

T. C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı



**Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların
Lateral Ventrikül Hacim Ve Şekillerinin
Sağlıklı Kardeşleri Ve Sağlıklı Kontroller İle Karşılaştırılması**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Nazlı Buğçe VEDİN ÖZÇELİK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Çağdaş EKER

**İzmir
2014**

TEŞEKKÜR

Psikiyatri uzmanlığı yolunda, emekleri, katkıları ve desteklerinden dolayı, kendilerinden uzmanlık eğitimini almaktan gurur duyduğum tüm hocalarıma,
Asistanlık hayatımın ilk gününden bugüne kadar yol gösterici olan, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez sürecimin her aşamasında desteğini ve güvenini hissettiğim, sabrına ve anlayışına çok şey borçlu olduğum tez danışmanım Doç. Dr. M. Çağdaş EKER'e
Beraber çalıştığımız 4 yıl boyunca bilimselliği, azmi, sabrı ve anlayışlılığından çok şey öğrendiğim, ufkumu açan Prof. Dr. Ali Saffet Gönül'e,
Tez süreci boyunca beyin görüntüleme alanında her zaman kolaylık sağlayan, desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ömer Kitiş'e
Tezimin önemli aşamalarında bana yardımcı olan, içten yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Onur Uğurlu'ya,
Asistanlık eğitimim boyunca hep birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, yaşamımda da ayrı yerleri olan tüm çalışma arkadaşlarıma,
Bana büyük bir aile olduğumuzu hissettiren, aynı çatı altında beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm E.Ü.T.F Psikiyatri A.B.D çalışanlarına,
Bir gülümseyen yüzlerinin en büyük mutluluk ve motivasyon kaynağı olduğu hastalarımıza,
Sevgili annem, babam, kardeşime hep yanımda oldukları, sonsuz sevgi ve destekleri için,
Sevecenliğini, anlayışını, sabrını ve desteğini üzerimden eksik etmeyen eşim Sinan ÖZÇELİK'e teşekkür ediyorum.

Dr. Nazlı Buğçe VEDİN ÖZÇELİK

Nisan 2014

ÖZET

VEDİN ÖZÇELİK, N.B. (2014), BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN LATERAL VENTRİKÜL HACİM VE ŞEKİLLERİNİN SAĞLIKLI KARDEŞLERİ VE SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

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

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluğa sahip hastalar ve benzer genetik ve çevresel risk etkenleri taşıyan sağlıklı kardeşlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak rahatsızlık riski ve rahatsızlığa direnç ile ilişkili ventrikül yapısındaki değişiklikleri belirlemektir.

YÖNTEM: Çalışmaya E.Ü.T.F. Psikiyatri AD'nda tedavi görmekte olan 28 bipolar I bozukluk hastası ile 28 sağlıklı kardeş ve 38 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta grubu ile ayrıntılı psikiyatrik görüşme yapıp SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) ile tanıları doğrulanmıştır. Hastaların sağlıklı kardeşlerine ve sağlıklı kontrollere de geçirilmiş ya da mevcut psikiyatrik bozukluk tanısı alıp almadıklarını belirlemek için SCID-I uygulanmıştır. Hastalar ve sağlıklı kardeşlerine Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMRS) ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17) uygulanmıştır. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleşen kontrol grubu görüşmelere alınmıştır. Tüm örneklemde kranial Manyetik Rezonans Görüntülemeleri (MRG) alınarak, ITK-SNAP programı ile lateral ventrikülün hacimleri ölçülmüş, SPHARM programı ile lateral ventriküllerin şekil analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Yaş, cinsiyet ve kafa içi hacimler kontrol edilerek üç grubun bir arada karşılaştırıldığı ANOVA testinde lateral ventriküller üzerinde grup etkisi gözlenmiştir. Grup etkisinin nedeni *post-hoc* ikili karşılaştırmalarla araştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında herhangi farklılık saptanmasa da hastaların lateral ventriküllerinin kardeşlerinden büyük olduğu saptanmıştır. Ancak şekil analizinde hastaların hem sağlıklı kardeşleri hem de sağlıklı kontrollere göre çeşitli alanlarda değişiklikler saptanmıştır. BPB hastalarının sağ ventrikül ön boynuzunun ventrolateral ve dorsal ile sol ventrikül ön boynuzunun ventrolateral, dorsal ve anteromedial bölgelerinin kontrol grubuna göre daha geniş hacme

sahip oldukları saptanmıştır. Hastaların kardeş grubuyla karşılaştırılmasında da sağ ventrikül ön boynuzunun ventrolateral ve dorsolateral, sol ventrikül ön boynuzunun anterioru ve ventrolateral ile gövdenin ventrolateralinin hastalarda kardeşlere göre daha geniş olduğu saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı kardeşlerde sağ ventrikül ön boynuzunun lateralinde ve gövdenin dorsolateralindeki iki alanda lateral ventriküllerin kontrol grubuna göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Şekil analizinde hastalık süresi ile korelasyon gösteren çeşitli bölgeler bulunduğu görülmüştür.

TARTIŞMA: Bu çalışmada bipolar bozukluk olguları ile kontroller arasında lateral ventrikül hacimleri arasında farklılık bulunmamış ancak şekil analizinde hastalarda daha geniş olan bölgeler saptanmıştır. BPB olgularında kontrol ve kardeşlere göre daha geniş bulunan bölgelerin kaudat çekirdek ve korpus kallozumla komşu olan bölgeler olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda sağlıklı kardeşlerle kontroller arasında lateral ventrikül hacimlerinde herhangi farklılık saptanmamış olması ve hastalarda hastalık süresiyle hacim farklılığı arasında ilişki saptanmış olması bu değişikliklerin hastalık sürecinde ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Sağlıklı kardeşler, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Lateral Ventrikül, Şekil analizi

ABSTRACT

VEDİN ÖZÇELİK, N.B. (2014), COMPARISON OF LATERAL VENTRICLE VOLUME AND SHAPE IN BIPOLAR DISORDER PATIENTS, HEALTHY SIBLINGS AND HEALTHY CONTROLS

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

OBJECTIVE: The objective of this study is to compare patients with bipolar disorder and healthy siblings who carries similar genetic and environmental risk factors with healthy controls; and determine the changes in ventricle structure associated to risk and resilience.

METHOD: 28 Bipolar I disorder patients (BPD), 28 healthy siblings and 38 healthy controls were included in the study. After detailed psychiatric evaluation all patients' diagnosis was confirmed with SCID – I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders). Siblings of patients and controls were screened with SCID – I to determine past or current psychiatric diagnosis. Patients and siblings were evaluated with the Young Mania Rating Scale (YMRS) and Hamilton Depression Rating Scale – 17 item (HAM-D-17). Healthy comparison subjects matched for age and sex were evaluated. All subjects brain scans were obtained with magnetic resonance imaging (MRI). Lateral ventricle segmentations was performed in ITK-SNAP and shape analysis were performed in SPHARM. Data was evaluated with analysis of variance

FINDINGS: After controlling age, gender and intracranial volume, patients were compared by using ANOVA test and a group effect on lateral ventricles was observed between these three groups. The cause of group effect was then investigated with post-hoc double comparing. Though there was no difference between patient and control groups, it was determined that the lateral ventricles of the patients were larger than their healthy siblings. But in the shape analysis, some differences were observed in patients compared to both healthy siblings and healthy controls. The volumes of ventrolateral and dorsal parts of frontal horn of right lateral ventricle and ventrolateral, dorsal and anteromedial parts of frontal horn of left ventricle shown to be larger in BPD patients compared to the controls. Also the comparison of patients with healthy siblings showed a larger area of

ventrolateral and dorsolateral parts of frontal horn of right ventricle, anterior and ventrolateral parts of left ventricle and ventrolateral part of the body in patients than healthy siblings. Moreover, it was showed that the volumes of the lateral part of frontal horn of right ventricle and the dorsolateral part of the body were smaller in healthy siblings compared to the controls. A correlation was observed between the duration of disease and some parts in shape analysis.

DISCUSSION: In this study we were unable to show a difference between patients with bipolar disorder and controls in term of lateral ventricle volumes but it was shown that some particular parts of the lateral ventricle have larger volume in patients than in controls. It is well established in the literature that the parts were shown in this study to have larger volumes in patients than in controls, are in close proximity with caudate nucleus and corpus callosum. In this study, there was no difference in lateral ventricle volumes between controls and healthy siblings and there was a difference between volume variability and duration of disease, therefore, these findings support the idea of these variables reveal during the disease course.

Keywords: Bipolar Disorder, Healthy Siblings, Magnetic Resonance Imaging, Lateral ventricle, Shape Analysis

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
1.1. Bipolar Bozukluk Patogenezi	2
1.2. Bipolar Bozuklukta Beyin Görüntüleme Çalışmaları	5
1.2.1 Bipolar Bozukluk ve Ailevi Geçiş	8
1.3. Bipolar Bozukluk ve Lateral Ventriküller	10
1.3.1. Lateral Ventriküller	10
1.3.2. Bipolar Bozuklukta Lateral Ventrikül Çalışmaları	11
2. AMAÇ	14
3. VARSAYIMLAR	14
4. YÖNTEM	15
4.1. Örneklem	15
4.1.1. Hasta Grubu için Alım Kriterleri	15
4.1.2. Kardeş Grubu için Alım Kriterleri	15
4.1.3. Kontrol Grubu için Alım Kriterleri	16
4.1.4. Hasta Grubu için Dışlama Kriterleri	16
4.1.5. Kardeş Grubu için Dışlama Kriterleri	16
4.1.6. Kontrol Grubu için Dışlama Kriterleri	17
4.2. Uygulama	17
4.2.1. Psikiyatrik Görüşme	17
4.2.2. Formlar ve Ölçekler	18
4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
4.2.4. Görüntülerin İşlenmesi	19
4.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	21
5. BULGULAR	23
5.1. Katılımın Değerlendirilmesi	23
5.2. Örneklem Sosyodemografik Verileri	23
5.3. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri	25
5.4. Lateral Ventrikül Hacimlerinin Karşılaştırılması	26
5.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Lateral Ventrikül Hacimleri Açısından Karşılaştırılması	26
5.6. Hasta ve Kardeş Gruplarının Lateral Ventrikül Hacimleri Açısından Karşılaştırılması	27

5.7. Kardeş ve Kontrol Gruplarının Lateral Ventrikül Hacimleri Açısından Karşılaştırılması	27
5.8. Korelasyon Analizleri	28
5.9. SPHARM Analizi – 3 Boyutlu Karşılaştırma	28
5.9.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Lateral Ventrikül Şekillerinin 3 Boyutlu Karşılaştırılması	29
5.9.2. Hasta ve Kardeş Gruplarının Lateral Ventrikül Şekillerinin 3 Boyutlu Karşılaştırılması	31
5.9.3. Kardeş ve Kontrol Gruplarının Lateral Ventrikül Şekillerinin 3 Boyutlu Karşılaştırılması	33
5.9.4. Hastalık süresi ve Lateral Ventrikül Şekilleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	34
6. TARTIŞMA	36
6.1. Çalışmamızın Güçlü yanları	44
6.2. Çalışmamızdaki Kısıtlılıklar	44
6.3. Varsayımların Değerlendirilmesi	45
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
8. KAYNAKLAR	47

TABLolar

Tablo 1: Hasta, Kardeş ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımlarının Ki-kare testi ile karşılaştırılması	23
Tablo 2: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarını medeni ve öğrenim durumlarının ki-kare testi ile karşılaştırılması	24
Tablo 3: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının yaş ve intrakranial hacim ortalamalarının varyans analizi ile karşılaştırılması	25
Tablo 4: Hasta grubunun klinik özellikleri	25
Tablo 5: Hasta, Kardeş ve Kontrol gruplarının varyans analizi ile lateral ventrikül hacimlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 6: Hasta ve Kontrol grubunun lateral ventrikül hacimlerinin varyans analizi ile değerlendirilmesi	27
Tablo 7: Hasta ve kardeş gruplarının lateral ventrikül hacimlerinin varyans analizi ile değerlendirilmesi	27
Tablo 8: Sağlıklı kardeş ve kontrol gruplarının lateral ventrikül hacimlerinin varyans analizi ile değerlendirilmesi	28
Tablo 9: Hastalık süresi ile sağ ve sol lateral ventrikül hacimlerinin korelasyon analizi	28
Tablo 10: BPB’de yürütülen lateral ventrikül hacim çalışmaları.....	38
Tablo 11: BPB’de yürütölmüş metaanalizlerin sonuçları	40
Tablo 12: BPB’de akraba çalışmalarıda elde edilen LV sonuçları	41

ŞEKİLLER

Şekil 1: Emosyon kontrolünde rol oynayan ventromedial ve ventrolateral PFK yolaklar	5
Şekil 2: Ventrikül sistemi ve lateral ventriküller	11
Şekil 3: Lateral ventriküllerin “snake” metoduyla kademeli segmentasyonu	21
Şekil 4: Lateral ventriküllerin 3 boyutlu segmentasyonu	21
Şekil 5: Hasta ve Kontrol gruplarının sağ lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p	29
Şekil 6: Hasta ve kontrol gruplarının sağ lateral ventikül analizlerinin fark haritası	30
Şekil 7: Hasta ve Kontrol gruplarının sol lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p	30
Şekil 8: Hasta ve kontrol gruplarının sol lateral ventikül analizlerinin fark haritası	31
Şekil 9: Hasta ve kardeş gruplarının sağ lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p	31
Şekil 10: Hasta ve kardeş gruplarının sağ lateral ventikül analizlerinin fark haritası	32
Şekil 11: Hasta ve kardeş gruplarının sol lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p	32
Şekil 12: Hasta ve kardeş gruplarının sol lateral ventikül analizlerinin fark haritası	33
Şekil 13: Kardeş ve kontrol gruplarının sağ lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p	33
Şekil 14: Kardeş ve kontrol gruplarının sağ lateral ventikül analizlerinin fark haritası ..	34
Şekil 15: Hastalık süresi ve sağ lateral ventrikül hacminin korelasyonu	35
Şekil 16: Hastalık süresi ve sol lateral ventrikül hacminin korelasyonu	35

EKLER

EK – 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Vaka Grubu).....	53
EK – 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı kardeş ve Kontrol Grubu)	55
EK – 3: Olgu Rapor Formu	57

1. GİRİŞ

Bipolar I bozukluk; yineleyici doğada olan psikoz, özkıyım, kronikleşme ve yineleme riskleri nedeniyle hastalar ve ailelerine maddi ve manevi yükleri olan, hastaların hayat kalitesini etkileyen bir hastalıktır. Bipolar I Bozukluğun yaşam boyu prevalansı % 1 olarak bildirilmekle birlikte bipolar spektrum bozukluklarının hepsinin ele alınmasıyla birlikte bu oran %4-5'lere çıkmaktadır. Bu nedenle bipolar bozukluk önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (Merikangas et al., 2007). Hemen hemen bütün halk sağlığı sorunlarında riskleri belirleyip hastalığı engellemek birincil önceliği taşımaktadır. Psikiyatrik rahatsızlıklarda da benzer bir yaklaşım ile riskli bireylerin belirlenmesi ve izlenmesine yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır.

Bipolar bozukluk (BPB) için riskli bireylerin tanınip erken müdahale edilmesi ile hastalığın tam bir sendrom halinde ortaya çıkmasının geciktirilebileceği, şiddetinin azaltılabileceği, hatta hastalığın ortaya çıkmasının engellenebileceğinin olası olup olmadığı merak konusudur. Ergenlik, genç erişkinlik döneminde çeşitli nedenlerle yardım arayan olguların semptomlarının belirgin olarak ortaya çıkmadan tanınması, bu olguların işlevselliklerinin bozulmadan müdahale edilmesine olanak sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu açıdan iki grup ile çalışmanın yararlı olduğu kabul edilmektedir. Bunlardan ilkinii ultra-yüksek riskli bireyler olarak tanımlanan ve prodromal belirtiler gösteren kişiler oluşturmaktadır. Bipolar bozukluk için prodromal belirtilerin muğlak oluşu ve ölçütlerin çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesi çeşitli zorluklara neden olmaktadır. Nitekim, Howes ve Falkenberg'in 2011'de yaptıkları bir meta-analizde bipolar bozukluğun prodromal fazında depresif duygudurum, labil duygudurum, irritabilite, grandiyosite gibi psikopatolojik kriterler bipolar bozukluk gelişimi açısından değerlendirilmiş ve kriterlerin sensitivitesinin düşük olduğu gözlenmiştir (Howes & Falkenberg, 2011). Bipolar bozukluk riski ile ilişkili, güvenilir nörobiyolojik belirteçlerin bulunmasının hastalığın prodrom döneminde tanınması için klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ölçütleri belirlemede zorluklar nedeniyle psikoz için riskli bireylerden bipolar bozukluğa ilerlemiş olanlarla yapılan bir çalışmada geriye dönük olarak beyin yapılarında (amigdala ve insula) farklılıklar olduğu saptanmıştır (Bechdolf et al., 2012)

Risk belirleme ve önleme çalışmaları için bir diğer aday grubu da bipolar bozukluğu olan hastaların sağlıklı akrabaları oluşturmaktadır. Bu konuda en iyi adaylar tek yumurta ikizleri olmakla birlikte ikiz çalışmaları dahil akraba çalışmaları hem örneklem büyüklüğü olarak hem de sayıca sınırlıdır. Bu kısıtlılıklar karşısında beyni doğrudan inceleyen yöntemler istatistiksel gücü artırabilmektedir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniklerinin gelişmesiyle hız kazanan görüntüleme çalışmalarında bipolar bozukluğu olan olgulara özgü yapısal ve fonksiyonel değişiklikler saptanmaya çalışılmaktadır. Patofizyolojinin daha iyi anlaşılması, daha farklı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, olgu bazında daha iyi yanıt alınabilecek ilacın seçilmesine olanak sağlayacak araştırmaların önünü açmasıyla birlikte hastalığın başlangıç evresinde tanınması ve olguların tam bir sendrom halinde şikayetleri ortaya çıkmadan hastalığın gelişiminin engellenmesi için de araştırmalara olanak sağlayacaktır.

1.1. Bipolar Bozukluk Patogenezi

Bipolar bozukluk için riskli bireylerin tanınması, hastalığın tam bir sendrom halinde ortaya çıkmasının geciktirilebileceği ve hatta engellenebileceğinin olası olup olmadığı halen tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasının nasıl engellenebileceği ile ilgili çalışmaların gündeme gelebilmesi için öncelikle bipolar bozukluğun nasıl geliştiğinin anlaşılması gerekmektedir. BPB yüksek oranda genetik geçiş gösterdiği için hastalığın altında yatan ya da hastalığa yatkınlığa yol açan bazı nörobiyolojik farklılıkların olduğu varsayılmaktadır. Çalışmalarda saptanan nörokimyasal farklılıklarla birlikte son yıllarda gelişmekte olan bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile yapısal ve hatta fonksiyonel değişiklikler araştırılmakta ve patofizyolojiye aracılık eden beyin yapıları, nöronal devrelerdeki değişikliklere yönelik bulgular da elde edilmeye başlamıştır.

