar yol açabileceği öne sürülmüştür (18,19).

1.1. Korpus Kallozumun Anatomisi

Korpus kallozum iki hemisferdeki kortikal alanları birbirine bağlayan en büyük kommisural lif demetidir ve yaklaşık olarak 200 milyon aksondan oluşmaktadır. Beynin, planum medianumdan yapılan sagittal kesitinde, gyrus singulinin altında, önden arkaya doğru uzanan

bir beyaz tabaka olarak yer almaktadır (Şekil-1) . Ön duvarını oluşturan ince bölüme rostrum korporis kallozi, rostrumun üzerindeki dirsek bölümüne genu korporis kallozi adı verilmektedir. En arkada yer alan kalın bölümüne splenium korporis kallozi, genu korporis kallozi ile splenium korporis kallozi arasında kalan bölümüne ise trunkus korporis kallozi denilmektedir. Rostrum ve genuyu oluşturan lifler sağ-sol frontal lobun ön bölümlerini, trunkusu oluşturan lifler; sağ-sol frontal lobların arka bölümlerini, parietal loblar ve temporal lobların üst bölümlerini, spleniumu oluşturan lifler ise sağ-sol oksipital lobların ön bölümlerini birbirine bağlamaktadır (20). Korpus kallozumun genu ve splenium bölümleri, trunkusa oranla daha fazla lif içerir ve daha kalın olarak görülürler. Korpus kallozumun içinde ışınal yayılım gösteren sinir lifleri, beyaz cevherin farklı bölümlerinde farklı seyir özelliğine sahiptirler. Korpus kallozumun üst yüzü bir archicorteks kalıntısı olan ve indusium griseum adı verilen ince bir gri cevher tabakası ile örtülüdür. Alt yüzü ise lateral ventrikülün tavanını oluşturmaktadır (21)



Şekil-1: Korpus kallozumun ön komissür-arka komissür hattındaki sagittal kesit görüntüsü

1.2. Korpus Kallozumun Yapısı ve İşlevleri

Korpus kallozumdaki aksonal liflerin miyelinizasyonu doğumdan sonra da devam etmekte, miyelinizasyon kaudalden rostrale doğru ilerlemektedir (22). Erişkinlerde total ya da kısmi korpus kallozotomi uygulanan olgularda yapılan çalışmalar ile kallozal lezyon çalışmaları korpus kallozum fonksiyonlarının anlaşılmasında önemli katkı sağlamıştır. Kallozotomi epileptik nöbetin tüm beyne yayılmamasının engellemek amacıyla epilepsi tedavisinde uygulanmıştır. İlk etapta bilişsel ve fonksiyonel bir bozukluk gözlemlenmemesine karşın yapılan geniş çaplı çalışmalar sonunda 'kallozal diskonneksiyon sendromu' (callosal disconnection syndrome) tanımlanmıştır (23). Bu çalışmalar ayrıca beynin her iki yarım küresinin fonksiyonlarının değerlendirilmesine de olanak sağlamıştır (24).

Korpus kallozumun fonksiyonlarının anlaşılmasına yönelik yapılan deneylerin birinde , bir maymunda, korpus kallozum ve optik kiazma uzunlamasına kesilerek ayrılmış; böylece, bir gözden gelen sinyallerin yalnızca o göz yanındaki beyin yarım küresine gitmesi sağlanmıştır. Maymunun sol gözü kapatılmış ve yalnızca sağ gözünü kullanarak bazı şeyleri tanıması öğretilmiştir. Daha sonra sağ gözü kapatılmış ve bildiği şeyleri tanıyıp tanımadığı sınıanmıştır. Maymunun sol gözü ile tanıyamadığı görülmüştür. Ancak aynı deney , bu kez yalnızca optik kiazmayı ayırıp, korpus kallozum sağlam bırakarak tekrarlarında, hiç yanılmaksızın, beynin, bir yarım küresinde tanımanın, karşı yarım kürede de tanımayı oluşturduğu görülmüştür(25). Benzer şekilde kallozotomili bireylerde de, görsel bilginin entegre edilemediği gösterilmiştir. Görsel uyaran dışında, stereognostik ve somatosensoryel bilginin lateralize kaldığı saptanmıştır (23).

Dil işlemleri sol hemisfer ile sınırlıdır ve kallozotomili olgularda sağ hemisfere gelen bilgiyle sol hemisfer arasında bağlantı kurulamamakta, bu durum sol elde tutulan cisimlerin adlandırılmaması ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, motor kontrol her iki hemisferde de işlenmesi nedeniyle tamamıyla bozulmamakta ancak antagonistik aktivitenin artışı koordine el hareketlerinde sorunlara yol açabilmektedir (23)

Korpus kallozumun fonksiyonlarının anlaşılmasına ışık tutabilecek bir diğer bozukluk, nadir görülen doğumsal anomali olan korpus kallozum agenezisidir. Bu olgularda korpus kallozum kısmen veya tamamen gelişmemiştir. Korpus kallozum agenezisi nediren korpus kallozum ile sınırlı olup genellikle hipokampal ve anterior komissür defektlerini de kapsamaktadır. Kallozotomili bireylerde saptanan bağlantı sorunları korpus kallozum agenezisi olan bireylerde saptanmamıştır. Ancak primer korpus kallozum agenezisi olan bireylerde

intrahemisferik ve interhemisferik bağlantılar devam etmekte, ayrıca bu bireylerde plastisite ile bazı kompensasyon mekanizmalarının geliştiği düşünülmektedir (23,26).

Hemisferler arası ileti kapasitesinin ödevin karmaşıklığı ile ilişkili olabileceğine dair bilgilerimizin bir kısmı korpus kallozum agenezisi olan olgulardan gelmektedir. Bu olguların performanslarının değerlendirildiği çalışmalarda, daha az deneyim ve hızlı işlem gerektiren kompleks bilişsel ödevlerde hemisferler arası iletinin sınırlı olduğuna ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Yine bu olguların nörobilişsel fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda soyut düşünme, problem çözme, genelleme (bir durumdan diğerini tahmin etme) ve kategori akıcılığında (belli grupları anlamsal olarak kategorize etme) bozulma olduğu gözlemlenmiştir (26).

Korpus kallozum agenezisi olan olgularda saptanan bozukluklar çeşitli psikiyatrik hastalıklara benzerlik göstermektedir. Korpus kallozum agenezisi ve şizofreni birlikteliği olan bir dizi olgu raporu bulunmaktadır. Doherty ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada korpus kallozum agenezisi olan çocuklarda otizm sıklığı %8,5 oranında saptanırken korpus kallozum agenezisi olmayan kardeşlerinde otizm sıklığı %1 oranında saptanmıştır. (26).

Korpus kallozumun fonksiyonlarının anlaşılmasına yönelik çalışmalar korpus kallosuma sahip olmayan olgulara (kallozotomili bireyler, korpus kallozum agenezisi olan bireyler) ve hayvan deneylerine dayanmaktadır. Korpus kallozumun esas görevini araştırmak günümüzde halen zorluğunu korumaktadır. Korpus kallozumun esas fonksiyonunun hemisferler arasında iletinin modülasyonunu sağladığı düşünülse de modülasyondaki rolü halen tartışma konusudur.

1.3. İki Uçlu Bozuklukta Korpus Kallozum Çalışmaları

Her iki hemisferi birbirine bağlayan korpus kallozum İUB'da en çok çalışılan beyaz madde bölgelerindedir. Beş çalışmanın incelendiği bir meta-analizde İUB hastalarında sağlıklı gönüllülere göre korpus kallozum alanının daha küçük olduğu saptanmıştır (27). Atmaca ve arkadaşları tedavi almayan ilk atak İUB hastaları ile kontrol olgularını karşılaştırmış , İUB hastalarının korpus kallozum alanının daha küçük olduğunu saptamışlardır (28). Brambilla ve arkadaşları İUB hastalarında kallozal alanda yaş artışıyla birlikte beklenen azalmanın olmadığını gözlemlemişler ve bu durumun anormal kallozal olgunlaşmayı yansıttığını öne sürmüşlerdir (18). Karşıt olarak, Walterfang ve arkadaşları İUB olgularında kallozal alanda azalma saptamamışlar ancak kallozal incelmeyi göstermişlerdir (29). Bununla birlikte tekrarlanan daha geniş örneklemlerinde korpus kallozum alanının İUB grubunda kontrol grubuna oranla daha küçük olduğunu bildirmişlerdir (30). Hem erişkin hem

de çocuk İUB olgularında korpus kallozumda sinyal yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir (31,32). Aksonlarda azalmış miyelinizasyona bağlı olarak su içeriğinin artması sinyal yoğunluğunda azalmaya yol açıyor olabilir. Yaşar ve arkadaşları çocuk İUB hastalarında korpus kallozumun splenium bölgesinde daireselliğin azaldığı saptamışlar ve korpus kallozumdaki bozulmanın hastalığın erken evresinde başladığını öne sürmüşlerdir (33).

Beyaz madde patolojilerinin ortaya konmasında bir MRG tekniği olan difüzyon tensör görüntüleme (DTG) sıklıkla kullanılmıştır. Miyelin kılıfta su moleküllerinin hareketlerinin izlenmesi esasına dayanan DTG’de su moleküllerinin hareketi incelenirken sıklıkla iki değişken kullanılmaktadır: fraksiyonel anizotropi (FA) ve görünen difüzyon katsayısı (GDK). GDK artışı, su difüzyonuna karşı engellerin zayıfladığı şeklinde yorumlanırken ; FA artışının, miyelin demetlerinin bütünlüğü veya organizasyonunun bozulduğuna işaret ettiği düşünülmektedir (34). İUB’da korpus kallozumlarında aksonal bütünlüğün ve miyelin demeti bozukluğuna ilişkin kanıtlar elde etmiştir (35,36,37,38). Karşıt olarak, Yurgelun-Todd ve arkadaşları, tedavi almayan İUB hastalarda sağlıklı olgulara göre korpus kallozumun genu bölgesinde FA değerlerinin arttığını saptamışlardır ancak bu çalışmada örneklemin küçük oluşu (11 İUB hastası, 10 sağlıklı kontrol) elde edilen sonuçların anlamlılığını kısıtlamaktadır (39). Korpus kallozumdaki beyaz madde patolojileri çocuk ve ergen İUB grubunda da rastlanmıştır (40,41,42).

