

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
BAKIRKÖY BÖLGESİ İSTANBUL İLİ KAMU HASTANELERİ
BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR
OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**İNTİHAR GİRİŞİMİ OLAN VE OLMAYAN ÖTİMİK
BİPOLAR HASTALARIN SAĞLIKLI
KONTROLLERLE DİFÜZYON TENSÖR
GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sultan TURAN EROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Zeynep BARAN TATAR

İSTANBUL – 2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
BAKIRKÖY BÖLGESİ İSTANBUL İLİ KAMU HASTANELERİ
BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR
OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**İNTİHAR GİRİŞİMİ OLAN VE OLMAYAN
ÖTİMİK BİPOLAR HASTALARIN SAĞLIKLI
KONTROLLERLE DİFÜZYON TENSÖR
GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sultan TURAN EROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Zeynep BARAN TATAR

Yardımcı Araştırmacı: Onur ÖZYURT

İSTANBUL – 2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. SULTAN TURAN EROĞLU

UZMANLIK DALI: RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TEZİN ADI: İNTİHAR GİRİŞİMİ OLAN VE OLMAYAN ÖTİMİK BİPOLAR HASTALARIN SAĞLIKLI KONTROLLERLE DİFUZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI

1-Sayfa Sayısı:	: 83
2-Tablo Sayısı	: 10
3-Şekil Sayısı:	: 3
4-İstatistik Sayısı:	:4
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 199, BAŞARILI
6-Yazı Tertibi	: BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı	: ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye

Uz. Dr. Nihat ALPAY
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 17504

Üye

Doç. Dr. Ayşe Fulya MANER
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt. ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 29793

Üye

Doç. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 45313

ONAY
2014
Doç. Dr. Murat ERKİRAN
Başhekim

I. ÖNSÖZ

Nevroz eğitimimde kendilerinden çok şey öğrendiğim hastanemiz Başhekimi Sayın Doç. Dr. Murat ERKIRAN'a,

Uzmanlık eğitim sürecimde ve tezimin yazım aşamasında çok büyük katkıları olan, manevi desteği ile bizlere huzurlu ve mutlu bir çalışma ortamı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini her zaman cömertçe sunan sayın hocam ve klinik şefim Dr. Nihat ALPAY'a,

İçten yardımı, destekleri ve arkadaşlığı için tez danışmanım Dr. Zeynep BARAN TATAR'a,

Psikiyatri eğitimimin ilk yıllarında kendilerinden çok şey öğrendiğim bilgi ve klinik deneyimlerini cömertçe paylaşan Dr. Evrim ERTEN, Dr. Selime ÇELİK, Dr. Cem TÜZ ve Doç. Dr. Duran ÇAKMAK'a, bilgi ve klinik deneyimlerinin yanında insancıl değerleri de her zaman hissettiren; Dr. Nesrin Buket TOMRUK, Dr. Çağatay KARŞIDAĞ, Dr. Armağan ÖZDEMİR'e

Rotasyonlarım esnasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; Dr. Şahap Nurettin ERKOÇ, Doç. Dr. Defne TAMAR GÜROL, Dr. Semra YALÇINKAYA, Dr. Ceyda GÜVENÇ, Doç. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Dr. Abdülkadir TABO, Dr. Oya GÜÇLÜ, Dr. Sema LAPÇİN, Doç. Dr. Dursun KIRBAŞ, Dr. Barış TOPÇULAR, Dr. Ahmet TÜRKCAN, Dr. Ali KEYVAN, Doç. Dr. Ayten ERDOĞAN, Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Sağladıkları güzel çalışma ortamı nedeniyle 1. Psikiyatri birimi ailesine,

MR çekimlerimde sağlamış olduğu yardımlar nedeniyle başta Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırması Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ercan İNCİ olmak üzere, Hüseyin YILDIZ, Murat KAYA'ya ve tezimin TBSS görüntü incelemelerini yapan Boğaziçi Üniversitesi Biomedikal Mühendisliği'nden Arş. Görv. Onur ÖZYURT'a,

Dostluklarıyla beni yalnız bırakmayan canım arkadaşlarım Özlem KARAARSLAN, Burcu HAMURİŞÇİ ve Halide ŞAHAN'a

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşire ve yardımcı sağlık personeli ekibine,

Bilgi ve tecrübelerimin kaynağı hastalarım,

Destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan canım annem, babam, ağabeylerim, yeğenlerim ve sevgili eşim Sefa'ya,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Sultan TURAN EROĞLU

İstanbul 2014

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLOLAR	VII
VII. ŞEKİLLER	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe:	4
2.1.3. Sınıflandırma	4
2.1.4. DSM -5 Tanı Ölçütleri	5
2.1.5. Epidemiyoloji	9
2.1.6. Etiyoloji	10
2.2. Bipolar Bozuklukta Yapısal Beyin Anormallikleri	10
2.2.1. Bipolar Bozuklukta Beyin Beyaz Madde Yapısındaki Değişimler	10
2.2.2. Bipolar Bozuklukta Beyin Gri Madde Yapısındaki Değişimler	12
2.3. Bipolar Bozukluk ve İntihar Davranışı Arasındaki İlişki	13
2.4. İntihar Davranışı	14
2.4.1. İntihar Davranışının Tarihçesi	14
2.4.2. İntihar Davranışının Epidemiyolojisi	14
2.4.3. İntihar Davranışında Ruhsal Etkenler	14
2.4.4. İntihar Davranışının Nörobiyolojisi	15
2.5. Nörogörüntüleme Yöntemleri	15
2.5.1. Difüzyon Tensör Görüntüleme	15
2.6. Bipolar Bozuklukta Nörogörüntüleme Bulguları	18

2.6.1. Bipolar Bozuklukta Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları	19
2.7. İntihar Davranışında Nörogörüntüleme Bulguları	20
2.7.1. İntihar Davranışında Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Grupların Seçimi ve Oluşturulması	23
3.2. Gereçler	25
3.2.1. Sosyodemografik veri formu:	25
3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)	25
3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği:	25
3.2.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	25
3.2.5. Edinburg El Tercihi Skalası (Edinburg Handedness Inventory)	26
3.3. Manyetik Rezonans Difüzyon Tensör görüntüleme:	26
3.4. TBSS Veri Görüntü Analizi:	26
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi:	27
4. BULGULAR	28
4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	28
4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER	30
4.3. TEDAVİ	33
4.4. DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÖLÇÜMLERİ	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER	71

III. ÖZET

İntihar Girişimi Olan ve Olmayan Ötümik Bipolar Hastaların Sağlıklı Kontrollerle Difüzyon Tensör Görüntüleme ile Karşılaştırılması

Dr. Sultan TURAN EROĞLU

Giriş: İntihar, 15-34 yaş arası ölümlerin ilk 3 nedeninden biridir ve en sık bipolar hastalarda görülmektedir. Geçmiş intihar girişimleri, gelecek intiharlar için en güçlü yordayıcıdır ve beyaz maddedeki değişimlerin nörobiyolojik belirteç olabileceği araştırılmaktadır. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) beyaz madde yapısını en iyi gösteren yöntemdir. Bu çalışmada bipolar hastalardaki olası intihar ve hastalık etkisinin beyaz madde üzerindeki değişimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya DSM- IV-TR tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı olan ve ötümik dönemde olan; yapılan klinik görüşmeyle geçmişte en az bir intihar girişimi olan 15 hasta ve intihar girişimi olmayan 15 hasta ile 15 sağlıklı kontrol katıldı. Tüm gruplar yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildi. Hastalar ve sağlıklı kontrollerin DTG incelemeleri 3 Tesla gücündeki MR cihazı ile yapıldı. Görüntüler TBSS veri analizi ile Fraksiyonel Anizotropi (FA) değeri için analiz edildi. Hasta ve sağlıklı kontroller arasında 4 grup karşılaştırması yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda intihar girişimi olan hastalar ile intihar girişimi olmayanlar, intihar girişimi olanlar ile sağlıklı kontroller, intihar girişimi olmayanlar ile sağlıklı kontroller arasında tüm beyinde FA değeri için anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre korpus kallozum genu, korpus kallozum body, korpus kallozum splenium, sağ internal kapsül retrolentiküler bölge, sol anterior korana radiata, bilateral süperior korana radiata, bilateral posterior korana radiata, bilateral posterior talamik radyasyon, bilateral sagittal striatum, bilateral eksternal kapsül, sağ süperior longitudinal fasikülüs, sağ tapetum FA değerinde azalma saptanmıştır ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda bipolar hastalarda beyaz maddede hastalık etkisinden kaynaklanan yaygın değişiklikler saptanmıştır. Tapetum ve eksternal kapsül bipolar bozukluk için şimdiye kadar literatürde oldukça az tekrarlanmış bölgelerdir. Geniş örneklem sayılarıyla yapılacak olan ve tüm beyin görüntülerinin analiz edilebildiği çalışmalar, hastalık ve intihar davranışının beyaz madde üzerindeki etkilerin gösterilmesi ve olası yeni bölgelerin saptanması açısından önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, Difüzyon Tensör Görüntüleme, İntihar, TBSS, Beyaz Madde

İletişim adresi: sultanturane@yahoo.com.tr

IV. ABSTRACT

Comparison of Euthymic Suicidal And Non-Suicidal Bipolar Patients With Healthy Controls By Using Diffusion Tensor Imaging

Dr. Sultan TURAN EROĞLU

Introduction: Suicide is the one of the first 3 causes of death between ages 15 and 34 and it has mostly seen in bipolar patients. Previous suicide attempts are the strongest predictive factor for possible suicide attempts in future and changes in white matter are studied as they could be neurobiological marker. Diffusion Tensor Imaging (DTI) is the best method that shows the structure of white matter. In this study it is aimed to investigate changes in white matter due to possible suicide attempts and disease impact in bipolar disorder patients.

Method: 15 suicide-attempted patients who have diagnosed as bipolar disorder with DSM-IV-TR diagnosing criteria and in euthymic stage and with the the clinical interview; had at least one suicide attempt in past, 15 bipolar disorder patients who had not attempt suicide and 15 healthy controls have participated in this study. Patient groups and healthy control group were matched in terms of age and gender. The DTI images of patients and healthy controls were acquired with 3 Tesla MR. Images were analyzed with TBSS data analyze to indicate fractional anisotropy (FA) value. 4 group comparasions were conducted between patient groups and healthy control group.

Results: In our study, no significant difference was found between patients who have attempted suicide in past and the patients who have not attempted suicide; between patients who have not attempted suicide and healthy control group; and between patients who have attempted suicide in past and healthy control group in terms of all brain FA values. In all bipolar patients, FA values of corpus callosum genu, corpus callosum body, corpus callosum splenium, right internal capsule retrolenticular part, left anterior corona radiata, bilateral superior corona radiata, bilateral sagittal striatum, bilateral external capsule, right superior longitudinal fasciculus, right tapetum were decresased when it compared to values of healthy control group ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, widespread changes due to disease impact were found on white matter in bipolar disorder patients. Tapetum and external capsule are the areas that have not extensively studied in literature. The future studies with wide sample-size and which could have analyze all brain images will be important to show the impact of disease and suicide attempts on white matter and appoint possible new areas of brain.

Keywords: Bipolar Disorder, Diffusion Tensor Imaging, Suicide, TBSS, White Matter

Correspondence: sultanturane@yahoo.com.tr

V. KISALTMALAR

ADC	: Görünür Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
ALIC	: İnternal Kapsül ön bacak
AP	: Antipsikotik
ATR	: Anterior talamik radyasyon
BP	: Bipolar Bozukluk
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DDD	: Duygudurum dengeleyici
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
DMPFK	: Dorsomedial prefrontal korteks
DSM-IV-TR	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, Text Revision)
DSM 5	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
MAX	: Maksimum
İFOF	: İnterior frontal oksipital fasikülüs
İLF	: İnterior longitudinal fasikülüsden
MD	: Mean diffusivity
MFK	: Medial frontal korteksde
MİN	: Minimum
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
OFK	: Orbitofrontal korteks
ORT	: Ortalama
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFK	: Prefrontal Korteks
PTR	: Posterior talamik radyasyon
RA	: Rölatif anizotropi
ROI	: İlgi Alanı (Region of Interest)
SCID-I	: DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu
SDVF	: Sosyodemografik Veri Formu
SLF	: Süperior longitudinal fasikülüs
SPECT	: Tek Fotonlu Bilgisayar Emisyon Tomografisi
SPSS	: Statistical Program for Social Sciences
Ss	: Standart Sapma
TBSS	: Yolak tabanlı uzamsal istatistik (Tract-based spatial statistics)
TFCE	: Threshold free cluster enhancement
VPFK	: Ventroparyetal frontal korteks
VBA	: Voksel Tabanlı Analiz (Voxel Based Analysis)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
YMRS	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

VI. TABLOLAR

Tablo 1. Sosyodemografik Özellikler.....	29
Tablo 2. Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	31
Tablo 3. İntihar Davranışının Klinik Özellikleri	32
Tablo 4. Hastaların İntihar Çeşidi Özellikleri	32
Tablo 5. Hastaların Kullanılan İlaçlar Açısından Karşılaştırılması	34
Tablo 6. İlaçların Gruplara Göre Dağılımı	35
Tablo 7. Tüm Hastalarda Kullanılan İlaçların Dağılımı	35
Tablo 8. Ho Varsayımı için TBSS Analiz FA Değerleri	36
Tablo 9. TBSS analizinde FA değeri için tüm beyin grup karşılaştırmaları	38
Tablo 10. Tüm bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre FA azalması saptanan bölgeler	39

VII. ŞEKİLLER

Şekil 1. TBSS yönteminde kullanılan beyaz cevher iskeleti (yeşil bölge).	40
Şekil 2. Bipolar grup ve kontrol arasında istatistik anlamlı ($p<0.05$) olarak farklılık gösteren bölgeler (Mavi bölge).....	40
Şekil 3. TBSS yönteminde kullanılan beyaz cevher iskeleti (yeşil bölge). İstatistik analizler, otomatik olarak ve bütün iskelet yapısı üzerinde uygulanmıştır. Bipolar grup ve kontrol arasında istatistik anlamlı ($p<0.05$) olarak farklılık gösteren bölgeler (Mavi bölge)	41

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2009 verilerinde dünyada her yıl 1 milyon kişinin intihar sonucu öldüğü bildirilmektedir (1). Son 50 yılda dünya genelinde intihar oranlarında yaklaşık %60'lık artış olmuştur ve günümüzde 15-34 yaş arası ölümlerinin ilk 3 nedeninden biridir (1,2). DSÖ 2020 yılında 1,3 milyon kişinin intihar sonucu hayatını kaybedeceğini tahmin etmektedir. İntihar girişiminde bulunmuş ve ölenlerin %90'ından fazlasına en az bir eksen 1 bozukluğunun eşlik ettiği ve en çok ilişkili olanında duygudurum bozuklukları olduğu (1) ve bipolar bozukluğunda %15 ile ilk sırada olduğu bildirilmektedir (3). Son dönem görüntüleme çalışmalarında bazı nörobiyolojik belirteçlerin intihar açısından artmış risk bulunan hastaları belirlemede yardımcı olabileceği öne sürülmektedir (4-6). Geçmiş intihar girişimi gelecek intiharlar için en güçlü prediktif faktördür (7). İntihar girişiminde bulunmuş bireylerin in vivo çalışmaları intihar nörobiyolojisini öğrenmek için çok önemli bir yoldur. Böylece geçmiş intihar girişimleri, intiharı önleme çabaları için önemli bir müdahale noktasını temsil etmektedir (8). İntihar girişiminde bulunmuş duygudurum hastalarındaki beyaz madde hiperintensitelerinin varlık ve şiddetinin intihar girişiminde bulunmamış hastalar ve sağlıklı kontrollere göre artış gösterdiğinin gösterilmesiyle ilk defa, beyaz madde anormallikleri ile intihar davranışı arasında ilişki olabileceği düşünülmeye başlamıştır (9,10).

Nöropatolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları da psikiyatrik ve nörodejenaratif hastalıklarda beyaz madde de önemli değişiklikler saptamışlardır (11). Postmortem histolojik çalışmalar ve yapısal görüntüleme çalışmaları bipolar bozuklukta beyaz maddenin patofizyolojide yer aldığını desteklemektedir. Anterior singulat ve orbitofrontal korteks (OFK) glial hücre yoğunluğunda düşme gözlenmiştir (12,13). Oligodentrosit anormallikleri olarak; frontal kortekste, oligodentrosit hücre yoğunluğunda düşüklük ve oligodentrosit ile miyelin gen ekspresyonlarında düşüklük saptanmıştır (14,15). Limbik ağın orbitofrontal ve dorsal prefrontal, subgenual yolak (16-18) ve korpus kallozumdan (19-23) geçen yollarındaki bozulmasının, bipolar

bozukluğun emosyonel, davranışsal, bilişsel ve vejetatif belirtileriyle bağlantısı gösterilmiştir. Bu döngülerde görülen anormal bağlantılar hastalığıdaki işlev bozukluğunun nedeni olabilir (24). Bir çok çalışmada; prefrontal bölgenin orbitofrontal ve dorsolateral bölgesindeki yapısal ve işlevsel bozulmanın intihar davranışı ile en çok ilişkilendirilen yapılar olduğu gösterilmekte ve bu bölgelerdeki bozulmanın karar verme, problem çözme, akıcılık becerilerinde bozulmalara neden olduğu vurgulanmaktadır (9,25,26). Buna ek olarak beyaz madde bağlantılarında da değişiklikler gösterilmektedir (27). Son yıllarda kullanılmaya başlanan ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha gelişmiş ve ölçülebilir biçimi olan Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG), beyaz madde yapısını araştırma yöntemidir. Beyaz maddeyi beyindeki su moleküllerinin rastgele hareketlerinin ölçümü prensibinden yola çıkarak görüntüler. DTG ile beyin dokusundaki su moleküllerinin hareketi hakkında kantitatif bilgi sağlanıp, beyaz madde yollarının oryantasyonu ve bütünlüğü non-invazif ve in vivo olarak değerlendirilir (11). Beyaz madde esas itibarıyla miyelinli aksonlardan oluştuğundan dolayı aksonlar ve miyelin dansitesi beyaz madde yollarındaki difüzyon endekslerinin ölçümünde ana rol oynamaktadır (28). Örneğin aksonal dansite, yapı ve metabolizmasındaki anormallikler azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) değerini açıklayabilir (29). Düşük FA değeri beyaz madde de demiyelinizasyon, gliosis, ödem ve inflamasyon lehinedir (11).

İntihar girişiminde bulunan kişilerdeki beyaz madde anormalliklerini DTG ile inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Major depresyonu olan ve intihar girişiminde bulunmuş hastalarda yapılmış çalışmalarda; dorsomedial prefrontal korteks (DMPFK) (30), sol internal kapsül ön kısmında (ALIC) (31) daha düşük FA değeri saptanmıştır. İntihar girişimi olan travmatik beyin hasarlı hastalarda, intihar girişimi olmayan hastalara göre anterior talamik radyasyonda anlamlı olmayan FA yüksekliği saptanırken (32), bir diğer çalışmada travmatik beyin hasarlı hastalarda şimdiki intihar düşünceleri ile sağ singulat FA arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (33). Literatürde bipolar hastalarla yapılmış tek çalışmada sol OFK FA değerinde intihar edenlerde olmayan hastalara göre azalma saptanmıştır (9).

Hastalıktan etkilenen beyin bölgeleri ile intihar davranışına neden olan bölgeler arasında ortaklıkların saptanması, bipolar bozukluktaki yüksek intihar oranını açıklaması ve intihar davranışının fizyopatolojisini anlamada sağlayacağı katkı açısından önemlidir.

Bu çalışmanın amacı; İntihar girişimi olan ve olmayan ötimik dönemdeki bipolar bozukluk I tanılı olguların sağlıklı kontrollerle ve birbirleriyle ve tüm bipolar hastaların sağlıklı kontrollerle DTG bulgularının karşılaştırılmasıdır. Difüzyon tensör bulgularının tract-based spatial statistic (TBSS) veri analiz yöntemi ile işlemlenerek tüm beyin taranması amaçlanmıştır. Bipolar bozukluk ve intihar davranışının beyindeki lokalizasyonlarının ayrıntılandırılması, etyolojik ve tedaviye yönelik çalışmalarımızın yapılandırılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

Varsayımınıza göre; İntihar davranışında bulunan hastaların bulunmayan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre; dorsolateral prefrontal korteks, dorsomedial prefrontal korteks, OFK’de daha düşük FA değeri olacaktır.