Duygudurum bozukluklarının gerek patofizyolojisi gerek de tedavisinde uzun süredir 3 temel nörotransmitter incelenmektedir. Norepinefrin (NE), dopamin (DA) ve serotoninden (5-HT) oluşan bu sisteme “monoaminerjik” nörotransmitter sistemi de denilmektedir (Stahl, 2012). Monoaminlerin homeostazdan sorumlu olan limbik sistemdeki dağılımı çok yaygın olduğu bilinmektedir (Martinowich, Schloesser, & Manji, 2009). Limbik sistemin

uyku, iştah, uyarılma, cinsel etkinlik, endokrin işlevler ve emosyonlardan sorumlu olması; bu sistemde monoaminlerin merkezde yer alması nedeniyle bu nörotransmitterlerin BPB patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmüştür (Gould & Manji, 2002). Antidepresanların birçoğunun monoaminlerden birinin ya da birkaçının düzeylerini arttırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. NE ve 5-HT düzeylerinde artış yaparak etki gösteren ilaçların maniye tetikleyebildiği ve etkin antidepresan tedavinin NE ve 5-HT yıkımını azalttığı saptanmıştır. Manik dönemde NE düzeylerinin artış gösterdiği, depresyon dönemlerinde ise noradrenerjik sistem hiperaktif olduğu halde tirozin hidroksilaz etkinliğinde azalma olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca α_2 ve β adrenerjik reseptör işlevlerinde değişiklikler olduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde Parkinson tedavisinde kullanılan dopaminerjik ilaçların maniye tetikleyebildiği, duygudurum dengeleyici ve antipsikotik gibi intrasynaptik DA düzeyini azaltan ilaçların antimanik etkinlik gösterdiği gözlenmiştir. Bununla birlikte BPB’de birincil derecede dopaminerjik yetmezlik olduğuna yönelik kanıtlar az sayıdadır ve dopaminerjik iletim bozukluğundan çok G proteini eşlikli protein kinaz 3 (GRK-3) üzerinden dopaminerjik iletimin ince ayarında bir bozukluk olduğu görüşü ön plandadır. (Eker et al.,2010; Stahl 2012)

Etkin bir antimanik ajan olarak etki gösteren valproat’ın etkinliğini GABA üzerinden gösterdiği varsayımı dikkatleri GABA üzerine çekmiştir. Yapılan postmortem çalışmalarda GABA üretiminde hız kısıtlayıcı enzim olan glutamik asid dekarboksilaz (GAD) enziminin ve mRNA düzeylerinin BPB’si olan bireylerde düşük saptanmıştır (Thompson, Weickert, Wyatt, & Webster, 2009). GABA sistemi ile karşılıklı etkileşim içinde olan glutamaterjik sistem de incelenmektedir. Glutamaterjik anormalliklerin plastisite ve hücresel dayanıklılık üzerinde olumsuz etki yaratarak BPB’de görülen yapısal ve nöropatolojik bozukluklara katkıda bulunulduğu düşünülmektedir. (Salvadore, Drevets, Henter, Zarate, & Manji, 2008)

Yapılan çalışmalarda BPB’de birincil mesajcı olarak görev alan pek çok nörotransmitter, nöropeptid ve hormon dizgesinde sorunlar olduğu saptanmaktadır. Bu kadar çeşitli dizgelerin etkilenmesi nedeniyle BPB’de teker teker birincil mesajcılardaki dengesizlikler yerine, sinaps ve devrelerde bozukluklar olduğu düşünülmektedir. (Martinowich et al., 2009) Bu nedenle nörotransmitter ve nöropeptidlerin hücre-içi sinyal iletiminden kaynaklanan bozuklukları iletmek dışında BPB patofizyolojisinde yer almadığı

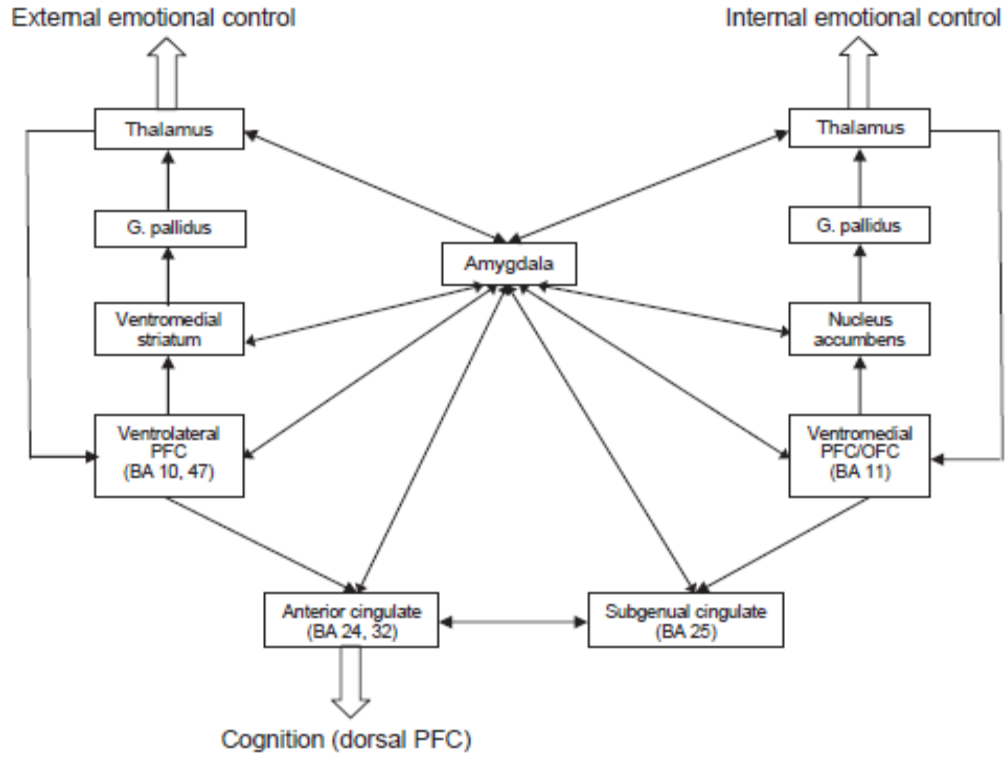
düşünülmeye başlanmıştır. Hücre-içi sinyal iletimini düzenleyen ikincil mesajılardaki bozukluklar, nörotransmitter ve nöropeptidlerin iletiminde, bölgesel enerji metabolizması ve kan akımında, sirkadyen ve günlük ritimde bozulma ile hormonal anormalliklere neden olduğu düşünülmektedir. (Eker et al.,2010; Goodwin et al.,2007)

Hücre-içi sinyal ileten yollar reseptörlere ulaşan sinyallerin yükseltilmesi ve ağırlıklarının belirlenmesini sağladıkları bilinmektedir. Hücre-içinde sinyaller düzenlenerek birleştirilmekte ve etkiyi gerçekleştirecek olan moleküllere iletmektedirler. Hücre-içi yollar birlikte karmaşık ve birbirini denetleyen bir hücre-içi bilgi işleme sistemi oluşturmaktadır. Bu devrelerin kesişmeleri, girdinin yoğunluğu, gücü ve süresi ile hücrenin hafızası her hücre için farklı olduğu için aynı uyaran aynı tip hücrede, hatta aynı hücrede farklı zamanlarda bile farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Hücre-içi sinyal iletiminin bu karmaşık ve çok yönlü doğası insan duygulanımı ile davranışı gibi karmaşık ve çok yönlü durumlarda esnekliği sağlayabilmektedir. Bununla birlikte bu sistemlerdeki bozulmanın insan duygulanım ve davranışlarında bozulmalara neden olabileceği beklenebilir. Özellikle lityum ve valproat gibi duygudurum dengeleyicilerin hücre yüzeyindeki reseptörlerle belirgin etkileşimleri olduğunun gösterilememesi, daha çok hücre-içi sinyal iletimini düzenlemeleri de bu görüşü desteklemektedir.

Bipolar bozukluğun primer olarak bir duygudurum bozukluğu olarak ortaya çıkması nedeniyle özellikle emosyonel kontrolü düzenleyen beyin devrelerindeki bozukluktan dolayı ortaya çıkabileceği varsayımı ortaya atılmıştır. Yapılan beyin görüntüleme çalışmaları yöntemsel farklılıklar göstermekle birlikte özellikle beyinde emosyonel davranışı düzenleyen devrelerde anormallikler olduğunu destekleyen veriler artmaktadır.

Emosyonel yollar bir döngü halinde birbirleriyle etkileşim içinde bulundukları için belirli bir başlangıç noktasından bahsetmek zor olmaktadır. Ancak amigdala merkezde yer alıyor gibi görünmektedir. Amigdala, tehditlere karşı kaç ya da savaş cevabının gelişmesinden sorumlu olan ve evrimsel olarak eski bir yapıdır. Amigdalanın insanlarda evrimsel olarak daha yeni ve diğer canlılara göre daha gelişmiş olan prefrontal korteksten çok sayıda uyarı aldığı bilinmektedir. Bu ilişki insan etkileşimleriyle birlikte kaç ya da savaş cevabına verilen yanıtta ince farklılıklara yol açmaktadır. Paralimbik korteks, hipokampus gibi diğer medial

temporal yapılarla birlikte amigdala, emosyonların algılanması ve düzenlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Strakowski et al., 2012).(Şekil 1)



Şekil 1: Emosyon kontrolünde rol oynayan ventromedial ve ventrolateral prefrontal yollar

1.2. Bipolar Bozuklukta Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Bipolar bozukluk hastalarında yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında çeşitli yapısal ve işlevsel beyin değişiklikleri saptanmıştır. Beyin görüntüleme çalışmaları bilgisayarlı tomografi yöntemleri ile başlamış ve manyetik rezonans görüntüleme ile devam etmiştir. Bu tezin yöntemi olarak belirlendiği için özellikle MRG çalışmalarına yer verilecektir.

Bipolar bozukluklu bireylerle yürütülen çalışmalarda elde edilen en tutarlı bulgular beyaz madde hiperintensitelerinde artma ve ventriküllerde genişlemedir. Bu çalışmalara ek olarak MRG tekniklerinin gelişmesi sonrasında yapılan yeni çalışmalarda BPB olgularında total serebral hacim araştırılmıştır. Harvey ve arkadaşlarının şizofreni, BPB ve sağlıklı kontrollerde yürüttükleri, serebral ve kortikal hacimleri ölçtükleri çalışmada BPB

olgularında serebral hacim şizofreni olgularına göre daha geniş bulunurken BPB olgularıyla sağlıklı kontroller arasında farklılık saptanmamıştır (Harvey, Persaud, Ron, Baker, & Murray, 1994). Bu çalışmayı destekleyen başka araştırmalara dışında BPB olgularında gri madde ve beyaz madde kayıplarını destekleyen çalışmalar da mevcuttur (Arnone et al., 2009; Hoge, Friedman, & Schulz, 1999; C. McDonald, J. Zanelli, et al., 2004; Strasser et al., 2005). Bazı çalışmalar ise BPB olgularında gri madde kaybı olmadığını, beyaz madde kaybının ön planda olduğunu saptamıştır. (Vita, De Peri, & Sacchetti, 2009)

Emosyon düzenlenmesinden sorumlu olduğu düşünülen PFK, talamus, hipokampus, amigdala, pallidum ve striatumun incelendiği bir çalışmada amigdalanın bipolar bozukluklu hasta grubunda daha geniş olduğu saptanmıştır (Strakowski et al., 1999). Yapılan çalışmalarda amigdala hacminde artış (Altshuler et al., 2000; Altshuler, Bartzokis, Grieder, Curran, & Mintz, 1998; Paolo Brambilla et al., 2003) bulan çalışmalarla birlikte azalma (Blumberg et al., 2005; Blumberg et al., 2003; Doty et al., 2008; Rosso et al., 2007) ya da değişiklik saptamayan (Arnone et al., 2009; Frazier et al., 2005) çalışmalar da mevcuttur. Amigdalada olduğu gibi yapılan diğer yapısal MRG çalışmalarında da farklı bulgular elde edilmektedir. Amigdalanın erken dönemde ve çocukluk döneminde hacim farklılığı gösterdiği ancak ilerleyen dönemde ilaç kullanımı ile birlikte normale döndüğü ileri sürülmektedir (Womer, Kalmar, Wang, & Blumberg, 2009).

Amigdala çalışmalarında da görüldüğü üzere sonuçlar büyük oranda tutarsızlık göstermekte ve yorumlanması güç olmaktadır. Bu durumun olgu gruplarının yaş ortalaması, olası ilaç tedavinin etkisi, yeni tanı hastalarla birlikte çok sayıda epizod geçirmiş hastaların ya da Bipolar bozukluk I ve II tanılı olguların birlikte alınması, hastaların çalışmaya alındıkları dönemde remisyonda olup olmamaları gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, yapılan birçok çalışmada lityum kullanan hastalarda lityum kullanmayan olgulara göre gri madde hacminde artış olduğu gösterilmiş ancak pek çok çalışma da her iki grubu birden analize almıştır. (Bora, Fornito, Yucel, & Pantelis, 2010; Hallahan et al., 2011; Kempton, Geddes, Ettinger, Williams, & Grasby, 2008; Moore, Bechuk, Wilds, Chen, & Manji, 2000; Moore et al., 2009).

Beyin görüntüleme çalışmalarında vaka sayılarındaki sınırlılık nedeniyle metaanalizler ön plana çıkmaktadır. McDonald ve arkadaşlarının 2004'te yaptıkları meta-analizde bipolar bozuklukta yapılan MRG çalışmaları incelenmiş ve bipolar bozukluk ve kontrol olguları karşılaştırılmıştır. Bipolar bozukluk olgularında total beyin hacmi, gri ve beyaz madde hacimleri, temporal lob, superior temporal girus, prefrontal ve subgenual prefrontal hacim, hipokampus, amigdala, hipokampus-amigdala, talamus, kaudat, putamen ve globus pallidus hacimlerinin kontrol olgularından anlamlı farklılık göstermedikleri bulunmuştur (C. McDonald, J. Zanelli, et al., 2004). Benzer şekilde 2008'de Kempton ve arkadaşlarının yaptıkları BT ve MRG çalışmalarının değerlendirildiği metaanalizde total beyin hacmi, gri ve beyaz madde, talamus, amigdala, ön singulat korteks, talamus, hipokampus gibi birçok alan değerlendirilmiş ve ventriküllerde genişleme dışında sadece korpus kallosum hacminde azalma saptanmıştır (Kempton et al., 2008). Voksel Tabanlı Morfometri (Voxel Based Morphometry; VBM) tekniğiyle birlikte yapılan çalışmaları inceleyen bir meta-analizde ise BPB olgularında emosyon düzenlenmesiyle ilişkili olan ön singulat ve insula'da gri madde kayıpları olduğu saptanmıştır (Bora et al., 2010).

Meta-analizlerde birçok çalışmanın ele alınmasıyla birlikte vaka sayısı artarken, çalışmalar arasında metodolojik farklılıklar olması meta-analizlerin yorumlama gücünü kısıtlamaktadır. Örneklem sayısını büyük tutmak amacı ile 11 uluslar arası merkezin birlikte yürüttükleri bir çalışmada 321 BPB olgu ve 441 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş, sol temporal lob ve sağ putamende hacim artışı saptanmıştır. Hastalık süresiyle serebral hacim azalmasının ilişkili olduğunu gösteren çalışmada lityum kullanan olgularda, kullanmayanlara göre hipokampus ve amigdala hacminde de artış olduğu saptanmıştır (Hallahan et al., 2011).

Yapılan çalışmalarda elde edilen bulguların çelişkili olmasıyla birlikte en sık bulgu olarak beyaz cevher hiperintensitelerinde artış ve hafif ventriküler genişleme bildirilmektedir (Altshuler et al., 1995; Beyer, Young, Kuchibhatla, & Krishnan, 2009; Kempton et al., 2008; Kempton et al., 2011; Videbech, 1997). Kortekste ve çekirdeklerde belirgin anormalliklerin saptanamamasının çalışmalar arasında metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülse de bu yapılar arasındaki iletimde, yani beyaz maddede patoloji varlığının da fonksiyonel değişikliklere yol açacağı aşîkârdır. Her ne kadar hiperintensitelerin artmasıyla

ilgili tutarlı bilgiler elde edilmekteyse de yapılan çalışmalarda hiperintensitelerin periventriküler, subkortikal gri ve derin beyaz madde lokalizasyonlarıyla ilgili çelişkiler saptanmaktadır (Altshuler et al., 1995; Kempton et al., 2008). İki hemisfer arasındaki transfer ve entegrasyonda önemli rol oynayan korpus kallosumda olası patolojiler de araştırılmıştır (Kempton et al., 2008). 2008’de Arnone ve arkadaşlarının yürüttüğü 5 vaka kontrol çalışmasının değerlendirildiği meta analizde BPB olgularında sağlıklı kontrollere göre kallosal bölgelerde azalma olduğu gösterilmiştir. (Arnone, McIntosh, Chandra, & Ebmeier, 2008)

1.2.1 Bipolar Bozukluk ve Ailevi Geçiş

Bipolar bozukluğa yatkınlığın genetik geçiş gösterdiği birçok çalışmada gözlenmiştir. Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı %1 iken birinci derece akrabalarında bipolar bozukluğu olan olgularda bu oran artmaktadır. Birinci derece akrabalarda bir kişide bipolar bozukluk olmasıyla riskin %5-6 olduğu, 4 kişide bipolar bozukluk olmasıyla riskin %50’den fazla olduğu saptanmıştır (Smoller & Finn, 2003). Bir ebeveyninde affektif bozukluk olan olgularda affektif bozukluk (unipolar, bipolar, şizoaftif bozukluk dahil) gelişme riski %27’ken, iki ebeveyni de hasta olan olgularda riskin %74 olduğu gözlenmiştir (Gershon et al., 1982). Monozigotik ikizlerde ise ikizin birisinde BPB olması ile diğer ikizde hasatlık gelişme riskinin yaklaşık 75 kat arttığı gözlenmiştir (Taylor, Faraone, & Tsuang, 2002). Monozigotik ikizlerde konkordansın unipolar depresyon ve şizofreniden daha yüksek olduğu göz önüne alınırsa etyolojide genetik faktörlerin etkisinin bu hastalıklara göre daha ön planda olduğu söylenebilir (Noga, Vldar, & Torrey, 2001).

Yapılan aile çalışmalarında genetik faktörlerin etkisi araştırılırken çevresel etkenlerin değerlendirilmesi güç olabilmektedir. İkiz çalışmalarında çevresel etkenleri eşleştirerek ikiz grupları arasında karşılaştırma yapmak mümkün olabilmektedir. Monozigotik ve dizigotik ikizler arasında yapılan çalışmalarda ikizlerin benzer çevrede büyüdüğü göz önüne alındığında iki grup arasındaki konkordans farklılığı da bipolar bozukluğun genetik geçişli olduğunu desteklemektedir. Ancak monozigotik ikizlerde konkordansın %100 olmaması etyolojide çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir.

Akraba çalışmaları yapılmasıyla birlikte BPB gelişiminden sorumlu ya da koruyucu olan yapıları tanımlayabilmek imkanı olduğu düşünülmektedir. Bipolar bozukluk açısından yüksek riskli olarak tanımlanan bu bireylerle yapılacak çalışmalar:

- 1- Hastalık süresi ve tedavinin karıştırıcı etkisi olmadan bipolar bozukluk için öngörücü olabilecek beyin anomalilerinin tanımlanması
- 2- Bipolar bozukluk gelişimi için risk ya da koruyucu özellik taşıyan beyin anomalilerinin tanımlanması, koruyucu tedavi başlanabilecek kişilerin belirlenmesi
- 3- Bipolar bozukluğun gelişiminin daha iyi anlaşılması için yol gösterici olabilecektir.

Bipolar bozukluk için genetik eğilimle ilişkili olabilecek güvenilir yapısal ya da fonksiyonel belirleyiciler henüz gösterilememiştir. Bununla birlikte monozigotik ikizlerle yürütülen iki çalışmada öncü olarak değerlendirilebilecek sonuçlara ulaşılmıştır. 6 diskordan ve 6 sağlıklı monozigotik ikiz çiftinin incelendiği bir çalışmada BPB tanılı olgu ve ikizinin sağlıklı olgulara göre kaudat çekirdeğinde hacimde artış olduğu saptanmış, total beyin hacminde değişiklik saptanmamıştır (Noga et al., 2001). Monozigotik ve dizigotik olguların değerlendirildiği diğer çalışmada BPB tanılı ikizin kardeşi olanlarda sol hemisfer beyaz madde hacminde azalma olduğu saptanmıştır (Kieseppa et al., 2003). Aynı çalışmada gri madde ve ventriküller de incelenmiş BPB olgular ve kardeşlerinin sağlıklı kontrollerle arasında farklılık saptanmamıştır.

İkiz kardeş çalışmalarının yanısıra sağlıklı akraba çalışmaları da bipolar bozukluğun patofizyolojisini aydınlatmak için yararlı olmaktadır. Bipolar bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı akrabalarının alındığı bir çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bipolar bozukluk için genetik riskin sağ anterior singulat girus ve ventral striatumda gri maddede kayıplar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Beyaz cevher bozuklukları da sağlıklı akrabalarda gözlenen bir bulgu olmuş ve ön korpus kallosum, bilateral frontal, sol temporoparietal ve sağ parietal bölgelerdeki kayıpların bipolarite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda striatal ve singulat sistemdeki değişikliklerin bipolar bozuklukta endotipik belirleyici olabileceği düşünülmüştür (C. McDonald, E. T. Bullmore, et al., 2004).

Sınırlı vaka sayısına sahip bu çalışmanın sonuçları ile çelişen bir meta-analizde ise sağlıklı kontroller ve bipolar bozukluk açısından riskli bireylerin talamus, striatum, amigdala,

hipokampus, hipofiz ve frontal lobları değerlendirilmiş ve bu bölgelerde farklılık gösterilememiştir. Ancak riskli olguların sağlıklı kontrollere göre artmış gri madde hacmi olduğu saptanmıştır (Fusar-Poli, Howes, Bechdolf, & Borgwardt, 2012).