Korpus kallosuma ilişkin elden edilen sonuçların hastalık sürecine mi bağlı olduğu yoksa hastalıktan önce var olan ve hastalığa zemin yaratan bir rol mü oynadığını belirlemek kesitsel değerlendirmede oldukça zordur. Bu tür değişikliklerin üstünden gelmek üzere Brambilla ve Tansella, İUB çalışmalarına hastalarla birlikte sağlıklı akrabalarının da alınmasını önermiştir (43). İUB kalıtsal özelliğinin %85 oranında olduğu göz önüne alındığında İUB hastalarında ve sağlıklı akrabalarda gözlenen değişikliklerin ailesel riskin sonuçlarını yansıtabilir. Bununla birlikte; iki uçlu bozukluk açısından riskli bireylerin dahil edilerek korpus kallozumun değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bearden ve arkadaşları İUB hastalarında korpus kallozum alanının sağlıklı ikiz kardeşlerine ve kontrollere kıyasla küçük olduğunu saptamışlar, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte İUB hastalarının sağlık ikiz kardeşlerde korpus kallozum alanının kontrol grubundan daha küçük olduğu bulmuşlardır (19). Walterfang ve arkadaşları, korpus kallozum alanını İUB hastalarında, birinci derece akrabalarına ve kontrol grubuna kıyasla küçük saptarken birinci derece akrabalarla kontrol grubu arasında korpus kallozum alanı açısından fark bildirmemişlerdir (30).

İUB açısından riskli bireylerin de dahil edildiği çalışmalarda beyaz maddenin ayrıntılı olarak değerlendirildiği DTG tekniği sıklıkla kullanılmıştır. Emsell ve arkadaşları İUB açısından

riskli olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptamamıştır (44). Mahon ve arkadaşları İUB açısından riskli bireylerde sağ temporal lob beyaz maddede saptanan FA değerlerinin ara değerde olduğunu saptamışlardır (45). Sprooten ve arkadaşları İUB hastalarının sağlıklı akrabalarında beyaz madde de yaygın FA azalmasının olduğu bildirmişlerdir (46). Versace ve arkadaşları anne ya da babasında İUB tanısı olan sağlıklı çocuklarla kontrol grubunu karşılaştırmış, kontrol grubunda yaşla orantılı olarak sol korpus kallozumda FA değerlerinde artış ve GDK değerlerinde azalma saptarken, anne ya da babasında İUB tanısı olan çocukların sol korpus kallozumlarında yaşla orantılı olarak FA değerlerinde doğrusal bir azalma ile GDK değerlerinde doğrusal bir artış saptamışlar, korpus kallozumun gelişiminin bozulmasının İUB'a yatkınlığa yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. (47).

Bugüne değin İUB olan bireylerin sağlıklı akrabaları ile yapılan çalışmalar hem az sayıda hem de küçük gruplarla yapılmıştır. Bu durum güçlü meta-analizlerin yürütülmesini zorlaştırmaktadır. Buna karşılık iyi planlanmış ve daha homojen örneklem içeren güçlü çalışmaların meta-analizlerinden daha üstün olduğu kabul edilmektedir (48). Bildiğimiz kadarıyla erişkinlerde korpus kallozum alanının uzunlamasına modelde değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında iki uçlu bozukluk hastaları, sağlıklı kardeşleri ve kontrol grubunda korpus kallozum ölçümünün ayrıntılı değerlendirilmesi planlanmıştır.

2.AMAÇ

Bu çalışmanın amacı iki uçlu bozukluğa sahip hastaları, benzer genetik ve çevresel risk etkenlerini taşıyan sağlıklı kardeşleri ve kontrol grubuna karşılaştırarak rahatsızlık riskinin korpus kallozum alanı üzerine etkisini araştırmaktır. Bu bağlamda 6 yıllık izlemde hasta, sağlıklı kardeş ve kontrol grubunda korpus kallozumdaki değişikliklerin karşılaştırılması hedeflenmiştir.



3.VARSAYIMLAR

1. İlk ve ikinci çekimlerde İUB hastalarında korpus kallozum alanı kontrol grubuna göre daha küçük saptanacaktır.
2. İlk ve ikinci çekimlerde İUB hastalarında korpus kallozum alanı sağlıklı kardeşlerine göre daha küçük saptanacaktır.
3. İlk ve ikinci çekimlerde sağlıklı kardeşlerde korpus kallozum alanı kontrol grubuna göre daha küçük saptanacaktır.
4. İlk çekimlerde ölçülen korpus kallozum alanlarının ikinci çekimlerde ölçülen korpus kallozum alanlarına göre:
 - a) İki uçlu bozukluk grubunda değişmeden kalacaktır.
 - b) Sağlıklı kardeş grubunda değişmeden kalacaktır.
 - c) Sağlıklı kontrol grubunda genişleyecektir.

4.YÖNTEM

4.1. Örneklem Seçimi

Çalışmamızın ilk basamağına ‘İki uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Direnç ile İlişkili Beyin Bölgeleri: İki uçlu Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kardeşlerinde Voksel Tabanlı MRG Çalışması’ adlı çalışmaya katılmış olan 28 İUB bozukluk hastası ile sağlıklı kardeşi ve 38 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmamızın ikinci basamağında bu kişiler telefonla aranarak yeniden görüşmeye çağırılmıştır. Telefonla ulaşılan kişilere çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya davet edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerden bilgilendirilmiş olur formu alınarak ön görüşmeye alınmıştır. Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan 13 İUB hastası, 11 sağlık kardeş ve 11 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır.

4.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri

4.1.1.1. Hasta Grubu için Alım Ölçütleri

- 1) Çalışmanın birinci basamağına katılmış olması
- 2) DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre İki uçlu bozukluk tip I tanısı almış olması
- 3) Çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olması
- 4) Gebe olmaması
- 5) En az 3 ay süreyle remisyonda olması [Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı <4 ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği-17 itemli (HAM-D-17) puanı <7)]

4.1.1.2. Kardeş Grubu için Alım Ölçütleri

- 1) Çalışmanın birinci basamağına katılmış olması
- 2) DSM IV- TR tanı ölçütlerine göre I. Eksen bozukluğunun olmaması
- 3) Gebe olmaması
- 4) Çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olması

4.1.1.3. Kontrol Grubu için Alım Ölçütleri

- 1) Çalışmanın birinci basamağına katılmış olması
- 2) DSM IV- TR tanı ölçütlerine göre I. Eksen bozukluğunun olmaması
- 3) Gebe olmaması
- 4) Çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olması

4.1.2. Çalışmanın Dışlama Ölçütleri

4.1.2.1. Hasta Grubu için Dışlama Ölçütleri

- 1) DSM IV- TR tanı ölçütlerine göre İki uçlu bozukluk haricinde I. Eksen bozukluğunun olması
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da psikiyatrik bir sorununun (klostrofobi) bulunması
- 3) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünün bulunması
- 4) Solak olması
- 5) Kortikosteroid tedavisi görmüş olması
- 6) Gebe olması ya da gebe olma riski taşıması

4.1.2.2. Kardeş Grubu için Dışlama Ölçütleri

- 1) DSM IV- TR tanı ölçütlerine göre I. Eksen bozukluğunun olması
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da psikiyatrik bir sorununun (klostrofobi) bulunması
- 3) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünün bulunması
- 4) Solak olması
- 5) Kortikosteroid tedavisi görmüş olması
- 6) Gebe olması ya da gebe olma riski taşıması

4.1.2.3. Kontrol Grubu için Dışlama Ölçütleri

- 1) DSM IV- TR tanı ölçütlerine göre I. Eksen bozukluğunun olması
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da psikiyatrik bir sorununun (klostrofobi) bulunması
- 3) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünün bulunması
- 4) Solak olması
- 5) Kortikosteroid tedavisi görmüş olması
- 6) Gebe olması ya da gebe olma riski taşıması

4.2. Uygulama

4.2.1. Psikiyatrik Görüşme

Örnekleme için belirlenen gönüllüler ile görüşmeler yapılarak çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler belirlenmiştir. Araştırmaya giriş kriterlerini karşılayan gönüllü grubuna herhangi bir tanı değişikliği olasılığını da değerlendirmek amacıyla DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV clinical version: SCID-1) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ile Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D17) uygulanmıştır.

4.2.2. Formlar ve Ölçekler

4.2.2.1. DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme [Structured Clinical Interview for the DSM IV Axis I Disorders- Clinical Version (SCID- CV)]

SCID-I First ve arkadaşları tarafından 1997'de tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (51).

4.2.2.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşlarının 1978 yılında geliştirdiği, manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış bir ölçektir (52). Manik durumun değerlendirilmesi için toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü

dokuzlu likert tipindedir. Bu dört madde iletişime girilmesi güç olan hastaların daha iyi ayırt edilmesi için ağırlığı arttırılarak hazırlanmıştır. Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından 2001’de yapılmıştır (53).

4.2.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17)

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmıştır (54). Sıfır ve dört arasında puanlarla değerlendirilen 17 sorudan oluşmaktadır. Hamilton tarafından geliştirilmiştir; Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (55).