Ayrıca tüm beyin DTG bulgularının TBSS yöntemi ile analizi varsayımımız dışındaki olası bölgelerin gözden kaçmasını önleyecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım:

Bipolar Bozukluk (BP), anormal duygudurum ile birlikte psikomotor ve vejetatif bozulmalarında klinik tabloda etkili olduğu, tekrarlayan depresif, hipomanik, manik dönemler ile karakterize ve karma özelliklerinde eşlik edebildiği, dönemler arasında kişinin sağlıklı duygudurum haline genellikle dönebildiği kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur.

2.1.2. Tarihçe:

Mani ve depresyon kavramlarının kökeni antik Yunan ve Roma dönemlerine kadar uzanmaktadır. Homeros'un kitapları depresyon yaşayan insanların betimlendiği en eski yazılı kaynaklardır (34). Homeros; İlyada destanının girişinde "mani" kelimesinden ilk kez bahsederken, "melankoli" kelimesini ilk olarak Hipokrat M.Ö. 450 yılında kullanmıştır. Melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu, aynı hastaların bu iki rahatsızlığı farklı zamanlarda yaşadığını ilk tanımlayan Kapadokyalı Aretaeus'dur (M.S yaklaşık 150). Emil Krapelin (1896) duygudurum bozukluklarını " manik depresif psikoz " adı altında toplamıştır. Leonard Kraepelin (1959), manik depresif hastalık tanısını, manik ve depresif dönemlerle giden "bipolar bozukluk" ve sadece manik ya da sadece depresif dönemlerle giden "monopolar bozukluk" olmak üzere iki alt gruba bölmeyi önermiştir (35). DSM III'de hastalığı sınıflandırmak için "affektif bozukluklar" tanımlaması kullanılırken, DSM III-R'den itibaren başlayan "duygudurum bozuklukları" ifadesi DSM -5'e kadar kullanılmıştır.

2.1.3. Sınıflandırma

DSM-5'e göre bipolar ve ilişkili bozukluklar başlığı altında yedi tip bozukluktan söz edilmektedir (36).

- Bipolar I bozukluğu
- Bipolar II bozukluğu
- Siklotimi bozukluğu
- Madde ve ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk
- Başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk
- Tanımlanmış diğer bir bipolar ve ilişkili bozukluk
- Tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk

2.1.4. DSM -5 Tanı Ölçütleri

Bipolar I bozuklukta en az bir manik dönem olmak zorundadır. Bununla birlikte her hastada farklı sayı ve sürede major depresif veya hipomanik dönem tabloya eşlik edebilir.

Bipolar II bozukluğunda ise en az bir hipomanik ve bir major depresif dönem olmalı, fakat manik dönem geçirilmemiş olmalıdır.

Manik Dönem

- A.** Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az 1 hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması
- B.** Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir.
 1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
 2. Uyku gereksiniminde azalma (örn.yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
 5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevin sel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn.aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)
- C.** Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.
- D.** Bu dönem, bir maddenin (örn. Kötüye kullanılan bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Hipomanik Dönem

- A.** Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.
- B.** Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli derecede değişik ve belirgin derecede olmuştur.
1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri
 2. Uyku gereksiniminde azalma (örn.yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
 5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda a da cinsel bağlamda) ya da psikodevin sel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn.aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)
- C.** Bu dönem kişinin belirtisiz olduğundan çok daha değişik, işlevsellike belirgin bir değişikliğin görüldüğü dönemdir.
- D.** Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.
- E.** Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisi ya da başlarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa söz konusu dönem, tanım olarak mani dönemidir.
- F.** Bu dönem, bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyoloji ile etkilerine bağlanmaz.

Yeğ in (Major) Depresyon Dönemi

- A.** Aynı iki hafalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.
1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. Üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir.
 2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir) .
 3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo olma (örn. Bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.
 4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

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

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

DSM -5’ te Bipolar Bozukluklar İçin Yapılan Değişiklikler

DSM-IV’te listelenen Bipolar I Bozukluğu, Bipolar II Bozukluğu, Siklotimik Bozukluk, Madde Kullanımının Yol Açtığı Bipolar Bozukluk, Genel Tıbbi bir Duruma Bağlı Bipolar Bozukluk ve Başka Türülü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk tanıları için DSM-5’te Bipolar ve ilişkili Bozukluklar tanı kategorisi önerilmiştir.

Manik ve hipomanik epizod için A tanı ölçütlerinin sadece duygudurumda değil aktivite ve enerjide de değişiklik içerdiği vurgulanmıştır.

Karma epizod tanımı kaldırılmış, yerine manik, hipomanik veya depresif epizodlara uygulanabilecek ‘karma özellikler belirleyicisi’nin eklenmesi (with mixed features) getirilmiştir. Manik ya da hipomanik epizodlarda depresif özellikler varsa veya depresif epizodda manik ya da hipomanik özellikler eşlik ediyorsa eklenmektedir.

Tanımlanmış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklar; major depresyon ve hipomani ölçütlerini süre dışında karşılayan, yeterli belirti göstermeyen hipomani ve major

depresyonların olabileceği, major depresyon olmadan rekürren hipomanilerin olduğu, kısa süren siklotimiği içeren yeni bir tanıdır.

“Bunaltılı sıkıntı“ belirteci eklenmiştir. Anksiyete belirtileri olan hastaları göstermek için tasarlanmıştır, tanı ölçütlerinin bir parçası değildir.

2.1.5. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk I'in yaşam boyu prevalansı %0-2,4 iken bipolar bozukluk II'de bu oran %0,3-4,8 ve siklotimide %0,5-6,3 arasında saptanmıştır. Tüm bipolar bozukluk spektrumu için yaşam boyu prevalansı ise %2,6-7,8 düzeylerindedir (37).

DSÖ verilere göre ise bipolar bozukluk yetiyitimi yapan tüm tıbbi hastalıklar içinde 6. sırada yer almaktadır ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Kadın ve erkek arasında başlangıç yaşı açısından fark yoktur (38). BP' de ilk belirtilerin ortaya çıkması en sık 15-19 yaşları arasında ve ikinci olarak da 20-24 yaşları arasında olurken (39,40), % 10 hastada ise 50 yaş üstünde başlamaktadır (41). Fakat ilk belirtilerin ortaya çıkışı ile hastaların BP tanısı alması arasında 5-10 yıllık gibi bir süre bulunmaktadır (42). Hastalığın ilk dönemi genellikle depresif dönem olmaktadır. Depresif dönem intihar girişiminde artışla ilişkilidir. Hastaların çoğu manik ve depresif dönemler yaşarken, %10-20'si sadece manik dönemler yaşar (37). Bipolar bozukluk ırk ve cinsiyet açısından eşit dağılım gösterir (37). Cinsiyet faktörünün hastalığın fenomenolojisi ve seyri üzerine etkileri olduğu görülmüştür. Mesala kadınlarda; bipolar II, karma epizodlar, hızlı döngülülük, döngü kayması, tiroid hastalıkları ve migren ek tanıları daha sık görülmektedir (2).

Bipolar bozukluk hastalarının, 1. derece akrabalarında bipolar bozukluk görülme riski %4,5 olarak bildirilmiştir (1). Buna göre bipolar bozukluk görülme riski genel toplumdan 8-18 kat, depresyon görülme oranı ise 2-10 kat daha yüksektir (2).

İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerindeki konkordans (eşhastalanma) oranı 0,67-1,00 iken çift yumurta ikizlerindeki konkordans oranı 0,20 olarak saptanmıştır. Konkordans oranlarındaki bu belirgin farklılık hastalık üzerindeki genetik etkinin önemini belirtmektedir (43).

2.1.6. Etyoloji

Bipolar bozukluğun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Biyolojik ve psikososyal etkenlerin etkisiyle başlayan duygudurum bozukluklarının biyolojik etkenleri içinde başlıca genetik etkenler, nöroendokrin etkenler ve nörotransmitter etkenler gelmektedir (2).

2.2. BİPOLAR BOZUKLUKTA YAPISAL BEYİN ANORMALLİKLERİ

Bipolar bozuklukta yapılan postmortem hücre sayma çalışmalarında; orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve hipokampus gibi bazı frontolimbik alanlarda glial ve nöronal hücre yoğunluğu ve boyutunda farklılıklar bildirilmiştir. Bu bulgular ile aynı beyin alanlarının yapısal ve işlevsel görüntülemeleri birbiri ile uyumlu bulunmuştur (44).

Bipolar bozukluk ve beyin yoğunluğu arasındaki ilişki üç şekilde açıklanmaktadır:

1. Hastalığın kendisi gri madde ve beyaz madde yoğunluğunu artırır ve/veya azaltır.
2. Değişen beyin yoğunluğu hastalık yapabilir.
3. Hastalığı ve beyin yoğunluğunu birbirinden bağımsız olarak etkileyen altta yatan ayrı bir faktör olabilir (45).

Yapısal beyin anormallikleri; beyaz madde ve gri madde anormallikleri olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.2.1. Bipolar Bozuklukta Beyin Beyaz Madde Yapısındaki Değişimler

Nöropatolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları psikiyatrik ve nörodejenaratif hastalıklarda beyaz madde de önemli değişiklikler saptamışlardır. Kortikal ve subkortikal bölgeleri birbirine bağlayan lif yollarındaki olası lezyonlar beyinde işlev kaybına neden olabileceğinden mevcut rollerinin açıklanması oldukça önemlidir (11).

Bipolar bozuklukta beyin araştırmalarının çoğu gri maddeye odaklanmıştır. Bunun olası nedeni de kortikal ve subkortikal gri maddeyi birbirine bağlayan lif yollarından oluşan beyaz maddenin, gri maddeye göre görüntülenmesi ve ölçülmesinin daha zor olmasından kaynaklanmıştır (10).

Bipolar bozukluk için beyaz madde işlev bozukluğunun ilk görsel kanıtı nitel yapısal beyin çalışmalarında gözlenen ve bipolar erişkinlerde son derece tutarlı bir bulgu olan beyaz madde hiperintensitesinde artıştır (46-51). Çocuk ve ergen bipolarlarda kontrollere göre daha çok beyaz madde hiperintensitesi olup olmadığı belirsizdir. Pozitif (47,50,52) ve negatif (53) çalışmalar mevcuttur.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda özellikle frontal lob ve bazal gangliada derin beyaz madde hiperintensiteleri saptanmıştır (54,55,56). Ötimik hastalarla yapılmış bir çalışmada mevcut beyaz madde lezyonlarının daha çok frontal lobda bulunduğu ve sol hemisferde daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Ağırlıklı olarak frontal lobdaki derin beyaz madde lezyonları, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol alan fronta-subkortikal döngüdeki bozulmayı açıklayabilir (54). Bu hastaların aynı zamanda nörobilişsel testlerde daha kötü performans gösterdiği de bilinmektedir (57). Ayrıca bu lezyonların klinik olarak tedaviye direnç, intihar riski ve yineleyen hastane yatışları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

Postmortem histolojik çalışmalar ve yapısal görüntüleme çalışmaları bipolar bozuklukta beyaz maddenin patofizyolojide dahil olduğunu desteklemektedir. Anterior singulat ve OFK glial hücre yoğunluğunda düşme gözlenmiştir (12,13). Bununla beraber miyelinizasyon ve sinaptik nörotransmisyonu etkileyebilen oligodendrosit hücrelerinde bipolar bozuklukta anormallikler olduğu saptanmıştır. Oligodendrosit anormallikleri; frontal korteksde oligodendrosit hücre yoğunluğunda düşüklük ile oligodendrosit ve miyelinle ilişkili gen ekspresyonlarında düşüklüğü içermektedir (14,15). Mikroskobik seviyede; bipolar bozuklukta nöropatoloji prefrontal ve anterior singulat korteksdeki glial hücre yoğunluğundaki değişiklikler ve nöronal hücre anormallikleri ile ilişkilidir (58,59). Histolojik çalışmalar bipolar bozukluğun aksonal miyelinizasyon ve bağlanmada kritik rol oynayan oligodendrosit ve miyelin ile ilgili genler ve transkripsiyon faktörlerindeki downregülasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (60).

Remisyon döneminde olan hastaların da dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerle ilgili alanlarında kalıcı bilişsel bozukluklar gösterdiklerine dair kanıtlar vardır (61-63). Son araştırmalarda yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarında mevcut yıkımın daha belirgin olduğu belirtilmiştir (54,64). Bipolar hastalarda oluşan bu defisitlerin, duygudurum denetiminde rolleri olan nöral şebekelerin bozulması sonucu

geliştiği düşünölmektedir (54). Eşlik eden hastalık başlangıcında veya öncesinde ve gelişen bilişsel ve emosyonel defisitlerle birlikte beyaz madde patolojileri bipolar bozukluk için erken bir belirteç olabilir. Bozuk gelişim süreçleri ya da nörotoksik ve nörodejenaratif değışiklikler şeklinde belirtilen beyaz madde mikroyapı değışikliklerinin hastalık başlangıcından önceki varlığının açıklanması, patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasında önemlidir (65).

Beyaz madde morfolojisinin bipolar bozuklukta yüksek oranda kalıtlabilirliği gösterildiği (66) için çekirdek hastalık belirtilerinin anlaşılması için endofenotip olarak belirtilebilmesi olasıdır (67). Beyaz madde morfolojisinin endofenotipin 4 major ölçütlerini karşıladığına dair kanıtlar vardır (68) Bunlar: 1. hastalıkla bağlantılı olmak (10); 2. klinik durumdan bağımsız olmak (69) 3. genetik etkinin bir kanıtı olmak (66) ve 4. aile içinde hastalıkla birlikte aktarılmaktır (70).

Sonuç olarak nörogörüntüleme ve postmortem histolojik çalışmalardan gelen kanıtlar; bipolar hastaların sağlıklı kontrollere göre üzere beyaz madde bütönlüğünde bozulma olduğunu, myelin ve oligodentrosit genlerinde değışmiş ekspresyon ile daha az oligodendroglial ve glial hücreyle karakterize olduğunu göstermiştir.

2.2.2. Bipolar Bozuklukta Beyin Gri Madde Yapısındaki Değışimler

Bipolar bozuklukta gri madde yoğunluğunda en belirgin frontal ve limbik bölgelerde olmak üzere yaygın azalmalar vardır. Yaygın gri madde anormalliklerinin çoğu çevresel etkiler ve hastalık etkisinden kaynaklanırken, frontal lobdaki beyaz madde patolojilerinin bipolar bozukluk için en önemli genetik risk faktörü olabileceği düşünölmektedir (54).

Ayrıca geçmiş atak sayısının gri madde kaybı ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar, mevcut gri madde kaybının tekrarlayan ataklardan bağımsız olarak hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olabileceği fikrini desteklemektedir (71,72).

Yetişkin bipolar nörogörüntüleme çalışmaları affekt düzenlenmesinden sorumlu olan prefrontal ve anterior singulat korteks, striatum, talamus ve amigdala bir dizi morfometrik anormallik göstermektedir. Amigdala, striatum, anterior singulat girus ve prefrontal bölge gri madde hacminde hem azalma ve hem de artış saptanmıştır. Bazı çalışmalar yetişkin bipolar tip 1 de sağlıklı kontrollere göre amigdala hacimde artış (73), bazı çalışmalar anterior singulat ve subgenual girus ve ventral prefrontal korteks gri

madde hacminde düşüklük saptarken (74-76), bazıları da prefrontal korteks hacimleri arasında fark bulmamıştır (77).

660 bipolar hasta ile 770 sağlıklı kontrolün gri madde hacmini araştıran 21 çalışmanın metaanalizine göre; sol rostral anterior singulat korteks ve sağ fronto-insular korteks hacminde azalmanın bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu; hastalık ilerledikçe, subgenual anterior singulat, bazal gangliyonlar ve amigdalayı kapsayan gri madde hacminde artışın eklendiği ve ancak anterior singulat kortekste gri madde artışının kullanılan lityumla ilişkili olduğu saptanmıştır (78).

2.3. BİPOLAR BOZUKLUK VE İNTİHAR DAVRANIŞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

İntihar girişiminde bulunmuş ve ölenlerin %90'ından fazlasında en az bir eksen 1 bozukluğun eşlik ettiği ve en çok ilişkili olanın duygudurum bozuklukları olduğu (1) ve bipolar bozukluğun %15 ile ilk sırada olduğu bildirilmektedir (3).

Ölümlle sonuçlanan intiharların %60-70' nin ruhsal çökkünlük durumlarında olduğu kabul edilir. Yaşam boyu intiharla ölüm, bipolar çökkün kişilerde yaklaşık %15-20, diğer duygudurum bozuklukları içinse yaklaşık %10 olarak hesaplanmıştır (2). Bipolar bozukluk olan kadın ve erkek hastaların intihar oranı ortalama yılda %0,4 ve genel popülasyonun 20 katı kadardır (79). Hastaların en az yarısı yaşamlarında bir kez intihar girişiminde bulunur ve yaklaşık üçte biri ciddi intihar riski taşır (80). İntihar davranışı gösteren kişilerde; saldırgan/dürtüsel özellikler, umutsuz ya da kötümser kişilik özellikleri, eşanlı alkol madde kullanımı, çocukluk çağı fiziksel yada cinsel kötüye kullanımı ve kafa travması ya da nörolojik bozukluklar ön plandadır (81).

Bipolar bozuklukta intihar riski açısından cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. Bu risk hastalığın erken dönemlerinde daha yüksek bulunmuştur (1).

BP hastalarında intihar davranışıyla ilk dönem tipi arasında ilişki saptanmıştır. İlk dönemleri karma dönem olan hastalarda daha fazla intihar girişi bulunmuştur (82). Hızlı döngülü olan olgularda da intihar riskinde artış olduğu saptanmıştır (83).

2.4. İNTİHAR DAVRANIŞI

İntihar (suicide) Latince kökenli bir kelime olup, sui (kendini) ve cide/cideum (öldürmek) kelimelerinden meydana gelmektedir. İntihar insanın bilerek ve isteyerek yaşamını sonlandırması eylemidir (2).

2.4.1. İntihar Davranışının Tarihçesi

İntihar ile ilgili ilk bilimsel sınıflandırmayı Emile Durkheim yapmıştır. Egoistik, anomik ve altruistik tip intihar olarak 3'e ayırmıştır. Egoistler, yalnız içe kapanık ve çevreye bağlantısı yetersiz kişilerken, anomik tipler ise başkalarına ayak uyduramayan, yaşamsal olaylardan çabuk etkilenenlerdir. Altruistik olarak adlandırdığı üçüncü grubu ise fedakarlık sergilerken intiharla hayatını yitiren kişiler oluşturur (2).

2.4.2. İntihar Davranışının Epidemiyolojisi

DSÖ 2009 verilerinde dünyada her yıl 1 milyon kişinin intihar sonucu öldüğü bildirilmektedir (1). Son 50 yılda dünya genelinde intihar oranlarında yaklaşık %60'lık artış olmuştur ve günümüzde 15-34 yaş arası ölümlerinin ilk 3 nedeninden biridir (1,2). DSÖ 2020 yılında 1,3 milyon kişinin intihar sonucu hayatını kaybedeceğini tahmin etmektedir (1).

Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; kadınlarda daha çok intihar davranışının görüldüğü fakat erkeklerde ölümle sonuçlanan intiharların daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum iki cinsiyet arasındaki seçilen intihar yönteminden kaynaklanmaktadır. Erkekler daha öldürücü yöntemleri seçmektedir (37). Yaş açısından genel olarak genç erişkin ve yaşlı popülasyonda artmış risk vurgulanmaktadır (1).

Tıbbi hastalık öyküsü, bekar ve sosyal destek yetersizliği, olumsuz yaşam olayları, intihar girişimi öyküsü gibi faktörlerde intihar riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (84).

2.4.3. İntihar Davranışında Ruhsal Etkenler

Çeşitli kuramlar intihar davranışının psikolojik yanlarını açıklamaya çalışmışlardır. Freud “yas ve melankoli “ (1917) adlı eserinde, intiharı kişinin aslında dış bir nesneye olan öfkesinin kendi benliğine yönelimi olarak açıklamıştır. Karl A. Meninger ise her intiharda ölmek, öldürmek ve öldürülmek için değişen oranlarda üçlü

bir arzunun olduğunu ve yakınlarından intikam alma duygusunun da eşlik ettiğine dikkat çekmiştir. Aoran Beck'e göre intihar; felaketleştirme, küçültme, büyültme ve aşırı genelleme gibi bilişsel çarpıtmaların sık kullanılmasının sonucudur. Varoluşçu kuram, kişinin yaşamını kontrol edemediği ve amaçsız hissettiği dönemlerde, intihar davranışı ile yaşamın kontrol altına alındığını vurgular. Öğrenme kuramı için intihar öğrenilmiş çaresizliğin bir sonucudur (1,2).