1.3. Bipolar Bozukluk ve Lateral Ventriküller

1.3.1. Lateral Ventriküller

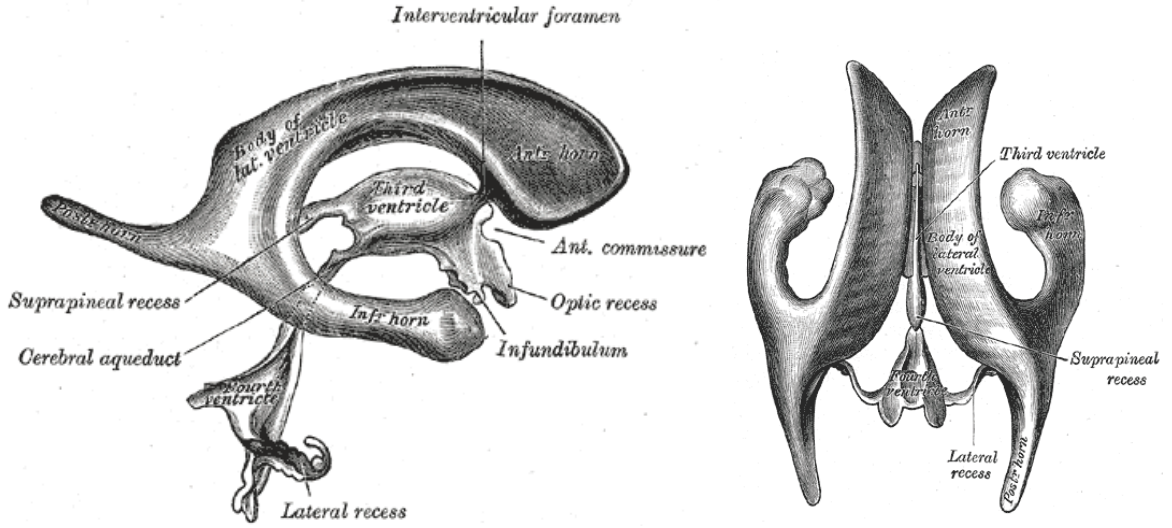
Ventriküller, beyin ve beyin sapı içerisinde yer alan, birbirleri ile bağlantılı, içleri beyin – omurilik sıvısı (BOS) ile dolu boşluklardır. Her bir beyin hemisferi içerisinde yerleşmiş olan sağ ve sol lateral ventriküller, her iki talamus ve hipotalamusun ortasında yer alan 3. Ventrikül ve beyin sapının arka tarafında bulunan dördüncü ventrikül olmak üzere dört adet ventrikül bulunur. Lateral ventriküller, Foramen Monroe aracılığıyla üçüncü ventriküle açılır. Üçüncü ventrikül ise aqueductus cerebri aracılığıyla dördüncü ventriküle açılmaktadır. Kaudalde medulla spinalis içerisinde bulunan canalis centralis ile bağlantılı olan dördüncü ventrikül ise arka tarafta bulunan foramen magendie ve her iki yan tarafta yer alan foramen Luschka ile subaraknoid aralığa açılmaktadır. (Taner D,2004; Gray's Anatomy)

Bütün ventriküllerin içini ependim hücreleri döşemektedir. Gelişim sırasında ventriküllerin duvarında iki piameter tabakasının bir araya gelerek damardan zengin bir yapı olan tela choroidea'yı oluşturmaktadır. Tela choroidea ve ependim hücrelerinin bir araya gelerek oluşturdukları choroid plexus BOS'un salgılanmasından sorumludur ve bütün ventriküllerde bulunur. (Taner D,2004; Gray's Anatomy)

Lateral ventriküller her iki hemisfer içerisinde birer adet bulunur ve hemisferin şekline uyarak "C" harfi şeklinde kıvrılmışlardır. Lateral ventrikülün foramen Monroe'dan korpus kallosum'un splenium'una kadar uzanan kısmına gövde; frontal lob içerisinde öne, dışa, aşağı doğru uzanan kısmına ön boynuz; arkaya doğru oksipital lob içerisine uzanan kısmına oksipital veya arka boynuz; aşağıya ve öne doğru temporal lob içerisine uzanan kısmına temporal veya alt boynuz adı verilir. Gövde, oksipital boynuz ve temporal boynuzun birleştiği yere trigonum collaterale denir. (Taner D,2004; Gray's Anatomy)

Ön boynuz, foramen Monro hizasında gövde ile arkaya doğru devam eder; üst ve ön duvarını korpus kallosumun ön kısmı, alt ve dış duvarını kaudat çekirdeğin gövdesi, iç duvarını septum pellucidum oluşturur. Oksipital boynuz'un dış ve üst duvarını korpus kallosum'un tapetum'u, iç duvarını ise üstte forseps major ve altta kalkar avis oluşturur. Temporal boynuz'un üst ve dış duvarını tapetum ile optik radyasyon, iç duvarını hipokampus, alt duvarını ise lateralde eminentia collateralis ile medialde hipokampus oluşturur. (Taner D,2004; Gray's Anatomy)

Lateral ventrikülde koroid pleksus yalnız gövde, trigon ve temporal boynuzda bulunur.



Şekil 2: Ventrikül sistemi ve lateral ventriküller

1.3.2. Bipolar Bozuklukta Lateral Ventrikül Çalışmaları

Bipolar bozuklukta yapılan beyin görüntüleme çalışmalarda elde edilen en tutarlı iki bulgudan biri beyaz madde hiperintensiteleri diğeri de lateral ventriküllerde genişlemedir. (Andreasen, Swayze, Flaum, Alliger, & Cohen, 1990; Hallahan et al., 2011; Hauser et al., 2000; Strakowski et al., 1993) Benzer şekilde birçok meta-analizde de lateral ventriküllerde genişleme olduğu saptanmıştır (Arnone et al., 2009; Elkis, Friedman, Wise, & Meltzer, 1995; Kempton et al., 2008; Kempton et al., 2011; C. McDonald, J. Zanelli, et al., 2004). Hauser ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ventrikül genişlemesi sadece sol tarafta bulunurken Kempton ve McDonald'ın ayrı ayrı yürüttükleri meta-analizlerde sadece sağ

lateral ventrikülde genişleme olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar BPB’de özellikle sağ hemisferdeki yapıların etkilenmiş olabileceğini öne sürmüşlerdir (Hauser et al., 2000; Kempton et al., 2008; C. McDonald, J. Zanelli, et al., 2004). Buna karşılık bipolar bozukluklu hastaların lateral ventriküllerinde değişiklik saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (P. Brambilla et al., 2001; Johnstone et al., 1989; McDonald et al., 2006; Roy et al., 1998).

Çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi nedeniyle farklı altgrupların olduğu düşünülmeye başlanmıştır. Bu altgruplardan birini de psikotik özellikler gösteren BPB olgularının oluşturduğu öne sürülmüştür. (Coryell et al., 2001). Psikotik özellikler gösteren olguların ailesel yüklülük ile ilişkili olduğuna dair bulgular da mevcuttur. (Potash et al., 2001). Nitekim, beyaz madde hiperintensitelerinin psikotik bulgulu olan BPB olgularında daha fazla olduğu gösterilmiştir (Tighe et al., 2012). Strasser ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ailelerinde BPB tanısı olan BPB olguları alınmış ve psikotik özellikler gösteren BPB olgularının lateral ve üçüncü ventriküllerinin psikotik özellikler göstermeyen ve sağlıklı kontrol grubundan daha geniş olduğu saptanmıştır. Psikotik özellikler göstermeyen BPB olgularla sağlıklı kontroller arasında farklılık saptanmaması nedeniyle psikotik özellikler gösteren BPB olgularının farklı bir altgrubu tanımladığı düşünülmüştür (Strasser et al., 2005). Edmiston ve arkadaşları benzer şekilde lateral ventriküllerde genişlemeyi sadece psikotik özellikler gösteren grupta gösterebilmiştir (Edmiston et al., 2011). Ancak bundan farklı olarak McDonald ve arkadaşlarının yürüttükleri bir çalışmada psikotik özellikler gösteren BPB olguları ile sağlıklı kontroller arasında farklılık saptanmamıştır. (McDonald et al., 2006). Brambilla ve arkadaşlarının yürüttükleri bir çalışmada ise lateral ve üçüncü ventrikül boyutlarının BPB olgular ve sağlıklı kontroller arasında farklılık saptanmamış ancak ailesel BPB olgularının, ailesel olmayanlara göre daha geniş sol lateral ventrikülleri olduğu bulunmuştur. (P. Brambilla et al., 2001)

Olası alttipleri tanımlamak açısından yapılan başka bir çalışmada ilk dönem hastaları ve çok sayıda dönem geçirmiş BPB olgularıyla sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. Çalışmada çok sayıda dönem geçirmiş olan olgularda total serebral hacimde azalma ve lateral ventriküllerde genişleme saptanırken benzer bulgular ilk hastalık dönemini yaşayan hastalarda saptanmamıştır (Strakowski et al., 2002).

Lateral ventriküle ilişkin elde edilen sonuçların hastalığın başlangıcında mı var olduğu yoksa hastalık sürecinde mi ortaya çıktığı tartışmalı olduğundan bipolar bozuklukta saptanan ventriküllerde genişlemenin sağlıklı akrabalarda olup olmadığı araştırılmıştır. Sağlıklı ikiz çiftleri arasında yapılan bir çalışmada lateral ventriküllerin sağlıklı kontrollere göre hasta olan olgularda %8,7 ve hastaların sağlıklı ikizlerinde %4,48 büyük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada genlerin ve çevrenin lateral ventrikül hacimleri üzerine etkisi araştırılmış ve lateral ventrikül hacimlerine genlerin %65 ve çevrenin %35 etkisi olduğu saptanmıştır (van der Schot et al., 2009). Buna karşılık, bipolar bozukluk tanılı hastalar ve ikizleriyle yapılan diğer bir çalışmada ise hastalar ya da sağlıklı ikizlerin kontrol grubuyla karşılaştırılmasında lateral ventriküllerin genişlemediği bulunmuştur (Kieseppa et al., 2003).

Lateral ventriküllerdeki genişlemenin komşu olduğu beyaz ve gri maddelerdeki kayıplarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu genişlemenin nörodejeneratif ya da nörogelişimsel mekanizmalarla olup olmadığı bilinmemektedir. Bu kayıpların hastalığın başlangıcından önce gelişip gelişmediği, hastalığa yatkın olan bireylerde mevcut olup olmadığı, ilerleyici olup olmadığı ve hangi bölgelerden kaynaklandığının belirlenmesi rahatsızlığın patofizyolojisine ışık tutabilir.

Çeşitli çalışmalar bipolar bozukluk olgularında ventrikül genişlemesini araştırmakla birlikte bu genişlemenin nereden kaynaklandığını belirlemeye yönelik çalışmalar az sayıdadır. Roy ve arkadaşlarının 1998'de yaptıkları bir çalışmada lateral ventriküllerin total hacimleri dışında temporal horn hacimleri ayrı olarak hesaplanmıştır. Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere göre genişlemiş temporal hornları olduğu ve iki hasta grubu arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (Roy et al,1998). Ancak kaba ölçüm olarak tanımlanabilecek bu değerlendirmelerde genişlemenin hangi bölgedeki doku kaybı ya da azlığından kaynaklandığını belirlemek mümkün değildir. Oysaki lateral ventriküllerin limbik yapılarla olan komşuluğu olası genişlemenin hangi dokunun kaybı ya da az gelişmesi nedeniyle gerçekleştiğini belirlemeyi önemli hale getirmektedir. Bu nedenle total hacim değişikliklerinden ziyade şekil analizlerinin yapılması gerekmektedir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarla yapılmış çok sayıda çalışmada saptanmış olan lateral ventrikül genişliğinin hangi bölgelerden kaynaklandığını ortaya koyacak daha güçlü analiz yöntemleri ile yapılacak bir çalışma limbik yapılarda bir farklılığa işaret ettiği takdirde diğer yapısal görüntüleme çalışmalarında elde edilen verileri tamamlayıcı bir özellik kazanacaktır. Dahası bu farklılıkların sağlıklı kardeşlerde var ya da yok olduğunun gösterilmesi de nörogelişimsel – nörodejeneratif ayrımını yapmakta kullanılabilecek veriler de sunacaktır. Bu tez çalışmasında kullanılan şekil analizi ile lateral ventriküllerin ayrıntılı olarak incelenmesi, değişiklik varsa hangi bölgeye komşuluğundan kaynaklandığı saptanması ve sağlıklı kardeşler de araştırıldığı için patofizyolojiye dair daha güçlü veriler elde edilmesi planlanmıştır.

2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluğa sahip hastalar ve benzer genetik ve çevresel risk etkenleri taşıyan sağlıklı kardeşlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak rahatsızlık riski ve rahatsızlığa direnç ile ilişkili ventrikül yapısındaki değişiklikleri belirlemektir.

3. VARSAYIMLAR

- 1- Bipolar I bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında lateral ventrikül yapısı açısından farklılıklar bulunmaktadır.
- 2-Bipolar I bozukluk tanılı hastaların sağlıklı kardeşleri ile sağlıklı kontroller arasında lateral ventrikül yapısı açısından farklılıklar bulunmaktadır.
- 3- Bipolar I bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kardeşleri arasında lateral ventrikül yapısı açısından farklılıklar bulunmaktadır.

4. YÖNTEM

4.1. Örneklem

Çalışmanın örneklemini Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Affektif Hastalıklar Polikliniği'nde ayaktan tedavi gören, "Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında ve Kardeşlerinde Beyaz Madde Bütünlüğü - 2010 TIP 029" dahilinde ön görüşmeleri yapılan ve çalışmanın taslağı hakkında bilgi verilen ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı kabul eden sağlıklı kardeşi olan hasta ve sağlıklı kardeşi, ayrıca çalışmaya katılmayı kabul etmiş hasta ve sağlıklı kardeş grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önünde bulundurularak seçilmiş olan kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışmaya kriterleri karşılayan 38 sağlıklı kontrol, 28 BPB olgusu ve sağlıklı kardeş alınmıştır.

4.1.1. Hasta Grubu için Alım Kriterleri

- 1) Daha önce EÜTF Psikiyatri polikliniğinde değerlendirilerek Bipolar I Bozukluk tanısı almış olan takipli hastalar içerisinde beyin MR görüntülemeleri yapılmış olan ve bu görüntülemelerini çalışma için kullanıma izin veren hastalar
- 2) DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre Bipolar I bozukluk tanısı konulan hastalar
- 3) Sağlıklı kardeşi olan hastalar
- 4) Çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olan ve kardeşi de çalışmaya katılmayı kabul etmiş hastalar
- 5) Düzenli tedavi gören hastalar
- 6) Gebe olmayan hastalar
- 7) En az 3 ay süreyle remisyonda olan hastalar (Young Mani derecelendirme Ölçeği(YMRS) puanı <4 ve Hamilton Depresyon değerlendirme ölçeği-17 itemli (HAM-D-17) puanı <7)

4.1.2. Kardeş Grubu için Alım Kriterleri

- 1) DSM IV- TR tanı ölçütlerine göre 1. eksen tanısı almayan
- 2) Çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olan olgular

4.1.3. Kontrol Grubu için Alım Kriterleri

- 1) DSM IV- TR tanı ölçütlerine göre 1. eksen tanısı almayan
- 2) Çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olan olgular

4.1.4. Hasta Grubu için Dışlama Kriterleri

- 1) Alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı dahil herhangi başka bir 1. eksen tanısına sahip olmak
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da psikiyatrik bir sorunu (klostrofobi) olmak
- 3) Mevcut ya da geçirilmiş herhangi kronik hastalığı olmak
- 4) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünü olmak
- 5) Solak olmak
- 6) Kortikosteroid tedavisi görmüş olmak
- 7) Gebe olmak ya da gebe olma riski taşımak

4.1.5. Kardeş Grubu için Dışlama Kriterleri

- 1) Alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı dahil herhangi başka bir 1. eksen tanısına sahip olmak
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da psikiyatrik bir sorunu (klostrofobi) olmak
- 3) Mevcut ya da geçirilmiş herhangi Nörolojik ya da kronik hastalığı olmak
- 4) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünü olmak
- 5) Solak olmak
- 6) Kortikosteroid tedavisi görmüş olmak
- 7) Gebe olmak ya da gebe olma riski taşımak

4.1.6. Kontrol Grubu için Dışlama Kriterleri

- 1) Alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı dahil herhangi başka bir 1. eksen tanısına sahip olmak
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da psikiyatrik bir sorunu (klostrofobi) olmak
- 3) Mevcut ya da geçirilmiş herhangi Nörolojik ya da kronik hastalığı olmak
- 4) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünü olmak
- 5) Solak olmak
- 6) Kortikosteroid tedavisi görmüş olmak
- 7) Gebe olmak ya da gebe olma riski taşımak
- 8) Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk ya da psikotik bozukluk olması

4.2. Uygulama

4.2.1. Psikiyatrik Görüşme

Örneklem için belirlenen hasta grubuna “Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında ve Kardeşlerinde Beyaz Madde Bütünlüğü - 2010 TIP 029” dahilinde görüşmeler yapılarak çalışmaya katılmayı kabul eden ve sağlıklı kardeş/kardeşleri olan hastalar belirlenmiştir. Araştırmaya giriş kriterlerini karşılayan hasta grubuna herhangi bir tanı değişikliği olasılığını da değerlendirmek amacıyla yapılandırılmış SCID-P (Structured Clinical Interview for DSM-IV Patient version: DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme - hasta versiyonu) görüşmesi uygulanmıştır. Hastaların çalışmaya katılmayı kabul eden kardeşlerine herhangi geçirilmiş ya da mevcut DSM IV tanısı açısından SCID uygulanmıştır. Hastalar ve sağlıklı kardeşlerine Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMRS) ve Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17) uygulanmıştır.

Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleşen kontrol grubu görüşmelere alınmıştır. Kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik hastalığı ekarte etmek için psikiyatrik değerlendirme yapılmış ve SCID uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak alınan olguların 1. derece akrabalarında bipolar bozukluk ya da herhangi psikotik bozukluk tanısının olmamasına dikkat edilmiştir.

4.2.2. Formlar ve Ölçekler

4.2.2.1. Structured Clinical Interview for the DSM IV Axis I Disorders (SCID-I): SCID-I First ve arkadaşları tarafından 1997’de tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliğinin arttırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. (Çorapçioğlu et al., 1999)

4.2.2.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS): Young ve arkadaşlarının 1978 yılında geliştirilen, manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmıştır. 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. (Karadağ et al.,2001; Aydemir ve Köroğlu, 2012)

4.2.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17): Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmıştır. 0 ve 4 arasında puanlarla değerlendirilen 17 sorudan oluşmaktadır. Hamilton ve Williams tarafından 1978’de geliştirilmiştir. Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. (Akdemir et al.,1996; Aydemir ve Köroğlu, 2012)

4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Psikiyatrik muayeneleri tamamlanan hastaların “Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında ve Kardeşlerinde Beyaz Madde Bütünlüğü - 2010 TIP 029” dahilinde 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 TSE T2 ağırlıklı sekanslar (TR/TE: 2500/117 msn, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit sayısı: 20, kesitler arası boşluk: 1.8 mm, vokselle 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 TSE ve Dark Fluid (FLAIR) görüntüler her hangi bir beyin lezyonunu saptayıp dışlamak için kullanılmıştır. Ardından, 3D T1-ağırlıklı MP-RAGE sekanslarıyla elde edilen görüntüler ilgi alanı analizleri için bütün beyin değerlendirilmesi sağlanmıştır.

4.2.4. Görüntülerin İşlenmesi

Elde edilen görüntüler bilgisayara aktarılmış ve SPM (Statistical Parametric Mapping)'de DICOM görüntüleri NIFTI formatına çevrilerek tüm görüntüler anterior commissure'a göre oryante edilmiştir. Tüm olguların lateral ventrikül hacim ölçümleri ITK-SNAP programı ile görüntülerin ait olduğu vakaların kimliğine kör bir araştırmacı tarafından yapılmıştır.

ITK-SNAP, radyolojik görüntüleri segmente etmek ve hacim hesaplamak amacıyla Yushkevich ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Yushkevich et al., 2006). ITK-SNAP, radyolojik görüntülerin segmente edilebildiği yarı-otomatize bir programdır. Program kabaca tarif edilecek olursa, beyin dokularının niteliğini (gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı) ayırt etmek için segmentasyon adı verilen bir işlem gerçekleştirilirken sınırları belirlenmiş bir yapının şekil ve hacim farklılıklarını belirlemektedir.

Programda otomatik segmentasyon kademeli olarak yapılabilmektedir ve kullanıcıya ayrıca manuel olarak düzeltme imkanı vermektedir. Tamamen manuel olan çizim programlarında araştırmacılar arasında tutarlılığın düşük olabildiği gözlenmektedir. Otomatik çizim programlarında ise uygun parametrelerin girilmemesi, belli atlaslara bağlı kalınması, görüntü yoğunluğunun farklılığı nedeniyle zorluklar yaşanabilmektedir. Bu programda ise otomatik segmente edilen bölgelerde eksik ya da fazla bir çizim hatası olması halinde manuel olarak müdahale edilebilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır.

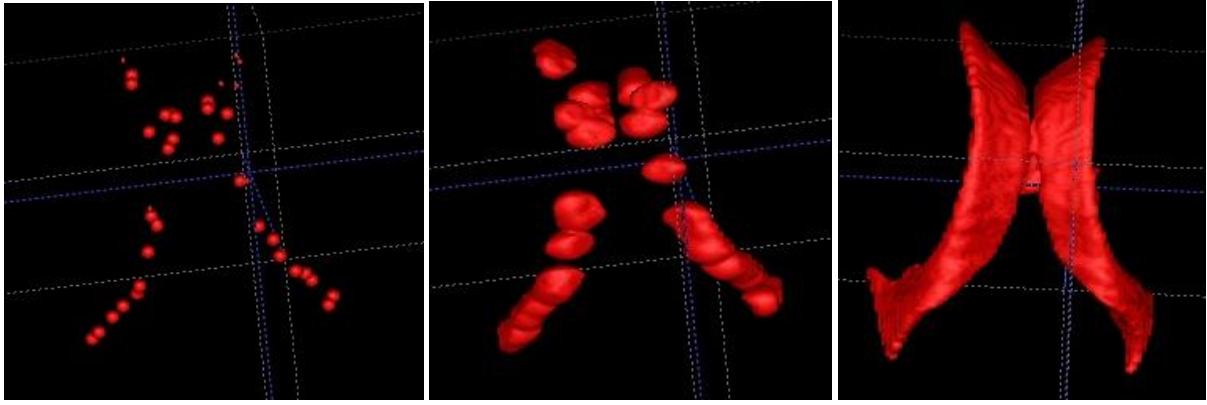
ITK-SNAP programıyla NIFTI formatına çevrilmiş ve oryante edilmiş T1 ağırlıklı görüntüler segmentasyon öncesi işlenmiştir. Görüntülerde öncelikle ventriküllerin komşu dokulardan

en iyi ayıredilebildiği kontrast düzeltmesi yapılmıştır. Sonrasında görüntüler, belirlenmiş bölgenin “snake” metodu ile çizilmesi için işleme hazırlanmıştır.