4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Psikiyatrik muayeneleri tamamlanan hastaların aynı gün EÜTF Radyoloji Anabilim Dalı Nöroradyoloji Bilim Dalı’nda beyin görüntülemeleri yapılmıştır. MR görüntüleme 3.0 Tesla gücünde ve 12 kanallı başlık bobini bulunan bir cihaz ile yapılmıştır. (Siemens Magnetom Verio, Numaris/4, Syngo MR B17, Erlangen, Germany). MRG protokolü aksiyal kesitlerde BLADE tekniği ile elde edilen T2 ağırlıklı sekanslar (TR/TE: 2500/117 msn, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit sayısı: 20, kesitler arası boşluk: 1.8 mm, voksel büyüklüğü: 0.6x0.6x5 mm, FOV: 200, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2), koronal kesitlerde 3D SPACE Dark Fluid (FLAIR) sekanslar (TR/TE/TI: 5000/399/1800 msn, kesit kalınlığı: 4 mm, kesit sayısı: 44, kesitler arası boşluk olmadan, matriks: 258x256, voksel büyüklüğü: 1x1x4 mm, FOV: 250, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2) ve sagittal kesitlerde T1-ağırlıklı 3D MP-RAGE sekanslarını (TR/TE/TI: 1600/2,21/900 msn, FA: 9, kesit kalınlığı: 1 mm, kesit sayısı: 160, kesitler arası boşluk olmadan, matriks: 246x256, voksel büyüklüğü: 1x1x1 mm, FOV: 256, Nex: 1, GRAPPA faktörü: 2) içermektedir. T2-ağırlıklı T2E ve Dark Fluid (FLAIR) görüntüleri her hangi bir beyin lezyonunu saptayıp dışlamak için kullanılmıştır. Ardından, 3D T1-ağırlıklı MP-RAGE sekanslarıyla elde edilen görüntüler analizler için bütün beyin değerlendirmesi sağlanmıştır.

4.2.4. Görüntülerin İşlenmesi

Elde edilen görüntüler bilgisayara aktarılmıştır. SPM (Statistical Parametric Mapping)'de DICOM görüntüleri NIFTI formatına çevrilerek tüm görüntüler ön komissür – arka komissür hattına göre oryante edilmiştir. Tüm olguların korpus kallozum alanı ölçümleri ön komissür – arka komissür hattından geçen sagittal kesitte ITK-SNAP programı ile yapılmıştır.

ITK-SNAP, radyolojik görüntüleri segmente etmek ve hacim hesaplamak amacıyla Yushkevich ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. (56). ITK-SNAP, radyolojik görüntülerin segmente edilebildiği yarı-otomatize bir programdır.

ITK-SNAP programıyla NIFTI formatına çevrilmiş ve oryante edilmiş T1 ağırlıklı görüntülere kontrast düzeltmesi yapılmıştır. Sonrasında görüntüler, manuel olarak çizilmiştir.

Ölçümleri yapan araştırmacıya Nöroradyoloji Bilim Dalı'nda gerekli eğitim verilerek ilk etapta 10 (sayıda) vakanın ölçümleri eğitici tarafından da yapılarak en düşük ICC= 0.95 elde edilmesi hedeflenmiştir.

4.5. İstatistik

Toplanan tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21 bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir. Cinsiyet, eğitim durumu gibi kategorik değişkenleri değerlendirmek için ki kare testi ve örneklem büyüklüğü yetersiz olduğunda Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Numerik verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Korpus kallozum alanı intrakraniyal hacme bölünerek normalize edilmiş ve normalize edilmiş korpus kallozum alanı ANOVA ile değerlendirilmiştir. Bu sayede küçük örneklem grubunda yaş ve cinsiyetin etkisine bağlı değişikliklerin katkısı minimuma indirilerek eş değişken kullanmadan istatistiksel gücün artırılması hedeflenmiştir.

6 yıllık izlem süresinde korpus kallozum alanındaki değişiklik tekrarlı ölçümlerde ANOVA ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda korpus kallozum alanı ile hastalık başlangıç yaşı, atak sayısı, lityum kullanımı arasındaki ilişki parsiyel korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. p değerinin 0.05'ten küçük olması halinde fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.BULGULAR

5.1. İlk Basamaktaki Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Değerlendirilmesi

5.1.1. İlk Basamaktaki Katılımın Değerlendirilmesi

Çalışmamızın örneklemini ‘İki uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Direnç ile İlişkili Beyin Bölgeleri: İki uçlu Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kardeşlerinde Voksel Tabanlı MRG Çalışması’na katılan 28 İUB hastası ile sağlıklı kardeşi ve 38 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır.

5.1.2. İlk Basamaktaki Örneklemin Sosyodemografik Verileri

Çalışmamız 28 hasta ile sağlıklı kardeşi ve 38 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Hasta grubunda 12 kişi (%42,9) kadın, 16 kişi (%57,1) erkek şeklinde dağılım gösterirken, sağlıklı kardeş grubunda 17 kişi (%60,7) kadın, 11 (%39,3) erkek, sağlıklı kontrol grubunda 24 (%63,2) kadın, 14 kişi (%36,8) erkek şeklinde dağılım göstermiştir. Hasta , sağlıklı kardeş ve sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,222$, $\chi^2=3,006$) (Tablo 1).

Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının medeni durumlarının değerlendirilmesi sonucunda hasta grubunda 13 (%47) kişinin evli, 11 (%39) kişinin bekar olduğu saptanmıştır. Kardeş grubunda 20 (%75) kişinin evli, 5 (%19) kişinin bekar, kontrol grubunda ise 26 (%69) kişinin evli, 10 (%26) kişinin bekar olduğu saptanmıştır. Medeni durum dağılımları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,249$, $\chi^2=9,002$). Grupların öğrenim durumları değerlendirildiğinde hasta grubundaki olguların %29’unun ilköğretim, %7’sinin ortaokul, %21’nin lise ve %43’ünün üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Kardeş ve kontrol grubunda da benzer bir dağılım gözlemlenmiştir. Öğrenim durumları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,193$, $\chi^2=10,629$) (Tablo 1).

Gruplar arası yaş dağılımı tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir, istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.625$) (Tablo 1).

Korpus kollozum alanına etkisi olduğu düşünülen faktörlerden intrakranial hacim (İKH) SPM 12 programı ile hesaplanmış, gruplar arasında İKH açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.257$) (Tablo 1).

		HASTA n(%)	KARDEŞ n(%)	KONTROL n (%)	
CİNSİYET	KADIN	12 (42,9)	17 (60,7)	24 (63,2)	p=0,222 $\chi^2=3,006$
	ERKEK	16 (57,1)	11 (39,3)	14 (36,8)	
MEDENİ DURUM	EVLİ	13 (47)	20 (75)	26 (69)	p=0,249 $\chi^2=9,002$
	BEKAR	11 (39)	5 (19)	10 (26)	
	BOŞANMIŞ	3 (11)	1 (3)	2 (5)	
	DUL	1 (3)	1 (3)	0 (0)	
EĞİTİM DÜZEYİ	OKURYAZAR DEĞİL	0 (0)	1 (3)	0 (0)	p=0,193 $\chi^2=10,62$
	İLKOKUL	8 (29)	5 (19)	5 (13)	
	ORTAOKUL	2 (7)	4 (15)	2 (5)	
	LİSE	6 (21)	10 (37)	10 (27)	
	ÜNİVERSİTE	12 (43)	7 (26)	21 (55)	
YAŞ ± SS (yıl)		36,36±7,84	34,89±9,48	34,34±8,07	p=0,625
İNTRAKRANİAL HACİM±SS (cm 3)		1413,88± 169,75	1365,01± 115,46	1348,72± 139,83	p=0,82

Tablo 1: İlk basamaktaki katılımcıların sosyodemografik özellikleri

5.1.3 İlk Basamaktaki Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Hasta grubundaki katılımcılar Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hasta grubuna ait klinik özellikler Tablo 2’de verilmiştir.

KLİNİK ÖZELLİKLER	
Hastalık süresi (ort ay \pm ss)	195,1 \pm 101,9
Hastalık başlangıç yaşı (ort \pm ss)	20,3 \pm 6,1
HAM-D puanı (ort \pm ss)	2,4 \pm 3,4
YMRS puanı (ort \pm ss)	1,0 \pm 1,8
Antikonvulzan kullanımı, n(%)	27 (96)
Lityum kullanımı, n(%)	24 (86)
Tipik antipsikotik kullanımı, n(%)	0
Atipik antipsikotik kullanımı, n(%)	17(61)

Tablo 2: İlk basamaktaki hasta grubunun klinik özellikleri

5.2. İkinci Basamaktaki Sosyodemografik ve Klinik Verilerinin Değerlendirilmesi

5.2.1. İkinci Basamaktaki Katılımın Değerlendirilmesi

‘İki uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Direnç ile İlişkili Beyin Bölgeleri: İki uçlu Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kardeşlerinde Voksel Tabanlı MRG Çalışması’ na katılmış olan 28 İUB hastası ile sağlıklı kardeşleri ve 38 sağlıklı kontrolün geri çağırılması planlanmıştır.

22 İUB bozukluk hastası ile kardeşine telefonla ulaşılabildiği görülmüştür. Hasta grubundan 1 kişinin ölmüş olduğu bilgisi edinilmiştir. 5 İUB hastası ile kardeşi çalışmaya katılmayı reddetmiştir. Hasta grubundan 1 kişi gebe olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. 15 İUB hastası ile görüşme yapılmıştır, yapılan değerlendirmede 1 kişi manik dönemde olması, 1 kişi de şizoaffektif bozukluk tanısı alması nedeni çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 13 İUB hastası ve çalışmayı kabul eden 11 sağlıklı kardeşi dahil edilmiştir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubundan 25 kişiye ulaşılabildiği görülmüştür. 7 kişi çalışmaya katılmayı reddetmiştir. 4 kişi gebe olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Yapılan

değerlendirmede 3 kişi iki çekim arasındaki dönemde Major Depresif Bozukluk öyküsünün bulunması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubumuz 11 kişiden oluşmaktadır.