2.4.4. İntihar Davranışının Nörobiyolojisi

Hipotalama-hipofiz-adrenal aksta hiperaktivite, serotonerjik sistemde bozulma ve noradrenajik sistemde aşırı aktivitenin intihar davranışında rol oynadığına dair kanıtlar yaygındır. Hipotalama-hipofiz-adrenal aks ve nöradrenerjik sistem stresli olaylara yanıt olarak ortaya çıkarken (state dependent), serotonerjik sistemdekilerin yapısal olduğu (trait dependent) anksiyete, agresyon, dürtüsellüğün düzenlenmesindeki bozulmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir ve en çok araştırılan nörobiyolojik alandır. Nörogörüntüleme ve postmortem çalışmalar santral sinir sistemindeki serotonerjik bozuklukların lokalizasyonunu anlamak konusunda olanak sağlamaktadır (85,86). Serebrospinal sıvıda daha düşük miktarda saptanan serotonin metaboliti olan 5-HIAA düzeylerinin şiddet içerikli yöntemler ve tamamlanmış intiharlarla ilişkisi bulunmuştur (1).

2.5. NÖROGÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Nörogörüntüleme yöntemleri yapısal ve işlevsel olarak ikiye ayrılmaktadır. Yapısal nörogörüntüleme teknikleri Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)'yi içermektedir.

İşlevsel nörogörüntüleme teknikleri arasında ise Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) yer almaktadır.

2.5.1. Difüzyon Tensör Görüntüleme

Son yıllarda kullanılmaya başlanan ve geçişme-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha gelişmiş ve ölçülebilir biçimi olan beyaz madde yapısını araştırma yöntemidir. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) esas itibarıyla beyaz madde lif yoğunluğunu gösterdiği için yapısal bir görüntüleme tekniği sayılmasının

yanında, aktif yolaklardaki lif organizasyonunun daha iyi olduğu, aktif olmayan yolaklarda ise organizasyon bozukluğu olduğu varsayımından hareketle de göreceli olarak işlevsel nörogörüntüleme olarak da tanımlanabilmektedir (11).

1994 yılında Basser ve arkadaşları Difüzyon Tensör Görüntülemeyi in vivo difüzyon verilerinin değerlendirilmesi için önermişler ve ilk klinik uygulama 1996 yılında Pierpaoli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (87).

Beyindeki su moleküllerinin rastgele hareketlerinin ölçümü prensibinden yola çıkarak beyaz maddeyi görüntüler. Difüzyon Tensör Görüntüleme ile beyin dokusundaki su moleküllerinin hareketi hakkında kantitatif bilgi sağlanıp, beyaz madde yolaklarının bütünlüğü ve oryantasyonu hakkında non-invazif ve in vivo olarak değerlendirilme sağlanır (11).

Su molekülleri sıfır derecenin üzerinde Brownian hareket diye tabir edilen serbest harekete geçer. Brownian hareket teriminin sahibi 1800'lü yıllarda polen tanelerindeki çok küçük partiküllerin sabit hareketini incelemiş olan İngiliz botanist Robert Brown'dır (88). Serbest haldeki protonlar hareket yönüne dik olan akson ve liflerin arasından geçmekteyken yavaşlar. Bu sayede beyaz madde yolaklarına paralel yönde difüzyon en fazla olurken, dik yöndeki difüzyon en azdır (89). MRG teknolojisinin daha gelişmiş bir uzantısı olan DTG beyindeki akson liflerinin yönlülüğünü ortaya çıkaran bu prensibe dayanmaktadır (11). Beyaz maddede difüzyon, traktların oryantasyonuna, miyelinizasyonun içeriği ve derecesine bağlıdır.

Su moleküllerinin hareketi tüm yönlerde kısıtlandığında difüzyon izotropik olarak tanımlanırken; su moleküllerinin herhangi bir yöne hareket kısıtlılığında ise difüzyon anizotropik olarak tanımlanır. Gri maddede su difüzyonu her yöne eşitken (izotropi), beyaz maddede aksonlara paralel olan difüzyon dik difüzyondan daha çoktur (anizotropi). Beyaz madde içinde su moleküllerinin hareketini potansiyel olarak kısıtlayıp, anizotropi oluşturan yapılar; aksonal membranlar, myelin kılıf ve nörofibrillerdir (mikrotübüller, nörofilamanlar) (90). DTG sağlıklı ve hasta bireylerde beyaz madde yolaklarının oryantasyonunu ve bütünlüğünü değerlendirirken üç farklı değer içerir:

1. Anizotropi derecesi: fraksiyonel anizotropi (FA) ve rölatif anizotropi (RA)

2. Moleküllerin toplam yer değişimi: ortalama difüzivite (mean diffusivity, MD) ve görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC)
3. Beyaz madde yolaklarına paralel (radyal) ve dik (aksiyel) difüzivite

DTG ölçütlerinin en önemlisi fraksiyonel anizotropidir (FA). FA, 0 ile 1 arasında bir değer olup, beyaz madde yolaklarında en yüksek, gri maddede daha düşük, beyin omurilik sıvısında ise 0'a yakındır. FA=0 izotropik difüzyon demek olup, su her yöne eşit difüze olur. Suyun böyle kısıtlanmamış difüzyonu total izotropi halidir. Azalmış FA akson kaybı ve/veya demiyelinizasyonu düşündürür. FA düşüklüğü akson sayısındaki azalma sonucu oluyorsa bu durum bilgi taşınmasında azalmaya neden olmaktadır. Miyelinizasyondaki bozulmanın neden olduğu FA düşüklüğü, aksonların bilgi iletiminde yavaşlama ve bilgi işleme sürecinde senkronizasyon bozukluğu ve sinyal/gürültü oranında düşme olmasına yol açar (91). 1'e yaklaşan FA yüksek anizotropiyi gösterir ve aksonal bütünlük lehinedir.

Diğer bir önemli DTG endeksi beyin dokusunda suyun difüzyonu oranının skalar bir belirteci olarak kullanılan ADC terimidir. ADC, birim zamanda birim alanda ölçülür. Yüksek ADC değeri daha az kısıtlanmış difüzyon lehine olup beyaz maddede daha az organize yapının varlığını veya aksoplazma boyunca hızlandırılmış difüzyona sebep olan mikrotübül veya mikrofilamanlar gibi intra-aksonal yapıların varlığını gösterir. Düşük ADC değeri ise difüzyona engel olan organize yolak ve liflerin olduğu veya suyun lifler boyunca mobilitesini azaltan kalın miyelin tabakaların olduğunu gösterir (92).

Diğer bir ifadeyle su moleküllerinin difüzyon derecesi (mobilitesi) ADC ile lif yolaklarının yönlülüğü ise dolaylı olarak FA ile değerlendirilmektedir (93).

Bu ölçümleri bütüncül olarak voksel tabanlı analiz (voxel based analysis, VBA) ve yolak tabanlı uzamsal istatistik (tract-based spatial statistics, TBSS) ile; lokal olarak ise ilgi alanı (region of interest, ROI) veya traktografi yoluyla analizleri olmaktadır (90).

2.5.1.1. ROI

Farklı hastalardaki belirli bölgeleri karşılaştırmak için manuel olarak dizayn edilmiş bir analizdir. Belirli bir bölgedeki DTG parametrelerini hesaplamak ve karşılaştırmak için kullanılır. Basit olması ve yüksek duyarlılığı avantajken, operatör

bağımlı olması, tüm beynin incelenememesi ve hipotez temelli olması dezavantajlarıdır (11).

2.5.1.2. VBA

Gruplar arasındaki farklı DTG parametrelerini tanımlamak için elverişli bir analiz yöntemidir. Tüm beyini taraması, operator biasını önlemesi avantajlarıken (94), ROI'ye göre duyarlılığı daha düşüktür (11).

2.5.1.3. TBSS

Smith ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yeni bir analizdir. Gruplar arasında tüm beyin taraması için elverişlidir. VBA da oluşan ve duyarlılığı azaltan kayıt sorunlarının üzerinden 'mean FA skeloton' denilen ve tüm insanlarda ortak olan yolların merkezini göstererek gelmektedir (11).

DTG, beyaz madde bütünlüğünü değerlendirmede konvansiyonel MRG'ye olan üstünlüğünden dolayı son yıllarda bipolar bozukluk çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

2.6. BİPOLAR BOZUKLUKTA NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Bipolar bozuklukta akut ve remisyon dönemlerinde gösterilebilen, bilişsel ve duygusal bölgelerde belirtilere neden olabilecek özgül yapısal ve işlevsel beyin anormalliklerinin saptanmasının hastalık için nörobiyolojik bir belirteç olacağı düşünülmektedir (95,96). Literatürdeki giderek artan kanıtlara göre duygudurum bozuklukları emosyon ve bilişsel davranışları düzenleyen beyin ağlarındaki işlevsel bozulmadan kaynaklanmaktadır (4).

Bipolar bozuklukta BT ve MRG ile yapılmış 98 çalışmanın meta-analizine göre bipolar bozukluk hastalarında en yaygın nöroanatmik bozukluğun lateral ventrikül genişlemesi ile derin beyaz madde hiperintensite sıklığında artış olduğu gösterilmiş, periventriküler beyaz madde hiperintensiteleri ile hastalık arasında ise ilişki saptanmamıştır (97). Beyaz madde hiperintensiteleri; ilk olarak 1987 yılında Dupont ve arkadaşlarının bipolar hastalarda MR görüntülemesi ile parankimal anormalliklerini araştırdıkları çalışmada bulunmuş ve sonrasında bipolar bozukluğun nörogörüntüleme çalışmalarında en çok tekrarlanan bulgular arasında yer almıştır (98). Beyaz madde hiperintensitesi için en yaygın risk faktörü yaşlanma olmakla birlikte kardiyovasküler

risk faktörlerinin de riske neden olduğu bilinmektedir (99,100). MR ile yapılmış 5 çalışmanın metaanalizinde korpus kallozum hacimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (101). Yapılan meta analizlere göre bipolar bozukluk; ventral prefrontal korteks, singulat girus, amigdala/parahipokompal kompleks ve bazal gangliondaki yapısal anormallikler ile ilişkilidir (78,102-105).

İşlevsel nörogörüntüleme çalışmaları hastalığın evresine göre değişen veriler sunabilmektedir. Mesala manide özellikle sağ ventroparyatel frontal korteks (VPFK) aktivitesinde artış, depresyonda ise sol VPFK aktivitesinde artış izlenmektedir (1).

Bipolar hastaların yapısal ve işlevsel beyin çalışmalarında, hipoaktif kortikal-bilişsel ve hiperaktif subkortikal ağların varlığı, limbik ve kortikal beyin bölgeleri arasındaki orantının bozulması şeklindeki nörobiyolojik modeli destekler niteliktedir. Limbik ağın orbitofrontal ve dorsal prefrontal, subgenual yolak (16-18) ve korpus kallozumdan (19-23) geçen yolaklarındaki bozulmanın bipolar bozukluğun emosyonel, davranışsal, bilişsel ve vejetatif belirtileriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu döngülerde görülen anormal bağlantı hastalığıdaki işlev bozukluğunun önemli bir bileşeni olabilir (24). Pons geçiş yolağı, kortikospinal/kortikopontin yolak, talamik yayılım lifleri içeren yolaklardaki bozulmalar da bipolar bozukluğun kortiko-subkortikal ve serebellar bölgelerdeki disregulasyon kavramı ile tutarlıdır (11). Yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular; duygudurum düzenlenmesindeki bozukluğun frontokortikal-striatal-talamik döngüdeki aksamaların bir sonucu olduğunu öne sürmektedir (106).

2.6.1. Bipolar Bozuklukta Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları

Bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük FA (4,8,24,107-115), ya da daha yüksek FA (98,116,117) saptayan çalışmaların yanında her iki grup arasında fark (118,119) bulmayan çalışmalarda mevcuttur. Düşük FA ile ilgili en tutarlı bulgular limbik-striatal, korpus kallozum ve prefrontal bölgede olmuştur (4,12,108-112,114,118,120).

Yetişkin (117,120,121) ve ergen bipolar hastalarda (122,123) korpus kallosum gövde ve genu bölgesinde beyaz madde bütünlüğünde değişiklikler gösterilmiştir. Beyaz maddede aksonlar karşı tarafa geçerken korpus kallozumun kendilerine yakın olan bölgesini kullanırlar. Kökenini frontal bölgeden alan aksonlar genu kısmından

karşı tarafa geçerken; paryeto-okspital bölgeden köken alanlar spleniumu kullanırlar (124). Vederine ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde; sağ beyinde parahipokampal girusa ile anterior ve subgenual singulat kortekse yakın iki beyaz madde yolağında FA değerinde düşüklük saptanmıştır (69).

Duygudurum bozukluklarında yapılmış bir derlemede; 27 çalışmanın 21'inde duygudurum hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha spesifik olarak frontal ve temporal lob veya yolaklarda anlamlı derecede düşük anizotropi gösterilmiştir (90).

2.7. İNTİHAR DAVRANIŞINDA NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Geçmiş intihar girişimi gelecek intiharlar için en güçlü prediktif faktördür (7,125,126). İlk düşük ölümcül girişimli intiharların, tamamlanmış intiharlar için uzun dönemli risk olabileceği 37 yıllık bir izlem çalışmasında gösterilmiştir (127). İntihar girişiminde bulunmuş bireylerin in vivo çalışmaları intihar nörobiyolojisini öğrenmek açısından çok önemli bir yoldur. Böylece geçmiş intihar girişimleri intiharı önleme stratejilerinde önemli bir müdahale noktasını temsil etmektedir (8). MR çalışmalarında genellikle periventriküler ve derin bölgelerde olan beyaz madde hiperintensitesi ve temporal, frontal ve paryetal bölgelerdeki gri madde hiperintensiteleri, frontal ve temporal bölgelerde hacim azalmasına dikkat çekilmektedir (128). Nöroanatomik değişiklikler hem beyaz madde yolakları hem de gri madde ile ilişkilidir (129).

Şimdiye kadar yapılmış çalışmalar intihar davranışında gri madde anormalliklerine odaklanmış olsada, yeni kanıtlar beyaz maddenin de etkilendiğini göstermektedir. Özellikle; intihar eden ve etmeyen depresyon hastalarındaki gri madde farklılıkları beyaz madde farklılıklarının zamanla sonucu veya nedeni olabilir (81). Bipolar bozukluk ve unipolar depresyon tanılı hastalardan oluşan 173 intihar girişimi, 183 intihar girişimi olmayan hastanın dahil edildiği 4 çalışmanın metaanalizinde; derin ve periventriküler beyaz maddede hiperintensite artışı olanlarda intihar davranışında daha yüksek risk olduğu saptanmış, bipolar hastalarda 5,4 kat olan periventriküler beyaz madde hiperintensitesindeki artış, unipolar depresyonda 2,1 olarak bulunmuştur (130). Yapılan işlevsel görüntüleme çalışmalarında da frontotemporal aktivitede düşüklük ve dopamin ve serotonin sistemlerinde bozulma saptanmıştır. Özellikle prefrontal bölgede perfüzyon azalması en yaygın saptanan bulgudur (128). Nörogörüntüleme çalışmaları başlıca ventrolateral orbital, dorsomedial ve dorsolateral prefrontal korteks ve anterior

singulat girus ve az oranda da amigdalanın ilgili olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak beyaz madde bağlantılarında değişikliklere dikkat çekilmektedir (129).

Bilişsel görevler ve yürütücü işlevlerde bozulmayla birlikte duygusal duyarlılık yeteneğinde azalmanın intihar davranışıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur (8). Tamamlanmış intiharların postmortem çalışmalarında lateral OFK’de serotonerjik değişiklikler belirtilmiştir (131). Beyin postmortem çalışmalarında, ventromedial prefrontal kortekste anormal serotonerjik aktivite olduğu saptanmıştır (132,133). Ventromedial prefrontal korteks, bilişsel inhibisyon ve davranışın yürütücü işlevlerini düzenler. Bu bölgede daha düşük serotonin miktarı disinhibisyonun ortadan kalkmasına, agresyon ve dürtüsellüğün ortaya çıkmasına neden olabilir. Beyin görüntüleme çalışmalarıyla, PFK aktivitesi ve serotonin salınımı ile intihar davranışı ve dürtüsellik arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (134). Yapılan çalışmalarda intihar girişimi olan bireylerde OFK ve medial frontal korteksde (MFK) işlevsel ve yapısal değişiklikler saptanmıştır. Bu bölgelerdeki değişiklikler depresyon hastaları ve intihar girişimi olanlarda bildirildiği üzere karar verme, problem çözme ve duygu düzenlenmesinde bozulmaya neden olurlar (8). İntihar girişiminde bulunanlarda sözel akıcılıkta düşüklük saptanmıştır. Bu da DMPFK ve singulat girus aktivasyonu ile ilişkilidir (135). Buna ek olarak, umutsuzluk DMPFK aktivasyonu ile ilişkilidir (136). Talamustaki işlevsel ve histolojik anormalliklerin depresyon ve intihar davranışının patofizyolojisi ile ilgili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (137). Geçmişte intihar girişimi öyküsü olan major depresyon hastalarında intihar girişimi olmayan hastalara göre sol ön internal kapsülde daha ağır mikroyapısal beyaz madde değişiklikleri bulunmuştur (31). Sol ön internal kapsül; genunun önünde ve kaudat nükleusun başı ile lentikuler nükleus arasında olup, inen ve çıkan aksonları kapsayan beyaz madde yolağıdır. İntihar girişimi olan depresyon hastalarında sol ön internal kapsulden sol OFK ve talamusa giden liflerde intihar girişimi olmayan hastalara göre daha çok azalma saptanmıştır. Bu da frontotalamik sirkülasyonda bozulmayı destekler niteliktedir (8).

2.7.1. İntihar Davranışında Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları

İntihar girişiminde bulunan kişilerdeki beyaz madde anormalliklerini DTG ile inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Olvet ve arkadaşlarının yakın zamanda major depresyon tanısı olup intihar girişiminde bulunanlar ve bulunmayanlar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığı çalışmasında intihar girişimi olan depresyon hastalarında

olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollere göre dorsamedial prefrontal korteksde daha düşük FA değeri saptanmıştır (30).

Major depresyonda yapılmış benzer desenli başka bir çalışmada intihar girişimi olan hastalarda her iki gruba göre sol internal kapsülün n kısmında daha düşük FA saptanmıştır (31). Bu çalışmanın devamı niteliğindeki bir diğer çalışmada DTG traktografi yapılarak sol n internal kapsülden geçen beyaz madde lif yolakları incelenmiştir. Sol internal kapsülün n kısmı ile; sol ön frontal korteks, sol orbital korteks ve sol talamus arasında bağlantılar mevcuttur. Sol n internal kapsül aracılığı ile frontotalamik bölge arasında depresyon hastalarında daha çok bozulma saptanmıştır. İntihar girişi olan hastalarda ise olmayanlara göre mevcut yolaklarda daha da artmış bozulma bulunmuştur. Orbitofrontal korteks ve talamus arasındaki bozulmuş bağlantıların bilişsel ve affektif işlevleri bozarak intihar riskini artıracadığ dşnlmektedir (8). Mahon ve arkadaşlarının bipolar hastarda yaptıkları çalışmasında; intihar girişimi olan ötimik hastaların intihar girişimi olmayan hastalara göre sol OFK ‘de daha düşük FA saptanmıştır (9).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. GRUPLARIN SEÇİMİ VE OLUŞTURULMASI

Çalışmamıza Eylül 2013- Mart 2014 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuruda bulunan DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı konulan 15 intihar girişimi öyküsü bulunan, 15 intihar girişimi öyküsü bulunmayan toplam 30 hasta dahil edilmiştir. 15 sağlıklı kontrol, hastane personeli ve yakınlarından oluşturulmuştur. Hastalar ve kontrol grubu çalışmaya alınmadan önce çalışmayla ilgili bilgilendirilmiş, katılmayı kabul eden hastalar ve kontrol grubunun yazılı onayları alınmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan hastalara Sosyodemografik Veri Formu (SDVF), DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Edinburgh El Tercihi Skalası (Edinburg Handedness Inventory) uygulanmıştır. Sağlıklı kontroller için klinik görüşmede SCID-I ile hastalık taraması yapılmış, Edinburgh El Tercihi Skalası (Edinburg Handedness Inventory) uygulanmıştır. İntihar girişimi klinik görüşme ile sorgulanmıştır. Bir ya da daha fazla intihar girişimi olan hastalar bir grup olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ötimik döneminde difüzyon tensor görüntülemeleri yapılmış ve DTG bulguları yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunun DTG bulguları ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların klinik belirtilerinin ötimik dönemde olduğunu belirlemeye yönelik en az 8 hafta süre ile HAM-D ≤ 8 , YMRS ≤ 6 puan almaları dikkate alınmıştır.