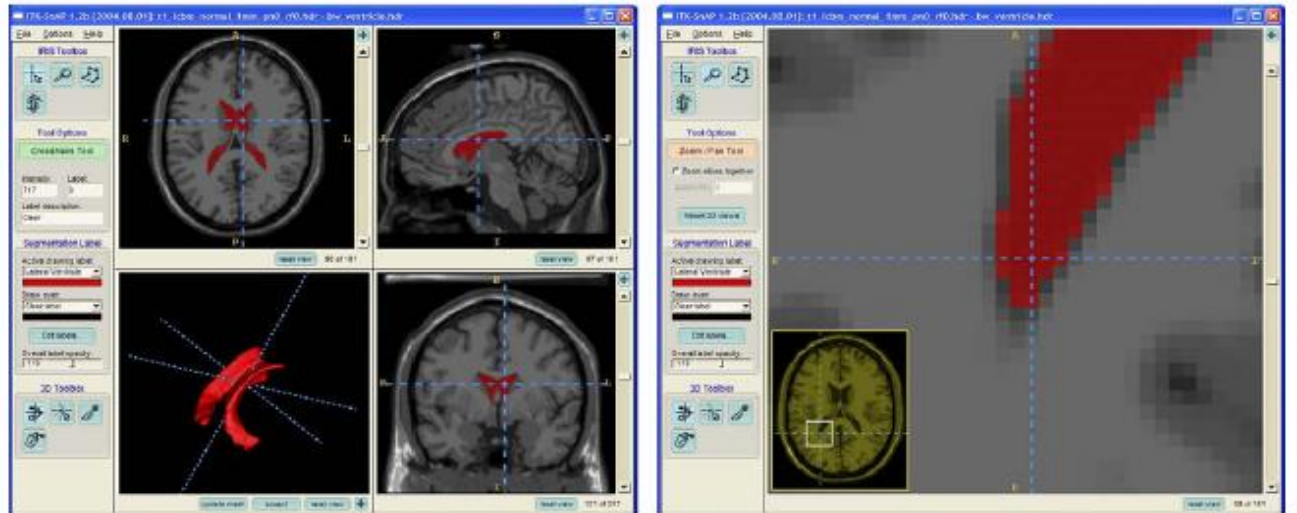
ITK-SNAP programının bir diğer üstünlüğü aktif 3-boyutlu sınır segmentasyonu yapılmasına olanak sağlamasıdır. Çizim metodunda araştırmacının belirlediği küçük bölgelere bağlı kalarak, çizilmesi planlanan alan otomatik olarak segmente edilmektedir. 3 boyutlu segmentasyon öncesinde ilgili bölgedeki vokseller 2:1 oranında yeniden örneklenmiştir. Yeniden örnekleme sonrasında ventriküllerin segmentasyonuna uygun yoğunluk derecesi alt ve üst sınırları belirlenerek ayarlanmıştır. Yoğunluk derecesi ayarlanırken lateral ventrikülleri kapsayan ancak komşu dokuları içermeyecek yoğunluk ayarı yapılmıştır. Sonrasında araştırmacı tarafından ventriküllerde segmentasyonun başlayacağı küçük bölgeler belirlenmiştir. Eş zamanlı koronal, sagittal ve aksiyel görüntülerin görülebildiği programda lateral ventrikül çizimleri “snake” metoduyla yarı-otomatize olarak yapılmıştır. (Şekil 3). Araştırmacı tarafından belirlenmiş bölgelerden segmentasyon başladığında komşu dokulara geldiğinde kendisini sınırlayana kadar ilerlemesi ve sınır bölgedeki son vokselde kendisini sınırlandırması genişletici ve sınırlayıcı güçlerin düzeylerinin belirlenmesi ile sağlanabilmektedir. Parametrelerin uygun seçilmesiyle birlikte manuel bir çizimde gözden kaçabilecek vokseller dahi segmentasyona dahil edilmekte ve anatomik yapıya olabildiğince benzer sonuçlar elde edilmektedir (Şekil 4).

Segmentasyon için daha önceki çalışmalarda kullanıldığı gibi “balloon force” 1.0 ve “curvative force” 0.40 olarak belirlenmiştir (Nguyen,2006). Lateral ventriküller otomatik olarak segmente edildikten sonra septum pellucidum, üçüncü ventrikül gibi lateral ventriküller dışında segmente olan bölgeler olmuşsa manuel olarak düzeltilmiştir. Ardından sağ ve sol lateral ventriküller ayrı ayrı tanımlanmıştır. İşlem bittiğinde lateral ventriküllerin hacim ölçümleri ile birlikte 3 boyutlu şekli edilerek segmentasyonu tamamlanmıştır.

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.



Şekil 3: Lateral ventriküllerin “snake” metoduyla kademeli segmentasyonu



Şekil 4: Lateral ventriküllerin 3 boyutlu segmentasyonu (Yushkevich et al., 2006)

4.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

ITK-SNAP ile segmente edilmiş sağ ve sol lateral ventriküllerde olası bölgesel farklılıkları araştırmak amacıyla spherical harmonic basis functions = SPHARM kullanılmıştır. SPHARM ile küresel tabanlı işlevsel bir yöntem ile 3 boyutlu şekil analizi yapılabilir. Bu işlem küresel parametrik değerlendirmenin birbirine eş icosahedron alt bölümü kullanılarak yapılmıştır. Sınırların belirlenmesi işlemi sırasında ikili değere sahip görüntüler kullanılarak boşluklar işlem öncesinde doldurulmuş ve minimal şekilde pürüzler (smoothed) giderilmiştir. Bu aşamada yüzey voksellerin tepe noktaları tanımlanmıştır. Her bir vokselin

dış yüzü iki üçgen oluşturacak şekilde bölündükten sonra çarpıtma azaltan küresel haritalama kullanılarak üçgenler için küresel parametrizasyon kullanılmıştır. SPHARM'ın kullandığı eş değişkenler elde edilen taslak ve küresel harmonik işleve uyacak şekilde parametrizasyondan hesaplanmıştır. Parametrizasyonlara ait birinci sıra elipsoidler karşılaştırılarak yüzeyler belirlenmiş ve SPHARM kullanılarak elde edilen taslağa oturtulmuştur. SPHARM ile birlikte yapılan şekil analizleri sonucunda lateral ventriküllerde olgu grupları arasında bölgesel değişiklikler olup olmadığı araştırılmıştır. Gruplar arasındaki hacim farkı hasta yaşı, cinsiyet ve intrakranial hacim eş değişken olarak alınarak değerlendirilmiştir.

Sosyodemografik ve klinik özellikler ile ilişkili değişkenlerin değerlendirilmesi SPSS 17 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası parametrik testler ki kare testi kullanılarak yapılmıştır. Lateral ventrikül hacimlerinin gruplar arası değerlendirilmesi çift yönlü varyans analizi ile yapılmış; yaş, cinsiyet, intrakranial hacim karıştırıcı etken olarak alınmıştır. Hastalık süresi ile korelasyon analizi parsiyel korelasyon analizi ile bakılmıştır.

5. BULGULAR

5.1. Katılımın Değerlendirilmesi

Çalışmamızın örneklemini Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD Affektif Hastalıklar Birimi'nde ayaktan tedavi gören Bipolar Bozukluk hastaları ile hastaların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Çalışma örneklemini için "Bipolar 1 Bozukluk Hastalarında ve Kardeşlerinde Beyaz Madde Bütünlüğü - 2010 TIP 029" dahilinde araştırma projesi olarak kabulü ve etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 28 BPB olgusu ve sağlıklı kardeşleri ve 38 sağlıklı kontrol belirlenmiştir. Olgulara SCID, YMRS ve HAMD-17 uygulanmış ve ardından aynı gün içerisinde 3T MRG'da beyin görüntülemeleri yapılmıştır. Ölçek puanları ve MRG görüntülerinin incelenmesi sonucunda çalışmaya 28 BPB olgusu (12 kadın – 16 erkek), 28 sağlıklı kardeş (17 kadın – 11 erkek) ve 38 sağlıklı kontrol (24 kadın – 14 erkek) dahil edilmiştir.

5.2. Örneklemin Sosyodemografik Verileri

Çalışmamıza 28 hasta, 28 sağlıklı kardeş ve 38 sağlıklı kontrol katılmıştır. Hasta grubu 12 kişi (%42,9) kadın, 18 kişi (%57,1) erkek şeklinde dağılım gösterirken, sağlıklı kardeş grubunda 17 kişi (%60,7) kadın, 11 kişi (%39,3) erkek ve de sağlıklı kontrol grubunda 24 kişi (%63,2) kadın, 14 kişi (%36,8) erkek şeklinde dağılım göstermiştir. Hasta, sağlıklı kardeş ve sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Hasta, sağlıklı kardeş ve sağlıklı kontrol grubu olgularının tamamının dominant olarak sağ üst ekstremitisini kullandıkları gözlenmiştir.

	Hasta n (%)	Kardeş n (%)	Kontrol n (%)	
Kadın	12 (42,9)	17 (60,7)	24 (63,2)	p=0,222 x ² =3,006
Erkek	16 (57,1)	11 (39,3)	14 (36,8)	
Toplam	28	28	38	

Tablo 1: Hasta, Kardeş ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımlarının Ki-kare testi ile karşılaştırılması

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 değerlendirildiğinde istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,353$, $\chi^2=6,660$). Grupların öğrenim durumları değerlendirildiğinde hasta grubundaki olguların %29'unun ilkokul, %7'sinin ortaokul, %21'inin lise ve %43'ünün üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Kardeş ve kontrol gruplarında da benzer bir dağılım gözlenmiştir. Öğrenim durumları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,224$, $\chi^2=10,629$). (Tablo 2)

	Hasta n (%)	Kardeş n (%)	Kontrol n (%)	
Medeni Durum				$p = 0,353$ $\chi^2 = 6,660$
Evli	13 (47)	20 (75)	26 (69)	
Bekar	11 (39)	5 (19)	10 (26)	
Boşanmış	3 (11)	1 (3)	2 (5)	
Dul	1 (3)	1 (3)	0 (0)	
Toplam	28	27	38	
Öğrenim Durumu				$p = 0,224$ $\chi^2 = 10,629$
Okur yazar değil	0 (0)	1 (3)	0 (0)	
İlkokul	8 (29)	5 (19)	5 (13)	
Ortaokul	2 (7)	4 (15)	2 (5)	
Lise	6 (21)	10 (37)	10 (27)	
Üniversite	12 (43)	7 (26)	21 (55)	
Toplam	28	27	38	

Tablo 2: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarını medeni ve öğrenim durumlarının ki-kare testi ile karşılaştırılması

Lateral ventrikül hacimlerine etkisi olduğu düşünölen faktörlerden yaş ve intrakranial hacim (İKH) ortalamaları hesaplanmış ve iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 3). Gruplar arasında yaş ortalaması ve İKH açısından farklılık saptanmamıştır.

	Hasta	Kardeş	Kontrol	df	F	p
Yaş ± SS (yıl)	36,36 ± 7,84	34,89 ± 9,48	34,34 ± 8,07	2, 90	0,472	0,625
İntrakranial Hacim±SS(cm³)	1521,35 ± 185,47	1483,12 ± 121,45	1484,22 ± 154,70	2, 88	0,240	0,787

Tablo 3: Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının yaş ve intrakranial hacim ortalamalarının varyans analizi ile karşılaştırılması

5.3. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Hasta grubundaki katılımcılar, psikiyatrik görüşme ile çalışma sırasındaki klinik durumları Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği, Young mani değerlendirme ölçeği ile değerlendirilmiş ve çalışmaya alınan hastaların HAM-D 17 ve YMRS puanlarına göre ağır veya çok ağır hastalık şiddetine sahip olup olmadıkları gözlenmiştir. Hasta grubunun tamamının remisyonda olduğu saptanmıştır. Hasta grubuna ait klinik özellikler tablo 4’de verilmiştir.

Klinik özellikler	
Hastalık süresi (ort ay ± ss)	195,1 ± 101,9
Hastalık başlangıç yaşı (ort ± ss)	20,3 ± 6,1
HAM-D puanı (ort ± ss)	2,4 ± 3,4
YMRS puanı (ort ± ss)	1,0 ± 1,8
Duygudurum dengeleyici kullanımı, n (%)	27 (96)
Lityum kullanımı, n (%)	24 (86)
Tipik antipsikotik kullanımı, n (%)	0
Atipik antipsikotik kullanımı, n (%)	17 (61)

Tablo 4: Hasta grubunun klinik özellikleri

5.4. Lateral Ventrikül Hacimlerinin Karşılaştırılması

Lateral ventrikül hacimlerinin hasta, kardeş ve kontrol grupları arasında farklılıklarının değerlendirilmesi amacıyla yaş, cinsiyet ve intrakranial hacim eşdeğişken alınarak varyans analizi yapılmıştır. Sağ LV hacimlerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır (df=2, 87; F=3,555; p=0,033). Sol LV hacimlerinin de gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır (df=2, 87; F=3,088; p=0,05). (Tablo 5) Farklılığın hangi olgu grubuyla ilişkili olduğunun araştırılması amacıyla post-hoc analiz yapılmıştır.

	Hasta (n=28) ort±ss	Kardeş (n=28) ort±ss	Kontrol (n=38) ort±ss	df	F	p
Sağ LV	7388,26 ±4093,03	5476,61 ±2208,33	5710,74 ±1887,49	2, 87	3,555	0,033
Sol LV	8073,46 ±3911,96	6312,71 ±2286,59	6447,23 ±2181,09	2, 87	3,088	0,05

Tablo 5: Hasta, Kardeş ve Kontrol gruplarının varyans analizi ile lateral ventrikül hacimlerinin karşılaştırılması

5.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Lateral Ventrikül Hacimleri Açısından Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu, sağ ve sol lateral ventrikül hacimleri açısından varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Lateral ventrikül hacimleri üzerinde etkisi olduğu bilinen yaş, cinsiyet, intrakranial hacim eşdeğişken olarak alınmıştır. Sağ ve sol LV hacimleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha büyük olduğu saptanmıştır. Ancak hem sağ ve hem de sol lateral ventriküllerde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla df=1,61; F=2,766; p=0,101 ve df=1, 61; F=2,433; p=0,124) (Tablo 6).

	Hasta (n=28) ort±ss	Kontrol (n=38) ort±ss	df	F	p
Sağ LV	7388,26 ±4093,03	5710,74 ±1887,49	1, 61	2,766	0,101
Sol LV	8073,46 ±3911,96	6447,23 ±2181,09	1, 61	2,433	0,124

Tablo 6: Hasta ve Kontrol grubunun lateral ventrikül hacimlerinin varyans analizi ile değerlendirilmesi

5.6. Hasta ve Kardeş Gruplarının Lateral Ventrikül Hacimleri Açısından Karşılaştırılması

Hasta ve kardeş grupları, sağ ve sol lateral ventrikül hacimleri açısından varyans analizi ile analiz edilmiştir. Lateral ventrikül hacimleri üzerinde etkisi olduğu bilinen yaş, cinsiyet, intrakranial hacim eşdeğişken olarak alınmıştır. Sağ ve sol lateral ventrikül hacimlerinin hasta grubunda kardeş grubuna göre daha büyük olduğu bulunmuştur. Her iki ventrikül için de bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla df=1, 50; F=4,630; p=0.036 ve df=1, 50; F=4,640; p=0,036) (Tablo 7).

	Hasta (n=28) ort±ss	Kardeş (n=28) ort±ss	df	F	p
Sağ LV	7388,26 ±4093,03	5476,61 ±2208,33	1, 50	4,630	0,036
Sol LV	8073,46 ±3911,96	6312,71 ±2286,59	1, 50	4,640	0,036

Tablo 7: Hasta ve kardeş gruplarının lateral ventrikül hacimlerinin varyans analizi ile değerlendirilmesi

5.7. Kardeş ve Kontrol Gruplarının Lateral Ventrikül Hacimleri Açısından Karşılaştırılması

Sağlıklı kardeş ve kontrol grubu, sağ ve sol lateral ventrikül hacimleri açısından varyans analizi ile analiz edilmiştir. Lateral ventrikül hacimleri üzerinde etkisi olduğu bilinen yaş, cinsiyet, intrakranial hacim eşdeğişken olarak alınmıştır. Sağ ve sol LV hacimleri kardeş grubunda kontrol grubuna göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Ancak hem sağ ve hem

de sol lateral ventriküllerde kardeş ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $df=1, 60$; $F=1,332$; $p=0,253$ ve $df=1, 60$; $F=0,924$; $p=0,340$) (Tablo 8).

	Kardeş (n=28) ort±ss	Kontrol (n=38) ort±ss	df	F	p
Sağ LV	5476,61 ±2208,33	5710,74 ±1887,49	1, 60	1,332	0,253
Sol LV	6312,71 ±2286,59	6447,23 ±2181,09	1, 60	0,924	0,340

Tablo 8: Sağlıklı kardeş ve kontrol gruplarının lateral ventrikül hacimlerinin varyans analizi ile değerlendirilmesi

5.8. Korelasyon Analizleri

Hasta grubunda hastalık süresi ile ventrikül hacimleri arasında korelasyon cinsiyet, yaş, İKH eşdeğişken olarak alınarak partial korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 9).

	Sağ Lateral Ventrikül Hacmi	Sol Lateral Ventrikül Hacmi
Hastalık Süresi	$r=-0,013$ $p=0,951$	$r=0,316$ $p=0,133$

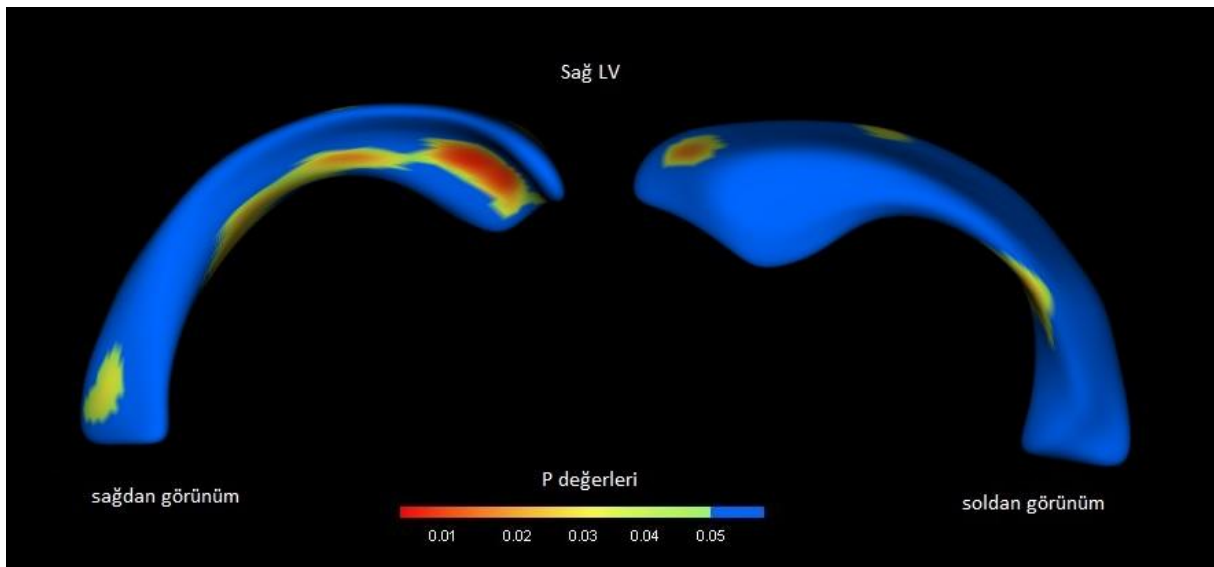
Tablo 9: Hastalık süresi ile sağ ve sol lateral ventrikül hacimlerinin korelasyon analizi

5.9. SPHARM Analizi – 3 Boyutlu Karşılaştırma

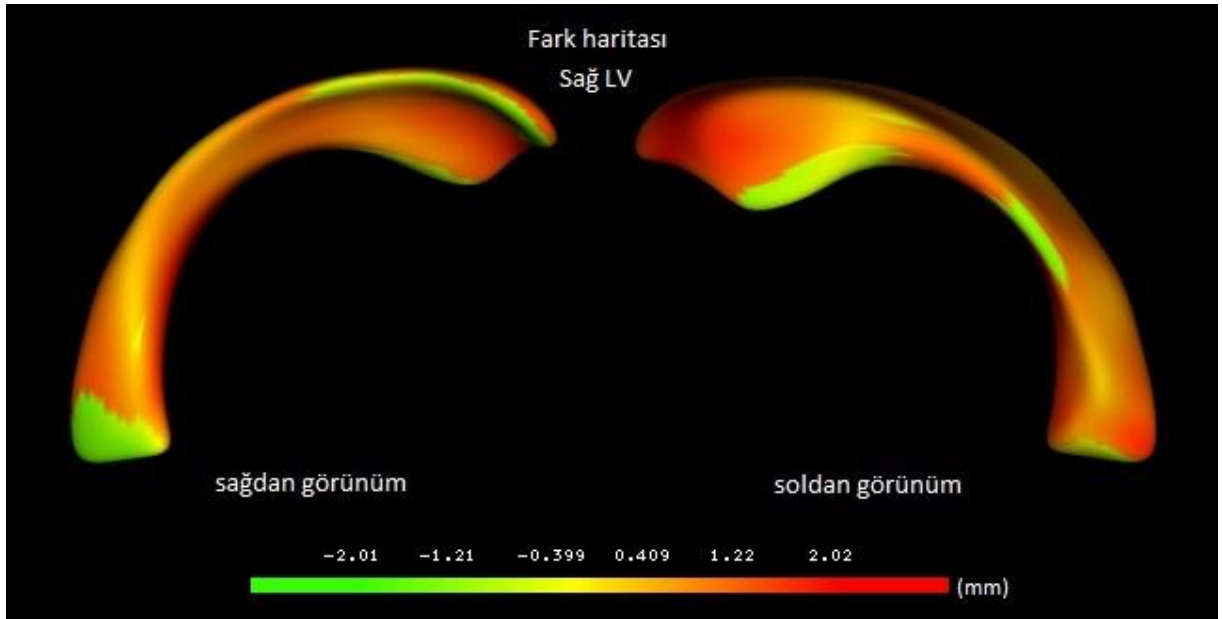
Hasta, kardeş ve kontrol grupları; yaş, cinsiyet, intrakranial hacim kovaryant olarak alınarak çok değişkenli kovaryans analizi (Multivariate Analysis of Covariance- MANCOVA) yapılarak SPHARM’da ikili gruplar halinde karşılaştırılmıştır. Analizde karşılaştırılan gruplarda daha geniş ya da daha küçük olan bölgeler karşılaştırılmış ve bu bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı olan yerler saptanmıştır. Ayrıca farkın istatistiksel olarak anlamlı çıktığı bölgelerde hangi grubun daha geniş olduğunu anlamak amacıyla fark haritası (distance map) ile değerlendirilmiştir.