5.2.2. İkinci Basamaktaki Örneklem Sosyodemografik Verileri

Çalışmamıza 13 İUB hastası, 11 sağlıklı kardeş ve 11 sağlıklı kontrol katılmıştır. (Tablo 3). Grupların yaş durumları değerlendirildiğinde hasta grubunun yaş ortalaması 39,3, sağlıklı kardeşlerin yaş ortalaması 38,1 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 41,9 saptanmıştır. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,65$) Hasta grubu 5 kişi (%38) kadın, 8 kişi (%61) erkek, sağlıklı kardeş grubu 8 kişi (%72) kadın, 3 (%27) kişi erkek, kontrol grubu 6 kişi (%54,5) kadın, 5 kişi erkek (%45,5) şeklinde dağılım göstermiştir. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,244$, $\chi^2=2,82$). Hasta, kardeş ve kontrol grubunun medeni durumlarının değerlendirilmesi sonucunda hasta grubunda 7 kişinin (%53) evli, 4 kişinin (%30) bekar, 2 kişinin (%16) boşanmış olduğu, sağlıklı kardeşler grubunda 7 kişinin (%63) evli, 1 kişinin (%9) bekar, 3 kişinin (%27) boşanmış, kontrol grubunda 10 kişinin (%91) evli, 1 kişinin (%9.1) bekar olduğu görülmüştür. Grupların medeni durumlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,221$, $\chi^2=5,703$).

Öğrenim durumları değerlendirildiğinde hasta grubunda 1 kişinin (%7) ortaokul, 4 kişinin (%30) lise, 8 kişinin (%61) üniversite, kardeş grubunda 2 kişinin (%18) ortaokul (%18), 2 kişinin (%18) lise, 7 kişinin (%63) üniversite, kontrol grubunda 3 kişinin (%27) ilkokul, 2 kişinin (%18) lise, 6 kişinin (%54) üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Öğrenim durumları açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,27$, $\chi^2=6,896$).

Gruplar arasında intrakranial hacim açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,683$) (Tablo 3).

		Hasta n (%)	Kardeş n (%)	Kontrol n (%)	
Cinsiyet	Kadın	5 (%26)	8 (%72)	6 (%54)	p=0,244 $\chi^2=2,82$
	Erkek	8 (%74)	3 (27)	5 (%45)	
Yaş ± SS (yıl)		39,38± 7,26	38,18±9,32	41,09±6,71	p = 0,683
Medeni Durum	Evli	7 (%53)	7 (%63)	10 (%90)	p=0,221 $\chi^2=5,703$
	Bekar	4 (%32)	1(%9)	1 (%9)	
	Boşanmış	2 (%16)	3 (27)	0 (%0)	
Eğitim Durumu	İlkokul	0 (%0)	0 (%0)	3 (%27)	p=0,27 $\chi^2=6,896$
	Ortaokul	1 (%7)	2 (%18)	0 (%0)	
	Lise	4 (%30)	2 (%18)	2 (%18)	
	Üniversite	8 (%61)	7 (%63)	6 (%54)	
İntrakranial Hacim ± SS (cm ³)		1470,44± 141,95	1382,12± 142,11	1425,36 ± 147,2	p =0,336

Tablo 3: İkinci basamaktaki katılımcıların sosyodemografik özellikler

5.2.3. İkinci Basamaktaki Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Hasta grubundaki katılımcıların klinik durumları Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda 12 kişinin tamamen remisyonda olduğu, 1 kişinin de hafif şiddette karma dönemde olduğu saptanmıştır. Hasta grubuna ait klinik özellikler tablo 4'te verilmiştir.

Klinik Özellikler	
Hastalık Başlangıç Yaşı (ort ± ss)	21,62± 5,73
Hastalık Süresi (ort ay ± ss)	216,92±99,49
HAM-D puanı ort ± ss)	2,00 ± 5,6
YMRS puanı (ort ± ss)	1,0 ± 3,1
Lityum kullanımı, n (%)	10 (%76)
Diğer Duygudurum Dengeleyicinin Kullanımı, n (%)	5 (%38)
Atipik antipsikotik kullanımı ,n (%)	4 (%30)
Çoklu İlaç kullanımı, n (%)	9 (% 69)
İlaç kullanımının olmaması, n (%)	1 (%7.7)

Tablo 4 : İkinci basamaktaki hasta grubunun klinik özellikleri

5.3. Korpus Kallozum Alanlarının Karşılaştırılması

Korpus kallozum alanı intrakranial hacme bölünerek normalize edilmiş ve normalize edilmiş korpus kallozum alanı ANOVA ile değerlendirilmiştir. Bu sayede küçük örneklem grubunda yaş ve cinsiyetin etkisine bağlı değişikliklerin katkısı minimuma indirilerek eş değişken kullanmadan istatistiksel gücün artırılması hedeflenmiştir.

5.3.1. İlk Basamaktaki Görüntüleme Verilerinin Değerlendirilmesi

Gruplar arasında normalize edilmiş korpus kallozum arasındaki ilişki tek yönlü ANOVA ile değerlendirildiğinde grup etkisinin olduğu ($p=0,002$) olduğu, Bonferroni düzeltmesinin uygulandığı Post-hoc analizlerde hasta grubunun korpus kallozum alanının sağlıklı kontrollerden küçük olduğu ($p=0,002$) saptanmıştır. Sağlıklı kardeş ve hasta grubu ($p=0,16$) ile sağlıklı kardeş ve kontrol grubu ($p=0,41$) arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplar arasında normalize edilmiş korpus kallozum arasındaki ilişki cinsiyet eş değişken alınarak ANOVA ile değerlendirildiğinde ise, gruplarda cinsiyetin normalize korpus kallozum alanı üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür ($p=0,14$).

Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, geçirilmiş atak sayısı ve lityum kullanımı ile normalize edilmiş korpus kallozum alanı arasındaki ilişki cinsiyet eş değişken alınarak kısmi (partial) korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 5).

	Hastalık Süresi	Atak Sayısı	Hastalık Başlangıç Yaşı	Lityum Kullanımı
Normalize Edilmiş Korpus Kallozum Alanı	$p = 0,91$ $r = 0,023$	$p = 0,66$ $r = -0,088$	$p = 0,75$ $r = 0,065$	$p = 0,93$ $r = -0,03$

Tablo 5 : İlk basamaktaki korelasyon analizleri

5.3.2 İkinci Basamakta Görüntüleme Verilerinin Değerlendirilmesi

Gruplar arasındaki normalize edilmiş korpus kallozum alanındaki farklar ANOVA ile araştırılmıştır, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,098$). İstatistiksel anlamlılık yönünde eğilim görülmesi nedeniyle yürütülen Post-Hoc karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi sonrası bu eğilim hastalarla sağlıklı kontroller arasında sürdüğü ($p= 0,087$) görülmüştür.

Tüm gruplar birlikte alındığında zamanın korpus kallozum alanında genişlemeye etki ettiği görülmüş ($F=4,172, 1; p=0,049$) ancak gruplar istatistiksel modele eklendiğinde bu etkinin ortadan kalktığı görülmüştür ($p=0,86$). Nitekim, gruplar tek tek bağımlı örneklemlerle t testi ile değerlendirildiğinde, grupların hiçbirinde normalize korpus kallozum alanında anlamlı artış saptanmamıştır.

Altı yıllık izlem çalışması sonunda elde edilen normalize edilmiş korpus kallozum değerleri ile yapılan korelasyon analizlerinde hastalık başlangıç yaşı ($p=0.69$), geçirilmiş atak sayısı ($p=0.26$) ve lityum kullanımı ($p=0.83$) ile normalize edilmiş korpus kallozum alanı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.



6.TARTIŞMA

Bu tez çalışması iki basamaktan oluşmaktadır. İlk basamakta ‘İki uçlu Bozuklukta Yatkinlık ve Direnç ile İlişkili Beyin Bölgeleri: İki uçlu Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kardeşlerinde Voksel Tabanlı MRG Çalışması’ adlı çalışmaya katılan 28 İUB hastası ile sağlıklı kardeşi ve 38 sağlıklı kontrol normalize edilmiş korpus kallozum alanları açısından kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada normalize edilmiş korpus kallozum alanı İUB hastalarında sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak daha küçük saptanmıştır. Bununla birlikte İUB hastaları ile sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kardeşler ile kontrol grubu arasında normalize edilmiş korpus kallozum alanı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızın ikinci basamağında bu çalışmaya katılan gönüllerinin 6 yıl sonra yeniden çağrılması ve süreç içerisinde normalize edilmiş korpus kallozum alanının değişiminin gösterilmesi hedeflenmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda 13 İUB hastası ile 11 sağlıklı kardeşi ve 11 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm gruplar birlikte alındığında zamanın korpus kallozum alanında genişlemeye etki ettiği ancak gruplar istatistiksel modele eklendiğinde bu etkinin ortadan kalktığı görülmüştür. Gruplar ayrı olarak değerlendirildiğinde 6 yıllık izlemde hiçbir grupta normalize edilmiş korpus kallozum alanında istatistiksel açıdan anlamlı değişim gözlemlenmemiştir. Çalışmanın birinci basamağında gruplar arasında gözlenen normalize korpus kallozum alan farkı ikinci basamakta ortadan kalkmıştır.

6.1. İlk Basamaktaki Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, varsayımımızla uyumlu olarak, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre normalize edilmiş korpus kallozum alanı küçük saptanmıştır. Bu bulgu önceki çalışmalarla uyumludur. Lloyd ve arkadaşları İUB olgularında kontrollere göre korpus kallozum alanının daha küçük olduğunu saptamışlardır (57). Bu alanda ilk çalışmayı yürüten Hauser ve arkadaşları gruplar arasında anlamlı fark saptamamıştır (58). Bu durum kesit kalınlığının seçimine (10mm) bağlı metodolojik kısıtlılıklarla ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu çalışmanın da dahil edildiği bir meta-analizde korpus kallozum alanı İUB hastalarında sağlıklı kontrollere oranla daha küçük saptanmıştır (27). Walterfang ve arkadaşları 24 İUB hastası ile 24 kontrol grubun karşılaştırdığı çalışmada gruplar arasında fark saptamazken tekrarlanan daha geniş örneklemlerinde korpus kallozum alanının kontrollere oranla daha küçük olduğunu saptamışlardır(29,30). MRG/DTG çalışmalarında da korpus kallozumda aksonal bütünlüğün miyelin demeti bozukluğuna ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (57,59,60,61).