Çalışma için 06.08.2013 tarih ve 306 protokol ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın ismi 06.05.2014 tarih ve 391 protokol ile etik kurul onayı ile Barret Dürtüsellik Ölçeğinin çalışma dizaynından çıkartılmasıyla değiştirilmiştir.

Hasta ve sağlıklı grup için dahil edilme ölçütleri:

- 18-65 yaş aralığında olması
- En az 8 yıllık eğitimi tamamlamış olması
- Araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmesi
- Bipolar Bozukluk hastalar için ötimik dönemde olması
- Sağlıklı grup için DSM IV-TR ölçütlerine göre Eksen 1 tanısı olmaması

Hasta grubu için dışlama ölçütleri:

- DSM IV-TR ölçütlerine göre başka bir Eksen 1 tanısının olması
- Genel tıbbi bir duruma bağlı mental bozukluğun varlığı
- Çalışmaya alındığı sırada manik epizod, depresif epizod veya karma epizod geçiriyor olmak ve hızlı döngülülük
- Son 6 ay içinde EKT öyküsünün olması
- Ciddi fiziksel ve/veya nörolojik hastalığa sahip olması
- Mental retardasyon olması
- Gebelik
- MR çekilmesi için kontrendikasyon olması
- 5 dakikayı aşan bilinç kaybı öyküsü olması
- Alkol ve/veya madde bağımlılığı olması
- Çalışmaya alınma zamanından önceki son 6 ay içinde alkol ve/veya madde kullanımı öyküsü olması
- Beyin hasarı veya prematür doğum öyküsü

Sağlıklı grup dışlama ölçütleri:

- DSM IV-TR ölçütlerine göre Eksen 1 tanısının olması
- Alkol ve/veya madde bağımlılığı olması
- Çalışmaya alınma zamanından önceki son 6 ay içinde alkol ve/veya madde kullanımı öyküsü olması
- Çalışmaya katılmaya engel fiziksel veya ruhsal bozukluğunun olması
- Gebelik
- MR çekilmesi için kontrendikasyon

- 5 dakikayı aşan bilinç kaybı öyküsü olması
- Eşanlı nörolojik hastalık varlığı olması
- Beyin hasarı veya prematür doğum öyküsü

3.2. GEREÇLER

3.2.1. Sosyodemografik veri formu: Çalışmamızda olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla, çalışmanın amaçları göz önünde tutularak hazırlanan sosyodemografik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, sigara-alkol-madde kullanımı, hastalık süresi, ek tıbbi hastalık öyküsü, atak sayısı, yatış sayısı, intihar öyküsü, tedavi öyküsü, ilaçların düzenli kullanımı ile ilgili soruları kapsamaktadır. Sosyodemografik veri formu hastadan ve yakınlarından alınan anamnez ve mevcut tıbbi kayıtların incelenmesi ile doldurulmuştur.

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I): First ve arkadaşları tarafından DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiş, birinci eksen tanısı olup olmadığının araştırılmasını sağlayan yarı yapılandırılmış klinik görüşme formudur (138). SCID I 'in Türkçe uyarlama ve geçerlilik güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (139). Duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, psikotik belirtiler, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, ve diğer bozukluklar olmak üzere altı modülden oluşmaktadır. Her tanı için son dönemde ve geçmişte olup olmadığı araştırılır.

3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği: Young ve arkadaşları tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (140). Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (141).

3.2.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği: Hamilton tarafından depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olup, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (142). Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı maddeler eklenerek

21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (143).

3.2.5. Edinburg El Tercihi Skalası (Edinburg Handedness Inventory): El tercihlerinin belirlenmesi için uygulanan, günlük aktiviteler sırasında, 10 ayrı el aktivitesinin gerçekleştirilmesinde kullanılan el veya elleri sorgulayan ve buna bağlı olarak da kişinin solak, sağlak veya her iki elini de kullanabilen olduğuna karar verilmesinde kullanılan, lateralizasyonun hesaplanabildiği bir ölçektir (144).

3.3. MANYETİK REZONANS DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME:

Çalışmada manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri 3 Tesla MR Sisteminde (Magnetom Verio Siemens) yapılmıştır. Standart immobilizasyon yöntemi ile baş hareketi azaltılmıştır. Rutin tarama sekansları olarak T1 Flair Axial, Sagittal, Coronal planda (kesit sayısı:144, TR:1700, FOV:250x250, voxel size: 1x1x1, Average:1, Kesit kalınlığı:1mm) beyin görüntüleme yapılmıştır.

DTG sekans özellikleri ve parametreleri; TR:8300, voxel boyutu 2x2x2 mm, FOV: 256x256, matrix: 128x128, kesit sayısı:60, Kesit kalınlığı: 2mm, Average:1, yön sayısı: 30. Hastaların her birinde tüm beyin görüntüleme MPR sekansı 4 dk, difüzyon tensor sekansı 5 dk olmak üzere 9 dk sürmüştür.

3.4. TBSS VERİ GÖRÜNTÜ ANALİZİ:

Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinde FSL yazılımı ile eddy akım düzeltmeleri yapıldı (145). Sonrasında her denek için Fractional Anisotropy (FA) parametreleri hesaplandı (146,147). Bu değerler TBSS analizine sokularak (148) Kontrol- Hasta grupları arasındaki farklar hesaplandı. İstatistik hesap için nonparametrik permutasyon testi kullanıldı, yanlış pozitif düzeltmesi için Threshold free cluster enhancement (TFCE) düzeltmesi kullanıldı (148). $p < 0.05$ değerleri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Hastaların Manyetik Rezonans Difüzyon Tensör Görüntülemeleri, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırması Hastanesi Radyoloji Bölümünde çekilmiştir. TBSS veri analizi Boğaziçi Üniversitesi Biomedikal Mühendisliğinde işlenmiştir.

3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ $p < 0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza katılan intihar girişim olan hastaların yaş ortalaması $34,670 \pm 861$, intihar girişimi olmayan hastaların $35,670 \pm 7,355$ ve sağlıklı kontrol grubunun $34,200 \pm 6,050$ saptanmıştır. İntihar girişimi olan hastaların eğitim süresi ortalaması $10,670 \pm 2,498$, intihar girişimi olmayan hastaların $11,600 \pm 2,898$ ve sağlıklı kontrollerin ise $13,130 \pm 4,172$ idi. Olguların yaş ve eğitim yılı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

İntihar girişimi olan hastaların 7'sinin (%46,7) erkek ve 8'inin (%53,3) kadın, intihar girişimi olmayan hastaların 7'sinin (%46,7) erkek ve 8'inin (%53,3) kadın, sağlıklı kontrollerin 7'sinin (%46,7) erkek ve 8'inin (%53,3) kadın olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

İntihar girişimi olanların lateralizasyon ortalaması $66,000 \pm 62,883$, intihar girişimi olmayanların $70,670 \pm 69,639$, sağlıklı kontrollerin ise $98,000 \pm 4,140$ idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

İntihar girişimi olan hastaların 6'sının (%40,0) bekar, 6'sının (%40,0) evli, 3'ünün (%20,0) boşanmış ya da dul olduğu, intihar girişimi olmayan hastaların 6'sının (%40,0) bekar, 6'sının (%40,0) evli, 3'ünün (%20,0) boşanmış ya da dul olduğu, sağlıklı kontrol grubunun 6'sının (%40,0) bekar, 8'inin (%53,3) evli, 1'inin (%6,7) boşanmış ya da dul olduğu saptanmıştır. Medeni Durum açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Gruplar çalışma durumlarına göre karşılaştırıldığında intihar girişimi olanların 4'ünün (%26,7) çalışıyor, 11'inin (%73,3) çalışmıyor olduğu, intihar girişimi olmayanların 8'inin (%53,3) çalışıyor, 7'sinin (%46,7) çalışmıyor olduğu, sağlıklı kontrol grubunun 15'inin (%100,0) çalışıyor olduğu saptanmıştır. Çalışma durumu açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Sosyodemografik Özellikler

	İntihar Girişimi Olan Hastalar (n=15)	İntihar Girişimi Olmayan Hastalar (n=15)	Sağlıklı Kontrol (n=15)	İstatistik
Yaş	34,670±8,861	35,670±7,355	34,200±6,050	KW=0,594 p=0,743
Kadın	8	8	8	$\chi^2=0$
Erkek	7	7	7	p=1,000
Eğitim Süresi	10,670±2,498	11,600±2,898	13,130 ±4,172	KW=3,375 p=0,185
Lateralizasyon	66,000±62,883	70,670±69,639	98,000±4,140	KW=5,186 p=0,075
Bekar	6	6	6	$\chi^2=1,543$ p=0,819
Evli	6	6	8	
Dul/Boşanmış	3	6	1	
Çalışıyor	4	8	15	$\chi^2=17,222$
Çalışmıyor	11	7	0	p=0,000

4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

İntihar girişimi olan hastaların ortalama hastalık süresi $12,270 \pm 5,958$ yıl, intihar girişimi olmayanların ise $12,530 \pm 7,736$ yıl idi. Olguların hastalık süresi puanları ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

İntihar girişimi olan hastaların ortalama atak sayısı $6,270 \pm 3,081$, intihar girişimi olmayanların ise $5,400 \pm 6,231$ idi. Atak sayısı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). (Tablo 2).

İntihar girişimi olan hastaların ortalama manik atak sayısı $3,330 \pm 2,582$ iken intihar girişimi olmayanların $4,600 \pm 5,926$ idi. Manik atak açısından grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

İntihar girişimi olan hastaların ortalama depresyon dönem sayısı $2,730 \pm 2,549$ iken intihar girişimi olmayanların ise $1,530 \pm 3,114$ idi. Depresyon dönem sayısı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Gruplar Hamilton Depresyon puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Young Mani puan ortalamaları açısından fark saptanmamıştır (Tablo 2).

İntihar girişimi olan hastaların hospitalizasyon sayısı ortalaması $3,530 \pm 3,642$ iken intihar girişimi olmayanların ise $3,600 \pm 5,396$ idi. Grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

İntihar girişim olan hastaların 3'ünde (%20) 6 aydan daha uzun süre önce madde kullanımı eşlik ederken, intihar girişimi olmayanlarda madde kullanımı saptanmamıştır. Grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

Son 6 ay içinde alevlenme açısından grup ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

İntihar girişimi olan hastaların intihar sayısı ortalaması $2,800 \pm 3,075$, ilk intihar yaş ortalaması $22,530 \pm 6,812$ ve son intihar üzerinden geçen süre ortalaması $6,740 \pm 6,083$ yıl bulunmuştur (Tablo 3).

Hastaların intihar davranışlarının 7'si (%46,7) ilaç içerek, 1'i (%6,7) bileklerini keserek, 2'si (%13,3) ası, 2'si (%13,3) atlama, 1'i (%6,7) ateşli silah ve bilek kesme, 1'i (%6,7) ilaç içerek ve ateşli silah, 1'i (%6,7) ilaç içerek ve bileklerini keserek olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 2. Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	İntihar Girişimi Olan Hasta (n=15)	İntihar Girişimi Olmayan Hasta (n=15)	İstatistik Test	p
Hastalık süresi (yıl)	$12,270 \pm 5,958$	$12,530 \pm 7,736$	MW=105,500	0,770
Atak sayısı	$6,270 \pm 3,081$	$5,400 \pm 6,231$	MW=60,500	0,028
Mani sayısı	$3,330 \pm 2,582$	$4,600 \pm 5,926$	MW=111,500	0,966
Depresyon sayısı	$2,730 \pm 2,549$	$1,530 \pm 3,114$	MW=52,500	0,011
Hospitalizasyon	$3,530 \pm 3,642$	$3,600 \pm 5,396$	MW=101,000	0,625
Ham -D	$1,670 \pm 1,915$	$0,470 \pm 1,125$	MW=112,500	0,999
YMRS	$0,000 \pm 0,000$	$0,000 \pm 0,000$	-	-
Madde kullanımı Eşlik Eden	%20	%0	$\chi^2=3,333$	p=0,112
Altı ay içinde alevlenme	%6,7	%6,7	$\chi^2=0,000$	p=0,759

Tablo 3. İntihar Davranışının Klinik Özellikleri

	İntihar Girişimi Olan Hastalar (n = 15)		
	Ort ± Ss	Min.	Max.
İntihar sayısı	2,800 ± 3,075	1	12
İlk intihar yaşı	22,530 ± 6,812	15	35
Son intihar süresi yıl	6,740 ± 6,083	0,5	20

Tablo 4. Hastaların İntihar Çeşidi Özellikleri

İntihar çeşidi	n	Yüzde (%)
İlaç içerek	7	46,7
Bileklerini kesme	1	6,7
Ası	2	13,3
Atlama	2	13,3
Ateşli silah+bilek kesme	1	6,7
İlaç içerek+ateşli silah	1	6,7
İlaç içerek+bileklerini kesme	1	6,7
Toplam	15	100

4.3. TEDAVİ

İntihar girişimi olan hastalar ve olmayanlar arasında lityum kullanımı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İntihar girişimi olanların 8'i (%53,3) kullanıyor, 7'si (%46,7) kullanmıyor iken intihar girişimi olmayanların 9'unun (%60,0) kullanıyor, 6'sının (%40,0) kullanmıyor olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Gruplar açısından valproik asit kullanımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Valproik asidi intihar girişimi olanların 10'u (%66,7) kullanıyor, 5'i (%33,3) kullanmıyor iken, intihar girişimi olmayanların 7'si (%46,7) kullanıyor, 8'i (%53,3) kullanmıyor olduğu bulunmuştur (Tablo 5).

Gruplar açısından antidepresan (AD) kullanımı arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. İntihar girişimi olanların 4'ü (%26,7) kullanırken, 11'i (%73,3) kullanmıyor iken, intihar girişimi olmayanların 1'i (%6,7) kullanıyor, 14'ü (%93,3) kullanmıyor olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Gruplar açısından antipsikotik (AP) kullanımı arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. İntihar girişimi olanların 11'i (%73,3) kullanırken, 4'ü (%26,7), kullanmıyor, intihar girişimi olmayanların 10'u (%66,7) kullanıyor, 5'i (%33,3) kullanmıyor olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Gruplar açısından duygudurum dengeleyicisi (DD) kullanımı arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. İntihar girişimi olanların 14'ü (%93,3) kullanırken, 1'i (%6,7) kullanmıyor, intihar girişimi olmayanların 14'ü kullanıyor (%93,3) kullanıyor, 1'i (%6,7) kullanmıyor olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Hastaların 2'si (% 6,7) AP, 3'ü (% 10,0) DD, 13'ü (% 43,3) AP+DD, 2'si (% 6,7) AP+DD+AD, 3'ü (% 10,0) DD+DD, 1'i (% 3,3) DD+AD, 2'si (% 6,7) DD+DD+AD, 4'ü (% 13,3) DD+DD+AP tedavisi almaktaydı (Tablo 6).

Tüm hastaların 3'ü (%10,0) essitolopram, 1'i (%3,3) paroksetin, 1'i (%3,3) bupropion, 1'i (%3,3) amisulpirid, 5'i (%16,7) aripiprazol, 2'si (%6,7) risperidon, 7'si (%23,3) ketiapin, 5'i (%16,7) olanzapin, 1'i (%3,3) haloperidol, 17'si (%56,7) lityum, 17'si (%56,7) valproik asit, 3'ü (%10) lamotrijin kullanıyordu (Tablo 7).

Tablo 5. Hastaların Kullanılan İlaçlar Açısından Karşılaştırılması

İlaçlar		İntihar Girişimi Olan Hastalar		İntihar Girişimi Olmayan Hastalar		İstatistik Test	p
		n	%	n	%		
Lityum	Var	8	53,3	9	60,0	$\chi^2=0,136$	0,500
	Yok	7	46,7	6	40,0		
Valproik asit	Var	10	66,7	7	46,7	$\chi^2=1,222$	0,231
	Yok	5	33,3	8	53,3		
AD	Yok	11	73,3	14	93,3	$\chi^2=2,160$	0,165
	Var	4	26,7	1	6,7		
AP	Yok	4	26,7	5	33,3	$\chi^2=0,159$	0,500
	Var	11	73,3	10	66,7		
DD	Yok	1	6,7	1	6,7	$\chi^2=0$	—
	Var	14	93,3	14	93,3		

AD:Antidepresan, AP:Antipsikotik, DD:Duygudurum Dengeleyicisi

Tablo 6. İlaçların Gruplara Göre Dağılımı

	Kullanan Hasta Sayısı	%
AP	2	6,7
DD	3	10,0
AP+DD	13	43,3
AP+DD+AD	2	6,7
DD+DD	3	10,0
DD+AD	1	3,3
DD+DD+AD	2	6,7
DD+DD+AP	4	13,3
Toplam	30	100

AP:Antipsikotik, DD:Duygudurum Dengeleyicisi, AD:Antidepresan

Tablo 7. Tüm Hastalarda Kullanılan İlaçların Dağılımı

İlaç	Kullanan	%
essitolopram	3	10
paroksetin	1	3
bupropion	1	3
amisulpirid	1	3
aripiprazol	5	17
risperidon	2	7
ketiapin	7	23
olanzapin	5	17
haloperidol	1	3
lityum	17	57
valproik asit	17	57
lamotrijin	3	10

4.4. DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÖLÇÜMLERİ

Çalışmamızda; intihar girişimi olan ve olmayan hastalar ile sağlıklı kontrollere beyin DTG yapılmış ve TBSS veri analiz yöntemi ile tüm beyin beyaz maddesi analiz edilip, FA değeri için karşılaştırmaları yapılmıştır. İntihar girişimi olanlar ile intihar girişimi olmayanlar, intihar girişimi olanlar ile sağlıklı kontroller, intihar girişimi olmayanlar ile sağlıklı kontroller ve tüm bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller olmak üzere toplam 4 grup karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışmamızda Ho varsayımı için, intihar girişimi olan hastaların intihar girişimi olmayan hastalarla OFK, dorsolateral PFK ve dorsomedial PFK FA değerlerindeki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamıştır. İntihar girişimi olan hastaların sağlıklı kontrollerle OFK, dorsolateral PFK ve dorsomedial PFK FA değerlerindeki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Ho Varsayımı için TBSS Analiz FA Değerleri

Grup Karşılaştırmaları $p < 0,05$		
Bölgeler	İG olan BP < İG olmayan BP	İG olan BP < Sağlıklı Kontrol
Dorsolateral PFK	Anlamlılık yok	Anlamlılık yok
Dorsomedial PFK	Anlamlılık yok	Anlamlılık yok
OFK	Anlamlılık yok	Anlamlılık yok

İG: İntihar Girişimi

İntihar girişimi olan hastaların, intihar girişimi olmayan hastalarla yapılan grup karşılaştırılmasında tüm beyinde hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak FA değerinde azalma saptanmamıştır.

İntihar girişimi olan hastaların, intihar girişimi olmayan hastalarla yapılan grup karşılaştırılmasında tüm beyinde hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak FA değerinde artma saptanmamıştır.

İntihar girişimi olan hastaların, sağlıklı kontrollerle yapılan grup karşılaştırılmasında tüm beyinde hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak FA değerinde azalma saptanmamıştır.

İntihar girişimi olan hastaların, sağlıklı kontrollerle yapılan grup karşılaştırılmasında tüm beyinde hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak FA değerinde artma saptanmamıştır.

İntihar girişimi olmayan hastaların, sağlıklı kontrollerle yapılan grup karşılaştırılmasında tüm beyinde hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak FA değerinde azalma saptanmamıştır.

İntihar girişimi olmayan hastaların, sağlıklı kontrollerle yapılan grup karşılaştırılmasında tüm beyinde hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak FA değerinde artma saptanmamıştır.

Tüm bipolar hastaların, sağlıklı kontrollerle yapılan grup karşılaştırılmasında tüm beyinde hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak FA değerinde artma saptanmamıştır.

Tüm bipolar hastalarının sağlıklı kontrollere göre, 17 bölgede FA değerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 9, Tablo 10) (Şekil 2, Şekil 3).

Çalışmamızda tüm bipolar hasta grubunun sağlıklı kontrollere göre; korpus kallozum genu, body ve splenium, sağ internal kapsül retrolentiküler bölge, sol anterior korana radiata, bilateral süperior korana radiata, bilateral posterior korana radiata, bilateral posterior talamik radyasyon (optik radyasyon), bilateral sagittal striatum (inferior longitudinal fasikülüs ve inferior fronto-okspital fasikülüs), bilateral eksternal kapsül, sağ süperior longitudinal fasikülüs, sağ tapetum FA değerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 10) (Şekil 2, Şekil 3).