5.9.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Lateral Ventrikül Şekillerinin 3 Boyutlu Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının lateral ventrikül 3 boyutlu şekillerinin değerlendirilmesi amacıyla SPHARM’da “Grup Test p”de gruplar arası büyüme ve küçülme olan bölgelerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyini göstermektedir. Hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında ventrikülün ön boynuzun ventrolateralde daha geniş ve dorsalde daha küçük olmak üzere iki bölgede anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda hasta lateral ventrikül gövdesinin ventrolateral bölgesinde daha geniş, posterolateral ve dorsolateral bölgelerinde daha küçük olmak üzere anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 5). “Grup Test p”de saptanan anlamlı farklılıkların niteliğini öğrenmek amacıyla fark haritası ile ayrıca değerlendirilmiştir. Şekil 6’da gözlenen şekillerde yeşil renkli olan bölgeler lateral ventrikül üzerinde kontrol grubunun hasta grubundan daha büyük, kırmızı olan bölgeler ise hastaların kontrollerden daha büyük olduğu bölgeleri göstermektedir. Fark haritası ile incelendiğinde “p” testte anlamlı farklılık gösteren ön boynuzun ventrolateral ve dorsal bölgelerde hasta grubunun kontrol grubuna göre daha geniş olduğu saptanmıştır. Anatomik yapılarla komşuluğu göz önüne alınırsa hasta grubunda kontrol grubuna göre daha geniş olan ön boynuz ve gövdenin ventrolateralinin kaudat çekirdek ile komşuluğu olduğu, ön boynuz ve gövdenin dorsolateral bölgelerinin korpus kallozum ile komşu olduğu bilinmektedir. Ayrıca LV’nin hasta grubuna göre kontrol grubunda daha geniş olduğu posterolateral bölgenin beyaz cevher ile komşu olduğu bilinmektedir.

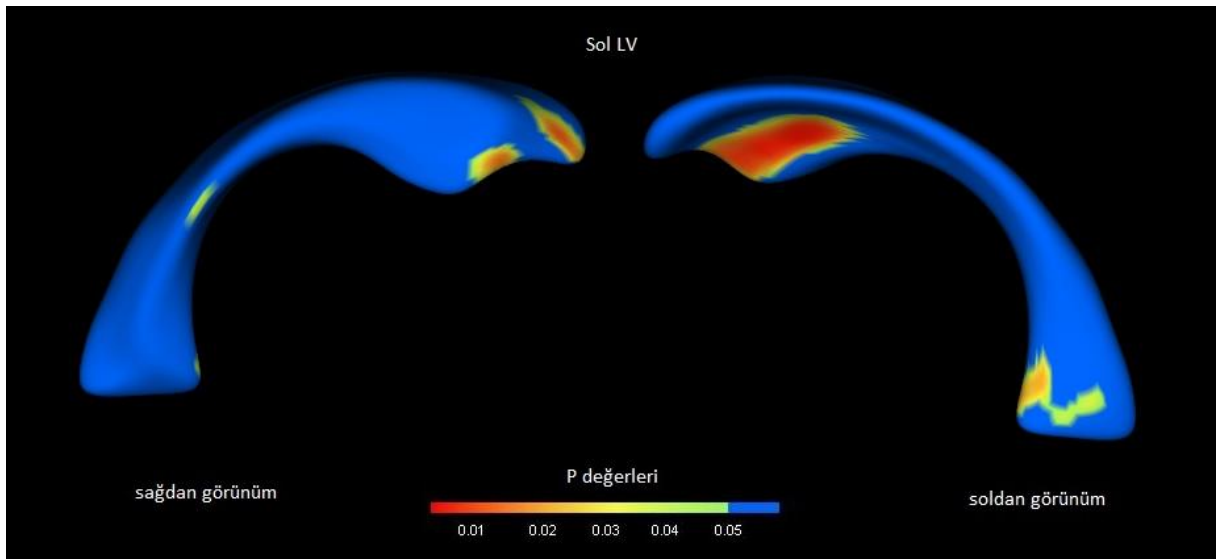


Şekil 5: Hasta ve Kontrol gruplarının sağ lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p

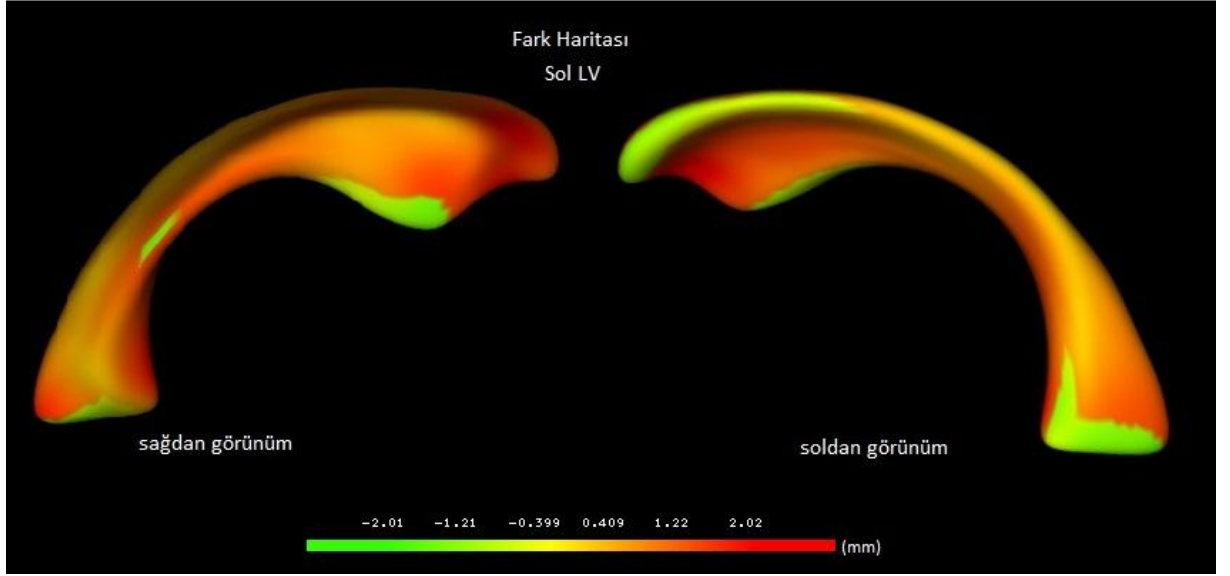


Şekil 6: Hasta ve kontrol gruplarının sağ lateral ventrikül analizlerinin fark haritası

Hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında sol ventrikülde ön boynuzun ventrolateral bölgesinde geniş bir alanda, anterior bölgede ve gövdenin posterolateralinde LV şeklinde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Şekil 7). Fark haritası ile bakıldığında ön boynuzdaki değişikliklerin olduğu bölgelerde hasta grubunun kontrol grubuna göre daha geniş olduğu saptanmıştır (Şekil 8). Anatomik komşuluklar göz önüne alındığında hasta grubunda kontrol grubuna göre daha geniş olan ön boynuzun ventrolateral bölgesinin kaudat çekirdekle, anterior bölgesinin korpus kallozumun genu'suyla komşu olduğu bilinmektedir. Kontrol grubunda hasta grubuna göre daha geniş olduğu saptanan posterolateral bölgenin beyaz cevher ile komşu olduğu bilinmektedir.



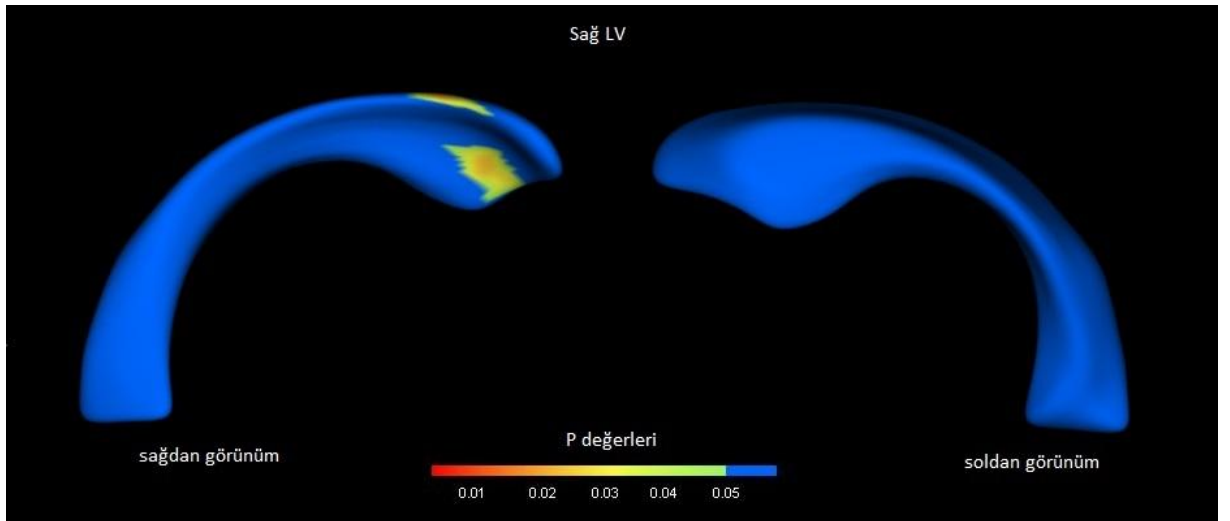
Şekil 7: Hasta ve Kontrol gruplarının sol lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p



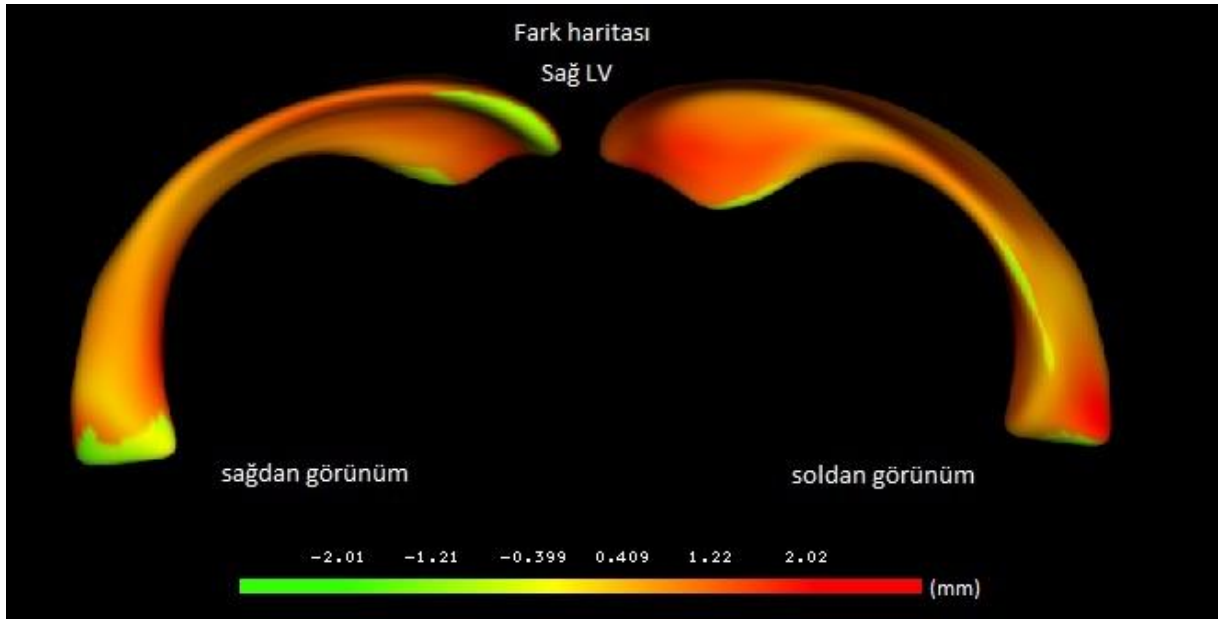
Şekil 8: Hasta ve kontrol gruplarının sol lateral ventrikül analizlerinin fark haritası

5.9.2. Hasta ve Kardeş Gruplarının Lateral Ventrikül Şekillerinin 3 Boyutlu Karşılaştırılması

Hasta ve kardeş gruplarının 3 boyutlu karşılaştırılmasında sağ ventrikülde ön boynuzda ventrolateral ve dorsolateral bölgede anlamlı farklılık gösteren iki bölge olduğu saptanmıştır (Şekil 9). Fark haritasının incelenmesinde ön boynuzun ventrolateral bölgesindeki anlamlı farklılık olan bölgede hasta grubunun kardeş grubuna göre daha geniş olduğu saptanmıştır (Şekil 10). Anatomik komşuluk açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda daha geniş olan ön boynuzun ventrolateral bölgesinin kaudat çekirdek ile komşu olduğu, kardeş grubunda hasta grubuna göre daha geniş olan dorsolateral bölgenin korpus kallozum ile komşu olduğu bilinmektedir.

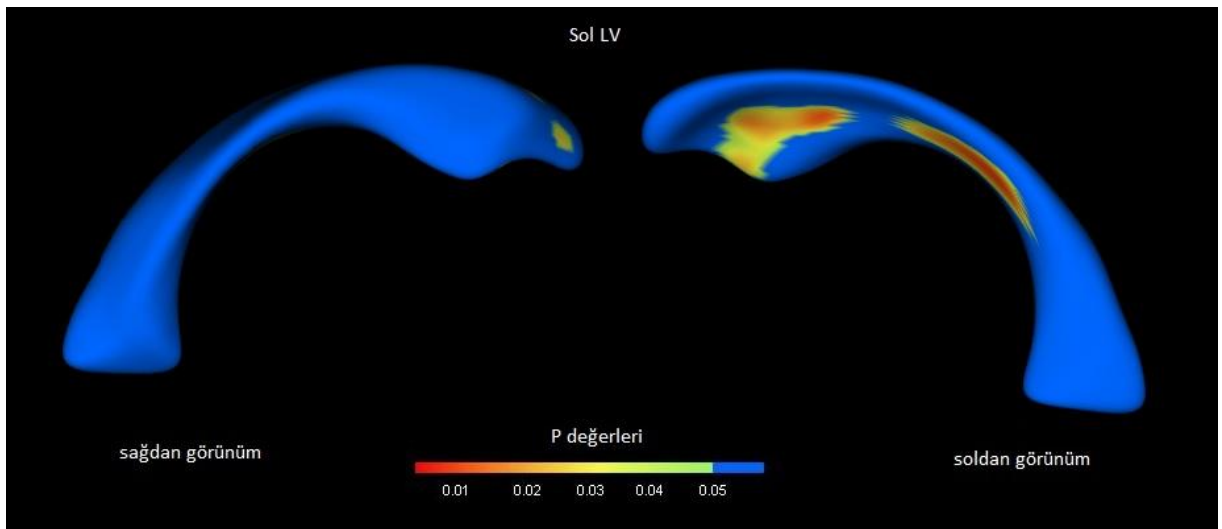


Şekil 9: Hasta ve kardeş gruplarının sağ lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p

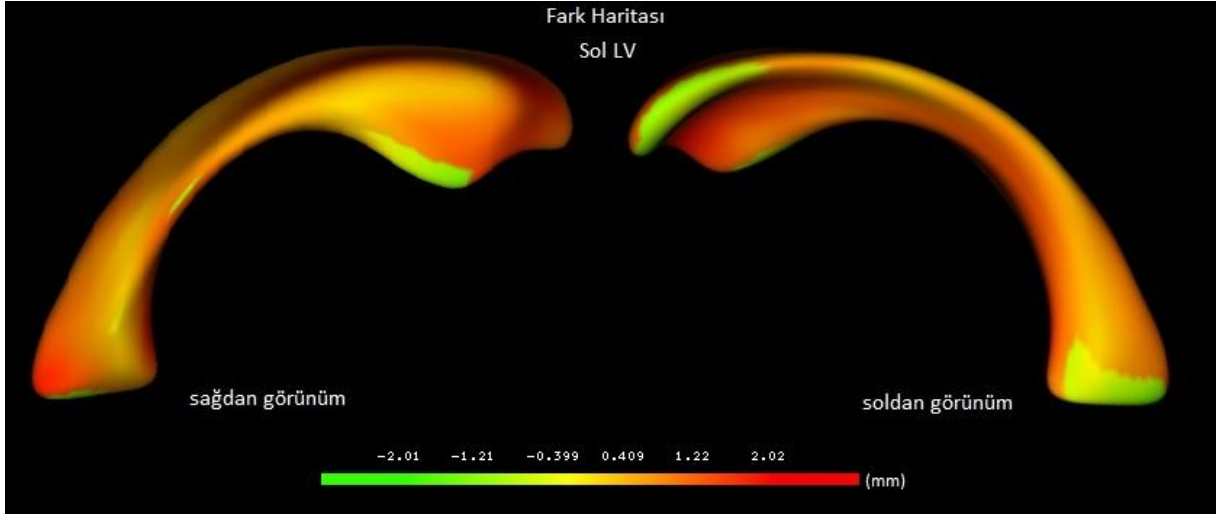


Şekil 10: Hasta ve kardeş gruplarının sağ lateral ventrikül analizlerinin fark haritası

Hasta ve kardeş gruplarının sol ventriküllerinin şekillerinin karşılaştırılmasında sol ventrikülün ön boynuzunun ventrolateral bölgesinde ve anterior bölgesinde, gövdenin ventrolateral bölgesinde anlamlı farklılıkların olduğu saptanmıştır (Şekil 11). Fark haritasının incelenmesiyle bu bölgelerde hasta grubunun kardeş grubuna göre daha geniş olduğu saptanmıştır (Şekil 12). Anatomik komşulukların incelenmesinde hasta grubunda kardeş grubuna göre daha geniş olan bu bölgelerin kaudat çekirdek ve korpus kallozum ile komşu olduğu bilinmektedir.



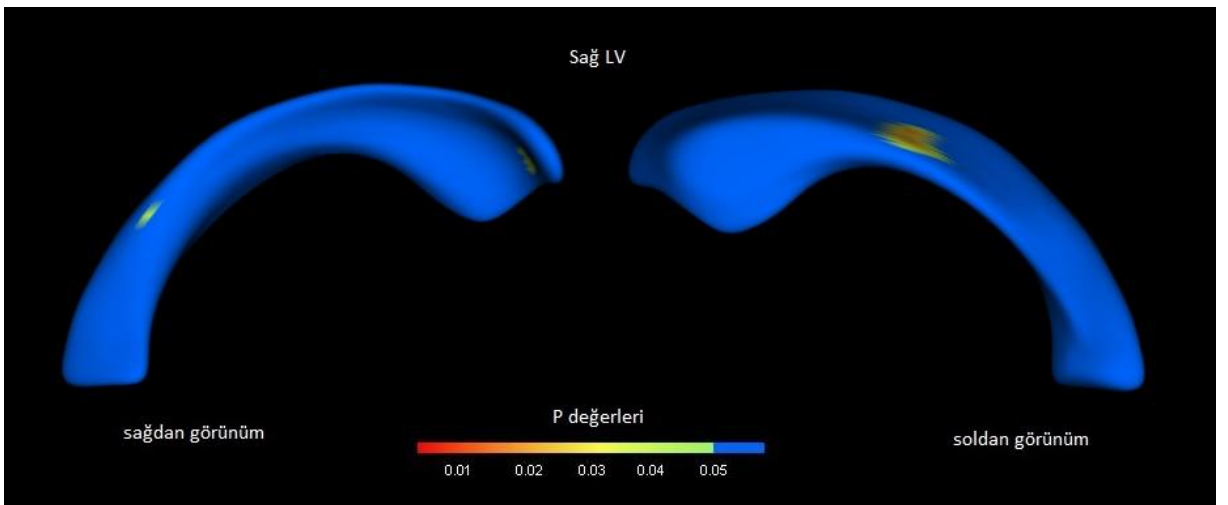
Şekil 11: Hasta ve kardeş gruplarının sol lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p



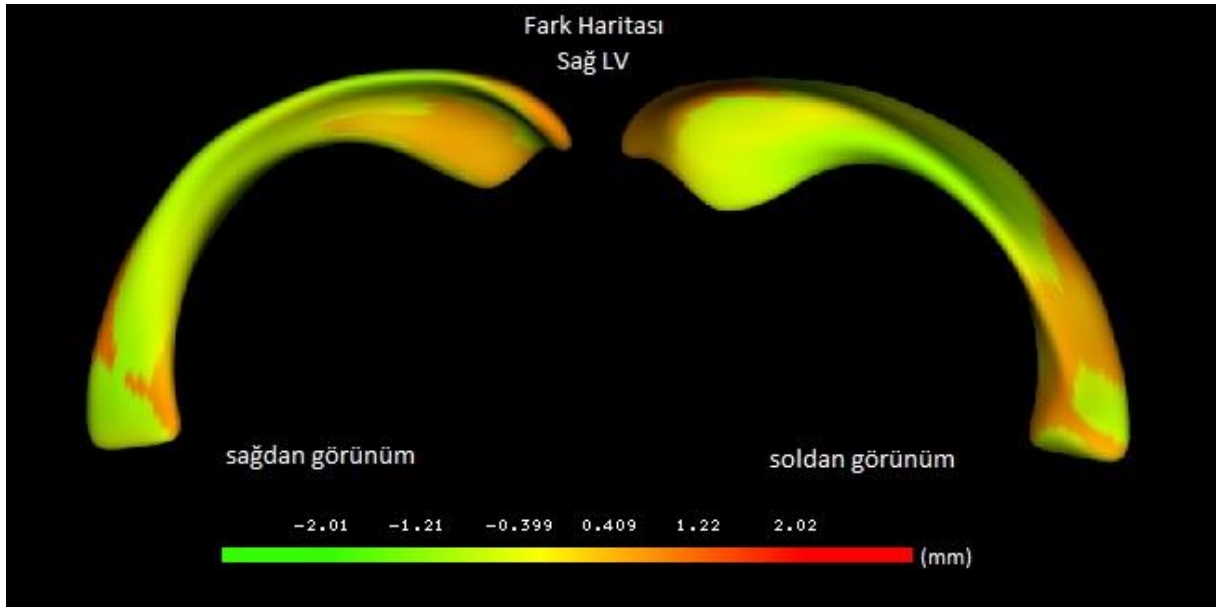
Şekil 12: Hasta ve kardeş gruplarının sol lateral ventrikül analizlerinin fark haritası

5.9.3.Kardeş ve Kontrol Gruplarının Lateral Ventrikül Şekillerinin 3 Boyutlu Karşılaştırılması

Kardeş ve kontrol gruplarının sağ lateral ventriküllerinin 3 boyutlu değerlendirilmesinde ön boynuzun lateral bölgesinde ve gövdenin dorsalinde iki alanda farklılık olduğu saptanmıştır (Şekil 13). Fark haritasının değerlendirilmesi ile bu bölgelerde kontrol grubunun kardeş grubuna göre daha geniş olduğu saptanmıştır (Şekil 14). Anatomik komşuluklar dikkate alındığında kontrol grubunda kardeş grubuna göre daha geniş olan bu bölgelerin kaudat çekirdeğin başı ve korpus kallozum ile komşu olduğu bilinmektedir.