Korpus kallozuma ilişkin elde edilen sonuçların hastalık sürecine mi bağlı olduğu yoksa hastalıktan önce var olan ve hastalığa zemin yaratan bir rol mü oynadığını belirlemek amacıyla çalışmamıza hastaların sağlıklı kardeşleri de değerlendirilmiştir. Monozigotik ikiz çalışmalarında bildirilen diskordans hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda riskli bireylerden sadece kardeşlerin alınması çocukluk ve ergenlikte kalınan sosyoekonomik sorunlar, doğal afet, göç gibi tramvaya yol açabilecek çeşitli çevresel faktörlerin kısmen de olsa kardeş çiftlerinde kardeş çiftlerinde kontrol edilmesine olanak sağlaması açısından önem kazanmaktadır.

Hastalık açısından riskli gruplarla çalışma yapıldığında henüz klinik sendrom olarak hastalanmamış ama gelecekte hastalığı olan kişilerin sağlıklı olgular olarak çalışmaya kabul edilmesi olasılığı vardır. Çalışmamızda sağlıklı kardeş grubunun yaş ortalamasına bakıldığında orta yaşlarında olan bir grup alındığı görülmektedir. İUB başlangıç yaşının genç erişkinlikte olduğu bilinmektedir (62). Bu durumda orta yaşlarda olan sağlıklı kardeş grubunun riskli olan yaşları geçtiği görülmektedir ve gelecekte hastalanacak kişilerin çalışmaya alınmadığı söylenebilir.

Sağlıklı monozigotik ikizleri dizogotik ikizlerle karşılaştırılarak yapılan çalışmada korpus kallozum midsagital boyutundaki varyansın %94'ünün genomdan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (63). Reed ve arkadaşları başka bir ikiz numude korpus kallozum boyutu için benzer şekilde yüksek kalıtım derecesi bildirmiştir (64). Woldehawariat ve arkadaşları 42 anne ve 86 sağlıklı çocuğu dahil ettikleri çalışmada korpus kallozum alanının %67 genetik geçişle ilişkili olduğunu bildirmiştir (65). Bununla birlikte çalışmamızda bu hipotez desteklenmemiştir.

Çalışmamızda sağlıklı kardeşlerle gruplar arasında normalize edilmiş korpus kallozum alanları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla İUB'ta sağlıklı akrabaların dahil edilerek konvansiyonel MRG yöntemiyle korpus kallozum alanının değerlendirildiği 2 adet çalışma bulunmaktadır. Bearden ve arkadaşları İUB hastalarında korpus kallozum alanının sağlıklı ikiz kardeşlerine ve kontrollere kıyasla küçük olduğunu saptamışlar, İUB hastalarının sağlık ikiz kardeşleri ile kontrol grubu arasında korpus kallozum alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır(19). Walterfang ve arkadaşları İUB hastalarının sağlıklı akrabalarını dahil ederek yürüttükleri çalışmada benzer sonuçları saptamışlardır (30). Korpus kallozum alanındaki farkın sağlıklı kardeşlerde gözlemlenmemesi bu durumun hastalıkla ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

6.2. İkinci Basamak ve İzlemdaki Verilerin Değerlendirilmesi

Kesitsel verilerle İUB'ta süreci değerlendirmedeki güçlükler nedeniyle uzunlamasına izlem planlanmış ve 'İki uçlu Bozuklukta Yatkinlık ve Direnç ile İlişkili Beyin Bölgeleri: İki uçlu Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kardeşlerinde Voksel Tabanlı MRG Çalışması'na katılan olgular 6 yıl sonra yeniden çağrılmıştır. Çalışmaya alınma koşulunu sağlayan 13 İUB hastası ile 11 sağlıklı kardeşi ve 11 sağlıklı kontrol çalışmamıza dahil edilmiştir. 6 yıllık izlemde gruplar arasında normalize korpus kallozum alanı açısından anlamlı değişim gözlemlenmemiştir. Gruplar tek tek değerlendirildiğinde, grupların hiçbirinde normalize korpus kallozum alanında anlamlı artış saptanmamıştır. Kesitsel olarak normalize korpus kallozum alanı değerlendirildiğinde ise ikinci çekimlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda İUB grubunda hastalık sürecine bağlı olarak korpus kallozumun alanında süreç içerisinde değişim beklemezken, ilk çekimlerde gözlenen gruplar arasındaki fark ortadan kalkmıştır. Bu durum, korpus kallozum alanındaki farkın tedavi süreci ile ortadan kalktığını düşündürmektedir. Özellikle lityumun glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3) gibi sinyal yolları üzerinden miyelinizasyonu arttırabileceğini öne sürülmektedir (66). Fareler ile yürütülen bir çalışmada lityumun miyelin üretimi ile ilişkili genlerin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (67). Bununla birlikte İUB olgularında tedavi etkisiyle ilişkili sonuçlar çelişkilidir (19,70). Ancak İUB olgularında beyin görüntüleme çalışmalarında ilaç etkisi genel olarak kesitsel çalışmalarda post-hoc olarak, alt gruplar (lityum tedavisi alan-diğer tedaviler) şeklinde değerlendirilmiştir (70). Bu durum örneklem sayılarının düşük olmasına yol açmaktadır. Yeni yürütülmüş geniş örneklemli bir çalışmada uzun dönem lityum tedavisi alan ve almayan ileri yaş İUB hastaları karşılaştırılmış, lityum kullanan olgularda beyaz madde bütünlüğünün daha iyi olduğu bildirilmiştir (66). Berk ve arkadaşları lityum ya da ketiyapin tedavisi alan ilk atak mani olgularını bir yıl süre ile takip ederek VBM analizi ile değerlendirmişlerdir. 3 aylık izlemde gruplar arasında fark saptamazken 1 yıllık izlem sonunda ilk atak mani olgularında lityum kullanımının ketiyapin kullanımına oranla beyaz madde kaybını yavaşlattığını saptamışlardır (71).

Örneğimizdeki 13 İUB hastasının 12'si düzenli psikotrop kullanmaktaydı ve 10'u lityum tedavisi almaktaydı. Çalışmamızda lityum kullanımıyla normalize edilmiş korpus kallozum alanı arasında korelasyon saptamamış olmakla birlikte örneğimizde küçük oluşu istatistiksel duyarlılığın düşmesi nedeniyle sonucu etkilemiş olabilir.

Çalışmayı tasarlarırken sağlıklı kardeşlerin de hasta kardeşleri gibi beyaz cevher defektleri nedeniyle korpus kallozum maturasyonunda sorun yaşayacakları ön görülerek 6 yıllık izlemde sağlıklı kardeş grubunda normalize edilmiş korpus kallozum alanında fark saptanmayacağı varsayımında bulunulmuştur. Varsayımla sonucumuz uyumlu olsa da elde edilen sonuç sağlıklı kontrol grubunun verileri ile birlikte değerlendirildiğinde sağlıklı kardeş grubunda maturasyonun normal olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlarımızla uyumlu olarak Gonzala ve arkadaşları DTG metoduyla yürüttükleri 2 yıllık izlem çalışmalarında İUB açısından riskli kişilerle kontrol grubu arasında anlamlı FA farkı gözlemlenemediklerini bildirmişlerdir. (72).

Çalışmamızda hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, geçirilmiş epizot sayısı ile korpus kallozum alanı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Örneklemimiz ilk epizodunda olmayan, genellikle orta yaşlarında, yaklaşık 15-20 yıllık hastalık öyküsü olan olgulardan oluşmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla hastalık süresi, atak sayısı ile korpus kallozum alanı arasında ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır (73). Bununla birlikte Lavignino ve arkadaşları kadın İUB hastaları erken ve geç evre olarak ayırmışlardır. Ondan fazla epizod geçiren, kısmi remisyonda olan ve en az bir kere hastaneye yatış öyküsü olan kadın olguları geç evre, bu kriterleri karşılamayan olguları ise erken evre olarak tanımlamış, korpus kallozumun splenium bölgesinin geç evre olgularda erken evre ve kontrol grubuna oranla daha küçük olduğu saptamışlar, korpus kallozumdaki değişikliklerin prognozla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamıza katılan İUB hastalarının izlemde atak geçirme ortalaması 1.7, medianı 1'dir. Olgularımızın izlem süresince atak geçirme sıklığının az olması korpus kallozum alanında azalmayı engellemiş olabilir.

Çalışmamızda varsayımlarımızla uyumsuz olarak izlemde kontrol grubunda korpus kallozum alanında artış saptanmamıştır. Genel olarak korpus kallozumdaki yapısal değişikliklerin yaşamın ilk 2-3 dekadında belirgin olduğu, ileri yaşla birlikte yapısal değişikliğin azaldığı yönünde fikir birliği mevcuttur. (17) Prendergast 8-68 yaş arasında 308 kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında sağlıklı bireylerde korpus kallozumun gelişimini araştırmışlardır. Korpus kallozum alanının en yüksek değerine 40.8 yaşında ulaştığını, en yüksek değerinden önce gözlemlenen belirgin bir pozitif korelasyonun olduğunu, sonrasındaysa belirgin olmayan negatif bir eğimin olduğunu gözlemlenmişlerdir (74). Çalışmamızda kontrol (ortalama yaş:41) grubunun yaş ortalaması korpus kallozum alanlarının yaş itibarıyla zirve düzeye ulaştığını döneme gelmektedir. Bu durum kallozal değişiklikleri görmemizi engellemiş olabilir.

6.3 Varsayımların Değerlendirilmesi

1. İUB hastalarında korpus kallozum alanları sağlıklı kontrollere göre ilk çekimlerde küçük saptanmış, ikinci çekimlerde fark saptanmamıştır

2. İUB hastaları ile sağlıklı kardeşleri arasında korpus kallozum alanı açısından ilk ve ikinci çekimlerde fark saptanmamıştır.

3. Sağlıklı kardeşler ile sağlıklı kontroller arasında korpus kallozum alanı açısından ilk ve ikinci çekimlerde fark saptanmamıştır.