Tablo 9. TBSS analizinde FA değeri için tüm beyin grup karşılaştırmaları

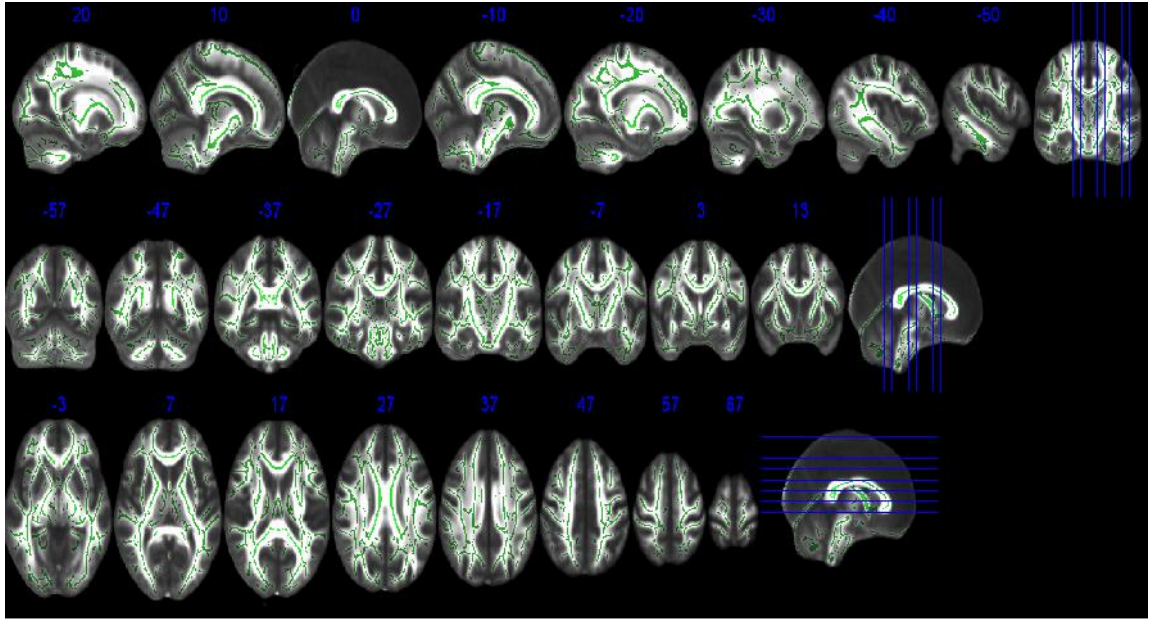
FA Değeri Grup Karşılaştırmaları	Tüm Beyin P <0,05
İntihar Girişimi olan BP < İntihar Girişimi olmayan BP	Anlamlılık yok
İntihar Girişimi olan BP > İntihar Girişimi olmayan BP	Anlamlılık yok
İntihar Girişimi olan BP < Sağlıklı Kontrol	Anlamlılık yok
İntihar Girişimi olan BP > Sağlıklı Kontrol	Anlamlılık yok
İntihar Girişimi olmayan BP < Sağlıklı Kontrol	Anlamlılık yok
İntihar Girişimi olmayan BP > Sağlıklı Kontrol	Anlamlılık yok
Tüm BP > Sağlıklı Kontrol	Anlamlılık yok
Tüm BP < Sağlıklı Kontrol	17 Bölgede Anlamlılık

BP:Bipolar Bozukluk, FA:Fraksiyonel Anizotropi

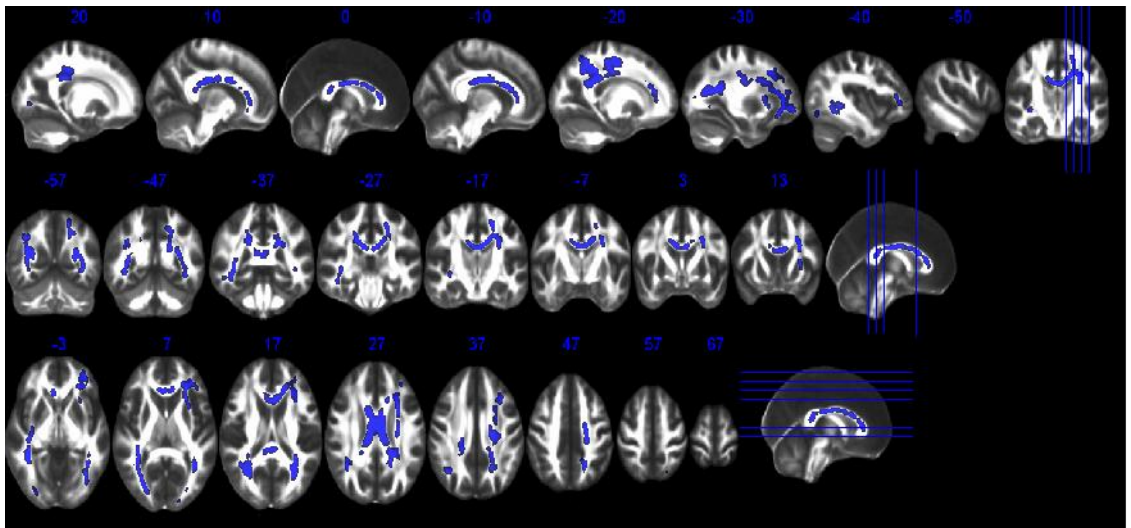
Tablo 10. Tüm bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre FA azalması saptanan bölgeler

	Bölgeler	Voxel Size	Koordinatlar	P değeri
TümBP<SK	Korpus Kallosum Genu	419.0	-15 20 25	0.048
	Korpus Kallosum Body	1484.0	-17 -10 36	0.043
	Korpus Kallosum Splenium	337.0	-16 -31 33	0.048
	Sağ internal Kapsul Retrolentiküler	111.0	33 -33 12	0.045
	Sol Anterior Korona Radiata	329.0	-24 16 30	0.043
	Sağ Süperior Korona Radiata	31.0	22 -29 41	0.041
	Sol Süperior Korona Radiata	442.0	-20 -21 42	0.039
	Sağ Posterior Korona Radiata	126.0	20 -30 39	0.041
	Sol Posterior Korona Radiata	221.0	-20 -39 39	0.047
	Sağ Posterior Talamik Radyasyon (optik radyasyon)	583.0	34 -50 18	0.037
	Sol Posterior Talamik Radyasyon (optik radyasyon)	435.0	-29 -41 18	0.046
	Sağ Sagittal striatum (inferior longitudinal fasikülüs ve inferior fronto-oksipital fasikülüs)	158.0	36 -21 -4	0.045
	Sol Sagittal striatum (inferior longitudinal fasikülüs ve inferior fronto-oksipital fasikülüs)	32.0	-37 -48 -4	0.047
	Sağ Eksternal Kapsül	40.0	34 -12 1	0.048
	Sol Eksternal Kapsül	77.0	-27 13 11	0.048
	Sağ Süperior longitudinal fasikülüs	48.0	35 -57 21	0.033
	Sağ Tapetum	24.0	29 -49 18	0.044

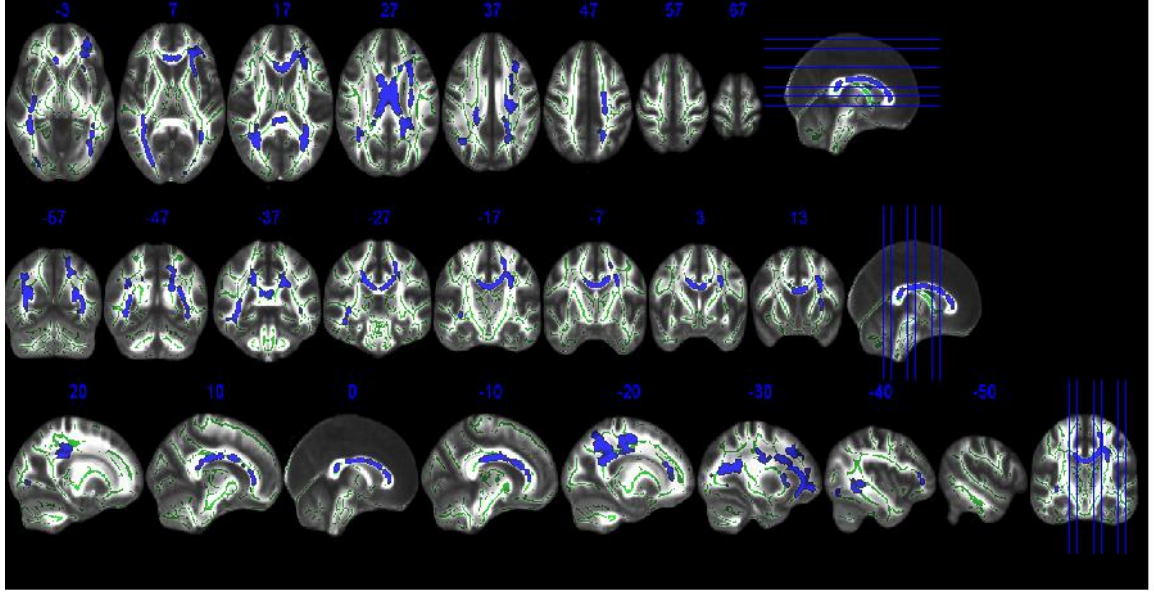
BB:Bipolar Bozukluk SK:Sağlıklı Kontrol



Şekil 1. TBSS yönteminde kullanılan beyaz cevher iskeleti (yeşil bölge). İstatistik analizler, otomatik olarak ve bütün iskelet yapısı üzerinde uygulanmıştır.



Şekil 2. Bipolar grup ve kontrol arasında istatistik anlamlı ($p < 0.05$) olarak farklılık gösteren bölgeler. Mavi bölge FA değerlerinin bipolar grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu vokselleri içeriyor.



Şekil 3. TBSS yönteminde kullanılan beyaz cevher iskeleti (yeşil bölge). İstatistik analizler, otomatik olarak ve bütün iskelet yapısı üzerinde uygulanmıştır. Bipolar grup ve kontrol arasında istatistik anlamlı ($p < 0.05$) olarak farklılık gösteren bölgeler. Mavi bölge FA değerlerinin bipolar grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu vokselleri içeriyor.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; intihar girişimi olan ve olmayan ötimik dönemdeki bipolar bozukluk 1 tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollere beyin DTG yapılmış ve TBSS veri analiz yöntemi ile tüm beyin beyaz maddesi analiz edilmiş ve 4 grup karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmamızda intihar girişimi olanlar ile olmayanlar, intihar girişimi olanlar ile sağlıklı kontroller, intihar girişimi olmayanlar ile sağlıklı kontroller arasında yapılan 3 grup karşılaştırmasında gruplar arasında düzeltilmiş sonuçlarda herhangi bir bölgede FA değerlerinde anlamlı azalma ve/veya yükseklik saptanmamıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında tüm beyin beyaz maddesinde intihar etkisine bağlı değişiklik saptanmamıştır. Literatürde DTG yapılarak beyaz maddede intihar etkisinin araştırıldığı ve çalışmamızla aynı şekilde TBSS veri analizinin kullanıldığı 2 çalışma mevcuttur. Mahon ve arkadaşlarının (2012) bipolar hastalarda çalışmamızla benzer örneklem sayısı ile yaptıkları çalışmalarında düzeltilmiş görüntü sonuçlarında sol OFK FA değeri intihar girişimi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve bu hastalarda daha fazla dürtüsellik saptanmıştır (9). Aynı çalışmada intihar girişimi olanlar ile sağlıklı kontroller ve intihar girişimi olmayanlar ile sağlıklı kontroller arasında düzeltilmiş görüntü sonuçlarında anlamlılık saptanmamıştır. Bu çalışmada beyaz maddede intihar etkisi gösterilirken, hastalıktan kaynaklanan olası bir etki açısından tüm beyinde hiçbir bölgede anlamlılık saptanmamıştır. OFK'nin; temporal korteks, anterior singulat, amigdala, talamus, bazal ganglia ile güçlü bağlantıları olup, artan kanıtlar major depresyon (149-151), epilepsi (152) ve şizofreniyi kapsayan farklı hasta gruplarında mevcut anormalliklerinin intihar ile ilişkisi üzerinde durmaktadır. Aynı zamanda bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre yapısal (118, 122,153-157) ve işlevsel (158-161) olarak OFK anormallikleri de gösterilmiştir. Beyaz maddede intihar etkisinin gösterilmiş olup, gruplar arasında hastalık etkisinden kaynaklanan beyaz madde değişimleri olmaması dikkat çekicidir ve düşük örneklem sayısından kaynaklanıyor olabilir. Olası hastalık etkisi için tüm hasta grubu ve sağlıklı kontrollerle bir karşılaştırma yapılmamıştır ve bizim çalışmamız bu noktada

farklılaşmaktadır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bipolar hastalarda DTG ile beyaz maddede intihar etkisinin araştırıldığı 2. çalışmadır.

Major depresyonda; intihar davranışının beyaz madde üzerindeki etkilerinin araştırıldığı DTG ile yapılan en son ve 2. TBSS veri analiz çalışmasında; Olvet ve arkadaşları (2014) 3 grup karşılaştırması yapmışlardır (30). İntihar girişimi olan hastalar ile intihar girişimi olmayanlar ve sağlıklı kontroller arasında düzeltilmiş görüntü sonuçlarında anlamlılık bulunamamıştır. Örneklem sayısı açısından intihar grubu çalışmamıza benzerken, intihar girişimi olmayan hastalar ve sağlıklı kontroller gruplarının örneklem sayısı çok daha fazladır. Beyaz maddede hastalık etkisi olarak; intihar girişimi olmayan hastalarda sağlıklı kontrollere göre sol korpus kallozum body, bilateral anterior talamik radyasyon (ATR), sol inferior fronto-okspital fasikülüs (İFOF), sağ medial ön beyin demeti, sağ inferior longitudinal fasikülüs (İLF) FA değerlerinde azalma saptanmıştır. Bu çalışmada TBSS analizi düzeltilmiş sonuçlarında beyaz maddede hastalık etkisinden kaynaklanan değişiklikler daha yüksek örneklem sayılarıyla gösterilmiştir. İntihar girişimi olan hasta grubunda beyaz maddede hiçbir bölgede hastalık etkisinden kaynaklanan değişimin bulunmamış olması düşük örneklemden kaynaklanan Tip 2 hata ile ilişkili gözükmemektedir ve olası intihar etkisinin de TBSS analizinde gösterilemediğini düşündürmektedir. Aynı çalışmada bilateral olarak rostral anterior singulat korteks, kaudal anterior singulat korteks, medial OFK ve DMPFK içeren orta hat frontal kortekse ROI görüntü analiz yöntemi uygulanmıştır. İntihar girişimi olan hastalarda, intihar girişimi olmayanlara ve sağlıklı kontrollere göre bilateral DMPFK bölgesinde FA değerinde azalma saptanmıştır. DTG çalışmalarında az örneklem sayısı olan çalışmalarda duyarlılığı artırmak için 2. bir analiz yönteminin eklenmesinin sonuçların yönünü etkileyebileceği görülmektedir. Bu noktada kullanılan veri analiz yöntemlerinin çalışmayı kısıtlayıcı ve sonucu farklılaştırıcı etkisi önemli olacaktır. ROI büyük alanlar için güvenilir bir yöntemken, küçük ve zayıf yolları doğru şekilde tanımlaması oldukça zorlaşmaktadır (162).

Major depresyon hasta grubunda VBA ile analiz edilen bir diğer DTG çalışmasında (2010); intihar girişimi olan hastaların, olmayan hastalar ve sağlıklı kontrollere göre ve sol internal kapsül ön bacak (ALIC) FA değerinde azalma saptanmıştır (31). Davranış düzenlenmesinde önemli rol oynayan frontal-striatal-talamik-kortikal döngü ALIC ile birbirine bağlanmaktadır (163). ALIC; talamustaki major efferent beyaz madde yolağı olup; ATR ve frontopontin liflerden oluşmaktadır

(32). Ayrıca ek olarak intihar girişimi olan hastalarda, olmayan hastalara göre eşlik eden sağ lentiform çekirdek ve sağlıklı kontrollere göre de sağ frontal bölge FA değerinde azalma saptanmıştır. Lentiform çekirdek üzücü deneyimler ve hoşla gitmeyen uyarılar ile ilişkili olup (164), afekt ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde önemli rolü olan limbik-striatal-pallidal-talamik döngüye de önemli katkı sağlamaktadır (165). Bu çalışmanın intihar grubu örneklem sayısı çalışmamız ile benzerken, intihar girişimi olmayan hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun sayısı çalışmamızdan çok daha fazladır. Çalışmanın örneklem sayısı intihar grubu için diğer kendi içindeki 2 gruptan çok daha azdır. İntihar girişimi olmayan hastalarda sağlıklı kontrollere göre sol paryatel ve sağ serebellar anterior bölge FA değerlerinde azalma saptanmıştır ve ALIC açısından anlamlılık bulunmamıştır. Sol paryatel ve sağ serebellar bölgedeki farklılaşma, intihar girişimi olmayan hasta grubunda artan örneklem sayısına bağlı olarak gösterilen major depresyonun hastalık etkisiyle ilişkili gözükmetedir ve ALIC beyaz madde değişimleri intihar ile ilişkili gözükmetedir. Sağ frontal bölgedeki farklılığın sadece intihar girişimi olanlar ile sağlıklı kontroller arasında gösterilmesi, olası hastalık etkisi olarak artan örneklem sayılı hasta grubunda tekrarlanmaması VBA analiz yönteminden kaynaklı bir etki de olabilir. VBA veri analizinde ise her vokselde aynı anatomik segmentten veri alındığından emin olmak güçtür, filtreleme ve görüntü kaydı gibi teknik sorunlar bulunmaktadır. Duyarlılığı ROİ'ye göre daha düşüktür olası kayıt sorunlarına karşı hassastır. Örneğin bir grubun baş hareketleri diğer gruba göre daha çok olduğunda bu durum gruplar arasında anlamlı farklılık şeklinde bir sonuca neden olabilmektedir (31,166,167).

VBA görüntü analizindeki kayıt problemleri TBSS analizinde görülmemektedir. TBSS daha duyarlı bir yöntem olmasının yanı sıra tüm beyin taramasına da olanak sağlamaktadır. Varsayım temelli olmaması ve operatörden bağımsız olması bias faktörünü de engeller. Diğer bir gelişmiş yöntem olan traktografi diğerlerinden farklı olarak varsayım temelli bir yöntemdir ve tüm beyin taramasına olanak sağlamaz. Bu yöntemde özgün beyaz cevher yolları izlenebilmekte ve özel grafik yöntemleri kullanılarak üç boyutlu olarak gösterilebilmektedir. Klinik uygulamada canlı insan beyinde miyelin kaplı ak madde aksonlarını noninvaziv görüntülenebilmesine imkan veren tek görüntüleme analiz yöntemi olup sanal diseksiyona olanak sağlamaktadır (168,169).

Major depresyon VBA çalışmasının her iki hasta gruplarının örneklem sayısının artırıldığı ve traktografi kullanılan devam niteliğindeki diğer çalışmada (2013) tüm hastalarda sağlıklı kontrollere göre; sol ALIC'dan, sol MFK, sol OFK, sol talamusa giden lif demetlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (8). İntihar girişimi olanlarda intihar girişimi olmayanlara göre sol OFK ve sol talamus liflerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptanmıştır. OFK ve MFK' deki değişiklikler karar verme, problem çözme ve afekt düzenlenmesinde bozulmalara yol açmaktadır (26). Talamus ise limbik sistemle serebral korteks arasındaki bilgilerin akışına aracılık eden önemli bir merkezdir. Bu nedenle de bilişsel işlevler, yürütücü işlevler (170) ve duygudurum (31,171) arasındaki nöral süreçlere katılmaktadır. Major depresyonda beyaz maddede sadece hastalık etkisinden kaynaklanan frontotamamik nörol yollardaki bozulmanın, intihar davranışı eşlik ettiğinde daha da arttığının gösterilmiş olması önemlidir.

Beyaz maddede geçmiş intihar davranışı etkisinin araştırıldığı tüm toplamdaki bildiğimiz kadarıyla son çalışma ise travmatik beyin hasarı olanlarda yapılmıştır. Travmatik beyin hasarı olanlarda ROİ yöntemi ile ATR'nin araştırıldığı çalışmada (2013), intihar girişimi olanlarda ATR'de anlamlı olmayan bir yükseklik saptanmıştır (32). İntihar girişimi olan ve olmayanlar arasındaki ATR'ler arasında fark anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki 3 grup arasında beyaz madde de intihar etkisi saptanmazken aynı zamanda bipolar bozukluktan kaynaklanan hastalık etkisi içinde anlamlılık saptanmamıştır. Literatürdeki 2 çalışmanın dışında bipolar hastalarda beyaz maddede değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızdaki mevcut durum az örneklem sayısının evreni temsil etmedeki kısıtlılığı kaynaklı da olabileceğinden tüm bipolar hasta grubu ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır.