Şekil 13: Kardeş ve kontrol gruplarının sağ lateral ventrikül şekillerinin karşılaştırılması, Grup Test p

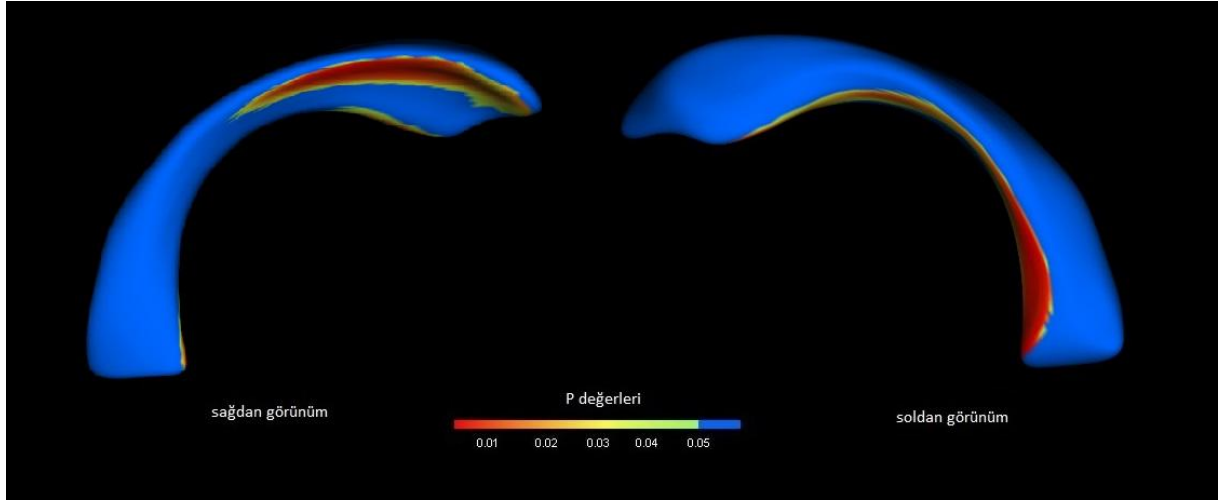


Şekil 14: Kardeş ve kontrol gruplarının sağ lateral ventrikül analizlerinin fark haritası

Kardeş ve kontrol gruplarının sol lateral ventriküllerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı fark gösteren herhangi bir bölge saptanmamıştır. Fark haritası incelenmesinde de dikkati çeken herhangi bir bölge olmamıştır.

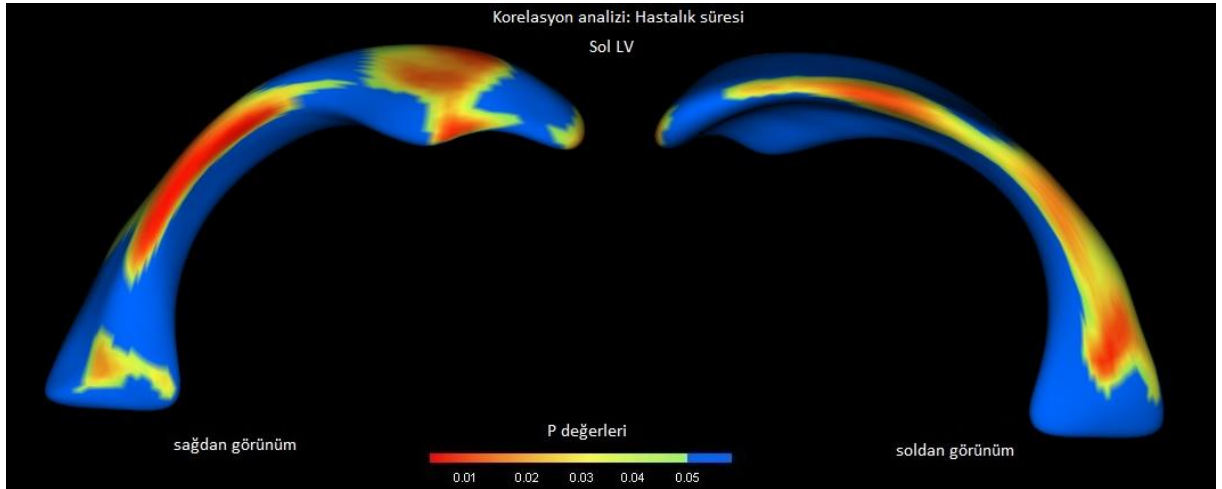
5.9.4. Hastalık süresi ve Lateral Ventrikül Şekilleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Hastalık süresinin lateral ventrikül şekilleri ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla SPHARM’da yaş, cinsiyet, İKH eşdeğişken olarak alınarak, hastalık süresi ile korelasyon analizi yapılmıştır. Sağ ventrikül ve hastalık süresinin ilişkisi değerlendirildiğinde sağ ventrikülün ön boynuzunun ventrolateral bölgesinin ve gövdenin ventromedial bölgesinin hastalık süresiyle korele olduğu saptanmıştır (Şekil 15). Anatomik komşuluklar dikkate alındığında bu bölgelerin kaudat çekirdek ile komşu olduğu bilinmektedir.



Şekil 15: Hastalık süresi ve sağ lateral ventrikül hacminin korelasyonu

Hastalık süresi ve sol lateral ventrikül arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde hastalık süresiyle ön boynuz ve gövdenin dorsolateral bölgesinde ve dorsomedial bölgesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Şekil 16). Anatomik komşuluklar dikkate alındığında bu bölgelerin korpus kallozum ile komşu olduğu bilinmektedir.



Şekil 16: Hastalık süresi ve sol lateral ventrikül hacminin korelasyonu

6. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasına bipolar bozukluğu olan hastalar ile onların sağlıklı kardeşleri ve bu kişilerle hiç bir akrabalığı bulunmayan sağlıklı kontroller alınmıştır. Bu üç grubun manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen beyin görüntülerinden lateral ventrikül hacimleri saptanmış ve şekilleri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar üç grup arasındaki farklılıkların saptanması amacıyla karşılaştırılmıştır. Yaş, cinsiyet ve kafa içi (intrakraniyal, İKH) hacimler kontrol edilerek üç grubun bir arada karşılaştırıldığı ANOVA testinde lateral ventriküller üzerinde grup etkisi gözlenmiştir. Grup etkisinin nedeni *post-hoc* ikili karşılaştırmalarla araştırılmıştır. Lateral ventrikül ikili karşılaştırmaları ANOVA ile yapılmış ve tümünde yaş, cinsiyet ile kafa içi hacim eşdeğişken olarak alınmıştır.

ANOVA sonuçlarına göre BPB hastalarının her iki lateral ventrikül hacimlerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı saptanmış ancak, şekil analizinde kontrol grubu ile farklılıklar olduğu gözlenmiştir. BPB hastalarının sağ ventrikül ön boynuzunun ventrolateral ve dorsal ile sol ventrikül ön boynuzunun ventrolateral, dorsal ve anteromedial bölgelerinin kontrol grubuna göre daha geniş hacme sahip oldukları saptanmıştır.

Hasta grubu ve sağlıklı kardeşlerinin lateral ventrikül hacimleri ANOVA ile karşılaştırıldığında ise hasta grubunun her iki lateral ventrikülünün sağlıklı kardeşlerden daha büyük olduğu saptanmıştır. Şekil analizi yöntemi ile karşılaştırıldığında ise sağ ventrikül ön boynuzunun ventrolateral ve dorsolaterali, sol ventrikül ön boynuzunun anterioru ve ventrolaterali ile gövdenin ventrolateralinin hasta grubunda kardeş grubundan daha geniş olduğu saptanmıştır.

Sağlıklı kardeşler ve sağlıklı kontrollerin lateral ventrikülleri ANOVA ile karşılaştırıldığında iki grup arasında hacim farkı saptanmamıştır. Şekil analizinde de ANOVA sonuçlarına benzer şekilde sol ventrikülde herhangi farklılık saptanmazken, sağ ventrikül ön boynuzunun lateralinde ve gövdenin dorsolateralindeki iki küçük alanda kontrol grubunun kardeş grubuna göre daha geniş lateral ventrikülleri olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun lateral ventriküllerin hacimlerinde farklılık saptanmazken şekil analizinde hasta grubunun kontrol grubuna göre daha geniş olduğu çeşitli bölgeler saptanmıştır. Bu bölgeler sağ ventrikülde ön boynuzun ventrolateral ve

dorsali, sol ventrikülde ise ön boynuzun ventrolateral, anteromedial ve dorsal bölgeleridir. Bu bölgelerin anatomik komşuluklarında kaudat çekirdek ve korpus kallozum bulunmaktadır.

Lateral ventriküllerinin şekil analizinde hastaların lateral ventriküllerinin kardeşlerine göre daha geniş bulunduğu bölgeler benzer şekilde kaudat çekirdek ve korpus kallozumla komşuluğa denk gelmektedir. Bununla birlikte, sağlıklı kardeş ve kontrollerin değerlendirilmesinde sol ventrikülde herhangi farklılık saptanmamış, sağ ventrikülde benzer komşuluklarda iki küçük alanda kontrol grubunun daha geniş olduğu saptanmıştır. Hastaların sağlıklı kardeşlerinin lateral ventriküllerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin farklılık görülememesi sağlıklı kardeşlerde lateral ventriküllerle komşu olan yapılarda dokunun korunduğuna işaret etmektedir.

ANOVA sonuçlarından da anlaşılacağı üzere doğrudan hacim karşılaştırmaları bölgesel farklılıkların gözden kaçmasına neden olmakta ve var olan farklılıkların da lateral ventrikül gibi geniş yapılarda nereden kaynaklandığı konusunda fikir verememektedir. Şekil analizleri ile saptanan bölgesel farklılıkların yerleşimlerinin subkortikal yapılarla komşulukları dikkate alındığında şekil analizi ile saptanan bulguların önemi daha iyi anlaşılacaktır. Nitekim bugüne kadar yapılmış çalışmalarda lateral ventrikül hacim ölçümleri tutarsız sonuçlar vermiş, dahası farklılıkların önemi hakkındaki yorumlar yetersiz kalmıştır.

BPB'da yürütülen çalışmalarda en çok tekrarlanan bulgulardan birisi lateral ventriküllerin kontrol grubuna göre büyük olduğu sonucudur (Kieseppa et al., 2002; Hallahan et al., 2011; Strakowski et al., 1999; Strakowski et al., 2002; Hauser et al., 2000). Bu bulgular metaanalizlerle de desteklenmektedir (Kempton et al., 2008; McDonald et al., 2004; Arnone et al., 2009) . Buna karşılık lateral ventriküllerde hacim farklılığı saptamayan çok sayıda çalışma da bulunmaktadır (Johnstone et al.,1989; Lewine et al., 1995; Roy et al.,1998; Brambilla et al., 2001; Straser et al., 2005; Rosa et al., 2010). Sonuçlardaki tutarsızlıkların nedenleri arasında bipolar bozukluğun heterojen bir hasta popülasyonu oluşturması, örneklemden kaynaklanan farklılıklar ve inceleme yöntemlerinden kaynaklanan farklılıklar sayılabilir. Tablo 10'de BPB'de yürütülen LV çalışmaları özetlenmiştir.

Çalışma	Yöntem	Örnekleme	Sonuç	Ek Bulgu
Johnstone ve ark, 1989	0,15T MRG, KK:8mm, Joyce Loeb	21 Sch, 20 BPB, 21 K	LV: Fark yok	Temporal boynuzda fark yok
Lewine ve ark. 1995	0,5 & 1,5 T MRG, 5 mm; sadece gözle inceleme	108 sch, 20 SAB, 27 MDB, 20 BP (5 E, 15 K), 150 K (59 E, 91 K)	LV: Fark yok	
Roy ve ark, 1998	1,5T MRG, KK: 5mm, Voxel boyutu: 0,8x0,8x5mm, Brain Image programı ile ortalama 10'ar kesit	22 Sch, 14 BPB, 15 K	LV: fark yok (bir çeşit segmentasyon ile bakılmış)	Temporal boynuz: BP > K
Strakowski ve ark, 1999	1,5T MRG, KK:1mm, ROI	24 BPB, 22 K	LV: BPB > K (özl. solda)	STR & THA: BP > K Hastalık süresi, tedavi, epizod sayısı ile ilişkisi yok
Hauser ve ark, 2000	0,5T MRG, KK:5mm, tek bir kesitten alan ölçümü ile değerlendirme	25 BP I, 22 BP II, 19 K	Sol LV: BP I > BP II ve K	Özellikle erkeklerde
Brambilla ve ark, 2001	1,5 T MRG, KK: 1,5mm, Scion Image (semi-otomatik)	22 BPB, 22 K	LV: fark yok	Hastalık süresi ile sağ LV arasında ilişki var (15 hastanın verilerinden elde edilen sınırlı bilgi), ailesel olgularda sol LV daha büyük, lityumla ilişki yok
Ali ve ark, 2001 (Hauser ve ark. 2000 ile aynı çalışma)	0,5T MRG, KK:5 mm, tek bir kesitten alan ölçümü ile değerlendirme	26 BPB	LV ile hastalık süresi, epizod sayısı, madde KB, yatış sayısı gibi etkenlerin ilişkisi yok	
Strakowski ve ark, 2002	1,5T MRG, KK: 1.5mm, ROI	35 BPB I (18 ilk epizod), 32 K	LV: Sık epizod geçiren olgularda LV > K	LV manik epizod sayısı ile korele
Strasser ve ark, 2005	1,5T MRG, KK: 1.5 mm, MEASURE	33 Sch, 23 P+BPB, 15 P-BPB, 44 K	BP I – K fark yok	P+BPB > K P-BPB – K fark yok
Rosa ve ark, 2010	1,5T MRG, voxel boyutu: 0,86x0,86x1,5mm, ROI	62 Sch(ilk epizod), 26 BPB(ilk epizod, psikotik),94 K	LV: BPB – K fark yok	DDD kullanımının etkisi yok
Edmiston ve ark, 2011	3T MRG, KK: 1mm, BioImage Suite Software	36 P+BPB, 48 P-BPB, 79 K	P+BPB >P-BPB ve K P-BPB – K fark yok	Epizod, hızlı döngülülük, ilaç sınıfının etkisi yok
Hallahan ve ark, 2011	En az 1.0T MRG, standardize yöntem yok (11 merkez)	170 BP I, 219 K	Sağ LV: BP > K	Hastalık süresi, lityum LV ile ilişkisi

Tablo 10: BPB’de yürütülen lateral ventrikül hacim çalışmaları. *STR & THA: BP > K* : BPB hastalarının striatum ve talamus hacimleri sağlıklı kontrollerden büyük bulunmuştur.

Lateral ventriküllerin toplam hacmini değerlendiren ilk çalışmalarda (Johnstone et al., 1989; Lewine et al., 1995; Roy et al., 1998; Hauser et al., 2000) hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamış olmakla birlikte bu çalışmalar çok ciddi teknik kısıtlılıklar içermektedir. Bu çalışmalara karşılık Strakowski ve arkadaşlarının (1999, 2002) yürüttüğü çalışmalar LV hacimlerindeki farklılıkları değerlendirme bakımından oldukça üstün konumdadır. Strakowski ve arkadaşlarının ilk çalışmasında (1999) hastaların LV'lerin sağlıklı kontrollere göre daha geniş olduğunu ve bu bulgunun özellikle sol LV'de anlamlı düzeye ulaştığını saptanmıştır. Bununla birlikte, çalışmaya alınan olguların % 42'sinde alkol veya madde kullanım bozukluğu olması BPB ile görülen beyin dokusu değişikliklerini yorumlamayı güçleştirmektedir. Strakowski ve arkadaşlarının sonraki çalışmasında (2002) ise ilk mani atağını yaşayan hastalar, çok sayıda atak geçirmiş BPB hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. İlk ve daha çok epizod geçirmiş olguları değerlendirdiği bir çalışmada LV hacimlerinin sadece çok sayıda epizod geçirmiş olgularda büyük olduğu saptanmıştır. Her iki çalışmada saptanan bir diğer önemli bulgu ise paraventriküler yapıların (kaudat çekirdek, talamus ve hipokampus) BPB hastalarında daha geniş olmasıdır. Bu durum lateral ventriküllerdeki genişliğin paraventriküler yapılardan kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Araştırmacılar LV genişlemesinin özellikle manik epizod sayısı ile ilişkili olduğunu saptamışlar ve olasılıkla hastalık gidişiyle birlikte LV genişlemesinin arttığını öne sürmüşlerdir. Ancak çok sayıda atak yaşayan hasta grubunun daha erken başlangıçlı olduğu dikkate alındığında LV hacmindeki farklılığın hastalığın seyrinde mi ortaya çıktığı yoksa kötü bir gidişi öngören ve hastalığın başından beri varolan bir değişiklik mi olduğu sorusu yanıtızsız kalmıştır.

Bipolar bozukluk hastalarında LV hacimlerini sağlıklı kontrollerden daha büyük bulmayan çok sayıda çalışma bulunması nedeniyle daha büyük olgu gruplarını değerlendirmek için veri havuzları oluşturularak meta-analizler yürütülmüştür. BPB'da yapılan metaanalizlerde LV'lerde genişleme lehine bulgular bulunmuştur. Bugüne dek yapılan üç meta-analizden ikisinde sadece sağ LV'de genişlik saptanırken (McDonald et al., 2004, Kempton et al., 2008), bir başka metaanalizde ise hem sağ hem de sol LV'de büyüklük saptanmıştır (Arnone et al., 2009). Buna karşılık metaanalizlere alınan çalışmalarda çok farklı klinik değişken (klinik tanı, mevcut klinik durum, ilk epizod olup olmaması, alkol veya madde kullanım bozuklukları) ve yöntemsel farklılık (MRG gücü, kesit kalınlığı, değerlendiren program, değerlendirme yöntemi) bulunmaktadır. (Tablo 11)

Çalışma	Yöntem	Örneklem	Sonuç	Ek Bulgu
McDonald ve ark, 2004	MRG 26 çalışma	BPB (Tip I ve II)ve K	Sadece sağ LV'de BPB > K	
Kempton ve ark, 2008	BT ve MRG, 98 çalışma	BPB(Tip I ve II) ve K	Total ve sağ LV'de BPB > K Korpus kallozum: BPB < K Derin beyaz madde hiperintensiteleri BPB > K	Yaş, hastalık süresi ile anlamli ilişki yok Lityum gri madde ile korele
Arnone ve ark, 2009	MRG, 72 çalışma	BPB, Sch, K	Tüm beyin ve PFC: BPB < K LV: BPB > K Globus Pallidus: BPB > K	LV: BPB < Sch Amigdala: BPB > Sch

Tablo 11: BPB’de yürütölmüş metaanalizlerin sonuçları

Hallahan ve arkadaşları (2011) meta-analizden kaynaklanan istatistiksel güçlükleri aşmak için tüm ham verileri bir havuzda toplama yoluna gitmiştir. 11 merkezin çalışma verilerini bir araya getirerek analiz yaptıkları çalışmada 321 BP I bozukluk olgusu ve 442 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış, bunlardan 170 olguda LV hacim karşılaştırması yapılabilmiş ve BPB’de sağ LV’lerde büyüklük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte mega-analiz adını verdikleri bu yöntemde kaçınılmaz olarak çalışmada havuzlanan verilerin beyin görüntüleme ve analiz yöntemlerinin standardize edilmediği görölmektedir ve bu durum da sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır.

BPB’da patofizyolojiyi belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda saptanan farklılıkların hastalığın gelişimiyle birlikte mi ortaya çıktığı yoksa hastalık ortaya çıkmadan mı varolduğu soruları tam olarak yanıtlanamamaktadır. Ayrıca genetik aktarımın olduğu bilinen BPB’da aynı genetik riski taşıyan kişilerde hastalık tablosunun her zaman ortaya çıkmaması hastalığa karşı koruyucu olan faktörlerin olup olmadığı sorusunu da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle çalışmamızda hasta ve kontrol grupları dışında hastaların sağlıklı kardeşleri de çalışmaya alınmıştır. Monozigotik ikizler çalışmalarında bildirilen diskordans hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda riskli bireylerden sadece kardeşlerin alınması çocukluk ve ergenlikte maruz kalınan sosyoekonomik sorunlar, doğal afet, göç gibi travmaya yol açabilecek çeşitli çevresel faktörlerin kısmen de olsa kardeş çiftlerinde kontrol edilmesine olanak sağlaması açısından önem kazanmaktadır.

Hastalık açısından riskli gruplarla çalışma yapıldığında henüz klinik sendrom olarak hastalanmamış ama gelecekte hastalanma olasılığı olan kişilerin sağlıklı olgular olarak çalışmaya kabul edilmesi olasılığı vardır. Çalışmamızda sağlıklı kardeş grubunun yaş ortalamasına bakıldığında orta yaşlarında olan bir grup alındığı görülmektedir. Literatürde BPB başlangıç yaşının genç erişkinlikte olduğu bilinmektedir (DSM IV, Köroğlu, 2007). Bu durumda orta yaşlarında olan sağlıklı kardeş grubunun hastalanmak için riskli olan yaşları geçtiği görülmektedir ve gelecekte hastalanacak kişilerin çalışmaya alınmadığı söylenebilir.

İkizlerle yürütülen bir çalışmada LV hacimlerinin %65 genetik geçişle ilişkili olduğu gösterilmiştir (van der Schot et al., 2009). Bu nedenle LV değişikliklerinin hastalarda gözlenen bulgulara paralel olarak sağlıklı akrabalarda da gözlenmesi beklenmektedir. Nitekim BPB’da sağlıklı akrabalarda yapılan çalışmalarda bu hipotez desteklenmemiştir. Sağlıklı akrabalarda LV değişikliklerini araştıran 3 çalışmada da sağlıklı akrabalar ve kontroller arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo 12). 2002’de yürütülen ikiz çalışmasında sadece BPB olgularında LV genişlemesi saptandığı belirtilmiş olmakla birlikte çalışmanın yöntemi tam olarak anlaşılamamaktadır. Diğer 2 çalışmada ise sağlıklı akrabalar gibi hastalarda da herhangi farklılıklar saptanmamış olduğu görülmektedir.

Çalışma	Yöntem	Örneklem	Sonuç	Ek Bulgu
Kieseppa ve ark, 2002	1,0 T MRG (kesit kalınlığı 5 mm, NRIA programı)	28 BPB (23 BP tip I, 5 SchA), 22 sağlıklı ikiz, 34 kontrol	LV: BP > BPK ve K	Sulka BOS hacmi: BP ve BPK > K
Kieseppa ve ark, 2003	1,0 T MRG (Kesit kalınlığı 5mm, NRAI programı)	24 BPB I, 15 sağlıklı ikiz kardeş, 27 kontrol	3 grup arası fark yok	Sol hemisfer BM: BP ve BPK < K
McDonald ve ark, 2006	1,5T MRG, MEASURE	42 Sch-SchA ve 57 sağlıklı akrabaları 38 BPB (Psikotik) ve 52 sağlıklı akrabaları 54 K	P+BPB ve akrabaları ile K arasında fark yok	BP akrabalarında serebral hacim > K

Tablo 12: BPB’de akraba çalışmalarında elde edilen LV sonuçları. NRAI: “new region of analysis”

Lateral ventrikül ve şekil analizi

Lateral ventriküller; tüm hemisferlerin içinde uzanan, içi BOS dolu olan “boşluk”lardır ve sınırları birçok doku tarafından belirlenmektedir. Bu nedenle LV’lerdeki değişikliklerin çeşitli beyin dokularındaki gelişim defekti ya da atrofi – hipertrofiyi yansıtır olabileceği düşünülmektedir. Ancak birçok dokuyla komşuluğu olan LV’lerin sadece toplam hacminin analizlerde kullanılmasının bölgesel değişiklikleri gözden kaçırma olasılığı bulunmaktadır. Çalışmalara bakıldığında hastaların seçim kriterlerinin, tanıları, mevcut klinik durumları, hastalık süresi, ilk epizodda olup olmamaları, alkol veya madde kullanım bozukluğu varlığı, ilaç tedavisi altında olup olmamaları gibi birçok klinik özelliklerin, beyin görüntüleme ve görüntüleri değerlendirme yöntemlerinin arasında farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Bu heterojenite çalışmaların verilerinin birbirleriyle karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle şekil analizi istatistiksel gücü arttıracaktır. Literatürde BPB’de LV’lerde bölgesel değişiklikleri araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastaların hem sağlıklı kardeşleri hem de sağlıklı kontrollere göre kaudat çekirdek ve korpus kallozum komşuluğunda olan bölgelerde genişleme olduğu saptanmıştır. Bu durumun bu iki yapıdaki doku kaybından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde birçok çalışmada kaudat çekirdek hacminde değişiklik olmadığı bildirilmektedir (Swayze et al., 1992; Strakowski et al.,1993; Harvey et al., 1994; Brambilla et al., 2001; Strakowski et al., 2002; Hallahan et al., 2011; Sanches et al., 2005; MacMaster, Carrey, Langevin, Jaworska, & Crawford, 2014; Ahn et al., 2007; Delbello et al., 2004). Kaudat çekirdekte genişleme bulan çalışmalarda antipsikotik etkisi dışlanamamaktadır (Noga et al., 2001, Aylward et al., 1994). İleri yaş olguları inceleyen bir çalışmada geç başlangıçlı olgularda kaudat çekirdek hacminde küçülme bildirilmiş olmakla birlikte bu veriler tüm hasta popülasyonunu temsil etmemektedir (Beyer et al., 2004). Çalışmamızda kaudat çekirdeğin hacminin değerlendirilmemiş olması nedeniyle kaudat çekirdek hacminde azalma olduğu söylenememektedir.

Bipolar bozukluk hastalarında LV hacimlerinin sağlıklı bireylerden daha büyük saptanmasını açıklayacak şekilde periventriküler yapılarda bir küçülmenin saptanmamış olması (Strakowski et al., 2002; Hallahan et al., 2011; McDonald et al., 2004; Kempton et

al., 2008; Arnone et al., 2009) LV'lerdeki genişliğin beyaz cevherden kaynaklanabileceği görüşünü getirmiştir (Strakowski et al., 2002). Bu görüşü destekler şekilde bipolar bozuklukta korpus kallozum yapısında bozulma ve hacminde küçülme gözlenen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Coffman et al., 1990; Brambilla et al., 2003; Atmaca et al., 2007). İki metaanalizde de bu veriler desteklenmektedir (Arnone et al., 2008, Kempton et al., 2008). 21 BP I olgusu, 19 sağlıklı ikizin kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada BPB'da korpus kallozum hacminde azalma olduğu ancak sağlıklı ikizlerinde farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (Bearden et al., 2011). Dahası beyaz cevher hiperintensiteleri BPB olgularında daha fazla olduğu bildirilmektedir (Altshuler et al., 1995; Videbach et al., 1997; Swayze et al., 1990). Bizim çalışmamızda da BPB hastalarının kardeşlerinden ve sağlıklı kontrollerden şekil analizi ile saptanan farklılıklarının temelde korpus kallozuma denk geldiği görülmektedir. Çalışmamızda korpus kallozum hacmini doğrudan değerlendiren bir ölçüm yapılmadığından bulgularımız LV genişlemesinin beyaz cevher kaybından kaynaklandığı görüşüne dolaylı bir destek vermektedir.

Çalışmamızda şekil analizi ile saptanan bir veri de hastalık süresi ile ilişkilidir. Örneklemimiz ilk epizodunda olmayan, genellikle orta yaşlarında, yaklaşık 10-15 yıllık hastalık öyküsü olan olgulardan oluşmaktadır. Şekil analizinde hastalık süresinin sağ ventrikülde ventral, sol ventrikülde ise dorsal yüzde yoğunlaşan genişlemelerle doğrusal ilişkili olduğu görülmektedir. Brambilla ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında LV hacimlerinin hastalık süresi ile Strakowski ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında da LV hacimlerinin ile atak sayılarının ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna karşılık LV hacimleri ile hastalık süresi veya atak sayısı arasında ilişki bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır (Strakowski et al., 1999; Ali et al., 2001; Hallahan et al., 2011). Bu çalışmalardan Ali ve arkadaşlarının (2001) çalışması yöntemsel olarak çok ciddi kısıtlılıklar içermektedir. Strakowski ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %42'sinin alkol ve madde kullanım bozukluğu olması verileri yorumlamayı güçleştirmektedir. Hallahan ve arkadaşlarının (2011) mega-analiz çalışmasında da LV hacimleri ile hastalık süresi ile ilişki saptanmamıştır. Ancak bu mega-analizin yöntemsel kısıtlılıkları dikkate alındığında sonuçlara temkinli yaklaşma gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Tedavinin beyin yapıları üzerine etkisi görüntüleme çalışmalarına sıkça konu olmaktadır. Özellikle lityumun gri cevher üzerine olan etkilerine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır.

Her ne kadar çeşitli beyin bölgelerinde lityumun koruyucu etkisi olduğu gösterilse de LV hacimleriyle lityum kullanımı arasında korelasyon saptanmamıştır (Strakowski et al., 1999; Brambilla et al., 2001; Hallahan et al., 2011; Kempton et al., 2008; Kieseppa et al., 2003). Daha önce lityumla ilgili korelasyonun şekil analizde bakılmadığı görülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda lityum kullanımı ile LV hacimleri arasında korelasyonun değerlendirilmesi planlanmıştır, ancak çalışmamızda sadece 4 olgunun lityum kullanmaması nedeniyle analiz yapılamamıştır. Çalışmamızda lityum kullanan olguların büyük çoğunluğu oluşturması, örneklemin gri maddeleri korunmuş olgulardan oluştuğu söylenebilir. BPB’de LV hacimlerinin kontrollerden farklı saptanmaması hastalarda beyin dokusunun korunmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

6.1. Çalışmamızın Güçlü yanları

Bu çalışma, hacim çalışmalarından farklı olarak, lateral ventrikülün şekil ve konformasyon analizinin yapıldığı ve yapısal değişikliklerin gösterildiği önemli bir çalışmadır.

Çalışmamızda ITK-SNAP programı kullanılarak “snake” tekniği ve manuel düzeltme ile lateral ventrikülün sınırları çok düzgün bir şekilde çizilerek ölçümlerin yapılması sağlanmıştır. Literatürde BPB’de lateral ventriküllerde yapılmış ilk şekil analizidir.

Çalışmamızın diğer bir güçlü yanı genetik etkileri değerlendirmek amacıyla sadece sağlıklı kardeşler alınmıştır. Birinci derece akrabalarından sadece kardeşlerin seçilmesi ile sosyoekonomik koşullar, doğal afet, göç gibi çeşitli çevresel etkenlerin etkisi azaltılmaya çalışılmıştır.

6.2. Çalışmamızdaki Kısıtlılıklar

Çalışmamızda 3 grup arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık saptanmamış olsa da hasta grubunda erkek olguların kardeş ve kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmektedir; buna karşılık dağılımdaki bu farklılık istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır. Yine de hem SPSS hem de SPHARM analizinde cinsiyet eş değişken alınarak bu durumun etkisi azaltılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda lateral ventriküllerde bölgesel farklılıklar gözlenmektedir. Sadece lateral ventriküllerin incelenmesi bu farklılığın komşu dokulardan mı yoksa uzak bir dokunun

etkisi mi olduğunu tam olarak değerlendirilememektedir. Bu nedenle diğer beyin dokularını da inceleyen ileri analizler yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın verileri kesitsel bir değerlendirmeye izin vermektedir. Yapılan şekil analizlerinde hastalık süresi ile korele olan çeşitli bölgeler gözlenmektedir. Bu bölgelerin hastalık başlangıcındaki durumları, ilaç tedavisi, epizod sayısı gibi değişkenlerle ilişkisi, geri dönüşümlü olup olmadıklarına cevap verememektedir. İzlem çalışmaları bu durumda üstünlük kazanmaktadır.

Hayatlarının herhangi bir döneminde alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığının beyindeki dokuları ve dolaylı olarak da lateral ventrikülleri etkileyebileceği düşünülerek 3 grupta da bu tanımlar dışlama kriteri olarak yer almıştır. Hatırlamayla ilgili kişisel güçlükler ya da doğru bilginin verilmemiş olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Bununla birlikte geçmişe yönelik bilgi toplanan hemen hemen tüm psikiyatri çalışmalarında benzer kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bu kısıtlılık, ayrıntılı psikiyatrik görüşmelerle olgulara yeterli zaman ayrılarak aşılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda lateral ventriküller ITK-SNAP programında “snake” metodu ile segmente edilmiştir. Bu yöntemde ön boynuz ve gövde ayrıntılı olarak alınırken analiz koroid pleksustan sonrasına ilerleyemediği için occipital ve temporal boynuz segmente edilememiş, bu nedenle de çalışmamızda total lateral ventrikül hacimleri hesaplanamamıştır. Ancak şekil analizi ile bölgesel farklılıkların araştırılması ile bu kısıtlılığın önüne geçilmeye çalışılmıştır. Sadece temporal ve occipital boynuzlarda da şekil analizi yapılamaması nedeniyle bu bölgelerdeki olası farklılıkları saptamak mümkün olamamıştır.

6.3. Varsayımların Değerlendirilmesi

1- Bipolar I bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında lateral ventrikül yapısı açısından farklılıklar bulunmuştur.

2-Bipolar I bozukluk tanılı hastaların sağlıklı kardeşleri ile sağlıklı kontroller arasında lateral ventrikül yapısı açısından sağ lateral ventrikülde lateral ventrikül yapısı açısından küçük farklılıklar bulunmuş, bu bulgu sol lateral ventrikülde saptanmamıştır.

3- Bipolar I bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kardeşleri arasında lateral ventrikül yapısı açısından farklılıklar bulunmuştur.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma lateral ventriküllerin bipolar bozuklukta şekil analizinin yapıldığı ilk çalışmadır. Lateral ventriküllerdeki yapısal farklılığın nedenlerinin incelenmesi amacıyla BPB hastaları ile kardeşleri de çalışmaya alınmış ve lateral ventriküllerdeki farklılığın sadece hasta grubunda gözlemlendiği görülmüştür. Lateral ventriküllerdeki değişikliğin özellikle beyaz cevhere komşu bölgelerinde gözlenmesi, hastalık süresi ile ilişkili oluşu, benzer çevresel koşullarda yetişmiş ve benzer genetik yapıya sahip sağlıklı kardeşlerde değişikliklerin gözlenmemesi, bu değişikliklerin hastalık süreci ile oluştuğu görüşünü desteklemektedir. Lateral ventrikülleri periventriküler yapılarla (talamus, putamen, kaudat nukleus, corpus kallosum ve hipokampal formasyon) beraber inceleyecek çalışmalar BPB'ta LV genişliğinin nedenlerini daha iyi belirlememize yardımcı olacaktır.

8. KAYNAKLAR

- Ahn, M. S., Breeze, J. L., Makris, N., Kennedy, D. N., Hodge, S. M., Herbert, M. R., . . . Frazier, J. A. (2007). Anatomic brain magnetic resonance imaging of the basal ganglia in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord*, 104(1-3), 147-154. doi: 10.1016/j.jad.2007.04.015
- Akdemir A, Örsel SD, et al. (1996). "Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı." *Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi* 4(4): 251-259
- Ali, S. O., Denicoff, K. D., Altshuler, L. L., Hauser, P., Li, X., Conrad, A. J., . . . Post, R. M. (2001). Relationship between prior course of illness and neuroanatomic structures in bipolar disorder: a preliminary study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14(4), 227-232.
- Altshuler, L. L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., Jimenez, T., Leight, K., . . . Mintz, J. (2000). An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 48(2), 147-162.
- Altshuler, L. L., Bartzokis, G., Grieder, T., Curran, J., & Mintz, J. (1998). Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry*, 55(7), 663-664.
- Altshuler, L. L., Curran, J. G., Hauser, P., Mintz, J., Denicoff, K., & Post, R. (1995). T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 152(8), 1139-1144.
- Andreasen, N. C., Swayze, V., 2nd, Flaum, M., Alliger, R., & Cohen, G. (1990). Ventricular abnormalities in affective disorder: clinical and demographic correlates. *Am J Psychiatry*, 147(7), 893-900.
- Arnone, D., Cavanagh, J., Gerber, D., Lawrie, S. M., Ebmeier, K. P., & McIntosh, A. M. (2009). Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 195(3), 194-201. doi: 10.1192/bjp.bp.108.059717
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Chandra, P., & Ebmeier, K. P. (2008). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 118(5), 357-362. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01229.x
- Atmaca, M., Ozdemir, H., & Yildirim, H. (2007). Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychol Med*, 37(5), 699-704. doi: 10.1017/s0033291706009743
- Aydemir Ö, Köroğlu E. (2012). *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler*. HYB Basım Yayın, 6.baskı. Ankara
- Aylward, E. H., Roberts-Twillie, J. V., Barta, P. E., Kumar, A. J., Harris, G. J., Geer, M., . . . Pearlson, G. D. (1994). Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 151(5), 687-693.
- Bearden, C. E., van Erp, T. G., Dutton, R. A., Boyle, C., Madsen, S., Luders, E., . . . Cannon, T. D. (2011). Mapping corpus callosum morphology in twin pairs discordant for bipolar disorder. *Cereb Cortex*, 21(10), 2415-2424. doi: 10.1093/cercor/bhr030
- Bechdolf, A., Wood, S. J., Nelson, B., Velakoulis, D., Yucel, M., Takahashi, T., . . . McGorry, P. D. (2012). Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*, 201(1), 34-39. doi: 10.1016/j.psychres.2011.06.010
- Beyer, J. L., Young, R., Kuchibhatla, M., & Krishnan, K. R. (2009). Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry*, 21(4), 394-409. doi: 10.1080/09540260902962198
- Beyer, J. L., Kuchibhatla, M., Payne, M., Moo-Young, M., Cassidy, F., MacFall, J., & Krishnan, K. R. (2004). Caudate volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(2), 109-114. doi: 10.1002/gps.1030

- Blond, B. N., Fredericks, C. A., & Blumberg, H. P. (2012). Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala–anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord*, 14(4), 340-355. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01015.x
- Blumberg, H. P., Fredericks, C., Wang, F., Kalmar, J. H., Spencer, L., Papademetris, X., . . . Krystal, J. H. (2005). Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 7(6), 570-576. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00264.x
- Blumberg, H. P., Kaufman, J., Martin, A., Whiteman, R., Zhang, J. H., Gore, J. C., . . . Peterson, B. S. (2003). Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), 1201-1208. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1201
- Bora, E., Fornito, A., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 67(11), 1097-1105. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.01.020
- Borgwardt, S., & Fusar-Poli, P. (2012). White matter pathology--an endophenotype for bipolar disorder? *BMC Psychiatry*, 12, 138. doi: 10.1186/1471-244x-12-138
- Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., . . . Soares, J. C. (2001). MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *J Psychiatr Res*, 35(6), 313-322.
- Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., . . . Soares, J. C. (2003). MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 37(4), 287-295. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00024-4
- Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M. A., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., . . . Soares, J. C. (2001). Anatomical MRI study of basal ganglia in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*, 106(2), 65-80.
- Bruton, C. J., Crow, T. J., Frith, C. D., Johnstone, E. C., Owens, D. G., & Roberts, G. W. (1990). Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol Med*, 20(2), 285-304.
- Coffman, J. A., Bornstein, R. A., Olson, S. C., Schwarzkopf, S. B., & Nasrallah, H. A. (1990). Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 27(11), 1188-1196.
- Coryell, W., Leon, A. C., Turvey, C., Akiskal, H. S., Mueller, T., & Endicott, J. (2001). The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Disord*, 67(1-3), 79-88.
- Çorapçıoğlu A., Aydemir Ö., et al. (1999). "DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme", Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Mills, N. P., Getz, G. E., & Strakowski, S. M. (2004). Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 6(1), 43-52.
- Doty, T. J., Payne, M. E., Steffens, D. C., Beyer, J. L., Krishnan, K. R. R., & LaBar, K. S. (2008). Age-dependent reduction of amygdala volume in bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163(1), 84-94. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.08.003
- Edmiston, E. E., Wang, F., Kalmar, J. H., Womer, F. Y., Chepenik, L. G., Pittman, B., . . . Blumberg, H. P. (2011). Lateral ventricle volume and psychotic features in adolescents and adults with bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 194(3), 400-402. doi: 10.1016/j.psychresns.2011.07.005
- Eker MÇ, Gönül AS (2010). İkiüçlü Duygudurum Bozukluğunun Nörobiyolojisi. Temel Psikofarmakoloji. 1.baskı. Yüksel N (ed). Ankara, s.333-353
- Elkis, H., Friedman, L., Wise, A., & Meltzer, H. Y. (1995). Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52(9), 735-746.
- Frazier, J. A., Chiu, S., Breeze, J. L., Makris, N., Lange, N., Kennedy, D. N., . . . Biederman, J. (2005). Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 162(7), 1256-1265. doi: 10.1176/appi.ajp.162.7.1256

- Fusar-Poli, P., Howes, O., Bechdolf, A., & Borgwardt, S. (2012). Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*, 37(3), 170-184. doi: 10.1503/jpn.110061
- Gershon, E. S., Hamovit, J., Guroff, J. J., Dibble, E., Leckman, J. F., Sceery, W., . . . Bunney, W. E., Jr. (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry*, 39(10), 1157-1167.
- Goldman, A. L., Pezawas, L., Mattay, V. S., Fischl, B., Verchinski, B. A., Zolnick, B., . . . Meyer-Lindenberg, A. (2008). Heritability of brain morphology related to schizophrenia: a large-scale automated magnetic resonance imaging segmentation study. *Biol Psychiatry*, 63(5), 475-483. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.006
- Goodwin FK, Jamison KR (2007). Neurobiology. Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Goodwin FK. and Jamison (ed). Oxford University Press. New York. ABD. s. 463-608
- Gould, T. D., & Manji, H. K. (2002). Signaling networks in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *J Psychosom Res*, 53(2), 687-697.
- Gray's Anatomy (1989). Gray H. Neurology. Gray's Anatomy 37th edition. 1989. Williams PL, Dyson M (ed) ELBS with Churchill Livingstone. London. s.860
- Gulseren, S., Gurcan, M., Gulseren, L., Gelal, F., & Erol, A. (2006). T2 hyperintensities in bipolar patients and their healthy siblings. *Arch Med Res*, 37(1), 79-85. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.04.009
- Hallahan, B., Newell, J., Soares, J. C., Brambilla, P., Strakowski, S. M., Fleck, D. E., . . . McDonald, C. (2011). Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry*, 69(4), 326-335. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.08.029
- Harvey, I., Persaud, R., Ron, M. A., Baker, G., & Murray, R. M. (1994). Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med*, 24(3), 689-699.
- Hauser, P., Matochik, J., Altshuler, L. L., Denicoff, K. D., Conrad, A., Li, X., & Post, R. M. (2000). MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord*, 60(1), 25-32.
- Hoge, E. A., Friedman, L., & Schulz, S. C. (1999). Meta-analysis of brain size in bipolar disorder. *Schizophr Res*, 37(2), 177-181.
- Howes, O. D., & Falkenberg, I. (2011). Early detection and intervention in bipolar affective disorder: targeting the development of the disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 13(6), 493-499. doi: 10.1007/s11920-011-0229-8
- Johnstone, E. C., Owens, D. G., Crow, T. J., Frith, C. D., Alexandropoulos, K., Bydder, G., & Colter, N. (1989). Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52(6), 736-741.
- Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. (2001) Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13(2):107-114
- Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C., & Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(9), 1017-1032. doi: 10.1001/archpsyc.65.9.1017
- Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafo, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S. C. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7), 675-690. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.60
- Kieseppa, T., van Erp, T. G., Haukka, J., Partonen, T., Cannon, T. D., Poutanen, V. P., . . . Lonnqvist, J. (2002). The volumetric findings in MRI brain study of bipolar twins and their healthy co-twins. *Bipolar Disord*, 4 Suppl 1, 29-30.

- Kieseppa, T., van Erp, T. G., Haukka, J., Partonen, T., Cannon, T. D., Poutanen, V. P., . . . Lonnqvist, J. (2003). Reduced left hemispheric white matter volume in twins with bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*, 54(9), 896-905.
- Köroğlu, E., (2007). DSM IV-TR, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, dördüncü baskı, sf 552-553
- Ladouceur, C. D., Almeida, J. R., Birmaher, B., Axelson, D. A., Nau, S., Kalas, C., . . . Phillips, M. L. (2008). Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(5), 532-539. doi: 10.1097/CHI.0b013e318167656e
- Lewine, R. R., Hudgins, P., Brown, F., Caudle, J., & Risch, S. C. (1995). Differences in qualitative brain morphology findings in schizophrenia, major depression, bipolar disorder, and normal volunteers. *Schizophr Res*, 15(3), 253-259.
- MacMaster, F. P., Carrey, N., Langevin, L. M., Jaworska, N., & Crawford, S. (2014). Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain Imaging Behav*, 8(1), 119-127. doi: 10.1007/s11682-013-9264-x
- Mahon, K., Burdick, K. E., Ikuta, T., Braga, R. J., Gruner, P., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2013). Abnormal temporal lobe white matter as a biomarker for genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 73(2), 177-182. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.07.033
- Martinowich, K., Schloesser, R. J., & Manji, H. K. (2009). Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest*, 119(4), 726-736. doi: 10.1172/jci37703
- McDonald, C., Bullmore, E. T., Sham, P. C., Chitnis, X., Wickham, H., Bramon, E., & Murray, R. M. (2004). Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry*, 61(10), 974-984. doi: 10.1001/archpsyc.61.10.974
- McDonald, C., Marshall, N., Sham, P. C., Bullmore, E. T., Schulze, K., Chapple, B., . . . Murray, R. M. (2006). Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry*, 163(3), 478-487. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.478
- McDonald, C., Zanelli, J., Rabe-Hesketh, S., Ellison-Wright, I., Sham, P., Kalidindi, S., . . . Kennedy, N. (2004). Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 56(6), 411-417. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.021
- McDonald, C., Zanelli, J., Rabe-Hesketh, S., Ellison-Wright, I., Sham, P., Kalidindi, S., . . . Kennedy, N. (2004). Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 56(6), 411-417. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.06.021
- McIntosh, A. M., Job, D. E., Moorhead, W. J., Harrison, L. K., Whalley, H. C., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2006). Genetic liability to schizophrenia or bipolar disorder and its relationship to brain structure. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(1), 76-83. doi: 10.1002/ajmg.b.30254
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 64(5), 543-552. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543
- Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., & Manji, H. K. (2000). Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*, 356(9237), 1241-1242.
- Moore, G. J., Cortese, B. M., Glitz, D. A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J. A., Uhde, T. W., . . . Manji, H. K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry*, 70(5), 699-705. doi: 10.4088/JCP.07m03745
- Noga, J. T., Vldar, K., & Torrey, E. F. (2001). A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 106(1), 25-34.
- Nguyen V (2006). Using ITK-SNAP to Segment Out Lateral Ventricles. Protocol Developed by Vy Nguyen. UC Davis Medical Center, The M.I.N.D. Institute. <http://www.ucdmc.ucdavis.edu/mindinstitute/research/cabil/ITK-SNAP%20Protocol.pdf>

- Pakkenberg, B. (1987). Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry*, 151, 744-752.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16(2), 331-348. doi: 10.1006/nimg.2002.1087
- Potash, J. B., Willour, V. L., Chiu, Y. F., Simpson, S. G., MacKinnon, D. F., Pearlson, G. D., . . . McInnis, M. G. (2001). The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry*, 158(8), 1258-1264.
- Puri, B. K. (2010). Progressive structural brain changes in schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 10(1), 33-42. doi: 10.1586/ern.09.142
- Rosso, I. M., Killgore, W. D. S., Cintron, C. M., Gruber, S. A., Tohen, M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2007). Reduced Amygdala Volumes in First-Episode Bipolar Disorder and Correlation with Cerebral White Matter. *Biol Psychiatry*, 61(6), 743-749. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.035
- Roy, P. D., Zipursky, R. B., Saint-Cyr, J. A., Bury, A., Langevin, R., & Seeman, M. V. (1998). Temporal horn enlargement is present in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 44(6), 418-422.
- Salvadore, G., Drevets, W. C., Henter, I. D., Zarate, C. A., & Manji, H. K. (2008). Early intervention in bipolar disorder, part II: therapeutics. *Early Interv Psychiatry*, 2(3), 136-146. doi: 10.1111/j.1751-7893.2008.00072.x
- Sanches, M., Roberts, R. L., Sassi, R. B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., . . . Soares, J. C. (2005). Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disord*, 7(2), 153-158. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00178.x
- Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 123C(1), 48-58. doi: 10.1002/ajmg.c.20013
- Stahl SM (2012). Duygu Durumu Bozuklukları Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 3.baskı. Uzbay İT (çeviri ed). Ankara, s.453
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., . . . Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*, 14(4), 313-325. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Sax, K. W., Zimmerman, M. E., Shear, P. K., Hawkins, J. M., & Larson, E. R. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56(3), 254-260.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., . . . Adler, C. M. (2002). Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 159(11), 1841-1847.
- Strakowski, S. M., Wilson, D. R., Tohen, M., Woods, B. T., Douglass, A. W., & Stoll, A. L. (1993). Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry*, 33(8-9), 602-609.
- Strasser, H. C., Lilyestrom, J., Ashby, E. R., Honeycutt, N. A., Schretlen, D. J., Pulver, A. E., . . . Pearlson, G. D. (2005). Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry*, 57(6), 633-639. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.009
- Swayze, V. W., 2nd, Andreasen, N. C., Alliger, R. J., Yuh, W. T., & Ehrhardt, J. C. (1992). Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 31(3), 221-240.
- Taner D (2004). Ventriküler sistem ve liquor cerebrospinalis. Fonksiyonel Nöroanatomi. 4. baskı. Taner D (ed). Ankara. s.26-32
- Taylor, L., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2002). Family, twin, and adoption studies of bipolar disease. *Curr Psychiatry Rep*, 4(2), 130-133.
- Tighe, S. K., Reading, S. A., Rivkin, P., Caffo, B., Schweizer, B., Pearlson, G., . . . Bassett, S. S. (2012). Total white matter hyperintensity volume in bipolar disorder patients and their healthy relatives. *Bipolar Disord*, 14(8), 888-893. doi: 10.1111/bdi.12019

- Thompson, M., Weickert, C. S., Wyatt, E., & Webster, M. J. (2009). Decreased glutamic acid decarboxylase(67) mRNA expression in multiple brain areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatr Res*, 43(11), 970-977. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.02.005
- Townsend, J., & Altshuler, L. L. (2012). Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord*, 14(4), 326-339. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01021.x
- van der Schot, A. C., Vonk, R., Brans, R. G., van Haren, N. E., Koolschijn, P. C., Nuboer, V., . . . Kahn, R. S. (2009). Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 66(2), 142-151. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.541
- Videbech, P. (1997). MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 96(3), 157-168.
- Vita, A., De Peri, L., Deste, G., & Sacchetti, E. (2012). Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry*, 2, e190. doi: 10.1038/tp.2012.116
- Vita, A., De Peri, L., & Sacchetti, E. (2009). Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord*, 11(8), 807-814. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00759.x
- Womer, F. Y., Kalmar, J. H., Wang, F., & Blumberg, H. P. (2009). A Ventral Prefrontal-Amygdala Neural System in Bipolar Disorder: A View from Neuroimaging Research. *Acta Neuropsychiatr*, 21(6), 228-238.
- Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31(3), 1116-1128. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015

EKLER

EK – 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN LATERAL VENTRİKÜL HACİM VE ŞEKİLLERİNİN SAĞLIKLI KARDEŞLERİ VE SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (VAKA GRUBU)

Bipolar Bozukluk hastalığı yaşamboyu kişilerin yaklaşık % 1'ini etkileyen, önemli bir rahatsızlıktır. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda Bipolar Bozukluğa neyin yol açtığı tam olarak saptanamamıştır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda Bipolar Bozukluk hastalarının bazı beyin yapılarında değişikliklerinin olabildiği görülmüştür. Biz Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Radyoloji Anabilim Dallarında çalışan doktorlar olarak beyin yapılarındaki olası değişiklikleri araştırıyoruz. Amacımız Bipolar Bozukluk hastalarının beyin yapılarındaki olası değişikliklerin saptanarak hastalığın tanı ve tedavisi konusunda yeni yöntemler geliştirilmesine katkıda bulunmaktır.

Çalışmada vakalarla psikiyatrik görüşme yapılarak ruhsal durumları değerlendirilecek ve ailelerinde ruhsal bir rahatsızlık bulunup bulunmadığı da sorulacaktır. Aynı zamanda bazı ölçekler de uygulanarak hastalık şiddeti de değerlendirilecektir. Çalışmaya alınması uygun bulunan vakaların manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapılacak ve bu görüntüler daha sonra değerlendirilecektir. Çalışmada araştırılan bozukluklar dışında nörolojik ya da vasküler bozukluklara rastlanması durumunda vakaya haber verilecektir. Çalışmada elde edilen kişisel bilgiler gizli tutulacak ve çalışmanın yayın haline getirilmesi durumunda da vakaların kimliğinin tanınmasına yol açabilecek hiçbir bilgiye yayında yer verilmeyecektir. Çalışmada elde edilen bilgiler araştırma dışı amaçlarla kullanılmayacaktır.

Çalışmaya Bipolar Bozukluk hastası olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan kişiler, Bipolar Bozukluk hastası olan kişilerin sağlıklı kardeşleri ve herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan gönüllülerin alınması planlanmaktadır.

MRG'nin bilinen hiçbir zararı bulunmamaktadır. MR cihazı gürültülü çalışan bir cihaz olup maruz kalınan gürültü, yoğun bir trafikte maruz kalınan gürültüye denk düşmektedir. MR görüntüleme sırasında sıkıntı yaşamazınız durumunda işlemi durdurmak için yanınızda bulunacak düğmeye basarak görevlilere haber vermeniz yeterli olacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir kan, idrar, tükürük gibi vücut sıvısı ve doku örneği alınmayacak, cerrahi işlem yapılmayacak ve ilaç verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmak veya katılmamak tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Bu çalışmaya katılımınız durumunda sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmadan istediğiniz anda ve hiçbir gerekçe göstermeden ayrılmakta serbest olacaksınız. Bu çalışmaya sadece yukarıdaki bilgileri okuyup anlayarak gönüllü olan olgular alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğinizi gösteren bu belgenin bir kopyası da size verilecektir.

Çalışmayla ilgili olarak herhangi bir sorun olduğunda ya da bilgi almak istediğiniz takdirde aşağıdaki isme ulaşabilirsiniz:

Dr. N.Buğçe VEDİN ÖZÇELİK

E.Ü.T.F Psikiyatri A.D

Ankara Cad. Bornova/İzmir

0-536-584-4256

Katılımcının	Çalışmacının
Adı:	Adı:
Soyadı:	Soyadı:
Adresi:	Adresi:
İmza ve tarih:	İmza ve tarih:

EK - 2: BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN LATERAL VENTRİKÜL HACİM VE ŞEKİLLERİNİN SAĞLIKLI KARDEŞLERİ VE SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KARDEŞ VE KONTROL GRUBU)

Bipolar Bozukluk hastalığı yaşamboyu kişilerin yaklaşık % 1'ini etkileyen, önemli bir rahatsızlıktır. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda Bipolar Bozukluğa neyin yol açtığı tam olarak saptanamamıştır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda Bipolar Bozukluk hastalarının bazı beyin yapılarında değişikliklerinin olabildiği görülmüştür. Biz Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Radyoloji Anabilim Dallarında çalışan doktorlar olarak beyin yapılarındaki olası değişiklikleri araştırıyoruz. Amacımız Bipolar Bozukluk hastalarının beyin yapılarındaki olası değişikliklerin saptanarak hastalığın tanı ve tedavisi konusunda yeni yöntemler geliştirilmesine katkıda bulunmaktır.

Çalışmamızda daha önce polikliniğimizde takibi olan bipolar bozukluk hastaları ile aynı sayıda hastaların sağlıklı kardeşleri ve hastalarla akrabalığı olmayan sağlıklı controller alınacaktır. Sağlıklı olgularda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmaması ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapılması açısından herhangi bir sağlık sorunu olmamasına dikkat edilecektir. Sağlıklı olgular öncelikle herhangi bir psikiyatrik rahatsızlıklarının olmadığından emin olunması için kısa psikiyatrik değerlendirmeden geçtikten sonra, yine bu kişilerin MR görüntülenmesine engel bir durumlarının olup olmadığı açısından tıbbi öyküleri alınacaktır. Sağlıklı olgu grubuna aynı zamanda hastalık şiddetini ölçmek için bazı testler uygulanacaktır. Sağlıklı olgu grubu açısından çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan kişiler, bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamaları halinde çalışmaya alınacaklardır. Çalışmaya alınması uygun bulunan vakaların manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapılacak ve bu görüntüler daha sonra değerlendirilecektir. Çalışmada araştırılan bozukluklar dışında nörolojik ya da vasküler bozukluklara rastlanması durumunda vakaya haber verilecektir. Çalışmada elde edilen kişisel bilgiler gizli tutulacak ve çalışmanın yayın haline getirilmesi durumunda da vakaların kimliğinin tanınmasına yol açabilecek hiçbir bilgiye yayında yer verilmeyecektir. Çalışmada elde edilen bilgiler araştırma dışı amaçlarla kullanılmayacaktır.

Çalışmaya Bipolar Bozukluk hastası olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan kişiler, Bipolar Bozukluk hastası olan kişilerin sağlıklı kardeşleri ve herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan gönüllülerin alınması planlanmaktadır.

MRG'nin bilinen hiçbir zararı bulunmamaktadır. MR cihazı gürültülü çalışan bir cihaz olup maruz kalınan gürültü, yoğun bir trafikte maruz kalınan gürültüye denk düşmektedir. MR görüntüleme sırasında sıkıntı yaşamanız durumunda işlemi durdurmak için yanınızda bulunacak düğmeye basarak görevlilere haber vermeniz yeterli olacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir kan, idrar, tükürük gibi vücut sıvısı ve doku örneği alınmayacak, cerrahi işlem yapılmayacak ve ilaç verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılımınız durumunda sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmadan istediğiniz anda ve hiçbir gerekçe göstermeden ayrılmakta serbest olacaksınız. Bu çalışmaya sadece yukarıdaki bilgileri okuyup anlayarak gönüllü olan kişiler alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğinizi gösteren bu belgenin bir kopyası da size verilecektir.

Çalışmayla ilgili olarak herhangi bir sorun olduğunda ya da bilgi almak istediğiniz takdirde aşağıdaki isme ulaşabilirsiniz:

Dr. N.Buğçe VEDİN ÖZÇELİK

E.Ü.T.F Psikiyatri A.D

Ankara Cad. Bornova/İzmir

0-536-584-4256

Katılımcının	Çalışmacının
Adı:	Adı:
Soyadı:	Soyadı:
Adresi:	Adresi:
İmza ve tarih:	İmza ve tarih:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Lateral Ventrikül Hacim Ve Şekillerinin Sağlıklı Kardeşleri Ve Sağlıklı Kontroller İle Karşılaştırılması

Ad:	Soyad:	Cinsiyet: K ☐ E ☐
Doğum tarihi: / /	Protokol numarası:	
Adres:		
Ev tel no:	Cep tel no:	Email:
Eğitim düzeyi : OY değil ☐ OY ☐ ilkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐		
Medeni hal: Evli ☐ Bekar ☐ Boşanmış ☐ Birlikte yaşıyor ☐ Ayrı yaşıyor ☐ Dul ☐	El dominansı: Sağ ☐ Sol ☐	
Sosyal güvencesi: SGK ☐ Yeşil Kart ☐ Ücretli ☐ Özel Sigorta ☐		
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:		

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Lateral Ventrikül Hacim Ve Şekillerinin Sağlıklı Kardeşleri Ve Sağlıklı Kontroller İle Karşılaştırılması

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

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Lateral Ventrikül Hacim Ve Şekillerinin Sağlıklı Kardeşleri Ve Sağlıklı Kontroller İle Karşılaştırılması

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

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Birimi Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Lateral Ventrikül Hacim Ve Şekillerinin Sağlıklı Kardeşleri Ve Sağlıklı Kontroller İle Karşılaştırılması

AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ										
Duygudurum Bozuklukları	1.Derece Akrabalar			2.Derece Akrabalar						
	Anne	Baba	Kardeş	Amca	Dayı	Teyze	Hala	Dede	BA	AA
1)Major Depresif Bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2)Bipolar Bozukluk Tip I	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3)Bipolar Bozukluk Tip II	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4)Distimik Bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5)Siklotimik Bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6) Duygudurum Bozukluğu BTA	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Psikotik Bozukluklar	1.Derece Akrabalar			2.Derece Akrabalar						
	Anne	Baba	Kardeş	Amca	Dayı	Teyze	Hala	Dede	BA	AA
Şizofreni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2)Şizofreniform bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3)Kısa psikotik bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4)Sanrısız bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5)Psikotik Bozukluk BTA	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anksiyete Bozuklukları	1.Derece Akrabalar			2.Derece Akrabalar						
	Anne	Baba	Kardeş	Amca	Dayı	Teyze	Hala	Dede	BA	AA
1)Panik bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2)Obsesif Kompulsif Bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3)Yaygın Anksiyete Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4)Travma Sonrası Stres Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5)Fobik Bozukluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	1.Derece Akrabalar			2.Derece Akrabalar						
	Anne	Baba	Kardeş	Amca	Dayı	Teyze	Hala	Dede	BA	AA
Ailede intihar girişimi:	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
AİLEDE ALKOL VE MADDE BAĞIMLILIK ÖZELLİKLERİ										
Ailede Alkol bağımlılığı:	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ailede madde bağımlılığı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