4. İlk çekimlerde ölçülen korpus kallozum alanlarının ikinci çekimlerde ölçülen korpus kallozum alanlarına göre:

a. İUB hastalarında korpus kallozum alanında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmemiştir.

b. Sağlıklı kardeşlerde korpus kallozum alanında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmemiştir.

c. Kontrol grubunda korpus kallozum alanında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmemiştir.

6.4 Çalışmamızın Güçlü Yanları

Çalışmamızda ailesel etkileri değerlendirmek amacıyla sadece sağlıklı kardeşlerin alınmıştır. Birinci dereceden sadece kardeşlerin seçilmesi ile sosyoekonomik koşullar, doğal afet, göç gibi çeşitli çevresel etkenlerin etkisi azaltılmaya çalışılmıştır. Diğer güçlü yanı ise bu çalışmanın erişkin İUB hastaları ile sağlıklı kardeşlerinin yanı sıra erişkin sağlıklı bireylerde de korpus kallozum alanı değişikliğini uzunlamasına değerlendiren ilk çalışma olmasıdır.

6.5 Çalışmamızdaki Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı küçük örneklem grubudur. Korpus kallozum alanı intrakranial hacme bölünerek normalize edilmiş ve normalize edilmiş korpus kallozum alanı ANOVA ile değerlendirilmiştir. Bu sayede küçük örneklem grubunda yaş ve cinsiyetin etkisine bağlı değişikliklerin katkısı minimuma indirilerek eş değişken kullanmadan istatistiksel gücün artırılması hedeflenmiştir.

Hatırlamayla ilgili güçlükler ya da doğru bilginin verilmemiş olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Bununla birlikte geçmişe yönelik bilgi toplanan hemen hemen tüm psikiyatri çalışmalarında benzer kısıtlılık bulunmaktadır. Bu kısıtlılık ayrıntılı psikiyatrik görüşmelerle olgulara yeterli zaman ayrılarak aşılmasına çalışılmıştır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada iki uçlu bozukluğa sahip hastaların, benzer genetik ve çevresel risk etkeni taşıyan sağlıklı kardeşlerin ve kontrol grubunun karşılaştırarak rahatsızlığın ve rahatsızlık riskinin korpus kallozum alanının üzerine etkilerini ve 6 yıllık izlemde hasta, sağlıklı kardeş ve kontrol grubunda korpus kallozum alanındaki değişikliklerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmanın ilk basamağında ‘İki uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Direnç ile İlişkili Beyin Bölgeleri: İki uçlu Bozukluk Hastaları ve Sağlıklı Kardeşlerinde Voksel Tabanlı MRG Çalışması’na katılmış olan olguların görüntüleri kesitsel olarak değerlendirilmiş ve İUB grubunda kontrollere göre korpus kallozum alanının azalmış olduğu saptanmıştır. İUB hastalarında gözlenen korpus kallozumdaki farkların sağlıklı kardeşlerinde gözlemlenmemesi hastalarda görülen defektin bozuklukla ilgili olduğu görüşünü desteklemektedir. Altı yıllık izlem sonunda gruplar arasındaki kallosal alan farklarının kaybolması İUB hastalarının düzenli tedavi ile normal maturasyon eğrisini yakaladıklarını düşündürmüştür. Bununla birlikte İUB’ta tedavinin beyin üzerine etkilerinin biyobelirteçler ve genetik çalışmalarla birlikte değerlendirildiği ileriye dönük geniş örneklemlerli beyin görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız erişkin İUB hastalarıyla sağlıklı kardeşleri sağlıklı bireylerle karşılaştıran bir ön çalışma olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle, İUB açısından riskli bireylerin çocukluk döneminden itibaren izleme alınarak uzun süreli çalışmaların yapılması altta yatan patofizyolojinin aydınlatılmasına ve süreci daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

8.KAYNAKLAR

- 1.Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A.,Petukhova, M., & Kessler, R. C., Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 543–52, (2007).
2. Murray, C. J. L., & Lopez, A. D., Evidence-Based Health Policy---Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 274(5288), 740–743, (1996).
- 3.Bora, E., Fornito, A., Yücel, M., & Pantelis, C., Voxelwise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1097–1105, (2010).
- 4.Ellison-Wright, I., & Bullmore, E., Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 117(1), 1–12, (2010).
- 5.Hounenou, J., d’Albis, M.A., Vederine, F.E., Henry, C., Leboyer, M.,&Wessa, M., Neuroimaging biomarkers in bipolar disorder. *Front Biosci (Elite Ed)* 593-606, (2012).
- 6.McCrea, S. M., Bipolar disorder and neurophysiologic mechanisms. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 4(6):1129-53, (2008).
- 7.Salvadore, G., Drevets, W. C., Henter, I. D., Zarate, C. A., & Manji, H. K., Early intervention in bipolar disorder, part II: clinical and imaging findings. *Early Intervention in Psychiatry*. 122-35, (2008).
- 8.McDonald, W. M., Tupler, L. A., Marsteller, F. A., Figiel, G. S., DiSouza, S., Nemeroff, C. B., & Krishnan, K. R. R., Hyperintense lesions on magnetic resonance images in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 45(8), 965–971, (1999).
- 9.Ahearn, E. P., Steffens, D. C., Cassidy, F., Van Meter, S. A., Provenzale, J. M., Seldin, M. Krishnan, K. R. R. Familial leukoencephalopathy in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155(11), 1605–1607, (1998).
- 10.Gulseren, S., Gurcan, M., Gulseren, L., Gelal, F., & Erol, A., T2 hyperintensities in bipolar patients and their healthy siblings. *Archives of Medical Research*, 37(1), 79–85, (2006).
- 11.Regenold, W. T., Phatak, P., Marano, C. M., Gearhart, L., Viens, C. H., & Hisley, K. C. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry Research*, 151(3), 179–188, (2007).

12. Tkachev, D., Mimmack, M. L., Ryan, M. M., Wayland, M., Freeman, T., Jones, P. B., ... Bahn, S., Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 362(9386), 798–805, (2003).
13. Georgieva L1, Dimitrova A, Ivanov D, Nikolov I, Williams NM, Grozeva D, Zaharieva I, Toncheva D, Owen MJ, Kirov G, O'Donovan MC. Support for neuregulin 1 as a susceptibility gene for bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry. Biol Psychiatry*. 64(5):419-27, 2008.
14. Thomson PA1, Christoforou A, Morris SW, Adie E, Pickard BS, Porteous DJ, Muir WJ, Blackwood DH, Evans KL., Association of Neuregulin 1 with schizophrenia and bipolar disorder in a second cohort from the Scottish population. *Mol Psychiatry* 12,94-104, (2007).
15. Marlinge, E., Bellivier, F., & Houenou, J., White matter alterations in bipolar disorder: Potential for drug discovery and development. *Bipolar Disorders*. 1;7:21, (2014).
16. Bellani, M., Boschello, F., Delvecchio, G., Dusi, N., Altamura, C. A., Ruggeri, M., Brambilla, P., DTI and myelin plasticity in bipolar disorder: Integrating Neuroimaging and Neuropathological Findings. *Frontiers in Psychiatry*. 70(16):1909-22, (2016).
17. Keshavan MS1, Diwadkar VA, DeBellis M, Dick E, Kotwal R, Rosenberg DR, Sweeney JA, Minshew N, Pettegrew JW., Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood, *Life Sci*, Mar 8;70(16):1909-22, (2002).
18. Brambilla, P., Nicoletti, M. A., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D.J. Soares, J. C., Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 54(11), 1294–1297, (2003).
19. Bearden, C. E., Van Erp, T. G. M., Dutton, R. A., Boyle, C., Madsen, S., Luders E., Cannon, T. D. (2011). Mapping corpus callosum morphology in twin pairs discordant for bipolar disorder. *Cerebral Cortex*, 21(10), 2415–2424.
20. Yıldırım M., Temel Nöroanatomi, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi , (2014).
21. Göysa Gökmen F., Sistematik Anatomi , İzmir: Güven Kitapevi, s.740-74, (2008)..
22. Luders, E., Thompson, P. M., & Toga, A. W. The development of the corpus callosum in the healthy human brain. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(33), 10985–90, (2010).
23. Van der Knaap, L. J., & van der Ham, I. J. M., How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review, *Behavioural Brain Research*., Sep 30;223(1):211-21, (2011).

24. Bloom, J. S., & Hynd, G. W., The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition? *Neuropsychology Review*. Jun;15(2):59-71, (2005).
25. Gazzaniga, M. S., Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain*, 123(7), 1293–1326, (2000).
26. Paul, L. K., Brown, W. S., Adolphs, R., Tyszka, J. M., Richards, L. J., Mukherjee, P., & Sherr, E. H., Agenesis of the corpus callosum: Genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*, Apr;8(4):287-99, (2007).
27. Arnone, D., McIntosh, A. M., Chandra, P., & Ebmeier, K. P., Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 118(5), 357–362, (2008).
28. Atmaca, M., Ozdemir, H., & Yildirim, H., Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 37(5), 699, (2007).
29. Walterfang, M., Malhi, G. S., Wood, A. G., Reutens, D. C., Chen, J., Barton, S., ... Pantelis, C., Corpus callosum size and shape in established bipolar affective disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(9), 838–845, (2009).
30. Walterfang, M., Wood, A. G., Barton, S., Velakoulis, D., Chen, J., Reutens, D. C., ... Frangou, S., Corpus callosum size and shape alterations in individuals with bipolar disorder and their first-degree relatives. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(6), 1050–1057, (2009).
31. Caetano, S. C., Silveira, C. M., Kaur, S., Nicoletti, M., Hatch, J. P., Brambilla, P., Soares, J. C., Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 108(3), 297–301, (2008).
32. Brambilla, P., Nicoletti, M., A.G., Sassi, R.B., Mallinger, A.G., Frank, E., Keshavan, M.S., Soares, J.C., Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(2), 221-225, (2004).
33. Yasar, A. S., Monkul, E. S., Sassi, R. B., Axelson, D., Brambilla, P., Nicoletti, M. A., ... Soares, J. C., MRI study of corpus callosum in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 146(1), 83–85, (2006).
34. Eker MÇ, Gönül AS (2010) İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunun Nörobiyolojisi. Temel Psikofarmakoloji 1. Baskı Yüksel N (ed). Ankara, s.346
35. 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 Clin.*, 5(2),558-68, (2013).