Beyaz madde de olası hastalık etkisinin örneklem sayısının artırılarak gösterebilmesi için yapılan 4.grup karşılaştırmasında; bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre beyaz maddenin kommissural, assosiasyon ve projeksiyon yollarındaki FA değerinde birçok bölgede anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bölgeler; korpus kallozum genu, korpus kallozum body, korpus kallozum splenium, sağ internal kapsül retrolentiküler bölge, sol anterior korana radiata, bilateral süperior korana radiata, bilateral posterior korana radiata, bilateral posterior tamamik radyasyon (PTR) , bilateral

sagittal striatum, bilateral eksternal kapsül, sağ süperior longitudinal fasikülüs (SLF), sağ tapetumdur.

Korpus kallozum; en büyük komissural lif demeti olup sağ ve sol hemisferlerin aynı beyin bölgelerini birbirine bağlayan 200 ila 800 milyon arasında aksondan meydana gelmektedir (172). Rostrum, genu, body, isthmus ve splenium olmak üzere 5 bölgeye ayrılmaktadır (173). Korpus kallozum hemisferler arasındaki bilgi akışı için önemli olup; dikkat, dil, hafıza ve sensory motor fonksiyonların bütünleştirilmesinde rol almaktadır (174). Rostrumu oluşturan lifler her iki frontal bölgenin orbital yüzlerini, genu ise frontal lobun diğer kısımlarını birbirine bağlar. Body kısmından geçen lifler laterale, spleniumdan geçenler ise arkaya doğru uzanarak geniş bağlantılar oluşturmaktadırlar (175). Body ve splenium; temporal, paryetal lobları birbirine bağlamaktadır (176).

Korpus kallozumun bipolar bozukluk patolojisine dahil olabileceği hipotezi oldukça eskidir ve ilk olarak 1903 yılında araştırılmaya başlanmıştır (120). İnterhemisferik geçişlerde bir gecikme olduğu sorusu bipolar bozukluk için öne sürülmüş ve bipolar hastalarda kontrollere göre hemisferler arasında daha düşük bir geçiş hızı olduğu saptanmıştır (177). Duygudurum dalgalanmalarının anlaşılması için interhemisferik iletişim ve korpus kallozumun rolüyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Çalışmamıza benzer şekilde genu, body, splenium FA' da azalma bipolar bozukluk DTG çalışmalarında en çok tekrarlanan bulgu olmakla birlikte (24,110,111, 114,115,120,122,123,178-183), tek farklılık Yurgelun-Todd ve arkadaşlarının çalışmasındaki genu bölgesinde artmış FA değeridir (117). Ancak küçük örneklem bu bulgunun önemini azaltmaktadır ve sonraki çalışmalarda tekrarlanmamıştır. Genu, frontal bölgeleri birbirine bağlarken yürütücü işlevlerin sağlıklı işleminde önemli rol oynamaktadır (184).

Tapetum; spleniumdan temporal loblara giden ve ventriküllere lateral olan küçük bir komissural yolaktır. Literatürde şimdiye kadar 2 çalışmada bipolar hastalarda tapetumda FA azalması saptanmıştır (183,185). Çalışmamız tapetumda aksamayı destekleyen literatürde bildiğimiz kadarıyla 3. çalışmadır. Bu bölgenin rolü ve bipolar bozukluktaki işlevi henüz bilinmemektedir.

Bir çok çalışmada; çalışmamızla benzer şekilde assosiasyon yolları FA’ında azalma saptanmıştır (110,111,122,181,183,186,187). Assosiasyon yolağında bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre FA’da artma (98) saptamış ve fark saptamamış (10) olan çalışmalarda mevcuttur.

Çalışmamızdaki bozukluk saptanan assosiasyon yolları; sağ süperior longitudinal fasikülüs (SLF) ve bilateral sagittal striatumdur. Assosiasyon yolları aynı hemisfer içindeki farklı merkezleri birbirine bağlamaktadır. Sagittal striatum; inferior frontal oksipital fasikülüs (İFOF) ve inferior longitudinal fasikülüsden (İLF) oluşmaktadır.

İFOF, orbitofrontal korteksi oksipital korteks ile birleştirir. İLF ise anterior temporal lob ile amigdalayı oksipital korteks ile bağlamaktadır ve duygusal yönden çarpıcı bilgiler için görsel işleme sağlamaktadır (154,188). SLF; working memory işlenmesi için önemli olan frontal lobla paryeto-temporal lobları birbirine bağlamaktadır (189,190,191). Bu bölgelerdeki aksamalar bipolar bozuklukta gözlenen, yargılamada bozulma ve bozulmuş karar verme kapasitesi gibi yürütücü işlevlerde bozulmaya da neden olabilir (16,108). Bilişsel işlevlere katkılarının yanı sıra, işitsel ve konuşma yollarının entegrasyonuna da katılmaktadır (186,188). Bu bölgelerdeki beyaz madde yapısındaki bozulmaların bipolar hastalarda gözlenen konuşma ile ilişkili belirtilere katkısı çok olasıdır (186). Sagittal striatumun (İLF ve İFOF) fasiyel emosyonları işleme süreçlerinde kritik rolü bulunmaktadır (192). Fasiyel emosyonları doğru tanıma yeteneğinde bozulmanın bipolar bozukluk için endofenotip olabileceği önerilmiştir (193,194). İLF ve İFOF’deki yapısal anormallikler böyle bir açığın ortaya çıkmasına katkıda bulunabilirler. Ayrıca bilateral SLF beyaz madde yoğunluğunda azalmanın bipolar için genetik risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

Bir çok çalışmada çalışmamızla benzer şekilde projeksiyon yolları FA’da azalma saptanmıştır (24,98,110,112,121,123,195). Farklı olarak Mahon ve arkadaşlarının çalışması posterior talamik radyasyonda (PTR) FA yüksekliği bulmuştur (10).

Çalışmamızda beyaz madde yapısında bozulma saptanan projeksiyon yolları; internal kapsülün retrolentiküler bölgesi, korana radiata, PTR ve eksternal kapsüldür. Korana radiata, serebral korteksten alt merkezlere giden ve oradan gelen liflerden oluşan bir beyaz madde bandı olup, beyin sapı yakınında birleşerek internal kapsülü

oluşturur. İnternal kapsülün retrolentiküler kısmında; paryetapontin lifler, oksipitopontin lifler ile posterior talamik pedünkül vardır. PTR; talamus ve oksipital bölgeyi bağlayan optik radyasyonu içermektedir ve aksaklığında bazı bipolar hastalarda gösterildiği üzere (196) görme ile ilişkili işlemlerde bozulmaya yol açmaktadır. Projeksiyon lifleri FA'sında azalmanın bipolarite genetik riskinde artış (197,181) ile motor inhibisyon ve bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkisi olabilir (198,199). Çalışmamız eksternal kapsül FA'da azalma saptayan Zannetti ve arkadaşlarından (187) sonraki literatürde bildiğimiz kadarıyla 2. çalışmadır.

Vederine ve arkadaşlarının yaptığı (2011) metaanalizde bipolar hastalarda en çok tekrarlanan beyaz madde değişimlerinin SLF, İLF, İLOF içeren assosiasyon yolakları ve PTR'yi içeren projeksiyon yolağındaki FA azalması olduğu saptanmıştır (69) ve mevcut bulgular bizim çalışmamızca da desteklenmektedir. Bu yolaklar yüzdeki duyguları tanıma becerileri ile ilişkilidir. Aynı metaanalizde 2. olarak anterior ve subgenual singulat korteks FA değerlerinde azalma belirtilmiştir. Çalışmamız bu merkezlerde anlamlılık saptamamıştır.

Çalışmamızda beyaz maddede hastalık etkisine bağlı yaygın değişimler gösterilirken, intihar etkisi için anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Literatürde çalışmamızdan farklı olarak sol OFK beyaz maddesindeki bozulma, intihar girişimi olan ötimik bipolar (9) ve major depresyon (8) her iki hasta grubunda da DTG ile gösterilmiştir. Çalışmamızdaki diğer 3 grup karşılaştırmasında saptanmayan hastalık etkisinin artan örneklem sayısına bağlı olarak gösterilmiş olması, intihar etkisinde farklılık bulunmamasının örneklem sayısının yetersizliği ile ilişkili olabileceği ihtimalini artırmaktadır.

Az örneklem sayısının olması, 2. bir analiz yönteminin duyarlılığı artırmak için eklenmemiş olması, TBSS veri analizinin kısıtlılığından kaynaklanan gruplararası sadece nitel değer karşılaştırılması yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Gruplararası yaş ve cinsiyet eşleştirilmesinin yapılmış olması, TBSS veri analizi ile tüm beynin incelenmesi, 3 tesla MR'da yapılmış olması, tip 1 hatayı önlemek için görüntü veri analizlerine TFCE düzeltilmesinin yapılması ise mevcut güçlü özelliklerdir.

Bu çalışmada; itimik dönemdeki bipolar hastaların geçmiş intihar davranışlarının beyin beyaz madde üzerindeki etkisi ve bipolar hastalardaki hastalık etkisi DTG ile araştırılmıştır. Farklı psikiyatrik tanıları olan intihar eden hasta gruplarında aynı bölgenin saptanması intihar etkisiyle hastalık etkisinin ne derece i içe geçtiğini düşündürmektedir. Literatürde bildiğimiz kadarıyla; major depresyon, bipolar ve travmatik beyin hasarı dışında beyaz maddede intihar etkisi DTG ile çalışılmamıştır ve farklı hasta gruplarının karşılaştırıldığı intihar etkisinin araştırıldığı bir DTG alışması da bulunmamaktadır. Gelecek intihar davranışı araştırmalarında frontotalamik nöral devre yolaklarındaki bozulmanın, aynı ve farklı psikiyatrik gruplarda çalışılmasının oldukça önemli olacağı dşnlmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ötimik dönemdeki bipolar hastalarda intihar etkisi için beyaz maddede anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu konuda bipolar hastalarda yapılmış bildiğimiz kadarıyla 2. çalışmadır. Çalışmamızda intihar etkisinin araştırıldığı örneklem sayısında mevcut hastalık etkisi de gösterilmemiştir.

Beyaz maddede olası hastalık etkisinin gösterilebilmesi için her iki hasta grubun alınıp örneklem sayısı artırıldığında yapılan 4. grup karşılaştırmasında; bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre kommisural, assosiasyon ve projeksiyon yolaklarını içeren toplam 17 bölgede anlamlı FA azalması saptanmıştır. Bu bölgeler; korpus kallozum genu, korpus kallozum body, korpus kallozum splenium, sağ internal kapsül retrolentiküler bölge, sol anterior korana radiata, bilateral süperior korana radiata, bilateral posterior korana radiata, bilateral posterior talamik radyasyon, bilateral sagittal striatum, bilateral eksternal kapsül, sağ süperior longitudinal fasikülüs, sağ tapetumdur. Artan örneklem sayısı ile beyaz madde de mevcut yaygın değişiklikler gösterilmiştir.

Az örneklem sayısı çalışmaların istatistik gücünü kısıtlamaktadır ve tip 2 hataya neden olabilmektedir. Artan örneklemle hastalık etkisi için gösterilen yaygın beyaz madde değişimleri, intihar etkisinde beyaz madde de farklılık olmamasının yetersiz örneklem sayısından kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Bundan sonraki çalışmalar daha geniş örneklem sayısı ile yapılmalıdır. DTG çalışmalarında az örneklem olan çalışmalarda duyarlılığı artırmak için 2. bir analiz yönteminin eklenmesi faydalı olabilir. Seçilecek analiz yönteminin mevcut kısıtlılıklar açısından birbirini tamamlayıcı olmasına dikkat edilmelidir. Küçük alanlar için ROİ yönteminin duyarlılığı daha azdır, VBA yönteminde yanlış kayıt sorunları sonucunda duyarlılık ROİ'ye göre daha azdır ama tüm beyin taranmasına olanak sağlayıp, verdiği nicel değerler sonucunda da çalışma içindeki diğer değişkenlerle beyaz madde bölgelerindeki etkisinin karşılaştırılmasını mümkün kılmaktadır. TBSS tüm beyni tarar, VBA'dan daha duyarlıdır, gruplar arasındaki farklılıklar için nitel değer verdiği için grup incelemeleri için oldukça uygundur. Traktografi beyaz madde lif demetlerini gösteren ve sanal beyin

diseksiyonuna olanak sağlayan son derece gelişmiş, varsayım temelli bir yöntemdir. Çeşitli beyin devreleri içindeki farklı merkezlerin beyaz madde lif miktarının ölçülmesi ve karşılaştırılmasına olanak sağlaması oldukça önemlidir. Tüm beyni tarayan analiz yöntemleri, operatörden bağımsız oluşu ile hem bias faktörünü önlemesi hem de olası yeni bölgelerin atlanmaması açısından son derece önemli gözükmemektedir.

Yanlış pozitif sonuçlar açısından nörogörüntüleme çalışmalarında uygulanacak düzeltme testleri oldukça önemlidir.

İntihar çalışmalarında; intihar davranışın yüksek ve düşük öldürücülük, tek veya çoklu olmak, üzerinden geçmiş zaman, aile intihar öyküsünü gibi çeşitli klinik özelliklerinin beyaz madde üzerindeki etkileri çalışılmalı ve karşılaştırılmalıdır. Gelecek çalışmalarda farklı psikiyatrik tanı gruplarıdaki intihar etkisinin araştırılması hastalık ve intihar etkisinin kesiştiği daha özgül alanlar olup olmadığını anlamamıza olanak sağlayabilmesi açısından da önemli olacaktır. Hastalığa özgü değişimler için farklı psikiyatrik tanı grupları karşılaştırılmalıdır.

İntihar için büyük risk altında olanları tanımlamak ve daha etkili önleyici stratejiler geliştirmek için intihara yatkınlığın çok boyutlu karakterizasyonundan dolayı izlem çalışmaları yapılmalı ve nörogörüntüleme yöntemleri ve genetik yaklaşımlar beraber dizayn edilmelidir. Nörogörüntüleme yöntemlerinin kombine edildiği çalışmaların planlanması mevcut bozukluklarının çok yönlü anlaşılmasında daha detaylı bilgi sağlayacaktır.

İntihar araştırmalarında; davranışların düzenlenmesi ile ilişkili nörol devre yapıları traktografi ile araştırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar. Ziraat Grup Matbaacılık, 2013.
2. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları I. 11. Baskı, Nova Yayıncılık Ankara, 2008.
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. American Journal of Psychiatry, 2003; 160 (Suppl. 11):1–60.
4. Benedetti F, Absinta M, Rocca MA, Radaelli D, Poletti S, Bernasconi A, Dallaspezia S, Pagani E, Falini A, Copetti M, Colombo C, Comi G, Smeraldi E, Filippi M. Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2011;13:414–442.
5. Ehrlich S, Breeze JL, Hesdorffer DC, Noam GG, Hong X, Alban RL, Davis SE, Renshaw PF. White matter hyperintensities and their association with suicidality in depressed young adults. J Affect Disord 2005;86:281–287.
6. Pompili M, Innamorati M, Mann JJ, Oquendo MA, Lester D, Del Casale A, Serafini G, Rigucci S, Romano A, Tamburello A, Manfredi G, De Pisa E, Ehrlich S, Giupponi G, Amore M, Tatarelli R, Girardi P. Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32(6):1501-1507.
7. Hawton K, Van Heeringen K. Suicide. Lancet 2009 373:1372 – 1381.
8. Jia Z, Wang Y, Huang X, Kuang W, Wu Q, Lui S, Sweeney JA, Gong Q. Impaired frontothalamic circuitry in suicidal patient with depression revealed by diffusion tensor imaging at 3.0 T. J Psychiatry Neurosci 2013 Oct 15;38(5):130023.
9. Mahon K, Burdick KE, Wu J, Ardekani BA, Szeszko PR. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. Bipolar Disord 2012 Feb;14(1):80-89.
10. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. Neurosci and Biobehav Rev 2010;34:533–554.

11. Xekardaki A, Giannakopoulos P, Haller S. White matter changes in bipolar disorder, Alzheimer disease, and mild cognitive impairment: New insight from DTI. *J Aging Res* 2011;2011:286564.
12. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13290–13295.
13. Rajkowska G. Cell pathology in mood disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002;7:281–292.
14. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003;362:798–805.
15. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 2004;67:269–275.
16. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005;10:105–116.
17. Caetano SC, Olvera RL, Glahn D, Fonseca M, Pliszka S, Soares JC. Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:525–531.
18. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:781–792.
19. Atmaca M, Ozdemir H, Yildirim H. Corpus callosum areas in first episode patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 2007;37:699–704.
20. Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS, Soares JC. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:221–225.
21. Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:1294–1297.

22. Caetano SC, Silveira CM, Kaur S, Nicoletti M, Hatch JP, Brambilla P. Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. *J Affect Disord* 2008; 108:297–301.
23. Yasar AS, Monkul ES, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA. MRI study of corpus callosum in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2006;146:83– 85.
24. Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reis AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatiot statistics analysis. *Biol Psychiatry* 2009 Aug 1;66(3):238-244.
25. Raust A, Slama F, Mathieu F, Roy I, Cheneu A. Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior. *Psychol Med* 2007 Mar;37(3):411-419.
26. Van Heeringen C, Bijttebier S, Godfrin K. Suicidal brains: a review of functional and structural brain studies in association with behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:688–698.
27. Jollant F, Lawrence NL, Olie E, Guillaume S, Courtet P. The suicidal mind and brain: a review of neuropsychological and neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry* 2011 Aug;12(5):319-339.
28. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:469–480.
29. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15:435–455.
30. Olvet DM, Peruzzo D, Thapa-Chhetry D, Sublette ME, Sullivan GM, Oquendo MA, Mann JJ, Parsey RV. A diffusion tensor imaging study of suicide attempters. *J Psychiatry Res* 2014 Apr;51:60-67.
31. Jia Z, Huang X, Wu Q, Zhang T, Lui S, Zhang J, Amatya N, Kuang W, Chan RC, Kemp GJ, Mechelli A, Gong Q. High-field magnetic resonance imaging of suicidality in patient with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010 Nov;167(11):1381-1390.
32. Lopez-Larson M, King JB, McGlade E, Bueler E, Stoeckel A, Epstein DJ, Yurgelun-Todd D. Enlarged thalamic volumes and increased fractional anisotropy in the thalamic radiations in Veterans with suicide behaviors. *Front Psychiatry* 2013 Aug;12:4:83.

33. Yurgelun-Todd DA, Bueler CE, McGlade EC, Churchwell JC, Brenner LA, Lopez-Larson MP. Neuroimaging Correlates of Traumatic Brain Injury and Suicidal Behavior. J Head Trauma Rehabil 2011 Jul-Aug;26(4):276-289.
34. Kırılı S. Psikiyatri ve Yaratıcılık. Psikiyatri ve Sanat Yayınevi, 1999 s:165-171.
35. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1.Baskı, Görsel sanatlar yayınevi, Ankara, 2003 s:467-483.
36. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal Elkitabı. Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabından, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2013.
37. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, 2005, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.
38. Bebbinton P, Ramana R. The epidemiology of bipolar disorder. Soc Psychiatry Epid 1995;30:279-292.
39. Bellivier F, Goldmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, McKeon P, Mynett- Johnson L, Henry C, Leboyer M. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. Am J Psychiatry 2003;160:999-1001.
40. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppamaki S, Paunio T, Isometsa E. Early age onset of bipolar disorder associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. Bipolar Disord 2007;9:698-705.
41. Işık E, Uzbay T. Güncel, Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Golden medya, Ankara, 2009.
42. Begely CE, Annegers JF, Swann AC. The lifetime cost of bipolar disorder in the United States: an estimate base on incidence and course of illness. Pharmacoeconomics 2001;19:483-495.
43. Dubovsky SL, Davies R, Dubovsky AN. Mood Disorders: In Hales RE, Yudofsky SC (editors). Essentials of Clinical Psychiatry. Arlington: American Psychiatric Publishing Inc, 2004, 243-337.
44. Stein JD, Kupfer JD, Schatzberg FA. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Oral T (Çeviri Ed.), İstanbul: Sigma Yayıncılık, 2007.

45. Van der Schot AC, Vonk R, Brouwer RM, van Baal GC, Brans RG, Van Haren NE, Schnack HG, Boomsma DI, Nolen WA, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Genetic and environmental influences on focal brain density in bipolar disorder. *Brain* 2010 Oct;133(10):3080-3092.
46. Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK, Song IC, Oh JS, Hwang J, Kwon J, Kim MJ, Kim M, Renshaw PF. White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:516–521.
47. Lyoo IK, Lee HK, Jung JH, Noam GG, Renshaw PF. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Compr Psychiatry* 2002;43:361–368.
48. Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, Macmillan IC, Goswami U, McAllister VL, Ferrier IN. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: Relationship to outcome. *Br J Psychiatry* 2001;178:172–176.
49. Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA, Trinidad S, Jesberger JA, Lewin JS. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2002;114:51–56.
50. Silverstone T, McPherson H, Li Q, Doyle T. Deep white matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects. *Bipolar Disord* 2003;5:53–57.
51. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders—review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997;41:86–106.
52. Botteron KN, Vannier MW, Geller B, Todd RD, Lee BC. Preliminary study of magnetic resonance imaging characteristics in 8- to 16-years old with mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:742–749.
53. Chang K, Barnea-Goraly N, Karchemskiy A, Simeonova DI, Barnes P, Ketter T, Reiss AL. Cortical magnetic resonance imaging findings in familial pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:197–203.
54. Lloyd AJ, Moore PB, Cousins DA, Thompson JM, McAllister VL, Hughes JH, Ferrier IN, Young AH. White matter lesions in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:481-491.
55. Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1992; 3:221-240.

56. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3:106-150.
57. Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localisation of white matter and other abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:747-755.
58. Bouras C, Kövari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P. Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathol* 2001 Oct;102(4):373-379.
59. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001 May 1;49(9):741-752.
60. Tkachev D, Mimmack, ML, Ryan MM., Wayland M., Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003;362:798–805.
61. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-270.
62. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-46.
63. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005;186:32-40.
64. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38:771-785.
65. Branbilla P, Bellani M, Yeh PH, Soares JC, Tansella M. White matter connectivity in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry* 2009;21(4):380-6.
66. Van der Schot AC, Vonk R, Brans RG, Van Haren NE, Koolschijn PC, Nuboer V, Schnack HG, Van Baal GC, Boomsma DI, Nolen WA, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:142–151.

67. Mahon K, Burdick KE, Ikuta T, Braga RJ, Gruner P, Malhotra AK, Szeszko PR. Abnormal temporal lobe white matter as a biomarker for genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Jan 15;73(2):177-182.
68. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6:171–182.
69. Vederine FE, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:1820– 1826.
70. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, Murray RM. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:974–984.
71. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, Mallinger AG, Soares JC. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration?. *M Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18:717-722.
72. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1841-1847.
73. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:287–295.
74. McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison Wright I, Sham P, Kalidinki S, Murray RM, Kennedy N. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:411–417.
75. Adler CM, Levine AD, DelBello MP, Strakowski SM. Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:151–157.
76. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824–827.
77. Brambilla P, Nicoletti M, Harenski K, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of subgenual prefrontal

- cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:792–799.
78. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67:1097-1105.
79. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal Behaviour in Bipolar Disorder: Risk and Prevention. *CNS Drugs* 2003;17(7):491-511.
80. Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F. İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu, 1.Baskı Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010.
81. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev* 2003; 4:819–828.
82. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici S, Musatti L. Polarity of the first episode, clinical characteristics and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000;41:13-18.
83. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Effect of psychosis on suicide, risk in 1593 patients with unipolar and bipolar affective disorders. *Am J Psychiatry* 1988;7:849-880.
84. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Hantouche E, Hameg A, Lancrenon S, Akiskal HS. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: finding from a French National Cohort. *Comprehensive Psychiatry* 2009;50:115-120.
85. Van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. *Can J Psychiatry* 2003;48:292-300.
86. C van Heeringen. Suicide, serotonin and the brain. *Crisis* 2001;22(2):66-70.
87. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201(3):637-648.
88. Kubicki M, McCarley R, Westin C-F, Park H-J, Maier S, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatric Res* 2007;41:15-30.
89. Göksel D, Özkan M. Difüzyon Tensor MR Görüntüleme. National Symposium on Biomedical Engineering, İstanbul, 2005, 174-180.

90. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biol Psychiatry* 2009; 66(9):814-823.
91. Konrad A, Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon?. *Schizophr Bull* 2008;34:72-92.
92. Le Bihan D. Diffusion/perfusion MR imaging of the brain: from structure to function. *Radiology* 1990;177:328–329.
93. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:435–455.
94. Shizukuishi T, Abe O, Aoki S. Diffusion tensor imaging analysis for psychiatric disorders. *Magn Reson Med Sci* 2013;12(3):153-159.
95. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull* 2007; 33:893-904.
96. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature* 2009; 460:202-207.
97. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. Metaanalysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1017–1032.
98. Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Schnur DB, Licalzi EM, Tang C, Hof PR, Hollander E, Buchsbaum MS. Fronto-thalamo-striatal gray andwhite matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry* 2005;57:733-742.
99. Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larsson EM, Eskilsson J, Wallin L, Olsson B, Johansson BB. Cerebral lesionson magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. *Stroke* 1994;25:929–934.
100. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger’s report. *A Rev Stroke* 1995;26:1293–1301.
101. Arnone D, McIntosh AM, Chandra P, Ebmeier KP. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008 Nov;118(5):357-362.
102. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 2009;195:194–201.

103. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disorder* 2009;8:807–814.
104. Ellison-Wright I, Bullmore E Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2010;117:1–12.
105. Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow TF, Nugent AC, Scherk H, Gruber O, Chen X, Sachdev PS, Dickstein DP, Malhi GS, Ha TH, Ha K, Phillips ML, McIntosh AM. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disorders* 2012;4,:135–145.
106. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry* 2005;10:105–116.
107. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, Strakowski SM. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders* 2004;6:197–203.
108. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, Jarvis K, Strakowski SM. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *The American Journal of Psychiatry* 2006;163:322–324.
109. Bruno S, Cercignani M, Ron MA. White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders* 2008;10:460–468.
110. Chaddock CA, Barker GJ, Marshall, N, Schulze K, Hall MH, Fern A, Walshe M, Bramon E, Chitnis XA, Murray R, McDonald C. White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 194:527–534.
111. Chan WY, Yang GL, Chia MY, Woon PS, Lee J, Keefe R, Sitoh YY, Nowinski WL, Sim K. Cortical and subcortical white matter abnormalities in adults with remitted first-episode mania revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Bipolar Disorders* 2010; 12:383–389.
112. Chen Z, Cui L, Li M, Jiang L, Deng W, Ma X, Wang Q, Huang C, Wang Y, Collier, DA, Gong Q, Li T. Voxel based morphometric and diffusion tensor imaging analysis in male bipolar patients with first-episode mania. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:231–238.

113. Gonenc A, Frazier JA, Crowley DJ, Moore CM. Combined diffusion tensor imaging and transverse relaxometry in early-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:1260–1268.
114. Ha TH, Her JY, Kim JH, Chang JS, Cho HS, Ha K. Similarities and differences of white matter connectivity and water diffusivity in bipolar I and II disorder. *Neuroscience Letters* 2011;505, 150–154.
115. Haller S, Xekardaki A, Delaloye C, Canuto A, Lövblad KO, Gold G, Giannakopoulos P. Combined analysis of grey matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36: 391–401.
116. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot JL, Paillere-Martinot ML. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders* 2009;11:504–514
117. Yurgelun-Todd DA, Silveri MM, Gruber SA, Rohan ML, Pimentel PJ. White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders* 2007;9:504–512.
118. Beyer, JL, Taylor WD, MacFall JR., Kuchibhatla M, Payne ME, Provenzale JM, Cassidy F, Krishnan KR. Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2225–2229.
119. Houenou J, Wessa M, Douaud G, Leboyer M., Chanraud S, Perrin M, Poupon C, Martinot JL, Paillere-Martinot ML. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Molecular Psychiatry* 2007;12:1001–1010.
120. Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L, Pittman B, Jackowski M, Papademetris X, Constable RT, Blumberg HP. Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2008;64:730–733.
121. Sussmann JE, Lymer GK, McKirdy J, Moorhead TW, Maniega SM, Job D, Hall J, Bastin ME, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord* 2009;11:11–18.

122. Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN, Hodge SM, Moore CM, Howard JD, Rohan MP, Caviness VS, Makris N. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:799–809.
123. Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, Sweeney JA, Zhou XJ. Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:586–593.
124. Richards LJ, Plachez C, Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet* 2004;66:276–289.
125. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IA, Sokero TP, Isometsä ET. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five year prospective study. *Am J Psychiatry* 2010;167:801–808.
126. Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock M, Wang PS. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990–1992 to 2001–2003. *JAMA* 2005;293:2487–2495.
127. Suominen K, Isometsa E, Suokas J, Haukka J, Achte K, Lonnqvist J. Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2004;161:562 – 563.
128. Desmyter S, Van Heeringen C, Audenaert K. Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:796–808.
129. Jollant F, Lawrence NL, Olié E, Guillaume S, Courtet P. The suicidal mind and brain: a review of neuropsychological and neuroimaging studie. *World J Biol Psychiatry* 2011 Aug;12(5):319–339.
130. Grangeon MC, Seixas C, Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Pompili M, Steffens DC, Wenzel A, Lacerda AL, de Oliveira IR. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: a meta-analysis of magnetic resonanace imaging studies. *CNS Spectr* 2010;15(6):375–381.
131. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dwork AJ, Arango V. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-Httlpr) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:729 – 738.

132. Mann JJ, Brent Da, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus of the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:467-477.
133. Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, Hashimoto T, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Mol Psychiatry* 2002;7:1127-1132.
134. Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Brodsky B, Kegeles LS, Cooper TB, Parsey RV, van Heertum RL, Mann JJ. Positron emission tomography of regional brain metabolic response to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arc Gen Psychiatry* 2003;60:14-2.
135. Audenaert K, Goethals I, Van Laere K, Lahorte P, Brans B, Versijpt J, Vervaeke M, Beelaert L, Van Heeringen K, Dierckx R. SPECT neuropsychological activation procedure with the Verbal Fluency Test in attempted suicide patients. *Nucl Med Commun* 2002;23:907-916.
136. Grimm S, Ernst J, Boesiger P, Schuepbach D, Hell D, Boeker H, Northoff G. Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2617-2627.
137. Young KA, Bonkale WL, Holcomb LA, Hicks PB, German DC. Major depression, 5HTTLPR genotype, suicide and antidepressant influences on thalamic volume. *Br J Psychiatry* 2008;192:285-289.
138. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM IV Axis Disorders (SCID-I) Clinical Version. Washington D.C and London: American Psychiatric Press, 1997.
139. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1999.
140. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
141. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2001;13:107-114.

142. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry 1978; 45:742-747.
143. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4:251-259.
144. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. Neuropsychologia 1971;9(1):97-113.
145. Smith S, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. NeuroImage 2004;23:208-219.
146. Cox RW. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. Comput Biomed Res 1996;29:162-173,
147. RW Cox. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med 2006:14.
148. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. Neuroimage 2009 Jan 1;44(1):83-98.
149. Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda AL, Sassi RB, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC. Fronto-limbic brain structures in suicidal and nonsuicidal female patients with major depressive disorder. Mol Psychiatry 2007; 12:360–366.
150. Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V, Brammer MJ, Fullana MA, Drapier D, Courtet P, Phillips ML. Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. Am J Psychiatr 2008;165:740–748.
151. Jollant F, Lawrence NS, Olie E, O'Daly O, Malafosse A, Courtet P, Phillips ML. Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. Neuroimage 2010;51:1275–1281.
152. Caplan R, Siddarth P, Levitt J, Gurbani S, Shields WD, Sankar R. Suicidality and brain volumes in pediatric epilepsy. Epilepsy Behav 2010; 18:286–290.

153. Cotter D, Hudson L, Landau S. Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2005;7:358–369.
154. Versace A, Almeida JR, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. *ArchGen Psychiatry* 2008;65:1041–1052.
155. Almeida JR, Akkal D, Hassel S, Travis MJ, Banihashemi L, Kerr N, Kupfer DJ, Phillips ML. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res* 2009;171:54–68.
156. Kafantaris V, Kingsley P, Ardekani B, Saito E, Lencz T, Lim K, Szeszko P. Lower orbital frontal white matter integrity in adolescents with bipolar I disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:79–86.
157. Stanfield AC, Moorhead TWJ, Job DE, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Giles S, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM. Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009;11:135–144.
158. Altshuler LL, Bookheimer SY, Townsend J, Proenza MA, Eisenberger N, Sabb F, Mintz J, Cohen MS. Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 58:763–769.
159. Wessa M, Houenou J, Paillère-Martinot ML, Berthoz S, Artiges E, Leboyer M, Martinot JL. Fronto-striatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional go/nogo task. *Am J Psychiatry* 2007;164:638–646.
160. Altshuler L, Bookheimer S, Townsend J, Proenza MA, Sabb F, Mintz J, Cohen MS. Regional brain changes in bipolar I depression: functional magnetic resonance imaging study. *Bipolar Disord* 2008;10:708–717.
161. Strakowski SM, Eliassen JC, Lamy M, Cerullo MA, Allendorfer JB, Madore M, Lee JH, Welge JA, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biol Psychiatry* 2011;69:381–388.
162. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-

based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006 Jul;15;31(4):1487-1505.

163. Duran FL, Hoexter MQ, Valente AA Jr, Miguel EC, Busatto GF: Association between symptom severity and internal capsule volume in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett* 2009;452:68–71.
164. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SCR, Phillips ML. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:201–209.
165. Nobuhara K, Okugawa G, Minami T, Takase K, Yoshida T, Yagyu T, Tajika A, Sugimoto T, Tamagaki C, Ikeda K, Sawada S, Kinoshita T. Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychobiology* 2004;50:48–53.
166. Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Curr Med Imag Rev* 2005;1:105–113.
167. Gong QY, Sluming V, Mayes A, Keller S, Barrick T, Cezayirli E, Roberts N. Voxel-based morphometry and stereology provide convergent evidence of the importance of medial prefrontal cortex for fluid intelligence in healthy adults. *Neuroimage* 2005;25:1175–1186.
168. Bammer R, Acar B, Moseley M. In vivo MR tractography using diffusion imaging. *Eur J Radiol* 2002;45:223–234.
169. Lori NF, Akbudak E, Shimony JS, Cull TS, Snyder AZ, Guillory RK, Conturo TE. Diffusion tensor fiber tracking of human brain connectivity: acquisition methods, reliability analysis and biological results. *NMR Biomed* 2002;15:493–515.
170. Mamah D, Conturo TE, Harms MP, Akbudak E, Wang L, McMichael AR, Gado MH, Barch DM, Csernansky JG. Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Res* 2010;183(2):144–150.
171. Gutman DA, Holtzheimer PE, Behrens TE, Johansen-Berg H, Mayberg HS. A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression. *Biol Psychiatry* 2009;65(4):276–282.

172. Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information:excitation or inhibition?. *Neuropsychol Rev* 2005;15:59-71.
173. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 1992;598:143–153.
174. Hellige JB, Taylor KB, Lesmes L, Peterson S. Relationships between brain morphology and behavioral measures of hemispheric asymmetry and interhemispheric interaction. *Brain Cogn* 1998; 36:158–192.
175. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi. 3.baskı, Özkan Matbaacılık, Ankara, 2002.
176. Abe O, Masutani Y, Aoki S, Yamasue H, Yamada H, Kasai K, Mori H, Hayashi N, Masumoto T, Ohtomo K. Topography of the human corpus callosum using diffusion tensor tractography. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(4):533–539.
177. Pettigrew JD, Miller SM. A ‘sticky’ interhemispheric switch in bipolar disorder? *Proc Biol Sci* 1998;265:2141–2148.
178. James A, Hough M, James S, Burge L, Winmill L, Nijhawan S, Matthews PM, Zarei M. Structural brain and neuropsychometric changes associated with pediatric bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disorders* 2011;13:16–27.
179. Leow A, Ajilore O, Zhan L, Arienzo D, GadElkarim J, Zhang A, Moody T, Van Horn, J, Feusner J, Kumar A, Thompson P, Altshuler L. Impaired inter-hemispheric integration in bipolar disorder revealed with brain network analyses. *Biological Psychiatry* 2013;73:183–193.
180. Saxena K, Tamm L, Walley A, Simmons A, Rollins N, Chia J, Soares JC, Emslie, GJ, Fan X, Huang H. A preliminary investigation of corpus callosum and anterior commissure aberrations in aggressive youth with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:112–119.
181. Sprooten E, Sussmann JE, Clugston A, Peel A, McKirdy J, Moorhead TW, Anderson S, Shand AJ, Giles S, Bastin ME, Hall J, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM, White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2011;70:350–356.
182. Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, Gong G, Pittman BP, Jones MM, Shah MP, Spencer L, Papademetris X, Constable RT, Blumberg HP. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorderdetermined through diffusion tensor imaging. *The British Journal of Psychiatry* 2008;193:126–129.

183. Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, Altshuler LL, Thompson PM. White matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: A whole brain diffusion tensor imaging study *Neuroimage Clin.* 2013 Apr 5;2:558-568.
184. Rotarska-Jagiela A, Oertel-Knoechel V, DeMartino F, van de Ven V, Formisano E, Roebroek A, Rami A, Schoenmeyer R, Haenschel C, Hendler T, Maurer K, Vogeley K, Linden DE. Anatomical brain connectivity and positive symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 2009;174:9-16.
185. Lu LH, Zhou XJ, Keedy SK, Reilly JL, Sweeney JA. White matter microstructure in untreated first episode bipolar disorder with psychosis: comparison with schizophrenia. *Bipolar Disorders* 2011;13:604–613.
186. Lin F, Weng S, Xie B, Wu G, Lei H. Abnormal frontal cortex white matter connections in bipolar disorder: a DTI tractography study. *J Affect Disord* 2011;131: 299–306.
187. Zanetti MV, Jackowski MP, Versace A, Almeida JR., Hassel S, Duran FL, Busatto GF, Kupfer DJ, Phillips ML. State-dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:316–328.
188. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage* 2002;17:77–94.
189. Edin F, Klingberg T, Johansson P, McNab F, Tegner J, Compte A. Mechanism for top-down control of working memory capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 Apr 21;106(16):6802.
190. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen A, Wang R, Caviness VS Jr, Pandya DN. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cerebr Cortex* 2005;15:854–869.
191. Thomason ME, Thompson PM. Diffusion imaging, white matter, and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:63-85.
192. Philippi CL, Mehta S, Grabowski T, Adolphs R, Rudrauf D. Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *J Neurosci* 2009 Dec 2;29(48):15089-15099.

193. Bozikas VP, Tonia T, Fokas K, Karavatos A, Kosmidis MH. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;91: 53–56.
194. Brotman MA, Guyer AE, Lawson ES, Horsey SE, Rich BA, Dickstein DP, Pine DS, Leibenluft E. Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2008 Mar;165(3):385-389.
195. McIntosh AM, Moorhead TW, Job D, Lymer GK, Munoz Maniega S, McKirdy J, Sussmann JE, Baig BJ, Bastin ME, Porteous D, Evans KL, Johnstone EC, Lawrie SM, Hall J. The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. *Molecular Psychiatry* 2008;13:1054–1059.
196. MacQueen GM, Young LT, Galway TM, Joffe RT. Backward masking task performance in stable, euthymic out-patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 2001 Oct;31(7):1269-1277.
197. Linke J, Witt SH, King AV, Nieratschker V, Poupon C, Gass A, Hennerici MG, Rietschel M, Wessa M. Genome-wide supported risk variant for bipolar disorder alters anatomical connectivity in the human brain. *NeuroImage* 2012;59:3288–3296.
198. Dickstein DP, Garvey M, Pradella AG, Greenstein DK, Sharp WS, Castellanos FX, Pine DS, Leibenluft E. Neurologic examination abnormalities in children with bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;58: 517–524.
199. Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm* 2010;117

8. EKLER

EK- 1



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İntihar Girişimi Olan ve Olmayan Ötirik Bipolar Hastaların Sağlıklı Kontrollerle Difüzyon Tensor Görüntüleme ile Karşılaştırılması (Bipolar 1 Hastalarda Dürtüsellik ve İntihar Davranışı Arasındaki İlişkinin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi tezi 30.07.2013 tarih ve 39879 sayı ile onay almıştı. Değişiklik talebidir.)			
	BAŞVURU TARİH VE SAYISI		25.03.2014- 20614			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Asist. Dr. Sultan TURAN EROĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI		Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ		Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ		-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Yeni Bir Endikasyon Yüksek Doz Araştırması Diğer ise belirtiniz: Kesitsel Çalışma- Vaka Kontrol			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLAR ARASI
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Var	Yok	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		X		Türkçe	X İngilizce Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe	X İngilizce Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			X	Türkçe	İngilizce Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			X	Türkçe	İngilizce Diğer
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		-			
	DİĞER:		-			
KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 06.05.2014		Karar No:391			
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.					
BRSHH KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. M. Cem İLNEM (Başkan V.)				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişki	İmza			
Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ	Nöroloji	E ☐ H ☒				
Doç. Dr. Erhan EMEL	Nöroşirürji	E ☐ H ☒				
Uz. Dr. Şahap N. ERKOÇ	Psikiyatri	E ☐ H ☒				
Uz. Dr. Nesrin B. TOMRUK	Psikiyatri	E ☐ H ☒				
Uz. Dr. Nihat ALPAY	Psikiyatri	E ☐ H ☐		Yıllık izinde olduğundan katılamadı.		

306


BRSHH
 T.C.
 SAĞLIK BAKANLIĞI
 TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
 İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
 Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
 Eğitim ve Araştırma Hastanesi

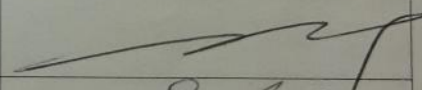
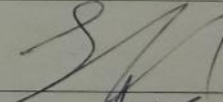
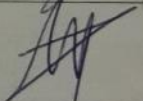
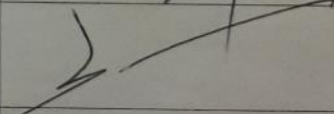
SAYI : 41340010/39879-306 06.08.2013
KONU: Etik Kurul Başvurusu Hakkında

KARAR

Sayın As. Dr. Sultan TURAN EROĞLU,

İlgi: 30.07.2013 tarih ve 39879 sayılı Etik Kurul başvuru dilekçeniz,

İlgi yazınızda belirttiğiniz “ Bipolar 1 Hastalarda Dürtüsellik ve İntihar Davranışı Arasındaki İlişkinin Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi ” konulu tez protokolünüz, 06.08.2013 tarihinde hastanemiz Etik Danışma Kurul’una sunulmuş makale ve ekleri, Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre incelenmiş ve araştırma protokolünüzün sonuçlarının yayın yapılması Etik Kurulumuz tarafından uygun görülmüştür.

<i>Etik Kurul Üyeleri</i>	<i>Katılım Durumu</i>	<i>Onay</i>
Uz. Dr. Nihat ALPAY Psikiyatri Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Uz. Dr. Şahap N. ERKOÇ Psikiyatri Kliniği 2. Ünite Koordinatörü		
Doç. Dr. Erhan EMEL Nöroşirürji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Doç. Dr. M. Cem İLNEM Psikiyatri Kliniği 7. Ünite Koordinatörü	İzinli	İzinli
Uz. Dr. Ramazan KONKAN Psikiyatri Kliniği 2. Ünite Başasistanı	İzinli	İzinli

EK-3

BAKIRKÖY RUH ve SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ
ARAŞTIRMA ONAY FORMU

Gönüllüye, araştırmadan önce hangi işlemlerin yapılacağı konusunda aşağıdaki bilgileri içeren metni okudum.

Sayın Bay/Bayan , bu çalışma: **Bipolar hastalarda dürtüsellik ve intihar davranışı arasındaki ilişkinin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile değerlendirilmesini** araştırmayı amaçlamaktadır.

Bu araştırmaların sonuçları yalnızca bilimsel araştırmalarda kullanılacak, kimliğiniz gizli tutulacak ve tüm gizlilik haklarınız korunacaktır.

Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir.

Aynı şekilde size de herhangi bir maddi ödeme yapılmayacaktır.

Bağlı bulunduğunuz sosyal kurumlara da herhangi bir maddi yük getirmeyecektir.

Çalışmayı yapan doktorlar da bu çalışmadan herhangi bir maddi kazanç sağlamayacaklardır.

Yapacağımız çalışmadan elde edilecek sonuçlar ileride bu hastalığın teşhis ve tedavisine bilimsel katkı sağlayabilecektir.

Hastanın Beyanı:

Aşağıda imzası olan ben , hastalığımın tedavisi, takibi sırasında yapılacak olan çalışmanın amacı, uygulanma biçimi ve kişisel bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda Dr. tarafından yeterli açıklamanın yapıldığını beyan ederim. Bu araştırma ve klinik uygulamaların Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kurallarına uygun olarak yapıldığı, incelemenin tedavimi hiçbir şekilde etkilemeyeceği, tedavi planında herhangi bir değişikliğin olmadığı bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şimdiki hastalıklarımı ve almakta olduğum tedavilerimi anlattım. Son 4 hafta içinde herhangi bir klinik araştırma içinde yer almadım. Bana verilen bu bilgiler temelinde, bu çalışmada kendi rızamla yer alıyorum ve istediğim herhangi bir anda, hiçbir açıklama yapmaksızın klinik verilerimin çalışmaya dahil edilmesinden vazgeçebileceğimi beyan ediyorum.

Tarih:

Hastanın adı ve soyadı:

Hastanın imzası:

Hasta yakınının adı, soyadı ve imzası:

Tanık adı, soyadı ve imzası:

EK-4

**BAKIRKÖY RUH ve SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ
ARAŞTIRMA ONAY FORMU**

Gönüllüye, araştırmadan önce hangi işlemlerin yapılacağı konusunda aşağıdaki bilgileri içeren metni okudum.

Sayın Bay/Bayan , bu çalışma: **Bipolar hastalarda dürtüsellik ve intihar davranışı arasındaki ilişkinin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile değerlendirilmesini** araştırmayı amaçlamaktadır.

Bu araştırmaların sonuçları yalnızca bilimsel araştırmalarda kullanılacak, kimliğiniz gizli tutulacak ve tüm gizlilik haklarınız korunacaktır.

Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir.

Aynı şekilde size de herhangi bir maddi ödeme yapılmayacaktır.

Bağlı bulunduğunuz sosyal kurumlara da herhangi bir maddi yük getirmeyecektir.

Çalışmayı yapan doktorlar da bu çalışmadan herhangi bir maddi kazanç sağlamayacaklardır.

Yapacağımız çalışmadan elde edilecek sonuçlar ileride bu hastalığın teşhis ve tedavisine bilimsel katkı sağlayabilecektir.

Sağlıklı Kontrolün Beyanı:

Aşağıda imzası olan ben , hastalığının tedavisi, takibi sırasında yapılacak olan çalışmanın amacı, uygulanma biçimi ve kişisel bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda Dr. tarafından yeterli açıklamanın yapıldığını beyan ederim. Bu araştırma ve klinik uygulamaların Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kurallarına uygun olarak yapıldığı, incelemenin tedavimi hiçbir şekilde etkilemeyeceği, tedavi planında herhangi bir değişikliğin olmadığı bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şimdiki hastalıklarımı ve almakta olduğum tedavilerimi anlattım. Son 4 hafta içinde herhangi bir klinik araştırma içinde yer almadım. Bana verilen bu bilgiler temelinde, bu çalışmada kendi rızamla yer alıyorum ve istediğim herhangi bir anda, hiçbir açıklama yapmaksızın klinik verilerimin çalışmaya dahil edilmesinden vazgeçebileceğimi beyan ediyorum.

Tarih:

Sağlıklı Kontrolün adı ve soyadı:

Sağlıklı Kontrolün imzası:

Sağlıklı Kontrolün yakınının adı, soyadı ve imzası:

Tanık adı, soyadı ve imzası:

EK-5

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- 1. Adınız Soyadınız:**
- 2. Cinsiyet:** 1)Kadın 2)Erkek
- 3. Yaşınız:**
- 4. Medeni Durumunuz:** 1)bekar 2)evli 3)boşanmış ya da dul
- 5. Eğitimde tamamladığınız yıl sayısı:**
- 6. Çalışma durumunuz:** 1)çalışıyor 2)çalışmıyor ya da ev hanımı 3)emekli
- 7. Hastalık süreniz:**
- 8. İlk atak tipiniz:**
- 9. Toplam atak sayınız:**
- 10. Atak tipleri sayınız:**
- 11. Yatış sayınız:**
- 12. Son yatışınız:** 1) 1 ay içerisinde 2) 6 ay içerisinde 3) 6 aydan daha uzun zaman önce
- 13. Son 6 ay içerisinde alavlenme öyküsü:** 1) Var 2)Yok
- 14. Şimdiki tedavide kullandığınız ilaçlar:**
- 15. İntihar girişiminiz:** 1)var 2)yok
- 16. İlk intihar girişimi yaşıınız:**
- 17. İntihar sayınız:**
- 18. İntihar çeşitleriniz:**
- 19. Ek tıbbi hastalıklarınız:** 1)var 2)yok
- 20. 6 aydan önce eşlik eden alkol kullanımı:** 1)var 2)yok
- 21. 6 aydan önce eşlik eden madde kullanımı:** 1)var 2)yok

EK-6

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

- 0. Normal
- 2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
- 4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
- 6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
- 8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

- 0. Yok, işbirliğine yatkın
- 2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
- 4. Tehdide varacak derecede talepkar
- 6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
- 8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

- 0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
- 1. Hafif derecede dağınıklık
- 2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
- 3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
- 4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

- 0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
- 1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
- 2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
- 3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
- 4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

- | | |
|---|---|
| 1. Depresif ruh hali
(keder, ümitsizlik, çaresizlik,
değersizlik) | 0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor. |
| 2. Suçluluk duyguları | 0. Yok
1. Kendi kendini kırıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor. |
| 3. İntihar | 0. Yok
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntihan düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir). |
| 4. Uykuya dalamamak | 0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor. |
| 5. Geceyarısı uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın). |
| 6. Sabah erken uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor. |
| 7. Çalışma ve aktiviteler | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir. |

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.	
0. Düşünceleri ve konuşması normal.	
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.	
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.	
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor	
4. Tam stuporda.	
0. Yok.	
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.	
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.	
0. Herhangi bir sorun yok.	
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.	
2. Küçük şeylere üzülüyor.	
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.	
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.	
0. Yok.	<u>Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:</u>
1. Hafif	<i>Gastrointestinal:</i> Ağız kuruması, yellenme,
2. İlmli	sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
3. Şiddetli	<i>Kardiyovasküler:</i> Palpitasyon, baş ağrısı
4. Çok şiddetli	<i>Solunumla ilgili:</i> Hiperventilasyon, iç çekme sık idrara çıkma
	Terleme
12. Somatik semptomlar Gastrointestinal	0. Yok.
	1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
	2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
13. Somatik semptomlar Genel	0. Yok.
	1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
	2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok.
	1. Hafif.
	2. Şiddetli.
	3. Anlaşılamadı.
15. Hipokondriyaklık	0. Yok.
	1. Kuruntulu
	2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
	3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
	4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
	0. Kilo kaybı yok.
	1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.
	2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	

EK-7

17. Durumu hakkında görüşü	B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde 0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama. 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama. 0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.
----------------------------	---

EK-8**Edinburgh El Tercihi Envanteri**

Aşağıdaki önermelerde sadece tek el kullanımı var ise her iki kutucuğu işaretleyiniz. Her iki elde kullanıma katılıyorsa hem sağ hem sol birer kutucuk olacak şekilde işaretleyiniz.

	Sol		Sağ	
1. Yazma	☐	☐	☐	☐
2. Resim yapma	☐	☐	☐	☐
3. Top/taş atma	☐	☐	☐	☐
4. Makas tutma	☐	☐	☐	☐
5. Diş fırçalama	☐	☐	☐	☐
6. Bıçak tutma	☐	☐	☐	☐
7. Kaşık tutma	☐	☐	☐	☐
8. Kürek tutma	☐	☐	☐	☐
9. Kibrit çıkma	☐	☐	☐	☐
10. Kavanoz kapağı açma	☐	☐	☐	☐
TOPLAM				

EK-9

 T.C. Sağlık Bakanlığı	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İstanbul İli Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi			 T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Doküman Kodu	Yayın Tarihi	Revizyon No	Revizyon Tarihi	Sayfa No
GÖR.RB.01	24.12.2009	10	03.01.2014	Sayfa 1 / 2

RADYOLOJİ KLİNİĞİ MANYETİK REZONANS İNCELEMESİ (MR) RIZA (ONAM) BELGESİ

BARKOD	Hasta olarak size uygulanacak olan işlem hakkında karar verebilmeniz için, işlem öncesinde, durumunuz ve önerilen cerrahi, tıbbi ya da tanısal işlem ve diğer tedavi seçenekleri hakkında bilgi alma hakkına sahipsiniz. Bu belge ve açıklayıcı konuşma ile size önerilen cerrahi girişimin tanımı, gerekliliği, riskleri, tedavi seçenekleri, tedavi uygulanmazsa karşılaşılabileceğiniz sonuçlar hakkında bilgi verilmektedir. Girişim hakkında bilgilendirildikten sonra girişimi kendi isteğiniz ile kabul ya da reddedebilirsiniz. Size sunulan bilgilerden herhangi birini anlamakta güçlük çekerseniz hekiminize açıklaması için lütfen danışınız.
---------------	--

İşlemden Beklenen Faydalar: Manyetik rezonans görüntüleme zararlı radyasyon kullanmadan iç organlarınızın görüntülenmesini sağlar. Hastalıkların teşhisinde kullanılır. Yumuşak dokuların değerlendirilmesinde üstün bir yöntemdir.

İşlemin Uygulanmaması Durumunda Karşılaşılabilecek Sonuçlar: Tanı basamaklarından birisi kullanılmadığından teşhisinizin kolaylaşması mümkün olmayabilir ya da eksik kalabilir.

İşlemin Alternatifleri: Tam bir alternatifi yoktur ancak bazı durumlarda diğer radyoloji modaliteleri kullanılabilir.

İşlemin Riskleri ve Komplikasyonları: Bazı durumlarda kontrast madde kullanılabilir. Mr kontrast maddelerinin yan etkileri nispeten düşük olsa da çok nadiren ölüme götürebilen alerji riski oluşturabilir. Ayrıca bazı hastalıklarda kontrast madde kullanımı riskli olabilir. **Bu nedenle şu durumlarda tetkiki yapacak sağlık personelinin haberdar ediniz:**

- Hipertansiyon ve/veya Diyabet varlığı, (Yüksek tansiyon ve/veya şeker hastalığı)
- Böbrek hastalığı, tek böbrek, diyaliz, böbrek transplantı olasılığı, Ciddi karaciğer hastalığı, karaciğer transplant hikâyesi veya olasılığı,
- Alerji, astım öyküsü ya da daha önce herhangi bir kontrast maddeye karşı reaksiyon gelişmiş olması,
- Kontrast madde kullanımı konvülsyon (epileptik atak=sara nöbeti) eşğini düşürebilir. Böyle bir hastalığınız varsa haber veriniz.
- Sürekli kullandığınız ilaçlarınız varsa haber veriniz.

Kalp pili olanlar (yalnızca hasta değil, hasta yakınları, sağlık personeli ve diğer kişiler de dâhil) kesinlikle mrg odasına giremezler. Ayrıca vücudunda Nörostimülatör (sinirleri uyarıcı elektriksel düzenek), elektrikli infüzyon pompası, mr ile uyumlu olmayan damar filtrei veya sargı (koil) bulunanlar da mrg odasına giremezler.

Aşağıda belirtilen durumlarda da tetkiki yapacak sağlık ekibini bilgilendirmeniz gerekmektedir:

Geçmişte anevrizma cerrahisi geçirdiyseniz, kalp kapakçığı takıldıysa veya koroner by-pass cerrahisi geçirdiyseniz, kulağınıza işitmeye yardımcı cihaz (kohlear implant) takıldıysa, vücudunuzda saçma, kurşun, iğne, metal parçası, şarapnel varsa, metal tozlarının bulunduğu bir ortamda çalışıyorsanız, vücudunuzda demir içeren dövme varsa mutlaka bildiriniz.

Vücudunuzda kalça, diz protezi, kemikte çivi, plaka gibi metaller varsa bunların bulunduğu bölgeye yönelik tetkikler yapılamayabilir. Bildiriniz.

MRG odasına girmeden önce şunları çıkarmış olmanız ve geride bırakmanız gerekmektedir.

Kredi kartları, banka kartları, akbil, cep telefonları, saat, üzerinizde taşıdığınız büyük metaller (çıkabilen diş protezi, metal tokalı kemer, bozuk paralar, anahtarlık, silah, çakı gibi). Saç tokası ve küpelerinizi de çıkarınız. Elinize yönelik tetkik yapılacak olmadıktan sonra yüzüğünüzü çıkarmanızda gerek yoktur.

Göz çevrelerinde kullanılan bazı kozmetik maddeler görüntülerde bozulmalara yol açabildiğinden, baş bölgesine yönelik tetkik yapılacaksa bayanların göz çevresi makyajlarını silmiş olmaları gerekmektedir.

Gebeyseniz veya gebe olma olasılığınız varsa ya da süt veriyorsanız; Mrg tetkikinin insan vücuduna bilinen herhangi bir zararlı etkisi yoktur. Bununla birlikte, anne karnında gelişmekte olan bebeğe yönelik bir önlem olarak, **GEBELERE GEBELİKLERİNİN İLK ÜÇ AYINDA MRG TETKİKİ YAPILMAMAKTADIR**, 3. aydan sonra Mrg tetkiki yapılabilir. Gebeyseniz veya süt veriyorsanız bu durumu tetkiki yapacak sağlık ekibine bildiriniz.

MRG odasına hastanın yanında bir kişi daha, burada belirtilen önlemler alınmak kaydıyla, girebilir. Bu refakatçinin MRG odasında sabit bir yerde durması ve dolaşmaması gerekir.

Tetkik sırasında özellikle tetkikin yapıldığı vücut bölgesini kımıldatmamanız çok önemlidir. Bir kımıldama olursa görüntüler bozulabilir, tetkikiniz uzayabilir veya yapılamayabilir. Tetkik sırasında rahat nefes alıp verebilirsiniz (ender bazı durumlarda nefesinizi tutmanız istenebilir).

İşlemin Tahmini Süresi: Mrg tetkikiniz tek bölge incelemesi için sıradışı durumlar dışında ortalama 10-30 dakika kadar sürecektir.

EK-9

 T.C. Sağlık Bakanlığı	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İstanbul İli Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi			 T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI BAKIRKÖY D. R. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Doküman Kodu	Yayın Tarihi	Revizyon No	Revizyon Tarihi	Sayfa No
GÖR.RB.01	24.12.2009	10	03.01.2014	Sayfa 2 / 2

RADYOLOJİ KLİNİĞİ MANYETİK REZONANS İNCELEMESİ (MR) RIZA (ONAM) BELGESİ

Daha önce MR incelemesi yaptırdınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır Evet ise nerede ve ne zaman?
Evete ise hangi bölgeye?

Daha önce geçirilen Ameliyatınız var mı? (Kaza/Travma v.s.)

☐ Evet ☐ Hayır Evet ise ne Ameliyatı?

Kalp rahatsızlığınız var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Böbrek rahatsızlığınız var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Diyalize giriyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

Daha önce Kontrast madde yapıldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır Evet ise ne zaman?

Alerjik reaksiyon gelişti mi?

☐ Evet ☐ Hayır

Hasta veya Hukuki Olarak Sorumlu Kişinin Onayı

Not: Lütfen el yazınızla "2 sayfadaki oluşun bu onamı okudum, anladım ve kabul ediyorum" yazınız ve imzalayınız.

Hastanın:

Adı Soyadı : İmza :
Tarih : Saat :
Yer :

Hastanın onay veremediği veya iki imza gerektiği durumlarda hukuki olarak sorumlu kişi:

Adı Soyadı : İmza :
Hastaya Yakınlığı: Tarih : Saat:
Yer :

- 18 yaşın üzerindeki hastaların kendilerinden,
- 15-18 yaş arasındaki hastaların kendilerinden ve ayrıca yasal temsilcilerinden,
- 15 yaşın altında olan hastalarda velilerinin (Ebeveynlerinin) her ikisinin de imzalaması gerekmektedir. Eğer velilerden yalnız birinin imzası varsa, imzalayan kişi çocuğun bakımını kendi başına üstlendiğini veya diğer velinin izninin bulunduğunu kanıtlamalıdır.
- Hastanın bilincinin kapalı olduğu, tıbbi acil durumlarda veya karar verme yetisi bulunmayan hastalarda yasal temsilcilerinden rıza alınır.

İşlemi Uygulayacak Hekimin Onayı

Yukarıda anlatılan işlem, riskler, olabilecek komplikasyonlar, umulan sonuçlar, tedavinin olmadığı durum dahil tedavi seçeneklerinin; hastanın veya hukuksal sorumlusunun izni öncesinde hastaya veya hukuksal sorumlusuna benim tarafımdan anlatıldığını onaylıyorum.

Hekimin:

Adı Soyadı Ünvanı: İmza :
Tarih : Saat :