36. Wang F., Kalmar J., Edmiston E., Chepenik L., Bhagwagar Z., Spencer L., Pittman B., Jackowski M., Papademetris X., Constable R., Blumberg H., Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study *Biological Psychiatry*, 64(8) 730-733, (2008)
37. Squarcina L1, Bellani M2, Rossetti MG3, Perlini C4, Delvecchio G5, Dusi N2, Barillari M5, Ruggeri M2, Altamura CA6, Bertoldo A7, Brambilla P6,8. Similar white matter changes in schizophrenia and bipolar disorder: A tract-based spatial statistics study, *PLoS One*, Jun 28;12(6):e0178089, (2017).
38. Lagopoulos J., Hermens D., Hatton S., Tobias-Webb J., Griffiths K., Naismith S., Scott E.,Hickie I., Microstructural White Matter Changes in the Corpus Callosum of Young People with Bipolar Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study, *PLoS ONE*, 8(3), (2013).
39. Yurgelun-todd, D. A., Silveri, M. M., Gruber, S. A., Rohan, M. L., & Pimentel, P. J., White matter abnormalities observed in bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders*, 9(5), 504–512, (2007).
40. Saxena K., Tamm L., Walley A., Simmons A., Rollins N., Chia J., Soares J., Emslie G., Fan X., Huang H., A Preliminary Investigation of Corpus Callosum and Anterior Commissure Aberrations in Aggressive Youth with Bipolar Disorders, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* , 22(2), 112-119, (2013).
41. Frazier J., Breeze J., Papadimitriou G., Kennedy D., Hodge S., Moore C., Howard J., Rohan M.,Caviness V., Makris N.(2007). White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder *Bipolar Disorders*. 9(8):799-809.
42. Barnea-Goraly, N., Chang, K. D., Karchemskiy, A., Howe, M. E., & Reiss, A. L. Limbic and Corpus Callosum Aberrations in Adolescents with Bipolar Disorder: A Tract-Based Spatial Statistics Analysis. *Biological Psychiatry*, 66(3), 238–244, (2009).
43. Brambilla P, Tansella M., What are the perspectives of human brain mapping in the field of bipolar disorder? *Int Rev Psychiatry* 21(4):295-6, (2009).
44. Emsell, L., Chaddock, C., Forde, N., Van Hecke, W., Barker, G. J., Leemans, A., ... McDonald, C., White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study. *Psychological Medicine*, 44(10), 2139–2150, (2014).

45. Mahon, K., Burdick, K. E., Ikuta, T., Braga, R. J., Gruner, P., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R., Abnormal temporal lobe white matter as a biomarker for genetic risk of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 73(2), 177–182, (2013).
46. Sprooten, E., Sussmann JE, Clugston A, Peel A, McKirdy J, Moorhead TW, Anderson S, Shand AJ, Giles S, Bastin ME, Hall J, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM, White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 70(4): 350-6, (2011).
47. Brumbaugh, M. S., Knowles, E. E. M., Reese McKay, D., Lewis, J., Barrett, J., Glahn, D. C., Reduced white matter integrity in sibling pairs discordant for bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1317–1325, (2013).
48. Versace, A., Ladouceur, C. D., Romero, S., Birmaher, B., Axelson, D. A., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L., Altered development of white matter in youth at high familial risk for bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(12), (2013).
49. Button, K. S., Ioannidis, J. P. A., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R., Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(5), 365–376, (2013).
50. Eker, C., Simsek, F., Yilmazer, E. E., Kitis, O., Cinar, C., Eker, O. D., ... Gonul, A. S. Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: A voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings. *Bipolar Disorders*, 16(3), 249–261, (2014).
51. Çorapçıoğlu A., Aydemir Ö., et al., ‘DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme ‘ Klinik versiyon. Ankara Hekimler Yayın Birliği, (1999).
52. Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A., A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(11), 429–435, (1978).
53. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E., Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlilik ve Güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13(2):107-114.
54. Hamilton M (1960) : A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 23:56-62.
55. Akdemir A, Örsel SD et al, ‘Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı.’ *Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji dergisi* 4(4):251-259, (1996).

56. Yushkevich, P.A., Piven, J., Hazlett, H., Smith, R.G., Ho, S., Gee, J.C, Gerig, G., User-Guided 3D active contour segmentation of anatomical structures : significantly improved efficiency and reability. *Neuroimage*, 31(3), 1116-1128. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015
57. Lloyd, A. J., Ali, H. E., Nesbitt, D., Moore, P. B., Young, A. H., & Ferrier, I. N. Corpus callosum changes in euthymic bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 204(2), 129–136, (2014).
58. Hauser P1, Dauphinais ID, Berrettini W, DeLisi LE, Gelernter J, Post RM. Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*., Nov;26(7):659-68, (1989).
59. Linke J1, King AV, Poupon C, Hennerici MG, Gass A, Wessa M.(2013): Impaired anatomical connectivity and related executive functions: differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 74(12):908-16.
60. Sariçiçek A1, Zorlu N1, Yalın N2, Hıdıroğlu C2, Çavuşoğlu B2, Ceylan D2, Ada E3, Tunca Z2, Özerdem A2.(2016): Abnormal white matter integrity as a structural endophenotype for bipolar disorder. *Psychol Med* 46(7):1547-58
61. Arat HE1, Chouinard VA2, Cohen BM2, Lewandowski KE2, Öngür D3.(2015): Diffusion tensor imaging in first degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophr Res.*;161(2-3):329-39
62. Köroğlu E, (2007). DSM IV-TR, Ruhsal Bozuklukların tanısal ve sayımsal Elkitabı,dördüncü baskı, sf 552-553
63. Scamvougeras A1, Kigar DL, Jones D, Weinberger DR, Witelson SF.(2003) Size of the human corpus callosum is genetically determined: an MRI study in mono and dizygotic twins. *Neurosci Lett*. 338(2):91-4.
64. Reed T1, Pfefferbaum A, Sullivan EV, Carmelli D. (2002) Influences of chorion type on measurements of the corpus callosum in adult monozygotic male twins? *Am J Hum Biol*. 14(3):338-46.
65. Woldehawariat G1, Martinez PE2, Hauser P3, Hoover DM4, Drevets WW5, McMahon FJ1., Corpus callosum size is highly heritable in humans, and may reflect distinct genetic influences on ventral and rostral regions. *PLoS One*. 9(6):e99980, (2014).
68. Gildengers AG1, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, Weissfeld LA, Becker JT, Lopez OL, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd., Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 17(3):248-56, (2015).

69. Meffre D1, Massaad C2, Grenier J2. Lithium chloride stimulates PLP and MBP expression in oligodendrocytes via Wnt/ β -catenin and Akt/CREB pathways *Neuroscience*. Jan 22;284:962-71, (2015).
70. Hafeman DM1, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. Jun;14(4):375-410, (2012).
71. Berk M, Dandash O, Daglas R, Cotton SM , Allott K , Fornito A, Suo C, Klauser P, Liberg B, , Macneil C, Hasty M, McGorry P, Pantelis C, Yücel M, Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Transl Psychiatry*. 24;7(1):e1011, (2017).
72. Ganzola R1, Nickson T2, Bastin ME3, Giles S2, Macdonald A2, Sussmann J2, McIntosh AM2, Whalley HC2, Duchesne S1,4., Longitudinal differences in white matter integrity in youth at high familial risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 19(3):158-167, (2017).
73. Lavagnino L1, Cao B1, Mwangi B1, Wu MJ1, Sanches M1, Zunta-Soares GB1, Kapczinski F1, Soares J1., Changes in the corpus callosum in women with late-stage bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 131(6):458-64, (2015).
74. Prendergast DM1,2,3, Ardekani B4, Ikuta T5, John M1,2,6, Peters B1,2, DeRosse P1,2, Wellington R3, Malhotra AK1,2,7,8, Szeszko PR, Age and sex effects on corpus callosum morphology across the lifespan. *Hum Brain Mapp*. 36(7):2691-702, (2015).

EK-1: İki Uçlu Bozuklukta Yatkinlık ve Dirençle İlişkili Beyin Bölgeleri: Hasta ve Kardeşlerinin Voksel Tabanlı Morfometri ile 6 Yıllık İzlem Çalışması

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

İki uçlu bozukluğa kalıtsal olarak yatkinlık ve dirençle ilişkili beyin bölgelerinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için çalışmanın birinci basamağı olan “Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında ve Kardeşlerinde Beyaz Madde Bütünlüğü” başlıklı çalışmaya (2010-TIP-029) katılmış olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Gönüllülerle klinik görüşme yapıldıktan sonra manyetik rezonans görüntüleme ile beyin görüntüleri alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak klinik görüşme sırasında doğru bilgi verme ve manyetik rezonans çekimi sırasında güvenlik kurallarına uyma sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı seksen altıdır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre üç saattir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışma iki uçlu bozukluğun araştırılmasını amaçlamaktadır ve çalışmadan çıkarılan sonuçlar tüm hastaların yararına kullanılabilir. Çalışmada doğrudan bir yarar görmeyi beklenmemelidir. Ancak beyin görüntüleme ile saptanabilecek anormalliklerin belirlenmesi

ya da olası bir psikiyatrik tanı değişikliği durumunda çalışma ekibi sizi uygun tedaviye yönlendirebilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada manyetik rezonans görüntüleme uygulanacaktır. Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek istenmeyen etkiler bulunmamaktadır.

GEBELİK

Gebe olan veya gebelik riski bulunan gönüllüler çalışmaya alınmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan klinik görüşme ve manyetik rezonans görüntüleme ile ilgili gereklilikleri yerine getirmemeniz nedeniyle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar destekleyici tarafından karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0232 390 34 01 no.lu telefondan Dr. Çağdaş EKER, Dr. Seçil ÖZOĞLU ve Dr. Cenan HEPDURGUN'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Gerekirse yol giderlerinin bir kısmı (50 TL) destekleyici tarafından karşılanacaktır

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırıcı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

EK-2:YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

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

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

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
- h4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağılıyor; 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-3: HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

EK-4:Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: İki Uçlu Bozuklukta Yatkinlık ve Dirençle İlişkili Beyin Bölgeleri: Hasta ve Kardeşlerinin
Voksel Tabanlı Morfometri ile 6 Yıllık İzlem Çalışması

Ad:	Soyad:	Cinsiyet: K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/>
Doğum tarihi: / /	Protokol numarası:	
Adres:		
Ev tel no:	Cep tel no:	Email:
Eğitim düzeyi : OY değil <input type="checkbox"/> OY <input type="checkbox"/> ilkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite <input type="checkbox"/>		
Medeni hal: Evli <input type="checkbox"/> Bekar <input type="checkbox"/> Boşanmış <input type="checkbox"/> Birlikte yaşıyor <input type="checkbox"/> Ayrı yaşıyor <input type="checkbox"/> Dul <input type="checkbox"/>	El dominansı: Sağ <input type="checkbox"/> Sol <input type="checkbox"/>	
Sosyal güvencesi: SGK <input type="checkbox"/> Yeşil Kart <input type="checkbox"/> Ücretli <input type="checkbox"/> Özel Sigorta <input type="checkbox"/>		
Hastadan sorumlu yakınının adı-soyadı:	Yakınlık derecesi:	Tel no:
Adresi:		
Tanı:		Tanı kodu:
Hastalık başlangıç yaşı:	Hastalık süresi: Ay	
Yakınma:		
Şimdiki hastalık öyküsü:		
Geçmiş hastalık öyküsü:		

EK-4:Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: İki Uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Dirençle İlişkili Beyin Bölgeleri: Hasta ve Kardeşlerinin Voksel Tabanlı Morfometri ile 6 Yıllık İzlem Çalışması

	Kullanım süresi ve dozu:	K. Seviyesi
Mevcut tedavi: Duygudurum dengeleyici: -Lityum	<input type="checkbox"/>	
-Valproat	<input type="checkbox"/>	
-Karbamazepin	<input type="checkbox"/>	
-Lamotrigine	<input type="checkbox"/>	
Birinci kuşak antipsikotik: - Haloperidol	<input type="checkbox"/>	
-Zuklopentixol	<input type="checkbox"/>	
-Flupentixol	<input type="checkbox"/>	
-Klorpromazine	<input type="checkbox"/>	
-Diğer	<input type="checkbox"/>	
İkinci kuşak antipsikotik: -Olanzapin	<input type="checkbox"/>	
-Ketiapin	<input type="checkbox"/>	
- Risperidone	<input type="checkbox"/>	
-Ziprasidone	<input type="checkbox"/>	
-Amisulpirid	<input type="checkbox"/>	
-Klozapin	<input type="checkbox"/>	
-Paliperidone	<input type="checkbox"/>	
-Diğer	<input type="checkbox"/>	
Depo antipsikotik: - Zuklopentiksol depo	<input type="checkbox"/>	
-Flupentixol depo	<input type="checkbox"/>	
-Risperidone Consta	<input type="checkbox"/>	
-Flufenazin Dekonat	<input type="checkbox"/>	
Antidepresan tedavi: -SSRI	<input type="checkbox"/>	MAO-i: <input type="checkbox"/>
-SNRI	<input type="checkbox"/>	Diğer: <input type="checkbox"/>
-TSA	<input type="checkbox"/>	

EK-4:Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: İki Uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Dirençle İlişkili Beyin Bölgeleri: Hasta ve Kardeşlerinin
Voksel Tabanlı Morfometri ile 6 Yıllık İzlem Çalışması

GRUP:	1)Bipolar tip1 bozukluklu hasta <input type="checkbox"/>	2)Bipolar Bozukluklu hastanın kardeşi <input type="checkbox"/>	Sağlıklı kontrol <input type="checkbox"/>
EPİZOD BİLGİLERİ:			
Şimdiki durum: -Remisyonda <input type="checkbox"/>		Mevsimsel özellik : Yok <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/>	
-Psikotik bulgulu Mani <input type="checkbox"/>	Manik epizod: -Kış <input type="checkbox"/>	Depresif epizod: -K <input type="checkbox"/>	
-Psikotik bulgusuz Mani <input type="checkbox"/>	-İlkbahar <input type="checkbox"/>	-İB <input type="checkbox"/>	
-Psikotik bulgusuz Depresyon <input type="checkbox"/>	-Yaz <input type="checkbox"/>	-Y <input type="checkbox"/>	
-Psikotik bulgulu Depresyon <input type="checkbox"/>	-Sonbahar <input type="checkbox"/>	-SB <input type="checkbox"/>	
Önceki epizod sayısı: -1 <input type="checkbox"/>	Psikotik bulgulu manik atak sayısı: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> ≥5 <input type="checkbox"/>		
-2 <input type="checkbox"/>	Psikotik bulgusuz Manik atak sayısı: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> ≥5 <input type="checkbox"/>		
-3 <input type="checkbox"/>	Depresif atak sayısı: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> ≥5 <input type="checkbox"/>		
-4 <input type="checkbox"/>	Piskotik bulgulu depresif atak sayısı: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> ≥5 <input type="checkbox"/>		
≥5 <input type="checkbox"/>			
SUISİD ÖZELLİKLERİ: Geçmişte suisid düşüncesi YOK <input type="checkbox"/> VAR → Ciddi <input type="checkbox"/>			
→ Pasif <input type="checkbox"/>			
Geçmişte suisid girişimi YOK <input type="checkbox"/> VAR → Ciddi <input type="checkbox"/>			
→ Pasif <input type="checkbox"/>			
Şimdiki atakta suisid düşüncesi YOK <input type="checkbox"/> VAR → Ciddi <input type="checkbox"/>			
→ Pasif <input type="checkbox"/>			
Şimdiki atakta suisid girişimi YOK <input type="checkbox"/> VAR → Ciddi <input type="checkbox"/>			
→ Pasif <input type="checkbox"/>			
EKT TEDAVİSİ:			
Önceki ataklarda EKT uygulaması : YOK <input type="checkbox"/> VAR <input type="checkbox"/>		EKT Seans sayısı :	
PSİKOTİK ÖZELLİKLER:			
Sanrı: YOK <input type="checkbox"/> Somatik <input type="checkbox"/> Paranoid <input type="checkbox"/> Halusinasyon : Yok <input type="checkbox"/> İşitsel <input type="checkbox"/> Görsel <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>			
PERSONALİTE:			
Bağımlı tip <input type="checkbox"/> Obsesif <input type="checkbox"/> Paranoid <input type="checkbox"/> Şizoid <input type="checkbox"/> Narsistik <input type="checkbox"/> Histrionik <input type="checkbox"/>			
Antisosyal <input type="checkbox"/> Borderline <input type="checkbox"/> Mazokistik <input type="checkbox"/> Passive -agresif <input type="checkbox"/>			
ALKOL ve MADDE KULLANIM ÖZELLİKLERİ:			
Alkol kullanımı YOK <input type="checkbox"/> VAR → Sosyal içici <input type="checkbox"/>		Sigara: HAYIR <input type="checkbox"/> EVET → <1 Paket/gün <input type="checkbox"/>	
→ Akşamcı <input type="checkbox"/>		→ ≥1 Paket/gün <input type="checkbox"/>	
→ Kötüye kullanım <input type="checkbox"/>			
→ Bağımlı <input type="checkbox"/>			
Madde kullanımı: YOK <input type="checkbox"/> Opioid : Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Kanabinoid: Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/>			

AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ

EK-4:Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: İki Uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Dirençle İlişkili Beyin Bölgeleri: Hasta ve Kardeşlerinin
Voksel Tabanlı Morfometri ile 6 Yıllık İzlem Çalışması

Duygudurum Bozuklukları	1.Derece Akrabalar			2.Derece Akrabalar						
	Anne	Baba	Kardeş	Amca	Dayı	Teyze	Hala	Dede	BA	AA
1)Major Depresif Bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2)Bipolar Bozukluk Tip I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3)Bipolar Bozukluk Tip II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4)Distimik Bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5)Siklotimik Bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Duygudurum Bozukluğu BTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psikotik Bozukluklar	1.Derece Akrabalar			2.Derece Akrabalar						
	Anne	Baba	Kardeş	Amca	Dayı	Teyze	Hala	Dede	BA	AA
Şizofreni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2)Şizofreniform bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3)Kısa psikotik bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4)Sanrısız bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5)Psikotik Bozukluk BTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anksiyete Bozuklukları	1.Derece Akrabalar			2.Derece Akrabalar						
	Anne	Baba	Kardeş	Amca	Dayı	Teyze	Hala	Dede	BA	AA
1)Panik bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2)Obsesif Kompulsif Bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3)Yaygın Anksiyete Bozukluğu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4)Travma Sonrası Stres Bozukluğu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5)Fobik Bozukluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	1.Derece Akrabalar			2.Derece Akrabalar						
	Anne	Baba	Kardeş	Amca	Dayı	Teyze	Hala	Dede	BA	AA
Ailede intihar girişimi:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AİLEDE ALKOL VE MADDE BAĞIMLILIK ÖZELLİKLERİ										
Ailede Alkol bağımlılığı:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ailede madde bağımlılığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

HASTALARIN DEPRESYON VE MANİ PUANLARI

EK-4:Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: İki Uçlu Bozuklukta Yatkınlık ve Dirençle İlişkili Beyin Bölgeleri: Hasta ve Kardeşlerinin
Voksel Tabanlı Morfometri ile 6 Yıllık İzlem Çalışması

HAM-D :
YMRS :

PEDİGRİ

Görüşmecinin notu:

Görüşmecinin ad-soyad başharfleri: