

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF.DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN KADIN HASTALARDA
DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEMENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra GÖKÇE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İ. Ömer SAATÇIOĞLU

İSTANBUL - 2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF.DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

**BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN KADIN HASTALARDA
DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEMENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra GÖKÇE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İ. Ömer SAATÇİOĞLU

Yardımcı Araştırmacı
Doç. Dr. Sibel BAYRAMOĞLU

İSTANBUL - 2012

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SINIR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. ESRA GÖKÇE

UZMANLIK DALI: RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TEZİN ADI: BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN KADIN HASTALARDA DİFÜZYON
TENSÖR GÖRÜNTÜLEMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

1-Sayfa Sayısı:	: 81
2-Tablo Sayısı	: 22
3-Şekil Sayısı:	: 2
4-İstatistik Sayısı:	: 6
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 161 Yeterli
6-Yazı Tertibi	: BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: BAŞARILI
9-Örijinal Olup Olmadığı	: ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye

Doç. Dr. İ. Ömer SAATÇIOĞLU
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Sicil No: 34518

Üye

Doç. Dr. Ekrem Cüneyt EVREN
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt. ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Sicil No: 53480

Üye

Doç. Dr. Murat ERKİRAN
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Sicil No: 59221

ONAY

...2012

Doç. Dr. Erhan KURT
Başhekim



I. ÖNSÖZ

Psikiyatri eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere cömertçe sunan, tezimi tamamlayabilmemde büyük payı olan, asistanlık sürecimde her konuda arkamda desteğini hissettiren klinik şefim ve tez danışmanım Doç. Dr. İ. Ömer SAATÇIOĞLU'na,

Hastanemiz Başhekimi Doç. Dr. Erhan KURT'a, rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım Doç. Dr. M. Emin CEYLAN, Doç. Dr. Baki ARPACI, Doç. Dr. Murat ERKIRAN, Doç. Dr. Cüneyt EVREN, Doç. Dr. Solmaz TÜRKCAN, Dr. Özden Şükran ÜNERİ, Dr. Ali Rıza ÇELİKER ve Doç. Dr. Doğan Niyazi ÖZÜÇELİK'e,

Birlikte çalışma fırsatı bulmaktan her zaman mutluluk duyduğum 3. psikiyatri kliniği eski şef ve uzmanlarından Prof. Dr. Medaim YANIK, Dr. Kirkor KAMBERYAN, Dr. Tarık KUTLAR ve Dr. Münevver Hacıoğlu YILDIRIM'a,

Başta 3. psikiyatri kliniği uzmanları ve asistanları olmak üzere asistanlığım süresince birlikte çalıştığım bütün kliniklerdeki uzmanlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Sorumluluk anlayışları ve iyi niyetleri ile ekip çalışmasını keyifli hale getiren 3. psikiyatri hemşire ekibine, yardımcı sağlık personelimize, tıbbi sekreterimize, ve 3. psikiyatri kliniği eski psikoloğu Sergül OĞUR'a,

Tez sürecime katkıları ve yardımları için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç Dr. Sibel BAYRAMOĞLU'na ve tüm MR ekibine,

Bakırköy'ü benim için keyifli ve anlamlı kılan başta Gülsüm Yılmaz CANTÜRK olmak üzere Sevda Gümüş ŞANLI, Sevinç ULUSOY, Hülya GÜVELİ ve Hatice ALİBAŞOĞLU'na, ayrıca asistanlığa başladığım ilk günden itibaren hissettirdiği samimi yol arkadaşlığı için Esra Uğurlu KOÇER'e,

Her zaman yanımda olan, değer yargılarımı borçlu olduğum ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim biricik anneme, babama, canım kardeşlerime,

Tezime ve şimdiden hayatıma kattıkları için müstakbel eşim İbrahim BOLAT'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Esra GÖKÇE

II. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VIII
VI. TABLO LİSTESİ	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Sınıflandırma	3
2.1.4. DSM IV TR Tanı Kriterleri	4
2.1.5. Epidemiyoloji	9
2.1.6. Etiyoloji	10
2.2. Psikiyatrik Bozukluklarda Nörogörüntüleme	10
2.3. Bipolar Bozuklukta Nörogörüntüleme	12
2.3.1. Bipolar Bozuklukta Yapısal ve İşlevsel Bulgular.....	13
2.3.1.1. Bipolar Bozukluğun Histopatolojik ve Volumetrik Bulguları	13

2.3.1.2. Bipolar Bozuklukta Yapısal Görüntüleme	15
2.3.1.3. Bipolar Bozuklukta İşlevsel Görüntüleme	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	23
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	23
4.2. Klinik Özellikler	25
4.3. Tedavi	26
4.4. Ölçeklerin değerlendirilmesi	28
4.5. Difüzyon Tensör Görüntüleme Ölçümleri	29
4.6. Hasta Grubunun Klinik Ölçek Sonuçlarına Göre Difüzyon Tensör Görüntüleme Ölçümleri	32
4.7. Hasta Grubuna Uygulanan Medikal Tedavi ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Ölçümlerinin Karşılaştırılması	33
4.8. Katılımcıların Yaşları ve Eğitim Süreleri ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Ölçümlerinin Karşılaştırılması	36
4.9. Hastaların Klinik Özellikleri ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Ölçümlerinin Karşılaştırılması	38
4.10. Hasta ve Kontrol Grubunun Difüzyon Tensör Görüntüleri	41
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR.....	55
8. EKLER.....	70
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI.....	70
EK 2 – BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU	71
EK 3 – SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	73
EK 4 – HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ.....	76
EK 5 – YOUNG MANİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ.....	77
EK 6 – KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ	79

III. ÖZET

Bipolar Bozukluğu Olan Kadın Hastalarda Difüzyon Tensör Görüntülemenin Değerlendirilmesi

Dr. Esra GÖKÇE

Giriş: Bipolar bozukluğun patogenezi henüz tam anlamıyla açıklanamamışsa da, derin subkortikal ve periventriküler ak madde anormalliklerinin altta yatan nöral ağ disfonksiyonunun bir bileşeni olduğu ileri sürülmektedir. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) son dönemde psikiyatri hastalarında beynin değişik bölgelerini inceleme amacıyla kullanılmaya başlanan, ak madde yapısını araştıran bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluk tanısı ile takip edilen hastaların akut alevlenme döneminde elde edilen DTG bulgularının sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak böylece hastalığın nörobiyolojisini araştıran çalışmalara katkıda bulunmak, hastalığın klinik seyri ve tedavi protokollerinin yapılandırılmasına veriler sağlamaktır.

Yöntem: Çalışma DSM-IV tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı alan ve akut alevlenme döneminde olup, yatarak tedavi gören 20 kadın hasta ve 18 kontrol üzerinde yürütüldü. Hastalara Sosyodemografik Veri Formu (SDVF), DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Klinik Global İzlem Formu (CGI) uygulandı. Hastalara akut atak döneminde DTG yapıldı ve elde edilen bulgular sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: DTG ölçümlerinde bipolar bozukluk grubunda kontrol grubuna göre korpus kallosum genu bölgesinde fraksiyonel anizotropi (FA) değerinde anlamlı derecede azalma izlenirken, görünür diffüzyon katsayısı (ADC) değerlerinde ise sağ frontal ak maddede anlamlı derecede azalma saptandı. Çalışmamıza alınan hastalardan %90'ı manik epizod içerisindeydi. Depresif epizod geçirmekte olan hastalar dışlanarak tekrarlanan analiz sonuçlarında korpus kallosum genu FA ve sağ frontal ak madde ADC değerlerinde saptanan gruplar arası anlamlı farklılık korundu. Mevcut ilaç tedavisinin DTG endeksleri üzerine etkisi incelendiğinde duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda korpus kallosum splenium ADC değerinin daha düşük olduğu, öte yandan antipsikotiklerin Klorpromazin eşdeğer dozları ile sağ ve sol singulat ak madde FA değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Bipolar bozukluk grubunda yaş ile korpus kallosum splenium ADC ve sol singulat ak madde ADC değerleri arasında, kontrol grubunda ise yaş ile korpus kallosum genu FA değeri arasındaki anlamlı bir ilişki saptandı. Ayrıca bipolar bozukluk grubunda eğitim süresi ile korpus kallosum splenium FA değeri arasında pozitif bir ilişki saptanırken, kontrol grubunda sağ frontal ak madde FA değeri ile

eğitim süresi arasında pozitif ve sol frontal ADC değeri ile eğitim süresi arasında negatif bir ilişki tespit edildi. Çalışmamıza katılan bipolar hastaların hastalık başlangıç yaşları ve hastalık süreleri ile ak madde endeksleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, hastane yatış sayıları ile sol temporal ak madde FA değeri arasında negatif bir ilişki bulundu. Suisid girişimi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında sağ frontal ak madde ADC ve korpus kallosum splenium ADC değerlerinde; ayrıca mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen hastalar arasında sol frontal FA, sol temporal ADC ve korpus kallosum splenium ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptandı.

Sonuç: Çalışmamız bipolar bozukluğu olan kadın hastalarda akut alevlenme döneminde yapılan DTG ölçümleri ile bipolar bozukluğun nörobiyolojisinde ak madde değişikliklerinin rolüne dair önemli bilgiler vermektedir. Korpus kallosum genu ve sağ frontal bölge ak madde değişiklikleri bu bulguların başlıcalarıdır. Yaş, eğitim süresi, hastane yatış sayısı, hastalık dönemi, mevcut ilaç tedavisi, intihar öyküsü ve mevsimsellik gibi birtakım demografik ve klinik özelliklerin de ak madde endeksleri üzerine etkileri gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, Difüzyon Tensör Görüntüleme, Fraksiyonel Anizotropi, Görünür Difüzyon Katsayısı

İletişim adresi: gokcesra@gmail.com

IV. ABSTRACT

Assessment of Diffusion Tensor Imaging in Female Patients with Bipolar Disorder

Dr. Esra Gökçe

Introduction: Even though the pathogenesis of bipolar disorder has not been fully elucidated, deep subcortical and periventricular white matter abnormalities are hypothesized as being components of the underlying neural network dysfunction. Diffusion Tensor Imaging (DTI) which has been recently used for analyzing different regions of the brain in psychiatric patients, is a research method for white matter structure. The aim of this study is to compare the DTI findings of the bipolar patients during acute exacerbation of their clinical symptoms, with those of the healthy controls. Results would contribute to the literature on neurobiology of bipolar disorder and provide important data for the clinical course and treatment algorithms of the disorder.

Method: Twenty female patients diagnosed as bipolar disorder according to DSM-IV criteria and hospitalised during acute exacerbation of their clinical symptoms and eighteen healthy volunteer have been enrolled. All patients were administered socio-demographic data form, Young Mania Rating Scale (YMRS), Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) and Clinical Global Impression (CGI) scale. DTI was applied to bipolar patients with acute affective episodes and the results were compared to those of the healthy controls matched by age and sex.

Results: Fractional anisotropy (FA) values were significantly lower in the genu of the corpus callosum of the patients with bipolar disorder than those of the healthy controls, as the apparent diffusion coefficient (ADC) values were found to be lower in the right frontal white matter of the bipolar disorder group compared to the control group. Eighteen out of twenty bipolar patients in our trial were in manic episode. The analysis excluding the patients in depressive episodes came up with the similar significant differences in FA values of genu of the corpus callosum and ADC values of the right frontal white matter. Examining the impact of current medication on DTI findings, we observed that bipolar patients taking mood stabilizers had reduced ADC values in the splenium of the corpus callosum; on the other hand negative correlation between the Klorpromazine equivalent doses of the antipsychotic drugs and FA values of bilateral cingulate white matter was significant. Correlation analysis revealed that ADC values

both in the splenium of the corpus callosum and left cingulate white matter of the bipolar patients showed a significant correlation with age, whereas FA values in the genu of the corpus callosum of the healthy controls showed significant correlation with age. Moreover years of education was found to be positively correlated with FA values of the splenium of the corpus callosum of the bipolar patients, positively correlated with FA values of right frontal white matter and negatively correlated with ADC values of left frontal white matter of the healthy controls. Though there is no significant correlation between white matter indexes and age of onset or length of the illness, number of previous hospitalisations was found to be negatively correlated with FA values of left temporal white matter of the bipolar patients. There was significant difference in ADC values of right frontal white matter and the splenium of the corpus callosum between the patients with and without previous suicide attempts, and significant difference in ADC values of left temporal white matter and the splenium of the corpus callosum and FA values of left frontal white matter between the patients with and without seasonal pattern.

Conclusion: Our thesis project giving DTI measures during the acute affective episodes of the female bipolar patients, presents important findings regarding the role of white matter changes on neurobiology of the bipolar disorder. White matter changes in the genu of the corpus callosum and the right frontal region are the main findings. Some demographic and clinical characteristics including the age, years of education, number of previous hospitalizations, episode type, current medication, previous suicide attempts and seasonal pattern of the illness are also shown to be effective on the white matter indexes.

Keywords: Bipolar Disorder, Diffusion Tensor Imaging, Fractional Anisotropy , Apparent Diffusion Coefficient .

Correspondence:gokcesra@gmail.com

V. KISALTMALAR

ADC	: Görünür Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
Ap	: Antipsikotik
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CGI	: Klinik Global İzlem Formu (Clinical Global Impression)
DDD	: Duygudurum dengeleyici
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)
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
MAX	: Maksimum
MIN	: Minimum
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
NAA	: N-asetil Aspartik Asit
ORT	: Ortalama
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ROI	: İlgi Alanı (Region of Interest)
SCID-I	: DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu
SDVF	: Sosyodemografik Veri Formu
SPECT	: Tek Fotonlu Bilgisayar Emisyon Tomografisi
SPSS	: Statistical Program for Social Sciences
Ss	: Standart Sapma
VBA	: Voksel Tabanlı Analiz (Voxel Based Analysis)
VBM	: Voksel Tabanlı Morfoloji (Voxel Based Morphology)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
YMRS	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Bipolar ve Kontrol Grubunun Yaş ve Eğitim Sürelerine Göre Karşılaştırılması	24
Tablo 2: Bipolar ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	24
Tablo 3: Hastaların Klinik Özellikleri	25
Tablo 4: İlaçların Gruplara Göre Dağılımı	26
Tablo 5: Halen kullanılan ilaçların dağılımı	27
Tablo 6: Hastalara Uygulanan Klinik Ölçekler	28
Tablo 7: Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubu FA Değerleri Karşılaştırılması	30
Tablo 8: Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubu ADC Değerleri Karşılaştırılması	31
Tablo 9: Manik Epizod Geçiren Hastalar ve Kontrol Grubunun FA Değerleri Karşılaştırılması	32
Tablo 10: Manik Epizod Geçiren Hastalar ve Kontrol Grubunun ADC Değerleri Karşılaştırılması	32
Tablo 11: Hasta Grubuna Uygulanan Antipsikotik İlaç Dozları ile FA Değerlerinin İlişkisi	33
Tablo 12: Hasta Grubuna Uygulanan Antipsikotik İlaç Dozları ile ADC Değerlerinin İlişkisi	33
Tablo 13: Duygudurum dengeleyici Kullanan ve Kullanmayan Hastaların DTG Ölçümlerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 14: Lityum Kullanan ve Kullanmayan Hastaların DTG Ölçümlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 15: Bipolar Bozukluk Grubunda Yaş ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi	36
Tablo 16: Kontrol Grubunda Yaş ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi	36
Tablo 17: Bipolar Bozukluk Grubunda Eğitim Süresi ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi ..	37
Tablo 18: Kontrol Grubunda Eğitim Süresi ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi	37

Tablo 19: Bipolar Bozukluk Grubunda Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Süresi ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi.....	38
Tablo 20: Bipolar Bozukluk Grubunda Hastane Yatış Sayısı ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi	38
Tablo 21: İntihar Öyküsü Olan ve Olmayan Hastalar Arasında DTG Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	39
Tablo 22: Mevsimsel Özellik Gösteren ve Göstermeyen Hastalar Arasında DTG Ölçümlerinin Karşılaştırılması	40

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Bipolar ve Kontrol Grubu Korpus Kallosum Genu ve Splenium DT Görüntüleri	41
Şekil 2: Bipolar ve Kontrol Grubu Frontal Ak Madde DT Görüntüleri	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk belirgin psikososyal bozulma ve yetiyoitimine neden olan, süregen ve sık görülen bir psikiyatrik morbidite nedenidir. Yakın zamanlara kadar bipolar bozukluğun yaşamboyu prevelansı %1 olarak kabul edilmekteyken, son yıllarda bipolar bozukluk I ve II'yi kapsayan çalışmalar %5'e varan oranlar vermektedir (1).

Son yıllarda nörogörüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle, nöropsikiyatrik hastalıklarla ilgili pek çok çalışma yapıldığı bilinmektedir. Bipolar bozukluk patogenezinin araştırılmasına yönelik yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında da mani ve depresyonda beynin ayrı bölgelerinde değişiklikler saptanmıştır. Bu değişikliklerle hastalık arasındaki bağı, gerçek etiyolojik nedenlerle yakından ilişkili olabileceği gibi, beyindeki çok karmaşık düzeneklerin görüntüleri olabileceği düşünülmektedir (2).

Bipolar bozukluğu olan hastaların beyin görüntüleme çalışmaları dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala, superior temporal girus ve korpus kallozum gibi beynin özellikle duygudurum ve bilişlerle ilgili bölgelerinde yapısal ve işlevsel anormallikler göstermektedir (2). Bu bulgular bipolar bozukluktaki postmortem hücre sayma çalışmalarında bildirilen sözkonusu frontolimbik beyin bölgelerindeki nöronal ve glial hücre yoğunluğu ve boyutunda değişiklikler (3) ile paralellik göstermektedir.

Bipolar bozukluğun patogenezi henüz tam anlamıyla açıklanamamışsa da, derin subkortikal ve periventriküler ak madde anormalliklerinin altta yatan nöral ağ disfonksiyonunun bir bileşeni olduğu ileri sürülmektedir. Ak madde hiperintensiteleri ilk olarak 1987 yılında Dupont ve arkadaşları tarafından yapılan ve bipolar hastaların manyetik rezonans görüntülemelerindeki parankimal anormalliklerin araştırıldığı çalışmada kaydedilmiş ve sonrasında bipolar bozukluğun nörogörüntüleme çalışmalarında en çok tekrarlanan bulgular arasında yer almıştır (4).

Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) son dönemde psikiyatri hastalarında beyin değişik bölgelerini inceleme amacıyla kullanılmaya başlanan bir ak madde yapısını araştırma yöntemidir. Geçişme-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha gelişmiş, ölçülebilir bir biçimidir (5). DTG, beyin dokusundaki su moleküllerinin hareketi hakkında kantitatif bilgi sağlayarak, ak madde yolaklarının oryantasyonunu ve bütünlüğünü non-invazif ve in vivo olarak değerlendirir (6).

DTG'nin en önemli avantajlarından biri niceliksel bilgi sunmasıdır. Difüzyon ve anizotropi için saptanan değerlerin farklı hastalar veya aynı hastanın farklı zamanlardaki çekimleri için karşılaştırılması mümkündür. Bu şekilde yapısal değişikliklerin tespiti yapılabilmektedir (7).

Bipolar bozuklukta günümüze kadar yapılmış DTG çalışmalarında internal kapsül (4), orbitofrontal korteks (6), korpus kallosum (8), orbitomedial prefrontal korteks (9) gibi çeşitli beyin bölgelerinde, bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontroller arasında fraksiyonel anizotropi farklılıkları saptanmıştır. Son dönemde yayınlanan bir derleme en yaygın pozitif bulguların frontal ve temporal loblar ve yolaklarda olduğunu bildirmiştir (10).

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışma örneklem ve metodoloji açısından farklılıklar göstermektedir. Literatürde halen yeterli örneklem büyüklüğü, nesnel dışlama ölçütleri ve uygun metodoloji ile yapılacak çalışmaların gerekliliği ortaya konmaktadır.

Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluk tanısı ile takip edilen hastaların akut epizod döneminde elde edilecek DTG bulgularının, sağlıklı kontrollerde elde edilecek DTG bulguları ile karşılaştırılmasıdır. Bipolar bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla ortaya konan DTG bulguları üzerinden bipolar bozukluğun nörobiyolojisini araştırarak çalışmalara katkıda bulunmak, böylece ak madde değişikliklerinin bipolar bozukluk için potansiyel bir endofenotipik marker olarak kullanılabilirliğini test etmek hedeflenmiştir. Karşılaştırma sonrasında ortaya çıkacak sonuçlar hastalığın klinik seyri ve tedavi protokollerinin yapılandırılmasında kullanılabilecek önemli veriler sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk, patolojik duygudurum ile ilişkili vejetatif ve psikomotor bozuklukların klinik tabloya hakim olduğu en az bir hipomanik, manik veya karma dönemi içeren bir duygudurum bozukluğudur. Bipolar bozukluk genellikle siklik şekilde tekrarlama eğiliminde olan ve bireylerin işlevselliğinde belirgin bozulmaya neden olan çeşitli belirti ve bulgu kümelerini kapsayan bir sendrom olarak da tanımlanabilir.

2.1.2. Tarihçe

Mani ve melankoli kavramlarının kökeninin eski Yunan dönemine dek uzandığı düşünülmektedir. Duygudurumun iki ucu arasında bir bağlantı olduğu kuramını oluşturan ilk kişi Kapadokyalı Aretaeus'tur (M.S 1. yy) (3) .

Kraepelin (1895) duygudurum bozukluklarını “manik depresif delilik” adı altında toplamış, 1959 yılında Leonard ise bu tanıyı “bipolar bozukluk” ve “monopolar bozukluk” adlı iki altgruba bölmeyi önermiştir (11).

DSM III'de hastalığı sınıflandırmak için kullanılan “affektif bozukluklar” tanımı DSM III-R'den itibaren yerini “duygudurum bozuklukları” na bırakmıştır.

2.1.3. Sınıflandırma

DSM IV-TR'ye göre bipolar bozukluklar başlığı altında dört tip bozukluktan söz edilmektedir (12).

- Bipolar-1 bozukluğu
- Bipolar-2 bozukluğu

- Siklotimi
- Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk

2.1.4. DSM IV TR Tanı Kriterleri

Bipolar-1 bozukluğunun gidişatı boyunca en az bir manik veya karma epizod olmak zorundadır. Bunun yanında her hastada farklı sayı ve sürede hipomanik veya major depresif epizod eşlik edebilir.

Bipolar-2 bozukluğunda ise en az bir hipomanik ve bir major depresif epizod olmalı, ayrıca hiçbir zaman bir manik epizod veya karma epizod geçirilmemiş olmalıdır.

Manik Epizod

- A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:
1. benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite
 2. uyku gereksiniminde azalma
 3. her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 4. fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşisıra gelmesi yaşantısı
 5. distraktibilite (dikkat dağınıklığı)
 6. amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon
 7. kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma
- C. Bu semptomlar karma epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

- D. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.
- E. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Karma Epizod

- A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik epizod hem de bir majör depresif epizod için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.
- B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.
- C. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Hipomanik Epizod

- A. Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az 4 gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:
 - 1. benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite
 - 2. uyku gereksiniminde azalma
 - 3. her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 - 4. fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşisıra gelmesi yaşıntısı

5. distraktibilite (dikkat dağınıklığı)
6. amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon
7. kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

- C. Bu epizod sırasında, kişinin semptomatik olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.
- D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir bir düzeydedir.
- E. Bu epizod, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.
- F. Bu semptomlar bir maddenin ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Majör Depresif Epizod

- A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya 1) depresif duygudurum ya da 2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir
1. ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirli hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum
 2. hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma
 3. perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması

4. hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomninin (aşırı uyku) olması
5. hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması
6. hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması
7. hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması
8. hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık
9. yineleyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu semptomlar bir karma epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu semptomlar yas ile daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

DSM 5 için Öngörülen Değişiklikler

2013 yılında yayınlanmak üzere halen düzenlenmesi sürmekte olan Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısında (DSM-5), bipolar bozukluğun tanı kriterleri ve dönemleri konusunda birtakım değişiklikler planlanmaktadır (13).

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 Türlü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk tanıları için DSM-5'te Bipolar ve İlişkili Bozukluklar tanı kategorisi önerilmektedir.

DSM 5 duygudurum bozuklukları çalışma grubu tarafından önerilen değişikliklerin ilki, 'karma epizod' tanımının kaldırılıp yerine manik, hipomanik veya depresif epizodlara uygulanabilecek 'karma özellikler belirleyicisi'nin (mixed features specifier) kullanılması olmuştur.

Ayrıca artmış enerji/aktivite manik ve hipomanik epizodlar için kor bir semptom olarak eklenmiştir.

Bipolar I bozukluğu-en son epizod karma epizod, Bipolar I bozukluğu-tek manik epizod ve Başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu tanılarının DSM 5'ten çıkarılması önerilirken, siklotimik bozukluk için herhangi bir değişikliğe gidilmesi düşünülmemektedir.

Çalışma grubu tarafından öne sürülen en yeni değişiklik ise majör depresif epizod için 'yas' dışlamasının kaldırılması için getirilen öneridir. Yas dışlamasının kaldırılmasıyla, klinisyenlerin yas ve diğer kayıp reaksiyonlarını major depresyondan ayırd etmesine yardımcı olmak üzere majör depresyon tanı kriterlerine bir dipnot eklenmesi planlanmaktadır.

2.1.5. Epidemiyoloji

Son dönemde yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar bipolar bozukluğun toplumdaki yaygınlığı ve klinik önemi itibariyle önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütünden alınan verilere göre bipolar bozukluk yetiyitimi yapan tüm tıbbi hastalıklar arasında 6. sırada yer almaktadır.

Bipolar-1 bozukluğu için yaşamboyu prevelansı %0-2,4 iken bipolar-2 bozukluğu için bu oran %0,3-4,8 ve siklotimi için %0,5-6,3 arasında değişmektedir. Tüm bipolar bozukluk spektrumu için yaşamboyu prevalansı ise %2,6-7,8 düzeylerine yükselmektedir (14).

Unipolar depresyonun aksine bipolar bozuklukta prevelans veya insidans açısından cinsiyet farkı gözükmemektedir. Bununla birlikte epizodlar cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin; erkeklerde ilk epizod daha çok manik olup, sonrasında da manik epizodlar kadınlara göre daha sıktır. Buna karşılık bipolar-2 bozukluğu, karma/disforik mani, kış depresyonu, atipik özellikli bipolar depresyon ve hızlı döngülü bipolar bozukluk alt grupları kadınlarda daha sık izlenir (11, 14).

Bipolar bozukluk için başlangıç yaşı 18-44 yaşları arası (ort. 20 yaş civarı) olup, 50 yaşından sonra riskin azaldığı ileri sürülmüştür (11).

Çalışmalar bekar olmak, boşanmış olmak veya ayrı yaşıyor olmak, ayrıca düşük sosyoekonomik düzeye sahip olmak ile bipolar-1 bozukluğu arasında bir ilişki olduğu şeklinde veriler ortaya koymuştur ancak bu ilişki neden-sonuç açısından net olarak tanımlanamamıştır. Bipolar-2 bozukluğu hastalarının ise akademik ve sosyal kariyer anlamında ortalamanın üstünde olduğu bildirilmiştir (14).

İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde konkordans oranı 0,67-1.00 iken dizigot ikizlerdeki konkordans oranı 0,20 olarak değerlendirilmiştir. Konkordans oranlarındaki bu belirgin fark bipolar bozukluk üzerine genetik etkinin önemini vurgulamaktadır (15). Aile çalışmaları da hastalığın kalıtsal özelliğini kuvvetle desteklemektedir. Ebeveynlerinden birinde bipolar-1 bozukluğu olan çocuklarda bir duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı %25 iken, her iki ebeveyninde bipolar-1 bozukluğu olan çocuklarda bir duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı %50-75 arasındadır (16).

İrk veya etnik köken ile bipolar bozukluk arasındaki ilişki hakkındaki bulgular zayıf ve tutarsızdır (3).

Bipolar bozukluk hastalarının %28'inde epizodlar mevsimsel özellik gösterir ve hastaların %66'sında bir diğer eksen I bozukluğu komorbiditesi bulunmaktadır (11).

Bipolar bozukluk hastalarında özkıyım girişimi %25-50, özkıyım sonucu ölüm oranları ise %10-15 olarak bildirilmiştir (17).

2.1.6. Etiyoloji

Bipolar bozukluğun etiyojisi kesin olarak gösterilememiştir. Biyolojik ve psikososyal etkenlerin etkileşimiyle ortaya çıkan duygudurum bozukluklarının biyolojik etkenleri arasında genetik etkenler, nöroendokrin etkenler ve nörotransmitter etkenler ana başlıklar olarak sayılabilir (2).

2.2. PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARDA NÖROGÖRÜNTÜLEME

Son yıllarda nörogörüntüleme yöntemlerini kullanarak yapılan çalışmalar psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisi hakkındaki bilgi birikimimize önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Ancak nörogörüntüleme teknolojileri, psikiyatrideki uygulamalarından daha hızlı bir şekilde ilerlemektedir ve özellikle yapısal görüntüleme yöntemlerinin klinik pratikteki rolü organik etiyojinin dışlanması ile sınırlı kalmaktadır.

Diğer tıp dallarından farklı olarak psikiyatrik tanılar büyük ölçüde anamnez ve sınırlı ölçüde gözlenebilir bulguların katkısına dayanmakta olup, halen tanı koydurucu bir biyolojik marker bulunmamaktadır. Bunun yanında kullanımda olan nörolojideki belirsizlikler nedeniyle tanı karmaşası yaşanabilmekte, tedavi etkisi ise standardize ve genellikle hasta bildirimlerine bağlı ölçeklerle izlendiği için objektif olarak değerlendirilememektedir. Bu bağlamda patofizyolojilerin daha iyi anlaşılması, tanılarının geliştirilmesi, terapötik kararlara yardımcı olması ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi açısından nörogörüntüleme yöntemlerine büyük ümitler bağlanmaktadır.

Mevcut nörogörüntüleme teknikleri yapısal ve işlevsel olarak ikiye ayrılabilir:

Yapısal nörogörüntüleme teknikleri Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'yi kapsamaktadır. İşlevsel nörogörüntüleme teknikleri arasında ise başlıca Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT), Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) yer almaktadır.

Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) ise esasen ak madde lif miktarını gösterdiği için yapısal bir görüntüleme tekniği sayılmakla birlikte, kullanılan yollarda lif organizasyonunun daha iyi olup kullanılmayan yollarda organizasyon bozukluğu görüldüğü varsayımından hareketle dolaylı da olsa işlevsellik hakkında fikir vermektedir; dolayısıyla hem yapısal hem de rölatif olarak bir işlevsel görüntüleme yöntemi olarak tanımlanabilir.

Bu bölümde öncelikle psikiyatrik bozukluklarda kullanılan nörogörüntüleme yöntemleri hakkında kısaca teknik bilgi verilecek, bipolar bozuklukta bu tekniklerle elde edilen sonuçlardan daha sonra bahsedilecektir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) beyin dokuları tarafından X-ışınlarının farklı absorpsiyonları esasına dayalı olarak beyin yapılarındaki volumetrik ve morfolojik değişiklikleri değerlendiren duyarlı ve non-invazif bir yöntemdir. Uzamış görüntülemeyi tolere edemeyen (ajite, demansif, psikotik) hastalar için idealdir. BT teknolojisinin temel kısıtlılıkları iyonize radyasyona maruziyet ile ak ve gri madde ayırımındaki yetersiz duyarlılıktır. Bu nedenle son yirmi yılda yapısal nörogörüntüleme modalitesi olarak yerini büyük ölçüde Manyetik Rezonans Görüntüleme'ye bırakmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) su moleküllerindeki protonları sıraya dizen bir manyetik alandan yararlanarak tek çekimde sagittal, aksiyel ve koronal olmak üzere çoklu düzlemlerde görüntü alabilen bir başka non-invazif yapısal yöntemdir. Anatomik rezolüsyonu BT'ye kıyasla daha iyi olup, ak madde anormallikleri ayırımını daha iyi yapabilmektedir. Psikiyatrik hastalarda MRG çalışmaları yaklaşık otuz yıl öncesine dayanmaktadır.

Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT) beyin kan akımı veya glukoz metabolizmasındaki bölgesel değişiklikleri değerlendirmek için I-123, Tech-99m gibi tek foton emisyon izotoplarıyla işaretli radyoaktif bileşimler kullanır. SPECT ile *Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)* arasındaki temel fark, PET’te iki partikülün emisyonu söz konusu olup bu sayede daha iyi lokalizasyon ve rezolüsyon sağlanmasıdır.

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) beyindeki nöronal aktivitenin kan akımında dolayısıyla lokal hemoglobin konsantrasyonunda bir artışa neden olması prensibine dayanarak, fonksiyonel olarak aktif beyin bölgelerini saptayan işlevsel ve non-invazif bir yöntemdir. BOLD (kan oksijen düzeyine bağlı metod) görüntü elde etmek için en sık kullanılan yöntemdir. Bilişsel bozuklukların anlaşılması ve beynin fonksiyonel haritalandırması için kullanılabilir, ayrıca anatomik görüntüleme ile direkt korele edilebilir.

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) beyindeki biyokimyasal metabolit konsantrasyonunun in vivo ölçümü prensibine dayanır. N-asetilaspartat (NAA) insan beyinde bulunan en önemli metabolittir, yalnızca olgunlaşmış nöronlarda bulunur ve nöronal marker olarak işlev görür. Demiyelinizan hastalıklarda NAA düzeyinin düşük bulunması aksonal harabiyetle ilişkilendirilmektedir (18). Bu yöntemin psikiyatri çalışmalarında kullanılmaya başlanması, psikiyatrik hastalıklarda önemli nörotransmitterler ve biyoenerjik moleküllerin ölçülmesine olanak sağlamıştır (19).

2.3. BİPOLAR BOZUKLUKTA NÖROGÖRÜNTÜLEME

Duygudurum bozuklukları çok faktörlü etiyolojisi olan kompleks durumlardır. Nörogörüntülemedeki anormallikler ile gösterilen beyin yapı ve fonksiyonlarındaki bölgesel değişikliklerin duygudurum bozukluklarındaki semptomların ifadesinde rol oynadığı öne sürülen hipotezlerdendir. Bununla birlikte günümüzde nörogörüntülemenin tanı ve tedavi seçimindeki rolü sekonder duygudurum bozuklukları (ör. organik beyin sendromuna bağlı duygudurum bozuklukları) ile sınırlıdır. Bipolar bozukluk gibi primer duygudurum bozukluklarında nörogörüntüleme yaklaşımlarının tanı veya tedavi kararlarına nasıl faydası olacağı sorusu ise halen cevap aramaktadır.

Bipolar bozukluk kronik seyri, yüksek komorbidite oranları, iş gücü kaybı, sosyal yükü ve özkıyım riski ile önemli bir psikiyatrik morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen, nörofizyopatolojisi halen tam anlamıyla açıklanamamıştır. Bununla birlikte son 30 yılda özellikle ileri MRG teknikleri sayesinde hastalığın yapısal, fonksiyonel ve kimyasal karşılığı hakkındaki bilgilerimiz ciddi şekilde artmıştır.

Son yıllarda bipolar bozukluktaki postmortem hücre sayma çalışmalarında; dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus ve amigdala gibi çeşitli frontolimbik bölgelerde nöronal ve glial hücre yoğunluğu ve boyutunda değişiklikler bildirilmiştir. Bu bulgular aynı beyin bölgelerinin yapısal ve işlevsel görüntülemeleri ile uyumludur (3).

2.3.1. Bipolar Bozuklukta Yapısal ve İşlevsel Bulgular

2.3.1.1. Bipolar Bozukluğun Histopatolojik ve Volumetrik Bulguları

Affektif bozukluğu olan bireylerin ak madde anormallikleri, ak madde hiperintensiteleri (20-27) ve ak madde hacimlerinin MRG çalışmaları (28-30), biyokimyasal anormalliklerin MRS çalışmaları (31-34), genetik ekspresyon çalışmaları (35-37) ve ayrıca postmortem değerlendirme (38) gibi bir dizi nörogörüntüleme ve histolojik teknikler ile tanımlanmıştır.

Bipolar bozukluk hastalarında bütün serebral ak madde global hacimlerinde küçülmenin (39) yanı sıra frontal korteks (4), korona radyata, sol temporal stem (40), superior temporal girus (41) ve korpus kallosum (42) gibi daha küçük hacimlerdeki ak madde anormallikleri yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında bildirilmiştir

Yapısal görüntüleme çalışmalarının kapsamlı bir meta-analizinde Kempton ve arkadaşları (43) tarafından bipolar bozukluğu olan çocuk ve erişkinlerde sağlıklı kontrollere kıyasla 2,5 kat arttığı bildirilen derin ak madde hiperintensiteleri, bipolar hastalarda en sık tekrarlanan MRG bulgularından biridir. Bipolar bozuklukta ak madde hiperintensitelerinin tedavi direnci (44) ve kötü prognozla (45) ilişkili olduğuna dair veriler de bulunmaktadır.

Normal yaşlanmada da görülebilen ak madde hiperintensitelerinin, genellikle minor vasküler hasara sekonder aksonal kayıp, ödem, demiyelinizasyon veya gliozise karşılık geldiği kabul edilebilir (46-52). Nöropatolojik değerlendirmeler sonucu iskemik hasarı yansıttığı öne sürüldüğü için Fujikawa ve arkadaşları ak madde hiperintensiteleri için ‘sessiz serebral iskemi’ ifadesini türetmişlerdir (53).

Ak madde esas olarak miyelinli aksonlardan oluştuğu için, aksonlar ve miyelinin dansitesi ak madde yollarındaki difüzyon endekslerinin ölçümünde majör rolü oynar (54). Örneğin anormal aksonal dansite, yapı ve metabolizması gibi aksonal faktörler azalmış FA değerini açıklayabilir (55). Bununla birlikte miyelinizasyonu ve sinaptik transmisyonu etkileyebilen oligodendrositlerin de bipolar bozuklukta anormal olduğu bulunmuştur (56).

Bipolar hastaların postmortem beyinlerinde prefrontal korteks ve komşuluğundaki ak maddede oligodendroglial hücre dansitesinde azalma gösterilmiştir (57-59).

Genetik ekspresyon çalışmaları da bipolar bozuklukta konnektivite için önemli ilişkisi olabilecek oligodendrosit ve miyelinizasyonda değişiklik varlığını desteklemiştir. Bu bağlamda bipolar bozuklukta NRG1-erbB ekspresyonunun aksonal göç ile oligodendrositlerin büyüme ve farklılaşmasının düzenlenmesi için önemli olduğu bildirilmiştir (35-37).

Bipolar bozukluk ve hiperintensite ilişkisi üzerine yayınlanmış bir meta-analizde özellikle derin ak madde ve subkortikal gri madde hiperintensiteleri ile hastalık arasındaki ilişki desteklenmiş ancak bu hiperintensitelerin bipolar bozukluğa spesifik olmayıp, unipolar depresyon ve şizofrenide de benzer oranlarda görüldüğü vurgulanmıştır (60).

Sonuç olarak, bipolar bozukluğun patogenezi ve tedavisinde hiperintensitelerin rolü veya başka bir deyişle DTG çalışmalarıyla bipolar hastaların beyin ak maddelerinde saptanan anizotropi farklılıklarının altında yatan patofizyoloji belirsizliğini korumaktadır. Affektif bozukluğu olan bireylerin farklı alt popülasyonlarının farklı patofizyolojilerle FA değerinde azalma göstermesi de mümkündür (10).

2.3.1.2. Bipolar Bozuklukta Yapısal Görüntüleme

2.3.1.2.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT görüntülemesi ile bipolar bozukluk hastalarında artmış ventrikül genişliği, artmış ventrikül/beyin oranları ve serebellar hacimlerde azalma bildirilmiştir (61).

2.3.1.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan MRG çalışmalarında; ventriküler genişleme, amigdala hacminde artış, singulat korteks hacminde azalma, bazal gangliada hiperintens lezyon artışı, hipokampal alandaki hücre gruplarında atrofi ve yoğunluk azalması izlenmektedir (11).

Bipolar bozuklukta yapılan bazı MRG çalışmalarında her yaştaki erişkinde (ve küçük bir çocuk örnekleminde) 3. ventrikülde genişleme ve subkortikal-periventriküler hiperintensiteler saptanmıştır (62, 63). Bipolar bozukluk hastalarının MR görüntülemelerinde bahsedilen ak madde hiperintensitelerinin yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir (63).

Bipolar bozuklukta BT ve MRG ile yapılmış 98 çalışmanın meta-analizinde bipolar bozukluk hastalarında en yaygın nöroanatomik bozukluğun lateral ventrikül genişlemesi (+%17) ile derin ak madde hiperintensite sıklığında artış (OR: 2,49) olduğu gösterilmiş, periventriküler ak madde hiperintensiteleri ile hastalık arasında ise ilişki saptanmamıştır (43). Aynı meta-analizde lityum kullanan hastalarda gri madde hacminde artış izlenmiştir.

Depresif hastalarda en sık gözlenen anormallik periventriküler bölgeler, bazal ganglionlar ve talamus gibi subkortikal bölgelerde anormal hiperintensite sıklığında artış olup, bu bulgunun bipolar-1 bozukluğu olanlarda ve yaşlılarda daha yaygın olması tekrarlayan affektif epizodların nörodejeneratif etkisini yansıtır olabileceğini düşündürmektedir (14).

Volumetrik çalışmalar prefrontal korteks, medial-temporal ve limbik yapılarda bölgesel farklılıklar ortaya koymuştur. Bununla beraber prefrontal korteks histolojik ve fonksiyonel olarak ayrı bölgelere ayrılır ancak konvansiyonel MRG'nin 1mm³'lük uzamsal rezolüsyonu ile bu alt bölgelerin sınırlarını görüntülemek mümkün görünmemektedir.

2.3.1.3. Bipolar Bozuklukta İşlevsel Görüntüleme

2.3.1.3.1. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Tomografisi (SPECT)

Bipolar bozuklukta depresif epizodda gözlenen en yaygın PET bulgusu frontal kortikal kan akımı ve metabolizmasında (özellikle sol tarafta) azalmadır (64, 65). Diğer bir deyişle non-dominant hemisfer aktivitesinde nispi artış söz konusudur. Depresif epizoddan hipomaniye kaymayı takiben hipofrontalite de tersine döner. Sonuç olarak depresif epizod sol prefrontal kortekste azalmış metabolik aktivite, manik epizod ise sağ prefrontal kortekste azalmış metabolik aktivite ile ilişkili görünmektedir. Ayrıca depresif dönemde anterior singulat korteksin subgenual bölgesinde metabolizma artışı (66, 67), manik dönemde ise anterior singulat korteksin arka kesimlerinde metabolizma artışı ve orbitofrontal korteks metabolizmasında azalma (68) olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular söz konusu bölgelerin duygulanımın düzenlenmesinde rolü olduğu hipotezini desteklemektedir.

2.3.1.3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Bipolar bozukluğu olan hastalardaki majör fMRG bulguları; duygudurum instabilitesine neden olarak amigdalada anormal aktivite artışı ile kognitif defisitlerden sorumlu olarak prefrontal korteksin alt bölgelerinde anormal aktivite azalmasıdır (69). Bu fMRG aktivasyon desenleri, amigdala üzerinde venterolateral prefrontal korteks inhibisyonunun ortadan kalkması ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan abartılı duygusal yanıtla ilişkilendirilmiştir (70).

2.3.1.3.3. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

İlaçsız bipolar ve akut mani geçiren hastalarda dorsolateral prefrontal korteks, frontal loblar, bazal ganglia ve gri maddede artmış glutamat ve Glx düzeyi bildirilmiştir (71). NAA düzeyinde azalma ile kolin, myo-inositol ve glutamin düzeylerindeki anormallik, bipolar bozuklukta mitokondriyal disfonksiyona bağlı olarak fosfolipid metabolizmasındaki oksidatif fosforilasyonun glikolize kaydıgını kuvvetle işaret eder (72).

2.3.1.3.4. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG)

Son dönemde psikiyatri hastalarında beyin değişik bölgelerini inceleme amacıyla kullanılmaya başlanan bir ak madde yapısını araştırma yöntemidir. Beyindeki su moleküllerinin rastgele hareketlerinin ölçümü prensibine bağlı olarak ak maddeyi görüntüler. Geçişme-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha gelişmiş, ölçülebilir bir biçimidir (5).

Difüzyon Tensor Görüntüleme, beyin dokusundaki su moleküllerinin hareketi hakkında kantitatif bilgi sağlayarak, ak madde yolaklarının oryantasyonunu ve bütünlüğünü non-invazif ve in vivo olarak değerlendirir (6).

1994 yılında Basser ve arkadaşları Difüzyon Tensor Görüntülemeyi in vivo difüzyon verilerinin değerlendirilmesi için çok boyutlu bir yaklaşım olarak sunmuş ve ilk klinik uygulama 1996 yılında Pierpaoli ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (73).

Sıfır derecenin üzerinde su molekülleri Brownian hareket diye bilinen serbest harekete geçer. Brownian hareket terimi 1800'lü yıllarda polen taneleri arasındaki çok küçük partiküllerin sabit hareketini inceleyen İngiliz botanist Robert Brown'dan gelmektedir (74). Serbest protonlar hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar. Böylece ak madde yolaklarına paralel yöndeki difüzyon en fazla olurken, onlara dik yönde olan difüzyon en az olur (7). MRG teknolojisinin bir uzantısı olan DTG beyindeki akson liflerinin yönlülüğünü ortaya çıkaran bu prensibe dayanır (75). Su moleküllerinin hareketi bütün yönlerde kısıtlanmamış ise difüzyon izotropik olarak tanımlanırken; su moleküllerinin herhangi bir yöne hareketinde kısıtlılık mevcut ise difüzyon anizotropik olarak tanımlanır. Gri maddede suyun difüzyonu her yönde eşitken (izotropi), ak maddede aksonlara paralel difüzyon dik difüzyondan daha fazladır (anizotropi). Ak madde içinde su moleküllerinin hareketini potansiyel olarak kısıtlayan dolayısıyla anizotropi oluşturan yapılar arasında; aksonal membranlar, myelin kılıf ve nörofibriller (mikrotübüller, nörofilamanlar) sayılabilir (10).

DTG sağlıklı ve hasta bireylerde ak madde yolaklarının oryantasyonunu ve bütünlüğünü değerlendirirken üç farklı değer verir.

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. Ak madde yollarına paralel (radyal) ve dik (aksiyel) difüzivite

Bu ölçümler bütüncül olarak voksel tabanlı analiz (voxel based analysis, VBA) veya yolak tabanlı uzamsal istatistik (tract-based spatial statistics, TBSS) ile; lokal olarak ise ilgi alanı (region of interest, ROI) veya traktografi yoluyla elde edilebilir (10).

DTG ölçütlerinden en önemlisi fraksiyonel anizotropidir (FA). FA, 0 ile 1 arasında bir değer olup, ak madde yollarında en yüksek, gri maddede daha düşük, beyin omurilik sıvısında ise 0'a yakındır. FA=0 izotropik difüzyon demektir, yani su her yöne eşit difüze olur. Suyun böyle kısıtlanmamış difüzyonu total izotropi durumudur. Azalmış FA akson kaybı ve/veya demiyelinizasyon düşündürür. Diğer yandan 1'e yaklaşan FA yüksek anizotropiyi gösterir ve aksonal bütünlüğe işaret eder.

Bir diğer önemli DTG endeksi beyin dokularında suyun difüzyonu oranının skalar bir göstergesi olarak kullanılan ADC terimidir. ADC birim zamanda birim alanda ölçülür. Yüksek ADC değeri daha az kısıtlanmış difüzyona işaret eder ve ak maddede daha az organize yapı varlığını veya aksoplazma boyunca hızlandırılmış difüzyona neden olan mikrotübül veya mikrofilamanlar gibi intra-aksonal yapıların varlığını gösterir (76). Aksine düşük ADC değeri difüzyona engel olan organize yolak ve liflerin varlığını veya suyun lifler boyunca mobilitelerini azaltan kalın miyelin tabakaların varlığını gösterir (76). ADC değerlerini kullanarak bir beyin haritası çıkarılabilir, piksel intansiteleri difüzyon hızıyla orantılı olduğundan daha parlak bölgeler daha yüksek difüzyon oranını gösterir (77).

Başka bir ifadeyle su moleküllerinin difüzyon derecesi (mobilitesi) ADC ile ve lif yollarının yönlülüğü dolaylı olarak FA ile değerlendirilebilir (55).

Ak madde bütünlüğünü değerlendirmede konvansiyonel MRG'ye olan üstünlüğü nedeniyle, DTG klinik kullanımda olduğu son 15 yılda bipolar bozuklukta nörogörüntüleme çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Nisan-Eylül 2011 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde DSM IV-TR tanı kriterlerine göre Bipolar Bozukluk tanısıyla yatarak izlenen 20 kadın hasta ardışık olarak dahil edilmiştir. Hastalar çalışmaya alınmadan önce çalışmayla ilgili bilgilendirilmiş, katılmayı kabul eden hastaların yazılı onayları alınmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan hastalara Sosyodemografik Veri Formu (SDVF), DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlem Formu (CGI) uygulanmıştır. Hastaların akut alevlenme döneminde difüzyon tensor görüntülemeleri yapılmış ve DTG bulguları yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunun DTG bulguları ile karşılaştırılmıştır.

DTG çekimine alınabilecek durumda olan ajitasyon ve eksitasyon hali yatışmış hastalar yatışlarının $9,20 \pm 5,54$ gününde (3-21.gün) çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastaların klinik belirtilerinin akut dönemde olduğunu belirlemeye yönelik manik epizod için $YMRS \geq 12$ (78-80), depresif epizod için $HAM-D \geq 7$ (81) puan almaları dikkate alınmıştır.

Çalışma için 04.10.2010 tarih ve B.10.4.İSM.04.34.26.08-49 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta grubu için dışlama kriterleri:

- DSM IV-TR kriterlerine göre başka bir Eksen 1 tanısı olmak
- Alkol ve/veya madde bağımlılığı olması
- Son 3 ay içinde madde kullanımı öyküsü olması
- Genel tıbbi bir duruma bağlı mental bozukluğun varlığı
- Çalışmaya katılmaya engel fiziksel veya ruhsal bozukluğu olmak
- Mental retardasyon, otizm gibi nörogelişimsel bozuklukların olması
- Beyin hasarı veya prematür doğum öyküsü
- Gebelik
- DTG çekilmesi için kontraendikasyon
- Yaşlılık ve demans
- Karma epizod veya hızlı döngülülük

Gereçler

• Sosyodemografik veri formu: Çalışmamızda olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla klinik deneyim ve taranan literatürlerden elde edilen bilgilere göre, çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak oluşturulan sosyodemografik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, çalışma durumu, birlikte yaşanan kişiler, yaşadığı yer, sigara-alkol-madde kullanımı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, ek tıbbi hastalık öyküsü, ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü, atak sayısı, özkıyım öyküsü, tedavi öyküsü, ilaçların düzenli kullanımı ile ilgili soruları kapsamaktadır. Sosyodemografik veri formu hastadan ve yakınlarından alınan ayrıntılı anamnez ve tıbbi kayıtların incelenmesi ile doldurulmuştur.

• 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 (82). Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanmış ve

Ülkemizdeki geçerlilik, güvenirlik çalışması yapılmıştır (83). Duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, psikotik belirtiler, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, ve diğerk bozukluklar olmak üzere altı modülden oluşmaktadır. Her tanı için son dönemde ve geçmişte olup olmadığı araştırılır.

- Young Mani Derecelendirme leği: Young ve arkadaşları tarafından 1978’de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (78). Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artısı, 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 alışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (84).

- Hamilton Depresyon Derecelendirme leği: Hamilton tarafından depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (85). Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler 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 alışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (86).

- Klinik Global İzlem leği: Ölçek ilk kez Guy tarafından hastalığın şiddeti ve iyileşme derecesindeki değişiklikleri değerlendirmek amacı ile kullanılmıştır (87). Her iki alt ölçek (hastalığın şiddeti ve klinik düzelme) için de 0-7 arasında puanlama yapılır.

- Diffüzyon Tensör Görüntüleme: Çalışmada manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri 1,5 Tesla MR Sisteminde (Siemens Avanto, Erlangen, Germany) yapılmıştır. Standart immobilizasyon yöntemi ile baş hareketi azaltılmıştır. Rutin tarama sekansları olarak T2 Flair Axial ve Coronal planda (kesit sayısı: 21, TR: 9370, TE: 69, FOV: 256x256, Kesit kalınlığı: 5mm, Aralık: 2mm) beyin görüntüleme yapılmıştır. DTG sekans özellikleri ve parametreleri; voxel boyutu 2x2x2 mm, FOV: 256x256, matrix: 128x128, yn sayısı: 30. Hastaların herbirinde tüm beyin görüntüleme ve difüzyon tensor sekansı yaklaşık olarak 13 dk srmştir.

Ayrı bir iş istasyonuna (Leonardo Workstation) transfer edilen DT görüntüleri DTI Task Card Yazılımı (MGH, Boston, USA) ile analiz edilmiştir. Kaynak DT görüntülerinden bu yazılım ile otomatik olarak FA ve ADC haritaları oluşturulmuştur. Anatomik segmentlerin belirlenmesinde MRI Atlas of Human White Matter-2005 kaynak olarak kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz:

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 20.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel sonuçların elde edilmesi için değerlerin frekansları, yüzdeleri, ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için ki-kare testi kullanılmıştır. İki gruba ait sürekli değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkın değerlendirilmesi için t-testi kullanılmıştır. T-testi uygulanmadan önce ortalama puanlar açısından her iki grubun homojen olup olmadığı ve varyanslarının eşit olup olmadığı F testi ile değerlendirilmiştir. Non-parametrik değerlerde kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için ki-kare testi, iki gruba ait sürekli değişkenlerin ortalamalar arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bazı değişkenler arasındaki korelasyonun saptanmasında korelasyon analizi uygulanmıştır. Anlamlılık % 95'lik güven aralığında $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $35,75 \pm 8,81$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $39,11 \pm 11,27$ idi. Bunun yanında hasta grubunun eğitim süresi ortalaması $7,80 \pm 4,11$ yıl iken, kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması $8,00 \pm 4,53$ idi. Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş ortalaması ve eğitim sürelerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,341$, $z=-0,952$) ($p=0,341$, $z=-0,952$) (Tablo 1).

Hastaların 4 (%20,0)'ü bekar, 8 (%40,0)'i evli, 1 (%5,0)'i dul, 7 (%35,0)'si boşanmış veya ayrı yaşıyordu. Hastaların 8 (%40,0)'i çocuk sahibi idi. Hastaların 3 (%15,0)'ünün düzenli çalışma hayatı varken, 1 (%5,0)'i öğrenci, 13 (%65,0)'ü ev hanımı, 2'si malülen olmak üzere 3 (%15,0)'ü emekli idi. Eğitim durumlarına bakıldığında; hastaların 2 (%10,0)'si okur yazar değildi, 11 (%55,0)'i ilköğretim mezunu, 7 (%35,0)'si lise veya üniversite mezunuydu. Hastaları kaldıkları yer ve birlikte yaşadıkları kişiler açısından incelediğimizde; 7 (%35,0)'si kirada, 13 (%65,0)'ü kendi evinde yaşarken, bu hastaların 2 (%10,0)'si yalnız, 11 (%55,0)'i eş ve çocuklarıyla, 7 (%35,0)'si anne ve babalarıyla yaşıyordu. Hastaların 3 (%15,0)'ünün geliri 1000'in altında, 14 (%70,0)'inin geliri 1000-2000 arasındayken, 3 (%15,0)'ünün geliri 2000'in üzerindeydi (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grupları arasında; medeni durum ($p=0,532$, $\chi^2=2,199$), eğitim durumu ($p=0,804$, $\chi^2=0,436$), çalışma durumu ($p=0,308$, $\chi^2=5,982$) ve gelir durumu ($p=0,208$, $\chi^2=3,140$) açısından fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1:Bipolar ve Kontrol Grubunun Yaş ve Eğitim Sürelerine Göre Karşılaştırılması

	Bipolar (N=20) Ort.±Ss	Kontrol (N=18) Ort.±Ss	Z	p
Yaş	35,75±8,81	39,11±11,27	-0,952	0,341
Eğitim Süresi	7,80±4,112	8,00±4,537	-0,150	0,881

Tablo 2: Bipolar ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

		Bipolar		Kontrol		x2	P
		N	%	N	%		
Yaşadığı yer	Metropol	18	90	17	94,4	0,257	0,612
	İl	2	10	1	5,60		
Eğitim durumu	Okuryazar değil	2	10	2	11,1	0,436	0,804
	İlköğretim	11	55	8	44,4		
	Lise ve üstü	7	35	8	44,4		
Medeni durum	Bekâr	4	20	3	16,7	2,199	0,532
	Evli	8	40	10	55,6		
	Dul	1	5	2	11,1		
	Boşanmış	7	35	3	16,7		
Yaşadığı kişi	Yalnız	2	10	2	11,1	3,041	0,219
	Eş ve çocuklar	11	55	14	77,8		
	Ebeveyn	7	35	2	11,1		
Çalışma durumu	Öğrenci	1	5	0	0,00	1,937	0,586
	Düzenli çalışıyor	3	15	3	16,7		
	Ev hanımı	13	65	14	77,8		
	Emekli	3	15	1	5,60		
Aylık gelir	0-1000	3	15	7	38,9	3,140	0,208
	1000-2000	14	70	8	44,4		
	≥2000	3	15	3	16,7		
Sosyal güvence	Yok	2	10	0	0,00	2,265	0,322
	Yeşil kart	2	10	1	5,60		
	SSK	16	80	17	94,4		

4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza aldığımız hastaları klinik özellikleri bakımından incelediğimizde hasta grubunun ortalama hastalık başlangıç yaşı $24,15 \pm 8,59$ iken, ortalama hastalık süresi $11,52 \pm 7,29$ yıl, ortalama ilaç kullanma süresi $9,97 \pm 7,74$ yıl, ortalama hastanede yatış sayısı $5,45 \pm 5,42$ olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Klinik Özellikleri

N=20	Min	Max	Ort	Ss
Hastalığın Başlangıç Yaşı	14,00	43,00	24,15	8,59
Hastalık Süresi/yıl	0,50	28,00	11,52	7,29
İlaç Kullanma Süresi/yıl	0,00	28,00	9,97	9,50
Hastane Yatış Sayısı	1,00	21,00	5,45	5,42

Hastaların 11 (%55,0)'inin önceki yatışlarında EKT öyküsü bulunurken, 9 (%45,0)'unun hastalığı mevsimsel özellik göstermekteydi. 8 (%40,0) hasta geçmişte intihar girişiminde bulunduğunu bildirmiştir.

Hastalardan 15 (%75,0)'inin birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunurken, 5 (%25,0)'inin birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsünün olmadığı görülmüştür.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupları arasında bilinen sürekli hastalık ($p=0,232$ $\chi^2=2,931$) ve sigara ($p=0,111$ $\chi^2=2,538$) kullanımları açısından fark saptanmamıştır. Hasta grubu ($n=20$) ve kontrol grubunun ($n=18$) tamamının alkol ve diğer psikoaktif madde kullanımı yoktur.

4.3. TEDAVİ

Çalışmamıza katılan hastaların hepsi kombinasyon tedavi kullanmaktaydı. Hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların gruplandırması yapıldığında; 3 (%15)'ünün tedavisinde tipik antipsikotik (TAp) +atipik antipsikotik (AAp) kullanıldığı, 1 (%5)'inin tedavisinde ikili AAp kullanıldığı, 1 (%5)'inin tedavisinde TAp+ duygudurum dengeleyici (DDD) kombinasyonu kullanıldığı, 7 (%35)'isinin tedavisinde AAp+DDD kombinasyonu kullanıldığı, 6 (%30)'sının TAp+AAp+DDD kombinasyonu kullanıldığı, 1 (%5)'inin ikili AAp+DDD kombinasyonu ve 1 (%5)'inin tedavisinde TAp+AAp +ikili DDD kombinasyonu kullanıldığı görülmüştür (Tablo 4, Tablo 5).

Hastaların 16 (%80)'sı tedavide duygudurum dengeleyici ve 17'si (%85) Ketiapin kullanmaktaydı (Tablo 5). Hastaların DTG çekimleri sırasında kullandığı antipsikotiklerin Klorpromazin eşdeğer dozu 1260 ± 592 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastaların % 60'ında antikolinerjik ve %10'unda benzodiazepin ek ilaç kullanımı saptanmıştır. Çalışmaya katılan bipolar bozukluk hastalarından sadece 4 (%20,0)'ü düzenli ilaç kullanımı bildirmişlerdir.

Tablo 4: İlaçların Gruplara Göre Dağılımı

İlaç Grubu	Kullanan Hasta Sayısı	%
Ap+Ap	4	20
Ap+DDD	8	40
Ap+Ap+DDD	6	30
Ap+DDD+DDD	1	5
Ap+Ap+DDD+DDD	1	5
Toplam	20	100

Tablo 5: Halen kullanılan ilaçların dağılımı

İlaç	Kullanan	%
Tipik antipsikotik (TAp)	10	50
Haloperidol	10	
Atipik antipsikotik (AAp)	19	95
Risperidon	2	
Olanzapin	5	
Ketiapin	17	
Duygudurum dengeleyiciler (DDD)	16	80
Lityum	9	
Valproat	4	
Karbamazepin	1	
Lityum+Valproat	1	
Lityum+Lamotrijin	1	
Ek ilaçlar	13	65
Antikolinerjik	12	
Benzodiazepin	3	

4.4. ÖLÇEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya katılan hasta grubuna uygulanan ölçeklerin ortalama skorları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Çalışmamıza alınan bipolar hastaların 18 (%90)'inin manik epizod, 2 (%10)'sinin ise depresif epizod içerisinde bulunduğu saptanmıştır. Manik epizod içerisinde olan hastaların YMRS ortalama skoru $22,83 \pm 8,08$ ve depresif epizod içerisinde olan hastaların HAM-D ortalama skoru $19,00 \pm 1,41$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmamıza alınan bipolar hastalara uygulanan CGI hastalık şiddeti alt ölçeği ortalama değeri $5,00 \pm 0,85$, klinik düzelme alt ölçeği ortalama değeri $3,30 \pm 0,57$ olarak değerlendirilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Hastalara Uygulanan Klinik Ölçekler

Kullanılan Ölçekler	Min	Max	Ort	Ss
YMRS	13	37	22,83	8,08
HAM-D	18	20	19,00	1,41
CGI				
Hastalık Şiddeti	4	6	5,00	0,85
Klinik Düzelme	2	4	3,30	0,57

4.5. DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÖLÇÜMLERİ

Çalışmamızda bipolar bozukluk hasta grubu ile kontrol grubunun korpus kallosum genu, korpus kallosum splenium, sağ-sol frontal ak madde, sağ-sol temporal ak madde ve sağ-sol singulat DTG ölçümleri yapılmış ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Yapılan DTG ölçümlerinde bipolar bozukluk grubunda korpus kallosumun genu bölgesi FA değeri $0,814 \pm 0,073$ iken kontrol grubunda bu değer $0,861 \pm 0,064$ 'tür ve korpus kallosumun splenium bölgesi FA değeri bipolar bozukluk grubunda $0,854 \pm 0,062$ iken kontrol grubunda bu değer $0,863 \pm 0,049$ olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analize göre korpus kallosum genu bölgesinde bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı ($z = -2,149$ $p = 0,032$) iken, korpus kallosum splenium bölgesinde bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = -0,015$ $p = 0,988$) (Tablo 7).

Bipolar bozukluk grubunda sağ frontal bölge ak madde FA değeri $0,557 \pm 0,070$ iken kontrol grubunda bu değer $0,560 \pm 0,078$ 'dir ve bipolar bozukluk grubunda sol frontal bölge ak madde FA değeri $0,540 \pm 0,073$ iken kontrol grubunda bu değer $0,566 \pm 0,082$ olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analize göre hem sağ frontal ak madde hem de sol frontal bölge ak maddede bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = -0,146$ $p = 0,884$) ($z = -0,614$ $p = 0,539$) (Tablo 7).

Bipolar bozukluk grubunda sağ temporal bölge ak madde FA değeri $0,582 \pm 0,048$ iken kontrol grubunda bu değer $0,596 \pm 0,077$ 'dir ve sol temporal bölge ak madde FA değeri bipolar bozukluk grubunda $0,581 \pm 0,043$ iken kontrol grubunda bu değer $0,589 \pm 0,074$ olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analize göre hem sağ temporal bölge ak madde hem de sol temporal bölge ak maddede bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($z = -0,599$ $p = 0,549$) ($z = -0,439$ $p = 0,661$) (Tablo 7).

Bipolar bozukluk grubunda sağ singulat bölge ak madde FA değeri $0,608 \pm 0,056$ iken kontrol grubunda bu değer $0,608 \pm 0,066$ 'dir ve sol singulat bölge ak madde FA değeri bipolar bozukluk grubunda $0,611 \pm 0,078$ iken kontrol grubunda bu değer $0,625 \pm 0,076$ olarak ölçülmüştür.

Yapılan istatistiksel analize göre hem sağ temporal bölge ak maddede hem de sol temporal bölge ak maddede bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasında bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = -0,029$ $p=0,977$), ($z = -0,497$ $p=0,619$) (Tablo 7).

Tablo 7: Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubu FA Değerleri Karşılaştırılması

	Bipolar Grubu		Kontrol Grubu		Z	P
	(N=20)		(N=18)			
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Sağ Frontal Ak Madde FA	0,557	0,070	0,560	0,078	-0,146	0,884
Sol Frontal Ak Madde FA	0,540	0,073	0,566	0,082	-0,614	0,539
Sağ Temporal Ak Madde FA	0,582	0,048	0,596	0,077	-0,599	0,549
Sol Temporal Ak Madde FA	0,581	0,043	0,589	0,074	-0,439	0,661
Korpus Kallosum Genu FA	0,814	0,073	0,861	0,064	-2,149	0,032*
Korpus Kallosum Splenium FA	0,854	0,062	0,863	0,049	-0,015	0,988
Sağ Singulat Ak Madde FA	0,608	0,056	0,608	0,066	-0,029	0,977
Sol Singulat Ak Madde FA	0,611	0,078	0,625	0,076	-0,497	0,619

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Bipolar bozukluk grubunda sağ frontal bölge ak madde ADC değeri $0,753 \pm 0,072$ iken kontrol grubunda bu değer $0,809 \pm 0,064$ 'tür ve bipolar bozukluk grubunda sol frontal bölge ak madde ADC değeri $0,761 \pm 0,041$ iken kontrol grubunda bu değer $0,784 \pm 0,066$ olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analize göre sağ frontal bölge ak maddede bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($z = -2,427$ $p=0,015$) iken, sol frontal bölge ak maddede bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = -1,360$ $p=0,174$) (Tablo 8).

Bipolar bozukluk grubunda sağ temporal bölge ak madde ADC değeri $0,795 \pm 0,058$ iken kontrol grubunda bu değer $0,794 \pm 0,077$ 'dir ve bipolar bozukluk grubunda sol temporal bölge ak madde ADC değeri $0,802 \pm 0,071$ iken kontrol grubunda bu değer $0,799 \pm 0,042$ olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analize göre hem sağ temporal bölge ak madde hem de sol temporal bölge ak maddede bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = -0,044$ $p=0,965$) ($z = -0,117$ $p=0,907$) (Tablo 8).

Bipolar bozukluk grubunda korpus kallosumun genu bölgesi ADC değeri $0,717 \pm 0,064$ iken kontrol grubunda bu değer $0,749 \pm 0,096$ 'dır ve korpus kallosumun splenium bölgesi ADC değeri bipolar bozukluk grubunda $0,717 \pm 0,062$ iken kontrol grubunda bu değer $0,661 \pm 0,144$ olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analize göre hem korpus kallosum genu hem de korpus kallosum splenium bölgesinde bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = -1,170$ $p = 0.242$) ($z = -1,038$ $p = 0.299$) (Tablo 8).

Bipolar bozukluk grubunda sağ singulat bölge ak madde ADC değeri $0,719 \pm 0,055$ iken kontrol grubunda bu değer $0,693 \pm 0,060$ 'dır ve bipolar bozukluk grubunda sol singulat bölge ak madde ADC ortalama değeri $0,735 \pm 0,057$ iken kontrol grubunda bu değer $0,733 \pm 0,040$ olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analize göre hem sağ singulat bölge ak madde hem de sol singulat bölge ak maddede bipolar bozukluk grubu ile kontrol grubu arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = -1,521$ $p = 0.128$) ($z = -0,292$ $p = 0.770$) (Tablo 8).

Tablo 8: Bipolar Bozukluk ve Kontrol Grubu ADC Değerleri Karşılaştırılması

	Bipolar Grubu		Kontrol Grubu		Z	p
	(N=20)		(N=18)			
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Sağ Frontal Ak Madde ADC	0,753	0,072	0,809	0,064	-2,427	0,015*
Sol Frontal Ak Madde ADC	0,761	0,041	0,784	0,066	-1,36	0,174
Sağ Temporal Ak Madde ADC	0,795	0,058	0,794	0,077	-0,044	0,965
Sol Temporal Ak Madde ADC	0,802	0,071	0,799	0,042	-0,117	0,907
Korpus Kallosum Genu ADC	0,717	0,064	0,749	0,096	-1,17	0,242
Korpus Kallosum Splenium ADC	0,717	0,062	0,661	0,144	-1,038	0,299
Sağ Singulat Ak Madde ADC	0,719	0,055	0,693	0,06	-1,521	0,128
Sol Singulat Ak Madde ADC	0,735	0,057	0,733	0,04	-0,292	0,770

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

4.6. HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖLÇEK SONUÇLARINA GÖRE DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÖLÇÜMLERİ

Çalışmamıza alınan bipolar hastalara uygulanan YMRS ve HAM-D ölçeklerine göre hastalardan 18 (%90.0)'i manik epizod içerisindeyken, 2 (%10.0)'si ise depresif epizod geçirmektedir. Depresif epizod geçirmekte olan hastalar dışarıda tutularak tekrarlanan analiz sonuçlarında korpus kallosum genu FA ve sağ frontal ak madde ADC değerlerinde gözlenen gruplar arası anlamlı fark korunmuş olup, diğer beyin bölgelerine ait DTG ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 9, Tablo 10).

Tablo 9: Manik Epizod Geçiren Hastalar ve Kontrol Grubunun FA Değerleri Karşılaştırılması

	Manik Epizod		Kontrol Grubu		Z	P
	(N=18)		(N=18)			
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Sağ Frontal Ak Madde FA	0,558	0,074	0,560	0,078	-0,301	0,764
Sol Frontal Ak Madde FA	0,535	0,072	0,566	0,082	-0,728	0,467
Sağ Temporal Ak Madde FA	0,584	0,050	0,596	0,077	-0,427	0,669
Sol Temporal Ak Madde FA	0,585	0,044	0,589	0,074	-0,190	0,849
Korpus Kallosum Genu FA	0,811	0,076	0,861	0,064	-2,073	0,038*
Korpus Kallosum Splenium FA	0,860	0,060	0,863	0,049	-0,301	0,764
Sağ Singulat Ak Madde FA	0,603	0,057	0,608	0,066	-0,301	0,764
Sol Singulat Ak Madde FA	0,603	0,079	0,625	0,076	-0,823	0,411

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 10: Manik Epizod Geçiren Hastalar ve Kontrol Grubunun ADC Değerleri Karşılaştırılması

	Manik Epizod (N=18)		Kontrol Grubu (N=18)		Z	P
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Sağ Frontal Ak Madde ADC	0,754	0,075	0,809	0,064	-2,279	0,023*
Sol Frontal Ak Madde ADC	0,763	0,043	0,784	0,066	-1,218	0,223
Sağ Temporal Ak Madde ADC	0,804	0,073	0,794	0,077	-0,332	0,740
Sol Temporal Ak Madde ADC	0,801	0,058	0,799	0,042	-0,158	0,874
Korpus Kallosum Genu ADC	0,721	0,064	0,749	0,096	-0,949	0,342
Korpus Kallosum Splenium ADC	0,725	0,058	0,661	0,144	-1,471	0,141
Sağ Singulat Ak Madde ADC	0,721	0,057	0,693	0,060	-1,551	0,121
Sol Singulat Ak Madde ADC	0,736	0,060	0,733	0,040	-0,158	0,874

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

4.7. HASTA GRUBUNA UYGULANAN MEDİKAL TEDAVİ İLE DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamıza alınan hastaların kullandıkları antipsikotik ilaçların Klorpromazin eşdeğer dozları ile FA değerlerinin karşılaştırılmasında sağ-sol frontal ak madde, sağ-sol temporal ak madde, korpus kallosum genu ve korpus kallosum spleniumda anlamlı bir ilişki saptanmazken, sağ singulat ak madde FA ve sol singulat ak madde FA değerleri ile uygulanan antipsikotik ilaç dozları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,522$ $p=0,018$) ($r = -0,571$ $p=0,009$) (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta Grubuna Uygulanan Antipsikotik İlaç Dozları ile FA Değerlerinin İlişkisi

DTG FA –Antipsikotik İlaç Dozu	Sonuç
Sağ Frontal Ak Madde FA- Antipsikotik ilaç dozu	$r=0,245$; $p=0,297$
Sol Frontal Ak Madde FA- Antipsikotik ilaç dozu	$r=-0,077$; $p=0,747$
Sağ Temporal Ak Madde FA- Antipsikotik ilaç dozu	$r=-0,294$; $p=0,208$
Sol Temporal Ak Madde FA- Antipsikotik ilaç dozu	$r=-0,065$; $p=0,784$
Korpus Kallosum Genu FA- Antipsikotik ilaç dozu	$r=-0,054$; $p=0,822$
Korpus Kallosum Splenium FA- Antipsikotik ilaç dozu	$r=-0,210$; $p=0,374$
Sağ Singulat Ak Madde FA-Antipsikotik ilaç dozu	$r=-0,522$; $p=0,018^*$
Sol Singulat Ak Madde FA-Antipsikotik ilaç dozu	$r=-0,571$; $p=0,009^{**}$

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. ** $p<0,01$ istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı.

Çalışmamıza alınan hastaların kullandıkları antipsikotik ilaç dozları ile DTG ADC değerlerinin karşılaştırılmasında sağ-sol frontal ak madde, sağ-sol temporal ak madde, korpus kallosum genu, korpus kallosum splenium ile sağ-sol singulat ak maddede anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta Grubuna Uygulanan Antipsikotik İlaç Dozları ile ADC Değerlerinin İlişkisi

DTG ADC–Antipsikotik İlaç Dozu	Sonuç
Sağ Frontal Ak Madde ADC- Antipsikotik ilaç dozu	$r=0,258$; $p=0,272$
Sol Frontal Ak Madde ADC- Antipsikotik ilaç dozu	$r=0,186$; $p=0,433$
Sağ Temporal Ak Madde ADC- Antipsikotik ilaç dozu	$r=0,296$; $p=0,205$
Sol Temporal Ak Madde ADC- Antipsikotik ilaç dozu	$r=0,292$; $p=0,212$
Korpus Kallosum Genu ADC- Antipsikotik ilaç dozu	$r=-0,059$; $p=0,806$
Korpus Kallosum Splenium ADC- Antipsikotik ilaç dozu	$r=0,232$; $p=0,326$
Sağ Singulat Ak Madde ADC-Antipsikotik ilaç dozu	$r=0,372$; $p=0,107$
Sol Singulat Ak Madde ADC-Antipsikotik ilaç dozu	$r=0,197$; $p=0,405$

Duygudurum dengeleyici kullanan ve kullanmayan hastalar arasında FA ve ADC değerleri karşılaştırıldığında, korpus kallosum splenium ADC değerinin duygudurum dengeleyici kullananlarda daha düşük olduğu saptanmış ($z = -2,457$ $p = 0,014$), diğer beyin bölgeleri FA ve ADC değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Duygudurum dengeleyici Kullanan ve Kullanmayan Hastaların DTG Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	DDD(-) (N=4)		DDD(+) (N=16)		Z	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Sağ Frontal Ak Madde FA	0,561	0,120	0,556	0,058	-0,283	0,777
Sol Frontal Ak Madde FA	0,486	0,111	0,553	0,058	-0,945	0,345
Sağ Temporal Ak Madde FA	0,587	0,059	0,580	0,047	-0,378	0,705
Sol Temporal Ak Madde FA	0,601	0,039	0,577	0,044	-0,946	0,344
Korpus Kallosum Genu FA	0,792	0,094	0,820	0,070	-0,662	0,508
Korpus Kallosum Splenium FA	0,902	0,034	0,842	0,062	-1,938	0,053
Sağ Singulat Ak Madde FA	0,577	0,026	0,616	0,059	-1,512	0,130
So Singulat Ak Madde FA	0,564	0,072	0,623	0,077	-1,228	0,219
Sağ Frontal Ak Madde ADC	0,763	0,102	0,751	0,067	-0,662	0,508
Sol Frontal Ak Madde ADC	0,774	0,063	0,757	0,036	-0,378	0,705
Sağ Temporal Ak Madde ADC	0,824	0,056	0,787	0,058	-0,945	0,345
Sol Temporal Ak Madde ADC	0,805	0,069	0,801	0,074	-0,284	0,777
Korpus Kallosum Genu ADC	0,707	0,050	0,719	0,068	-0,378	0,705
Korpus Kallosum Splenium ADC	0,665	0,006	0,730	0,063	-2,457	0,014*
Sağ Singulat Ak Madde ADC	0,721	0,082	0,718	0,051	-0,236	0,813
Sol Singulat Ak Madde ADC	0,733	0,040	0,735	0,062	0,000	1,000

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Duygudurum dengeleyicilerden Lityum kullanan ve kullanmayan hastalar arasında FA ve ADC değerleri karşılaştırıldığında ise, sağ temporal ADC değerinin Lityum kullananlarda daha düşük olduğu ($z=-2,241$ $p= 0,025$), diğer beyin bölgeleri FA ve ADC değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Lityum Kullanan ve Kullanmayan Hastaların DTG Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Lityum(-) (N=9)		Lityum(+) (N=11)		Z	P
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Sağ Frontal Ak Madde FA	0,551	0,099	0,561	0,039	-0,190	0,849
Sol Frontal Ak Madde FA	0,504	0,084	0,569	0,050	-1,520	0,128
Sağ Temporal Ak Madde FA	0,574	0,049	0,588	0,049	-0,798	0,425
Sol Temporal Ak Madde FA	0,586	0,044	0,578	0,044	-0,266	0,790
Korpus Kallosum Genu FA	0,798	0,082	0,827	0,067	-0,836	0,403
Korpus Kallosum Splenium FA	0,857	0,076	0,852	0,051	-0,456	0,648
Sağ Singulat Ak Madde FA	0,594	0,072	0,620	0,038	-1,178	0,239
Sol Singulat Ak Madde FA	0,593	0,080	0,625	0,077	-0,874	0,382
Sağ Frontal Ak Madde ADC	0,768	0,071	0,741	0,073	-0,418	0,676
Sol Frontal Ak Madde ADC	0,774	0,042	0,750	0,039	-0,988	0,323
Sağ Temporal Ak Madde ADC	0,827	0,049	0,768	0,053	-2,241	0,025*
Sol Temporal Ak Madde ADC	0,794	0,076	0,809	0,070	-0,190	0,849
Korpus Kallosum Genu ADC	0,718	0,056	0,716	0,072	-0,152	0,879
Korpus Kallosum Splenium ADC	0,705	0,051	0,727	0,071	-1,026	0,305
Sağ Singulat Ak Madde ADC	0,706	0,059	0,729	0,053	-1,064	0,287
Sol Singulat Ak Madde ADC	0,734	0,040	0,736	0,071	0,000	1,000

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

4.8. KATILIMCILARIN YAŞLARI VE EĞİTİM SÜRELERİ İLE DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Katılımcıların yaşları ile DTG ölçümleri arasında korelasyon analizi yapıldığında, bipolar bozukluk hasta grubunda yaş ile korpus kallosum splenium ADC ($r=-0,555$ $p=0,011$) ve sol singulat ak madde ADC ($r=-0,492$ $p=0,027$) değerleri arasında (Tablo 15), kontrol grubunda ise yaş ile korpus kallosum genu FA ($r=-0,498$ $p=0,035$) değeri arasındaki ilişki anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 16).

Tablo 15: Bipolar Bozukluk Grubunda Yaş ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi

Yaş	DTG FA	DTG ADC
Sağ Frontal Ak Madde	$r=-0,303$; $p=0,195$	$r=-0,028$; $p=0,907$
Sol Frontal Ak Madde	$r=-0,254$; $p=0,280$	$r=-0,213$; $p=0,367$
Sağ Temporal Ak Madde	$r=-0,007$; $p=0,977$	$r=-0,033$; $p=0,889$
Sol Temporal Ak Madde	$r=-0,197$; $p=0,406$	$r=0,108$; $p=0,649$
Korpus Kallosum Genu	$r=-0,008$; $p=0,974$	$r=-0,193$; $p=0,414$
Korpus Kallosum Splenium	$r=0,233$; $p=0,324$	$r=-0,555$; $p=0,011$*
Sağ Singulat Ak Madde	$r=-0,205$; $p=0,386$	$r=-0,116$; $p=0,628$
Sol Singulat Ak Madde	$r=0,029$; $p=0,902$	$r=-0,492$; $p=0,027$*

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 16: Kontrol Grubunda Yaş ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi

Yaş	DTG FA	DTG ADC
Sağ Frontal Ak Madde	$r=-0,351$; $p=0,153$	$r=-0,023$; $p=0,928$
Sol Frontal Ak Madde	$r=-0,399$; $p=0,101$	$r=0,340$; $p=0,168$
Sağ Temporal Ak Madde	$r=-0,442$; $p=0,066$	$r=0,175$; $p=0,487$
Sol Temporal Ak Madde	$r=-0,446$; $p=0,064$	$r=-0,065$; $p=0,797$
Korpus Kallosum Genu	$r=-0,498$; $p=0,035$*	$r=0,346$; $p=0,159$
Korpus Kallosum Splenium	$r=-0,150$; $p=0,552$	$r=-0,132$; $p=0,602$
Sağ Singulat Ak Madde	$r=-0,126$; $p=0,620$	$r=0,262$; $p=0,293$
Sol Singulat Ak Madde	$r=-0,216$; $p=0,390$	$r=0,116$; $p=0,646$

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Katılımcıların eğitim süresi ile DTG ölçümleri arasındaki ilişki araştırıldığında bipolar bozukluk hasta grubunda korpus kallosum splenium FA değeri ile eğitim süresi arasında pozitif bir ilişki saptanırken ($r=0,593$ $p=0,006$) (Tablo 17), kontrol grubunda sağ frontal ak madde FA değeri ile eğitim süresi arasında pozitif ($r=0,504$ $p=0,033$) ve sol frontal ADC değeri ile eğitim süresi arasında negatif bir ilişki ($r=-0,685$ $p=0,002$) olduğu anlaşılmıştır (Tablo 18). Diğer beyin bölgelerinde yapılan DTG ölçümleri ile eğitim süreleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 17: Bipolar Bozukluk Grubunda Eğitim Süresi ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi

Eğitim Süresi	DTG FA	DTG ADC
Sağ Frontal Ak Madde	$r=-0,163$; $p=0,491$	$r=-0,209$; $p=0,377$
Sol Frontal Ak Madde	$r=-0,198$; $p=0,404$	$r=0,071$; $p=0,767$
Sağ Temporal Ak Madde	$r=0,431$; $p=0,058$	$r=-0,186$; $p=0,432$
Sol Temporal Ak Madde	$r=0,285$; $p=0,223$	$r=-0,173$; $p=0,466$
Korpus Kallosum Genu	$r=-0,019$; $p=0,936$	$r=0,041$; $p=0,865$
Korpus Kallosum Splenium	$r=0,593$; $p=0,006^{**}$	$r=-0,040$; $p=0,867$
Sağ Singulat Ak Madde	$r=0,009$; $p=0,969$	$r=0,234$; $p=0,321$
Sol Singulat Ak Madde	$r=0,123$; $p=0,606$	$r=0,150$; $p=0,528$

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. ** $p<0,01$ istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı.

Tablo 18: Kontrol Grubunda Eğitim Süresi ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi

Eğitim Süresi	DTG FA	DTG ADC
Sağ Frontal Ak Madde	$r=0,504$; $p=0,033^*$	$r=-0,165$; $p=0,513$
Sol Frontal Ak Madde	$r=0,243$; $p=0,332$	$r=-0,685$; $p=0,002^{**}$
Sağ Temporal Ak Madde	$r=0,198$; $p=0,431$	$r=0,073$; $p=0,772$
Sol Temporal Ak Madde	$r=-0,333$; $p=0,177$	$r=0,160$; $p=0,527$
Korpus Kallosum Genu	$r=0,369$; $p=0,132$	$r=-0,407$; $p=0,094$
Korpus Kallosum Splenium	$r=-0,182$; $p=0,470$	$r=0,125$; $p=0,622$
Sağ Singulat Ak Madde	$r=-0,203$; $p=0,418$	$r=0,192$; $p=0,446$
Sol Singulat Ak Madde	$r=-0,130$; $p=0,608$	$r=-0,235$; $p=0,347$

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı. ** $p<0,01$ istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı.

4.9. HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılan bipolar hastaların hastalık başlangıç yaşları ve hastalık süreleri ile DTG FA ve DTG ADC ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken (Tablo 19), hastane yatış sayısı ile sol temporal ak madde FA değeri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ($r=0,500$ $p=0,025$) (Tablo 20).

Tablo 19: Bipolar Bozukluk Grubunda Hastalık Başlangıç Yaşı ve Hastalık Süresi ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi

Hastalık başlangıç yaşı	DTG FA	DTG ADC
Sağ Frontal Ak Madde	$r=-0,202$; $p=0,392$	$r=-0,196$; $p=0,408$
Sol Frontal Ak Madde	$r=-0,171$; $p=0,472$	$r=-0,167$; $p=0,483$
Sağ Temporal Ak Madde	$r=-0,005$; $p=0,982$	$r=-0,053$; $p=0,825$
Sol Temporal Ak Madde	$r=-0,054$; $p=0,821$	$r=0,308$; $p=0,186$
Korpus Kallosum Genu	$r=0,030$; $p=0,899$	$r=-0,172$; $p=0,469$
Korpus Kallosum Splenium	$r=0,083$; $p=0,729$	$r=-0,261$; $p=0,266$
Sağ Singulat Ak Madde	$r=-0,134$; $p=0,574$	$r=-0,040$; $p=0,867$
Sol Singulat Ak Madde	$r=-0,122$; $p=0,608$	$r=-0,407$; $p=0,075$
Hastalık süresi		
Sağ Frontal Ak Madde	$r=-0,210$; $p=0,374$	$r=0,328$; $p=0,158$
Sol Frontal Ak Madde	$r=-0,221$; $p=0,349$	$r=-0,084$; $p=0,725$
Sağ Temporal Ak Madde	$r=-0,046$; $p=0,848$	$r=0,197$; $p=0,404$
Sol Temporal Ak Madde	$r=-0,292$; $p=0,211$	$r=-0,159$; $p=0,504$
Korpus Kallosum Genu	$r=-0,120$; $p=0,615$	$r=0,003$; $p=0,989$
Korpus Kallosum Splenium	$r=0,117$; $p=0,624$	$r=-0,382$; $p=0,097$
Sağ Singulat Ak Madde	$r=-0,251$; $p=0,285$	$r=-0,089$; $p=0,709$
Sol Singulat Ak Madde	$r=0,099$; $p=0,679$	$r=-0,127$; $p=0,593$

Tablo 20: Bipolar Bozukluk Grubunda Hastane Yatış Sayısı ile DTG Ölçümlerinin İlişkisi

Hastane yatış sayısı	DTG FA	DTG ADC
Sağ Frontal Ak Madde	$r=-0,180$; $p=0,447$	$r=0,357$; $p=0,122$
Sol Frontal Ak Madde	$r=-0,239$; $p=0,310$	$r=-0,024$; $p=0,918$
Sağ Temporal Ak Madde	$r=-0,324$; $p=0,164$	$r=0,173$; $p=0,467$
Sol Temporal Ak Madde	$r=-0,500$; $p=0,025^*$	$r=0,031$; $p=0,896$
Korpus Kallosum Genu	$r=0,252$; $p=0,284$	$r=-0,209$; $p=0,376$
Korpus Kallosum Splenium	$r=-0,354$; $p=0,126$	$r=0,050$; $p=0,833$
Sağ Singulat Ak Madde	$r=-0,304$; $p=0,193$	$r=0,013$; $p=0,955$
Sol Singulat Ak Madde	$r=-0,115$; $p=0,631$	$r=-0,321$; $p=0,167$

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Ayrıca geçmişte suisid öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında sağ frontal ak madde ADC ve korpus kallosum splenium ADC değerlerinde (Tablo 21), bunun yanında epizodları mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen hastalar arasında sol frontal FA, sol temporal ADC ve korpus kallosum splenium ADC değerlerinde anlamlı bir farklılık olduğu göze çarpmaktadır (Tablo 22).

Tablo 21: İntihar Öyküsü Olan ve Olmayan Hastalar Arasında DTG Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	İntihar (+) (N=12)		İntihar (-) (N=8)		Z	P
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Sağ Frontal Ak Madde FA	0,555	0,072	0,558	0,072	-0,386	0,700
Sol Frontal Ak Madde FA	0,531	0,078	0,553	0,068	-0,424	0,671
Sağ Temporal Ak Madde FA	0,586	0,059	0,575	0,029	-0,463	0,643
Sol Temporal Ak Madde FA	0,585	0,048	0,577	0,038	-0,347	0,728
Korpus Kallosum Genu FA	0,818	0,072	0,809	0,080	-0,232	0,817
Korpus Kallosum Splenium FA	0,862	0,071	0,843	0,047	-1,235	0,217
Sağ Singulat Ak Madde FA	0,615	0,042	0,598	0,075	-0,888	0,375
Sol Singulat Ak Madde FA	0,620	0,073	0,597	0,088	-0,694	0,487
Sağ Frontal Ak Madde ADC	0,732	0,080	0,785	0,047	-2,200	0,028*
Sol Frontal Ak Madde ADC	0,754	0,050	0,770	0,022	-0,849	0,396
Sağ Temporal Ak Madde ADC	0,787	0,059	0,806	0,058	-0,694	0,487
Sol Temporal Ak Madde ADC	0,800	0,054	0,805	0,095	0,000	1,000
Korpus Kallosum Genu ADC	0,715	0,056	0,719	0,079	-0,116	0,908
Korpus Kallosum Splenium ADC	0,691	0,045	0,755	0,067	-2,160	0,031*
Sağ Singulat Ak Madde ADC	0,718	0,053	0,720	0,063	-0,077	0,938
Sol Singulat Ak Madde ADC	0,730	0,062	0,742	0,058	-0,347	0,728

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

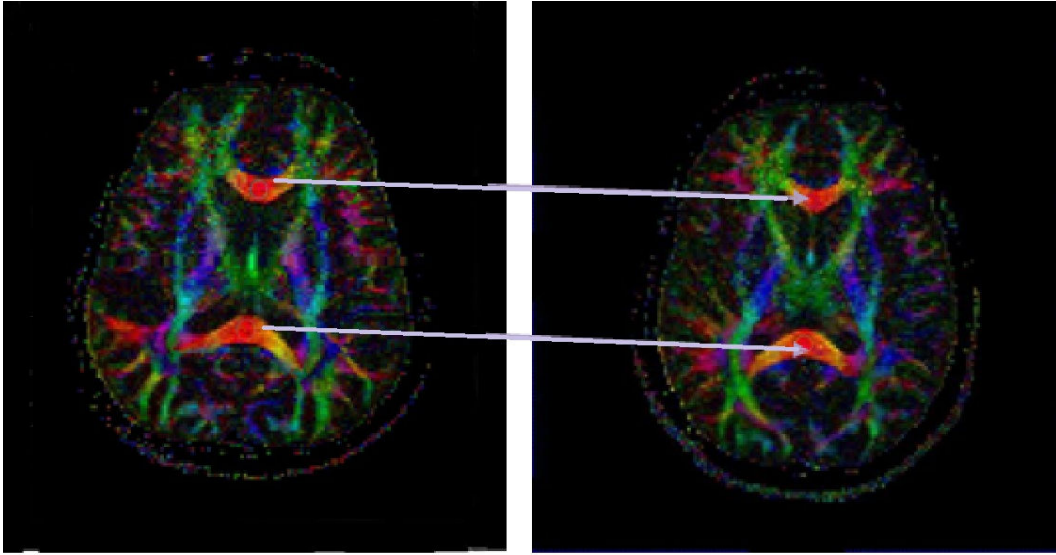
Tablo 22: Mevsimsel Özellik Gösteren ve Göstermeyen Hastalar Arasında DTG Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Mevsimsellik(+) (N=11)		Mevsimsellik(-) (N=9)		Z	P
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Sağ Frontal Ak Madde FA	0,579	0,052	0,529	0,082	-1,633	0,102
Sol Frontal Ak Madde FA	0,576	0,045	0,496	0,079	-2,318	0,020*
Sağ Temporal Ak Madde FA	0,600	0,047	0,559	0,042	-1,861	0,063
Sol Temporal Ak Madde FA	0,593	0,047	0,567	0,036	-1,216	0,224
Korpus Kallosum Genu FA	0,836	0,072	0,788	0,070	-1,406	0,160
Korpus Kallosum Splenium FA	0,864	0,045	0,842	0,079	-0,456	0,648
Sağ Singulat Ak Madde FA	0,618	0,037	0,596	0,074	-0,988	0,323
Sol Singulat Ak Madde FA	0,632	0,069	0,585	0,084	-1,254	0,210
Sağ Frontal Ak Madde ADC	0,732	0,073	0,779	0,065	-1,445	0,149
Sol Frontal Ak Madde ADC	0,755	0,029	0,768	0,054	-0,798	0,425
Sağ Temporal Ak Madde ADC	0,787	0,059	0,803	0,060	-0,494	0,621
Sol Temporal Ak Madde ADC	0,785	0,070	0,823	0,071	-2,014	0,044*
Korpus Kallosum Genu ADC	0,717	0,070	0,716	0,060	-0,114	0,909
Korpus Kallosum Splenium ADC	0,742	0,063	0,687	0,048	-2,089	0,037*
Sağ Singulat Ak Madde ADC	0,709	0,062	0,731	0,047	-1,293	0,196
Sol Singulat Ak Madde ADC	0,741	0,068	0,727	0,044	-0,456	0,648

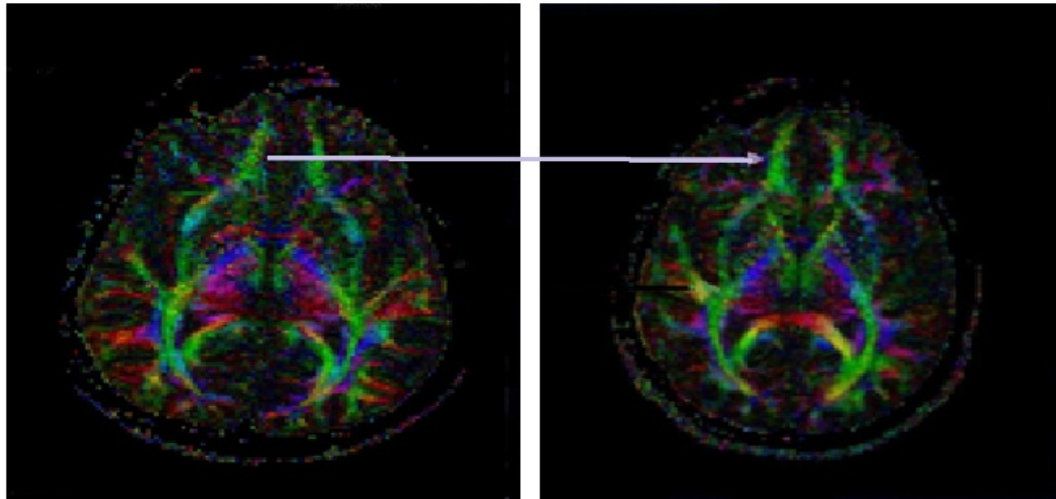
*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

4.10. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLERİ

Bipolar bozukluk hasta grubu ile kontrol grubunun sağ-sol frontal ak madde, sağ-sol temporal ak madde, korpus kallosum genu, korpus kallosum splenium, sağ-sol singulat ak madde DTG görüntüleri üzerinde anatomik segmentlerin MRI Atlas of Human White Matter kullanılarak belirlenmiş ve ölçümleri yapılmıştır.



Şekil 1: Bipolar ve Kontrol Grubu Korpus Kallosum Genu (üstte) ve Splenium DT Görüntüleri



Şekil 2: Bipolar ve Kontrol Grubu Frontal Ak Madde DT Görüntüleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda bipolar bozukluk hasta grubu ile kontrol grubunun korpus kallosum genu, korpus kallosum splenium, sağ-sol frontal ak madde, sağ-sol temporal ak madde, sağ-sol singulat ak madde DTG ölçümleri yapılmış ve karşılaştırılmıştır.

Araştırmamızda bipolar bozukluk ve kontrol grubu arasında korpus kallosum splenium bölgesi FA değerlerinde anlamlı fark görülmezken, bipolar bozukluğu olan hastalarda korpus kallosum genu bölgesi FA değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.

Korpus kallosum en büyük komissural lif demeti olup (88), karşılıklı hemisferlerin homolog beyin bölgelerini birbirine bağlayan 200 milyondan fazla aksondan oluşur (89). Beş farklı bölgeye ayrılabilir: rostrum, genu, body, isthmus ve splenium (90). Alt bölgelerin fonksiyonel rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Korpus kallosum sağ ve sol serebral hemisferler arasında bilgi akışı için önemli olup; dikkat, dil, hafıza ve sensory motor fonksiyonların entegrasyonunda rol alır (91, 92). Bütünlüğü bipolar hastalarda sıklıkla bozulmuş olan (93, 94) hemisferler arası iletişim, sürdürülebilir dikkat ve context processing için önemlidir (95).

İlk kez 1903 yılından bu yana korpus kallosumun bipolar bozukluk nöropatolojisine dahil olduğuna dair veriler bulunmaktadır (96). Bipolar bozukluk patogenezinde interhemisferik geçişlerde bir gecikme olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Pettigrew ve Miller bipolar hastalarda kontrollere göre hemisferler arasında daha düşük bir geçiş hızı olduğunu keşfetmiştir (97). Bu bağlamda bipolar bozuklukta duyudurum dalgalanmalarının anlaşılması için interhemisferik iletişim ve korpus kallosumun rolüne dair çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Yapısal MRG çalışmaları korpus kallosum büyüklük, şekil ve sinyal intansitesinde değişiklikler bildirmiştir. Bu bulgular konuyla ilgili bir meta-analizde de desteklendiği üzere (98), bipolar bozukluğu olan çocuk ve erişkinlerde miyelinizasyon derecesinde değişiklikler olduğunu ileri sürer (42, 99-104). Ayrıca DTG çalışmalarında

erişkin (96, 105, 106) ve pediatrik bipolar örneklemelerde (107, 108) korpus kallosum gövde ve genu bölgesinde ak madde bütünlüğünde değişiklikler izlenmiştir.

Wang ve arkadaşları (96) hem ROI hem VBM analiziyle doğruladıkları üzere korpus kallosum genu, rostrum ve ön orta gövdesinde azalmış FA değerleri tespit etmişken, benzer şekilde Sussman ve arkadaşlarının (106) yaptığı bir çalışmada da ilaç tedavisi altındaki bipolar hasta grubunda her iki analiz yöntemi kullanılarak korpus kallosum genu, gövde ve splenium bölgelerinde azalmış FA veya artmış ADC değerleri gösterilmiştir. İlginç olarak, Yurgelun-Todd ve arkadaşları ilaçsız hastaların sağlıklı kontrollerle ROI analiziyle karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında kallosal-frontal bağlantılarda spesifik bir bozulmayı işaret eder şekilde sadece genu bölgesinde artmış FA değeri saptamışlardır (105), ancak örneklemin küçüklüğü bu bulgunun önemini azaltmaktadır.

Bellani ve arkadaşları tarafından yapılmış bir derlemede belirtildiği üzere kontrol grubuna kıyasla bipolar hastalarda gözlenen belki de en hakim bulgu korpus kallosumda gözlenen artmış MD ve azalmış FA değeridir (8). Bu bağlamda çalışmamızda korpus kallosum genu bölgesinde saptanan azalmış FA değeri, Yurgelun ve Todd'un (105) çalışmasında elde edilen bulgularla çelişmekte olup, diğer çalışmalar (8, 96, 106) ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda sağ-sol frontal bölge ak madde FA değerleri ile sol frontal bölge ak madde ADC değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmezken, hasta grubunda sağ frontal bölge ak madde ADC değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Frontal loblar duygularımızın ve kişiliğimizin kontrolünde önemlidir (109); ayrıca dil, başlaticılık, muhakeme, dürtü kontrolü, sosyal ve cinsel davranışta da rolü vardır. Frontal loblarda ak madde değişikliklerini kapsayan yapısal anormallikler mani ve depresif epizod sırasında görülen semptomların bazılarının nöral temelini oluşturabilir.

İlk epizod mani tanısı alan adolesanlar ile yapılan bir çalışmada sol superior frontal bölge FA değerlerinde azalma izlenmiştir (110). Başka bir çalışmada bipolar-1 bozukluğu olan adolesanların sağ orbitofrontal bölgesinde azalmış FA değerleri gösterilmiştir (6). Böylece hastalığın erken evrelerinde var olan prefrontal ve frontal ak madde anormallikleri bipolar bozukluğun ilk anatomik işaretleri ve hastalığın

biyomarkerları olabilir. Erişkinlerde ise frontal bölge DTG bulguları karışıktır. Literatürde bipolar bozukluk hastalarının frontal ak madde FA değerlerinde artma (4, 111), azalma (110, 112) veya fark olmaması (113, 114) şeklinde bulgular veren çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Bulgulardaki bu tutarsızlık bir ölçüde kullanılan analiz yöntemiyle açıklanabilir. ROI yaklaşımını kullanan çalışmalar bipolar bozukluk hastalarının frontal ak maddelerinde genellikle FA değişikliği bildirmişken (4, 110, 112), çalışmamızda aynı yöntemle yapılan analizlerde hasta ve kontrol grupları arasında frontal bölge FA değerlerinde farklılık saptanmamıştır. ROI tekniğiyle ortalama ADC değerlerini kıyaslayan bir çalışmada bipolar hastaların frontal loblarında kontrollere göre daha yüksek ADC değerleri olduğu görülmüştür (115). Beyler ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise FA değerinde anlamlı bir azalma olmaksızın, orbitofrontal korteks ile superior ve orta frontal girusta bipolar bozukluk hastalarında kontrollere kıyasla ADC değerlerinde global artış tanımlanmıştır (116).

Özetle bipolar hastaların frontal ve prefrontal loblarında FA değerlerinde artış olduğu veya değişiklik olmadığını bildiren birkaç çalışma dışında, çoğu çalışma azalmış FA ve artmış ADC ile karakterize ak madde anormallikleri bildirmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen değişmeyen FA değerleri ile karakterize frontal bulgular ise Bruno ve arkadaşları (113) ile Houenou ve arkadaşlarının (114) bulgularıyla uyumludur. Benzer yöntem (ROI analizi) kullanılarak yapılan diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesi, çalışmalar arasında yaş, hastalık süresi, kullanılan tedavi, akut alevlenme veya ötimik dönemde çalışmaya dahil edilme gibi klinik ve demografik profil farklılıklarına bağlanabilir.

Bunun yanında istisnalar olmakla birlikte sol frontal lob lezyonlarının daha çok depresyonu, sağ frontotemporal lezyonların ise daha çok maniye tetiklediği bilinmektedir (117). Çalışmamızda ADC değerleri açısından manik epizod geçirmekte olan bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller arasında sağ tarafta anlamlı farklılık olması bu bulguyla uyum göstermektedir. ADC değerinin hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre beklenenin aksine azalma göstermesi ise, DTG endekslerindeki artma veya azalma şeklindeki yönlülüğün ak madde bütünlüğündeki patolojileri nasıl yansıttığı hakkında kabul gören tam bir açıklama olmayışına bağlanabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında sağ-sol temporal bölge ak madde DTG ölçüm sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Affektif bozukluklarda

yapılmış DTG çalışmalarının bir derlemesinde yirmi yedi çalışmanın yirmi biri affektif bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha spesifik olarak frontal ve temporal lob veya yolaklarda anlamlı derecede düşük anizotropi saptamışlardır (10). Bir yıl sonrasında majör depresyon çalışmaları dışlanarak yapılan bir başka derlemede ise bipolar bozuklukta frontal loblar dışındaki beyin bölgelerinin tutulumunu gösteren DTG bulguları tutarsız olarak değerlendirilmiş; parietal, temporal ve oksipital loblar ile subkortikal bölgelerin olası rollerinin anlaşılması için daha fazla sayıda araştırma gerektiği bildirilmiştir (118).

Hastalarla sağlıklı kontroller arasında ortalama ADC değerlerini karşılaştıran bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarının parietal, temporal ve oksipital loblarında artmış ADC değerleri saptanmıştır (115). VBM analizi kullanılarak yapılan bir çalışma inferior ve orta temporal ak maddede azalmış FA değerleri ortaya koymuşken (113), TBSS yöntemiyle yapılan ve aksi sonuçlar bildiren çalışmalarında Versace ve arkadaşları (9) hastaların temporal loblarında artmış FA değerleri bildirmişlerdir. İlk epizod mani tanısı alan erişkin bipolar hastalarda kortikal ve subkortikal ak madde anormalliklerini araştıran bir başka TBSS çalışmasında ise anterior frontal ak madde, sağ posterior talamik radyasyo, sol posterior singulum, bilateral sagittal striatumun yanında temporal ak maddede de azalmış FA değerleri bildirilmiştir (119). Özetle, bipolar bozuklukta temporal bölge ak madde değişiklikleri konusunda yaygın bir literatür bulgusu mevcut olmayıp, bizim çalışmamız da temporal bulgular lehine bir veri sağlamamaktadır.

Çalışmamızda sağ ve sol singulat bölge ak madde FA ve ADC değerlerinde bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Singulum, singulat girustan entorinal kortekse uzanarak limbik sistem bileşenleri arasında iletişimi sağlayan bir ak madde lif demetidir. Yürütücü işlevler ile ilişkili olup, singulat bölgedeki ak madde anormalliklerinin bipolar hastalarda gözlenebilen planlama ve organizasyon güçlüklerine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır.

Yapısal (120), işlevsel (121), hem yapısal hem işlevsel (122), postmortem (123) ve DTG (107, 124) çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanarak singulat bölgenin duygudurum bozukluklarının nörobiyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Bunun yanında aksi yönde bulgular bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır. Pavuluri ve arkadaşları (108) pediatrik örneklemede singulat bölge DTG ölçümlerinde herhangi bir

farklılık bulmamışken, Sarramea ve arkadaşları (125) ise kronik bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller arasında singulumda nörokimyasal farklılık saptayamamıştır.

Çalışmamızda erişkin bipolar hastalarda benzer yöntemle singulat ak madde değişikliklerini inceleyen Wang ve arkadaşlarının (124) çalışmasıyla uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Söz konusu çalışmada singulat bölgenin anterior ve posterior olmak üzere alt bölgelerde analiz edilmiş olması ve daha geniş örneklem büyüklüğünün ele alınmış olması çalışma sonuçlarındaki bu farklılığı açıklayabilir. Hastalık süresi, hastalık dönemi ve kullanılan ilaç tedavisi gibi klinik değişkenler de karıştırıcı etkenler olarak dikkate alınmalıdır.

Duygudurum dengeleyicilerin ak madde bütünlüğü üzerine etkisine dair, özellikle potansiyel olarak miyelinizasyon sürecini indüklediği varsayılan Lityum ve Ketiapin'e dikkat çeken çalışmalar olmakla beraber (126-129), bugüne kadar yapılmış DTG çalışmalarında ilaçsız hastalardan farklı gruplardan çeşitli ilaç kombinasyonlarına geniş bir yelpazede dağılan hasta gruplarıyla çalışıldığı için ilaçların ak madde değişikliklerine etkisi yeterli düzeyde anlaşılamamıştır.

İlaç etkisini göz önünde bulunduran kısıtlı sayıda DTG çalışmasının çoğunluğu FA ve mevcut ilaç tedavisi arasında herhangi bir ilişki saptamamıştır (96, 105, 124, 130, 131). Farklı olarak, Versace ve arkadaşları (9) duygudurum dengeleyiciler ile tedavi sonrasında bipolar bozukluk hastalarında sağ anterior talamik radyasyo ve sol optik radyasyo FA değerlerinin normale döndüğünü bildirmişlerdir. Bipolar bozukluk ve şizofrenide ak madde anormalliklerini araştıran bir başka çalışmada her iki hastalık grubunda da FA değeri ile herhangi bir psikotrop ilaç sınıfı arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, bipolar hastalarda lityum ile internal kapsülün ön bacağının FA değeri arasında anlamlı olmasa da pozitif bir ilişki gösterilmiştir (106).

Çalışmamızda uygulanan antipsikotik ilaçların Klorpromazin eşdeğer dozları ile DTG ölçümleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, sağ singulat ak madde FA ve sol singulat ak madde FA ile uygulanan antipsikotik ilaç dozları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Literatürde daha önce rastlamadığımız böyle bir bulgunun, hepsi yatış sırasında başlanan antipsikotik ilaçların bu süre içerisinde bilateral singulat ak madde üzerine etkisinden çok, yüksek doz antipsikotik kullanımı gerektiren

hasta grubunda ak madde patolojisi riskini yansıtır olabileceği şeklinde de yorumlanabilir.

Duygudurum dengeleyici kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında korpus kallosum splenium ADC değerlerinde gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur. Duygudurum dengeleyicilerden Lityum kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılmasında ise sol singulat ADC değerlerinde fark saptanmıştır. Ancak çalışmamıza katılan hastaların büyük çoğunluğunun hastane yatışları öncesinde ilaç uyumunun iyi olmadığı, tamamının DTG çekimleri sırasında kombinasyon tedavisi kullandığı ve örneklemin küçüklüğü göz önünde bulundurulduğunda bu verilerle herhangi bir ilaç grubunun ak madde bütünlüğü üzerine saptanan etkisinin güvenilirliğinin kısıtlı olduğunu söylemek yerinde olacaktır.

Bir başka klinik değişken olarak duygudurum epizodları ve semptom şiddetinin ak madde bütünlüğü üzerine etkisi genellikle hesaba katılmamıştır (111-113) veya farklı klinik durumdaki hastalar birlikte çalışılmıştır (9, 96, 116, 124, 132). Bugüne kadar, homojen duygudurumdaki hastalarla yürütülen çok az çalışma bulunmaktadır. Ötimide korpus kallosum genu, internal kapsül, anterior talamik radyasyo ve unsinat fasikülde FA genellikle artmışken (4, 105, 106, 133, 134), bipolar depresyonda korpus kallosum genu ve korona radyatada azalmış FA değerleri gösterilmiştir (115, 131, 135). Beklendiği üzere, karışık örneklerde farklı beyin bölgelerinde yüksek ve düşük FA değerleri bulunmuştur (96, 116, 124, 132). Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında ak madde değişikliklerini araştıran bir çalışmada her iki hasta grubunda da ak madde bütünlüğü ile yaş, hastalık süresi, herhangi bir ilaç sınıfı, YMRS skorları, şimdiki veya bipolar hastalarda yaşamboyu psikotik semptom varlığı arasında herhangi bir ilişki bulunmamış ancak bipolar bozukluk grubunda depresif semptomlar ile anterior talamik radyasyo veya kallosal FA arasında negatif ilişki saptanmıştır (106).

Çalışmamıza dahil edilen bipolar bozukluk hastalarının geçirmekte oldukları duygudurum epizodları, klinik değerlendirme ve uygulanan ölçek sonuçlarına göre %90'ı manik, %10'u ise depresif olarak tanımlanmıştır. Bu kadar kısıtlı bir örnekleme gruplar arası karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla beraber, depresif epizod geçiren hastalar dışarda tutularak gerçekleştirilen ikinci analiz sonucunda da ak madde değişikliklerine dair elde edilen bulgularda bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç bazı çalışmalarda örneklemin karışıklığına bağlı elde edilen sonuçların aksine bulgularımızın tutarlılığını

desteklemektedir. Ancak hastalık fazının ak madde bütünlüğüne etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için örneklemin duygudurum epizodları açısından homojen tutulması veya farklı epizodlardan yakın sayılarda hastanın çalışmalara dahil edilmesi yerinde olacaktır.

DTG ölçümlerindeki yaşa bağlı değişikliklerin ak madde değişikliklerine etkisi olabileceği gibi, hastalık alt tipi, epizod türü, ilaç etkisi gibi klinik değişkenlerin etkisinin daha az anlaşılmasına da neden olabilir. Yaşla birlikte ak madde gelişimine baktığımızda, erken çocukluktaki hızlı değişikliklerin ötesinde, beyin ak madde FA değerleri yaşamın üçüncü on yılına kadar kısmen lineer bir tarzda artar. O noktada FA eğrisi plato çizer ve sonra yaşla birlikte yavaş yavaş azalır. Böylece FA değeri yaklaşık 33 yaşında zirve yapan standart bir parabol ortaya çıkar (136). Gençlikte ak maddedeki beyin FA değerinin artışı, daha sıkı düzenlenmiş lif oryantasyonunu ve majör ak madde yolaklarında daha sağlam bir miyelinizasyonu gösterebilir. Gençlikteki bu değişiklik aksonal ve nöronal budanmayı yansıtır şekilde beyin gri maddesi FA değerinde progresif bir azalmaya denk gelir (137). Lebel ve arkadaşları (138) 5 ila 30 yaş arasında 200ü aşkın katılımcıyla çalışmış ve DTG ile spesifik yolakların maturasyonlarını incelemiştir. Frontotemporal bağlantılar (ör. unsinat fasikül, singulum) gelişim süreçlerinde maturasyonu en uzun süren yolaklar olarak değerlendirilmiştir.

Yaşın DTG sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği belirtilmektedir (139). Sağlıklı erişkinlerde yaşlanma genellikle difüzivitede artış (140-142) ve anizotropide azalma (142-144) ile ilişkili olmakla birlikte, bazı çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir (145). Bipolar bozukluk ile sağlıklı kontrol grubu arasında ak madde değişikliklerini karşılaştıran bir çalışmada ise hasta grubunda FA ile görüntüleme sırasındaki yaş arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (9). Yaşa bağlı değişiklikler daha çok frontal ak madde ve korpus kallosum genu bölgesinde görülürken, korpus kallosum splenium bölgesinde böyle değişikliklerin ortaya çıkma olasılığı daha düşük olarak bildirilmiş (142-144), böylece beyin yapılarındaki değişikliklerin yaşla nasıl değiştiği konusunda bölgesel farklılıklar olduğu hipotezi öne sürülmüştür.

Çalışmamıza dahil olan katılımcıların yaşları ile DTG ölçümleri arasındaki ilişki analiz edildiğinde, bipolar bozukluk hasta grubunda yaş ile korpus kallosum splenium ADC ve sol singulat ak madde ADC değerleri arasında, kontrol grubunda ise yaş ile korpus kallosum genu FA değeri arasındaki ilişki anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Özellikle korpus kallosum spleniumda yaşa bağlı değişiklik için daha önce tanımlanan

düşük riskin aksini gösteren bulgularımız, yaşa bağlı ak madde değişiklikleri üzerine hastalığın etkisini vurgulaması bakımından çarpıcıdır.

Hastalık başlangıç yaşına dair Zanetti ve arkadaşları bir vaka bildiriminde tedaviye dirençli depresyon tanısıyla izlenen ve kranial MRG'de belirgin ak madde hiperintensiteleri olan yaşlı bir kadın hastanın geç yaşta mani geçirmesi üzerine, vasküler kaynaklı ak madde hiperintensitelerinin frontolimbik devrelere hasar vererek bipolar bozukluğu tetikleyebileceğini öne sürmüşlerdir (146). Benzer şekilde Pompili ve arkadaşları yaptıkları derlemede ak madde hiperintensitelerinin geç başlangıçlı duygudurum bozuklukları için güvenilir bir biyolojik risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (147). Hastalık başlangıç yaşı ile ak madde hiperintensiteleri arasında ilişki saptayamayan çalışmalar da mevcuttur (148, 149).

Çalışmamıza katılan bipolar hastaların hastalık başlangıç yaşları ve hastalık süreleri ile ak madde endeksleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, hastane yatış sayıları ile sol temporal ak madde FA değeri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Geçmişte bu yöndeki bulgular daha çok konvansiyonel MRG çalışmalarıyla elde edilmiştir. Dupont ve arkadaşları tekrarlayan defalar her tür hiperintensitenin hospitalizasyon sayısında bir artışla ilişkili olduğunu sonucuna varmıştır (150-152). McDonald ve arkadaşları ise hiperintensite skorları ne kadar yüksekse hastanın yeniden hospitalizasyon ihtimalinin o kadar yüksek olduğunu saptamıştır (149). Ak madde patolojisi olan bipolar bozukluk hastalarında daha çok hospitalizasyon gereği duyulduğu veya sık hospitalizasyonla giden hastalarda daha fazla yıkım olduğu şeklinde yorumlanabilmekle beraber, hastane yatış sayısı hastalık süresi ve tedavi uyumu gibi başka bir takım faktörlerden etkilenebileceği için neden-sonuç ilişkisi kurmak güçtür ve bu bulgunun başka DTG çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Katılımcıların eğitim süreleri ile DTG ölçümleri arasındaki ilişki araştırıldığında bipolar bozukluk hasta grubunda korpus kallosum splenium FA değeri ile eğitim süresi arasında pozitif bir ilişki saptanırken, kontrol grubunda ise sağ frontal ak madde FA değeri ile eğitim süresi arasında pozitif ve sol frontal ADC değeri ile eğitim süresi arasında da negatif bir ilişki olduğu anlaşılmıştır.

Ak madde bütünlüğü üzerine genetik ve çevresel faktörlerin etkisi bazı DTG çalışmalarının ilgi odağıdır. Bu bağlamda sağlıklı bireylerde FA değerinin IQ gibi

kognitif ölçümlerle orta düzeyde korele olduğu ve IQ ile lif bütünlüğünü etkileyen genlerin bir kısmının ortak olduğu (153) veya bir gendeki tek nükleotid polimorfizminin dahi majör ak madde yolaklarının gelişimini etkileyebileceği (154) şeklinde genetik etkiyi vurgulayan çalışmaların yanında, görsel motor becerileri arttırmaya yönelik 6 hafta kadar kısa süreli davranışsal bir eğitim sonrasında dahi FA değerinde artışla karakterize bir ak madde değişikliği sağlanabildiğine (155) dikkat çeken yayınlar da bulunmaktadır.

Yeni bir veri olarak, çalışmamızda eğitim süresi ile DTG ölçümleri arasında saptanan anlamlı ilişki, ak madde üzerine gerek kognitif düzeyle ilişkili genetik faktörlerin gerekse eğitimin etkisini yansıtabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bunun yanında bipolar hastalarda korpus kallosum splenium, kontrol grubunda ise frontal ak maddede DTG endekleriyle ilişki saptanması, yaşta olduğu gibi eğitim süresiyle ilişkili ak madde değişiklikleri üzerine de hastalığın etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak böylesi bir ilişkiyi doğrulayabilmek için bu bulgunun izlem çalışmaları ve daha büyük örneklemelerle tekrarlanması gerekmektedir.

Çalışmamızda elde edilen dikkat çekici bir diğer bulgu ise suisid girişimi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında sağ frontal ak madde ADC ve korpus kallosum splenium ADC değerlerinde; ayrıca mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen hastalar arasında sol frontal FA, sol temporal ADC ve korpus kallosum splenium ADC değerlerinde anlamlı bir fark bulunmasıdır. Suisid girişimi bipolar bozukluğu olan hastalarda ciddi bir mortalite nedenidir. Dolayısıyla suisid girişimi açısından yüksek riskli bireylerin saptanması bipolar bozukluğa yaklaşımda büyük önem arz etmektedir. Suisid davranışının ilişkili olduğu psikiyatrik hastalıktan bağımsız olarak birtakım nörobiyolojik belirleyicileri olduğu bilinmektedir. Suisid girişiminde bulunan bireylerde beyin omurilik sıvısında serotonin metabolitlerini ölçen çalışmalarda serotonin fonksiyonunun yetersiz olduğu, ayrıca postmortem çalışmalarda suisid ile hayatını kaybedenlerin venterolateral prefrontal korteksinde azalmış serotonin aktivitesi gösterilmiştir (156).

Nörogörüntüleme tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak suisidalitenin nörobiyolojisine dair çalışmalar büyük ölçüde eksen değiştirmiştir. Konuyla ilişkili bir derlemede MRG çalışmalarında suisid girişimi öyküsü bulunanlarda frontal, temporal ve/veya parietal loblarda gri ve ak (özellikle periventriküler ve derin ak madde) madde

hiperintensitelerinde artış ile frontal ve temporal hacimde azalma saptanmışken, fMRG ve MRS çalışmalarında ise prefrontal korteks perfüzyonu ve metabolizmasında azalma dikkati çekmektedir (157). Suisid ile nörogörüntüleme çalışmaları arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir derlemede venterolateral orbital, dorsomedial ve dorsolateral prefrontal korteksler ile anterior singulat korteks ve kısmen de olsa amigdalanın rolüne ek olarak ak madde bağlantılarında değişiklikler bildirilmiştir (158).

Ak madde hiperintensiteleri ile suisid girişimi arasında bir ilişki olduğu öne sürülse de, bu ilişki DTG çalışmaları ile daha ileri analiz edilmemiştir. Son dönemde yayınlanan ve ak madde anormallikleri ile suisid ilişkisini inceleyen tek DTG çalışmasında anormal (azalmış FA gösteren) orbitofrontal ak maddenin bipolar bozuklukta impulsivite ve suisid davranışında rolü olabileceği bildirilmiştir (159). Çalışmamızda saptamış olduğumuz frontal bölge ak madde ve suisid girişimi öyküsü ilişkisi literatürde belirtilen yapısal görüntüleme bulgularıyla uyumludur.

Bugüne kadar yapılmış DTG çalışmalarında bipolar bozukluğu olan bireylerin epizodlarının mevsimsel özellik gösterip göstermeyişi ile DTG ölçümleri arasında bir ilişki olduğunda dair bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamızda mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen hastalar arasında sol frontal, sol temporal ve korpus kallosum splenium DTG endekslerinde gözlenen farklılıklar daha büyük örneklemlemlerle desteklenmeye ihtiyaç duymaktadır.

Şimdiye kadar yapılmış DTG çalışmalarında en sık kullanan yöntemler ROI ve VBM analizleridir. Her iki yöntemin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Çalışmamızda da kullanmış olduğumuz ROI yönteminde, bütün beyin analizi yapan VBM yönteminin aksine araştırılacak bölgeler önceden seçildiği için daha önce bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmiş spesifik beyin bölgelerine odaklanılabilmektedir. Ayrıca ROI yaklaşımında ilgilenilen bölgeler manuel olarak yerleştirildiği için bireysel anatomik farklılıklar dikkate alınır, VBM analizinde ise her vokselde aynı anatomik segmentten veri alındığından emin olmak güçtür, filtreleme ve görüntü kaydı gibi teknik sorunlar bulunmaktadır (160). Bunun yanında ROI yöntemi subjektif bir işlem olduğu için tekrarlanabilirliği orta düzeydedir ve farklı doku tiplerinin dahil oluşuyla kısmi hacim etkisi sonuçları karıştırabilir (118). Ayrıca herhangi bir durumun nörobiyolojisinde yer alabilecek yeni bölgeleri atlayabileceği için spesifik beyin bölgelerinin seçiminde cüretkar olmakla eleştirilmektedir (161). Bu iki yöntemin

dezavantajlarına karşı geliştirilmiş teknikler olarak TBSS ve traktografi yöntemleri sayılabilir ancak yeterli deneyim için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken mevcut kısıtlılıkları ve güçlü yanları da dikkate alınmalıdır. Örneklem sayısının azlığı ve seçilen örneklemin randomize olmaması evreni temsil etme kapasitesinde sınırlılığa neden olan faktörlerdir. Çalışmamızın kadın yataklı servisinde yatarak tedavi gören hastalarda yapıyor olması, grubun homojenliği açısından avantaj oluşturmakla birlikte cinsiyet farklılığını temel alan bir karşılaştırma yapma olanağı bulunmamaktadır. Benzer şekilde hızlı döngülülüğün ve karma epizodların dışlama kriteri olması, ayrıca bütün hastaların psikotik özellikli duygudurum epizodu içerisinde olması da yine grup içi homojenitenin korunmasını sağlamaktadır. Ancak hastaların ilk epizod ve kronik hastalar olarak gruplandırılmaması ve izlem çalışması yapılmamış olması elde edilen bulguların hastalık gelişimi öncesinde mi var olduğu, yoksa hastalık sürecinde meydana gelen kompensatuar değişikliklere mi karşılık geldiği noktasında fikir yürütülmesine olanak vermemektedir. Hastaların hepsi klinik şiddet açısından hastane yatışını gerektirir şiddette akut dönemdeki hastalardan seçilmekle beraber, DTG çekimine girebilmeleri yönünden değerlendirme yapıldığında eksitasyon/ajitasyon açısından yatışmış olmaları beklenmiştir. Akut alevlenme sırasında görüntüleme yapılmış olması çalışmamızın farklılıklarından birini oluşturmakla birlikte, söz konusu bekleme süresi hastalık şiddetini kısmen de olsa azaltmış bulunmaktadır. Katılımcıların lateralizasyonlarının yapılmamış olması çalışmamızın başka bir kısıtlılığı olarak sayılabilir. Son olarak çalışmamızda DTG analizinde ROI yönteminin kullanımının da yukarıda belirtildiği üzere hem kısıtlılık hem de güçlü yanlar oluşturduğu söylenebilir.

Bu çalışma bipolar hastaların akut alevlenme döneminde hastane yatışları sürecinde gerçekleşen ve bilateral frontal, bilateral temporal, bilateral singulat ak madde ile korpus kallosum genu ve splenium ak madde anormalliklerini değerlendiren bir DTG çalışmasıdır. Akut alevlenme döneminde elde edilen DTG ölçümlerinin izlem çalışmalarıyla remisyon dönemlerinde tekrarının bipolar bozuklukta ak madde anormalliklerinin hastalığın patofizyolojisindeki rolü, ayrıca biyomarker olarak tanıda ve belki tedavide kullanım potansiyeline dair daha ileri bilgiler sunabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız nispeten homojen bir bipolar bozukluk hasta grubunun, klinik belirtilerinin akut dönemde olduğu hastane yatışları sırasında, korpus kallosum genu, korpus kallosum splenium, bilateral frontal ak madde, bilateral temporal ak madde, bilateral singulat ak madde dahil olmak üzere çoklu interhemisferik ve intrahemisferik odaklarını değerlendiren kapsamlı bir DTG çalışmasıdır. Yapılan görüntüleme ve istatistiki analizler sonucunda özellikle korpus kallosum genu ve sağ frontal ak madde bütünlüğünde değişikliklere işaret eden FA ve ADC değişiklikleri elde edilmiştir. Bunun yanında yaş, eğitim durumu, uygulanan medikal tedavi, hastane yatış sayısı, suisid öyküsü, mevsimsel özellik gibi demografik ve klinik değişkenlerin ak madde endeksleri üzerine olası karıştırıcı etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza alınan bipolar hastalarda korpus kallosum genu bölgesi FA değerlerinin kontrol grubuna oranla ve yaygın literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede azaldığı, splenium bölgesi FA değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark görülmediği saptanmıştır.

Bipolar hastalarda sağ frontal bölge ADC değerlerinin kontrol grubuna oranla literatürün aksine anlamlı derecede azaldığı, sol frontal bölge ADC değerlerinde bipolar her iki grup arasında anlamlı fark görülmediği saptanmıştır.

Çalışmamızda sağ-sol temporal bölge ve sağ-sol singulat bölge FA ve ADC değerlerinde bipolar hastalar ile kontroller arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

DTG ölçümlerinin depresif epizod geçiren iki hasta dışlanarak tekrarlanan analizinde, manik epizod geçiren hasta grubu ve kontroller arasında korpus kallosum genu FA ve sağ frontal ADC değerlerinde daha önce saptanan gruplar arası anlamlı farklılık korunmuştur.

Çalışmamıza alınan hastalara uygulanan antipsikotik ilaç dozları ile sağ singulat ak madde FA ve sol singulat ak madde FA değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda korpus kallosum splenium ADC değerinin duygudurum dengeleyici kullananmayanlara göre daha düşük olduğu; spesifik olarak Lityum kullanan hastalarda ise sağ temporal ADC değerinin Lityum kullananmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda bipolar bozukluk grubunda yaş ile korpus kallosum splenium ADC ve sol singulat ak madde ADC değerleri arasında, kontrol grubunda ise yaş ile korpus kallosum genu FA değeri arasındaki anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Ayrıca bipolar bozukluk hasta grubunda eğitim süresi ile korpus kallosum splenium FA değeri arasında pozitif bir ilişki saptanırken, kontrol grubunda ise sağ frontal ak madde FA değeri ile eğitim süresi arasında pozitif ve sol frontal ADC değeri ile eğitim süresi arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir.

Gruplar arasında saptanan bu bölgesel farklılıklar, yaşa bağlı veya eğitim süresi ile ilişkili ak madde değişiklikleri üzerine hastalığın etkisi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza katılan bipolar hastaların hastalık başlangıç yaşları ve hastalık süreleri ile ak madde endeksleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, hastane yatış sayıları ile sol temporal ak madde FA değeri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.

Suicid girişimi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında sağ frontal ak madde ADC ve korpus kallosum splenium ADC değerlerinde; ayrıca mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen hastalar arasında sol frontal FA, sol temporal ADC ve korpus kallosum splenium ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Yapılacak olan çalışmalarda vaka sayısının artırılması, her iki cinsiyet grubundan da hasta alınması, özellikle ilk atak ve birden fazla atak geçirmiş hastaların karşılaştırılması, bipolar hastalar ile diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastaların karşılaştırılması ve izlem çalışmalarının yapılması, bipolar bozukluk patofizyolojisinde ak madde anormalliklerinin rolünün daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders epidemiology Comprehensive Textbook of Psychiatry: In Sadock BJ, Sadock VA (editors) Cilt I, 8. Baskı Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 1575-1582.
2. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları I, 11. Baskı Ankara: Nova Yayıncılık, 2008.
3. Stein JD, Kupfer JD, Schatzberg FA. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. Oral T (Çeviri Ed.), İstanbul: Sigma Yayıncılık, 2007.
4. 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 and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. Biol Psychiatry 2005; 57:733-742.
5. Tufan AE, Yaluğ İ, Şizofrenide difüzyon tensör görüntüleme (DTG) bulguları: Eleştirel bir gözden geçirme. Anadolu Psikiyatri Dergisi-Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6:48-56.
6. 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(1):79-86.
7. Göksel D, Özkan M. Difüzyon Tensor MR Görüntüleme; National Symposium on Biomedical Engineering İstanbul, 2005, 174-180.
8. Bellani M, Yeh P, Tansella M, Balestrieri M, Soares JC, Brambilla P. DTI studies of corpus callosum in bipolar disorder. Biochem Soc Trans 2009; 37:1096-1098.
9. 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. Arch Gen Psychiatry 2008; 65:1041-1052.
10. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. Biol Psychiatry 2009; 66(9):814-823.

11. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003; 467-509.
12. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR). Köroğlu E (Çeviri Ed.), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007, 419-447.
13. American Psychiatric Association DSM-5 Development Website (Home Page on the internet). Washington DC: American Psychiatric Association 2010 [cited 201X Month Day]. Available from: <http://www.dsm5.org/>.
14. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
15. 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.
16. Köroğlu E. Psikonozoloji. Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Hekimler Yayınlar Birliği Yayıncılık, Ankara, 2004.
17. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press 1990.
18. Arnold DL, Matthews PM, Francis GS, O'Connor J, Antel JP. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques. Ann Neurol 1992; 31:235-241.
19. Wood SJ, Berger BE, Wellard RM. 1H-MRS investigation of the medial temporal lobe in antipsychotic-naïve and early-treated first episode psychosis. Schizophr Res 2008; 102:363-370.
20. Herrmann L, Lemasurier M, Ebmeier K. White matter hyperintensities in late life depression: A systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 619-624.
21. Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Kumar AJ, Harris GJ, Geer M, Peyser CE, Pearlson GD. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 1994; 151: 687-693.
22. Bearden C, Hoffman K, Cannon T. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: A critical review. Bipolar Disord 2001; 3:106-150; discussion 151-153.

23. Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: Clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37:151-160.
24. Lyoo K, 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.
25. 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.
26. Ahn KH, Lyoo IK, Lee HK, Lee H, Song I, Oh JS, Hwang J, Kwon J, Kim M, Kim M, Renshaw PF. White matter hyperintensities in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58:516–521.
27. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta psychiatr Scand* 1997; 96:157–168.
28. Ballmaier M, Toga A, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, Pham D, Kumar A. Anterior cingulate, gyrus rectus and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: An MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2004; 161:99-108.
29. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF 3rd, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: Long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1424-1427.
30. Kieseppä T, van Erp T, Haukka J, Partonen T, Cannon T, Poutanen V, Kaprio J, Lönngvist J. Reduced left hemispheric white matter volume in twins with bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54:896–905.
31. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002; 4:357–365.
32. Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, Yue K, Huda A, Curran J, Venkatraman T, Estanol L, Mintz J, Mega M, Toga A. Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 2002; 159:630–636.
33. Murata T, Kimura H, Omori M, Kado H, Kosaka H, Iidaka T, Itoh H, Wada Y. MRI white matter hyperintensities, (1)H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression: A comparison of early- and late-onset cases. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:1129–1135.

34. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu YT, Appel M, Rothman DL, Krystal JH, Mason GF. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:705–713.
35. Georgieva L, Dimitrova A, Ivanov D, Nikolov I, Williams NM, Grozeva D, Zaharieva I, Toncheva D, Owen MJ, Kirov G, O'Donovan MC. Support for neuregulin 1 as a susceptibility gene for bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64:419–427.
36. Sprooten E, Lymer GKS, Maniega SM, McKirdy J, Clayden JD, Bastin ME, Porteous D, Johnstone EC, Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM. The relationship of anterior thalamic radiation integrity to psychosis risk associated neuregulin-1 variants. *Mol Psychiatry* 2009; 14:237–238.
37. 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.
38. Regenold W, Phatak P, Marano C, Gearhart L, Viens C, Hisley K. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry Res* 2007; 151:179–188.
39. Davis KA, Kwon A, Cardenas VA, Deicken RF. Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004; 82:475–485.
40. Stanfield AC, Moorhead TWJ, Job DE, McKirdy J, Sussmann JED, 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.
41. Chen HH, Nicoletti MA, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Monkul ES, Keshavan MS, Ryan ND, Birhamer B, Soares JC. Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2004; 363:65–68.
42. Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1294–1297.
43. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1017–1032.

44. Regenold W, Hisley K, Phatak P, Marano CM, Obuchowski A, Lefkowitz DM, Sassan A, Ohri S, Philips TL, Dosanjh N, Conley RR, Gullapalli R. Relationship of cerebrospinal fluid glucose metabolites to MRI deep white matter hyperintensities and treatment resistance in bipolar disorder patients. *Bipol Disord* 2008; 10:753-764.
45. 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.
46. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb SM, Frederick BB, Villafuerte RA, Stoll AL, Hennen J, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM, Renshaw PF. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord* 2000; 2:207-216.
47. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986; 17:1090-1097.
48. Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: Pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. *Am J Roentgenol* 1988; 151:559-566.
49. Chimowitz MI, Estes ML, Furlan AJ, Awad IA. Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1992; 49:747-752.
50. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993; 43(9):1683-1689.
51. George AE, de Leon MJ, Kalnin A, Rosner L, Goodgold A, Chase N. Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging: 2. MRI of brain lucencies. *Am J Neuroradiol* 1986; 7:567-570.
52. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: Three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999; 53:132-139.
53. Fujikawa T, Yamawaki S, Tahouda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke* 1995; 26:946-949.
54. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:469-480.

55. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15:435–455.
56. Chambers JS, Perrone-Bizzozero NI. Altered myelination of the hippocampal formation in subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurochem Res* 2004; 29:2293-2302.
57. 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.
58. 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.
59. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49:741-752.
60. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KRR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review *Int Rev Psychiatry* 2009; 21(4): 394–409.
61. Konarski JZ, McInyre RS, Soczynska JK, Kennedy SH. Neuroimaging Approaches in Mood Disorders: Technique and Clinical Implications: *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19(4):265-277.
62. Geller B, Sun K, Zimmerman B, Luby J, Frazier J, Williams M. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. *J Affect Disord* 1995; 34(4):259-268.
63. Woods BT, Yurgelun-Todd D, Mikulis D, Pillay SS. Age-related MRI abnormalities in bipolar illness: a clinical study. *Biol Psychiatry* 1995; 38(12):846-847.
64. Kupferschmidt, DA, Zakzanis KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res* 2011; 193(2):71-79.
65. Gönül AS, Coburn K, Kula M. Cerebral blood flow, metabolic, receptor and transporter changes in bipolar disorder: the role of PET and SPECT studies. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21(4):323-335.
66. Mah L, Zarate CA Jr, Singh J, Duan YF, Luckenbaugh DA, Manji HK, Drevets WC. Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007; 61(6):765-775.

67. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8):813-829.
68. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13(9):829, 833-857.
69. Agarwal N, Port JD, Bazzocchi M, Renshaw PF. Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases. *Radiology* 2010; 255:23–41.
70. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Schnier R. An emotional stroop Functional MRI study of euthymic bipolar disorder *Bipolar Disord* 2005; 7(suppl 5):58-69.
71. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(6):969-995.
72. Stork C, Renshaw PF. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry* 2005; 10(10):900-919.
73. 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.
74. 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.
75. Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Mamata H, Frumin M, Ersner- Hershfield H, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley R, Shenton ME. Diffusion tensor imaging and its application to neuro- psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10:324–336.
76. Le Bihan D. Diffusion/perfusion MR imaging of the brain: from structure to function. *Radiology* 1990; 177:328–329.
77. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006; 51:527–539.
78. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429-435.

79. McIntyre RS, Mancini DA, Srinivasan J, McCann S, Konarski JZ, Kennedy SH. The antidepressant effects of risperidone and olanzapine in bipolar disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2004; 11:218-226.
80. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. Young Mania Rating Scale. In: *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000, 540-542.
81. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
82. 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.
83. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1999.
84. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 13:107-114.
85. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 45:742-747.
86. 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.
87. Guy W. *Clinical global impressions*. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. National Institute of Mental Health, Rockville MD, 1976, 218-221.
88. Bhatnagar SC. *Neuroscience for the study of communicative disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
89. Doron KW, Gazzaniga MS. Neuroimaging techniques offer new perspectives on callosal transfer and interhemispheric communication. *Cortex* 2008; 44:1023–1029.
90. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 1992; 598:143–153.
91. Bellani M, Brambilla P. Social cognition, schizophrenia and brain imaging. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2008; 17:117–119.

92. 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.
93. Brambilla P, Macdonald AW 3rd, Sassi RB, Johnson MK, Mallinger AG, Carter CS, Soares, JC. Context processing in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007; 9:230–237.
94. Agarwal N, Bellani M, Perlini C, Rambaldelli G, Atzori M, Cerini R, Vecchiato F, Mucelli RP, Andreone N, Balestrieri M, Tansella M, Brambilla P. Increased fronto-temporal perfusion in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 110:106–114.
95. Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000; 123:1293–1326.
96. 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.
97. Pettigrew JD, Miller SM. A ‘sticky’ interhemispheric switch in bipolar disorder? *Proc Biol Sci* 1998; 265:2141–2148.
98. 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; 118:357–362.
99. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27:1188–1196.
100. 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.
101. Atmaca M, Ozdemir H, Yildirim H. Corpus callosum areas in first- episode patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 2007; 37:699–704.
102. Yasar AS, Monkul ES, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Hatch JP, Keshavan M, Ryan Neal, Birmaher B, Soares JC. MRI study of corpus callosum in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2006; 146:83–85.

103. Hauser P, Dauphinais ID, Berrettini W, DeLisi LE, Gelernter J, Post RM. Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1989; 26:659-668.
104. Caetano SC, Silveira CM, Kaur S, Nicoletti M, Hatch JP, Brambilla P, Sassis R, Axelson D, Keshavan MS, Ryan ND, Birmaher B, Soares JC. Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. *J Affect Disord* 2008; 108:297-301.
105. Yurgelun-Todd DA, Silveri MM, Gruber SA, Rohan ML, Pimentel PJ. White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2007; 9:504-512.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Kawasaki H, Kaufman O, Damasio H, Damasio AR, Granner M, Bakken H, Hori T, Howard MA, Adolphs R. Single- neuron responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4:15-16.
110. 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. *Am J Psychiatry* 2006; 163:322-324.
111. Mahon K, Wu J, Malhotra AK, Burdick KE, DeRosse P, Ardekani BA, Szeszko PR. A voxel-based diffusion tensor imaging study of white matter in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34:1590-1600.
112. 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 Disord* 2004; 6:197-203.

113. Bruno S, Cercignani M, Ron MA. White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2008; 10: 460–468.
114. Houenou J, Wessa M, Douaud G, Leboyer M, Chanraud S, Perrin M, Poupon C, Martinot J-L, Paillere-Martinot M-L. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Mol Psychiatry* 2007; 12:1001-1010.
115. Regenold WT, D’Agostino CA, Ramesh N, Hasnain M, Roys S, Gullapalli RP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of white matter in bipolar disorder: a pilot study. *Bipolar Disord* 2006; 8:188–195.
116. Beyer JL, Taylor WD, MacFall JR, Kuchibhatla M, Payne ME, Provenzale JM, Cassidy F, Krishnan KR. Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol* 2005; 30:2225–2229.
117. Berns GS, Nemeroff CB. The neurobiology of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;123C(1):76-84.
118. Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm* 2010; 117(5):639–654.
119. Chan W-Y, Yang G-L, Chia M-Y, Woon P-S, Lee J, Keefe R, Sitoh Y-Y, Nowinski WL, Sim K. Cortical and subcortical white matter abnormalities in adults with remitted first-episode mania revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Bipolar Disord* 2010; 12:383–389.
120. Fornito A, Yücel M, Wood SJ, Bechdolf A, Carter S, Adamson C, Velakoulis D, Saling MM, McGorry PD, Pantelis C. Anterior cingulate cortex abnormalities associated with a first psychotic episode in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 194:426–433.
121. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:601–609.
122. Wang F, Kalmar J, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, Tie K, Gong G, Shap MP, Jones MM, Uderman J, Constable RT, Blumberg HP. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66:516–521.

123. Connor CM, Guo Y, Akbarian S. Cingulate white matter neurons in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66:486-493.
124. Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, Gong G, Pittman BP, Jones MM, Shap MP, Spencer L, Papademetris X, Constable RT, Blumberg HP. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *Br J Psychiatry* 2008; 193:126-129.
125. Sarraimea Crespo F, Luque R, Prieto D, Sau P, Albert C, Leal I, de Luxan A, Osuna MI, Ruiz M, Galan R, Cabaleiro F, Molina V. Biochemical changes in the cingulum in patients with schizophrenia and chronic bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258:394-401.
126. Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M, Dierschke N, Hayashi KM, Klunder AD, Glahn DC, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Soares JC. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33:1229–1238.
127. Zhang Y, Xu H, Jiang W, Xiao L, Yan B, He J, Wang Y, Bi X, Li X, Kong J, Li XM. Quetiapine alleviates the cuprizone-induced white matter pathology in the brain of C57BL/6 mouse. *Schizophr Res* 2008; 106:182–189.
128. Brambilla P, Bellani M, Yeh PH, Soares JC. Myelination in bipolar patients and the effects of mood stabilizers on brain anatomy. *Curr Pharmacol Des* 2009; 15:2632–2636.
129. Tondo L, Baldessarini RJ. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2009; 18:179–183.
130. McIntosh AM, Maniega SM, Lymer GK, McKirdy J, Hall J, Sussmann JE, Bastin ME, Clayden, JD, Johnstone EC, Lawrie SM. White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64:1088–1092.
131. Benedetti F, Yeh PH, Bellani M, Radaelli D, Nicoletti MA, Poletti S, Falini A, Dallspezia S, Colombo C, Scotti G, Smeraldi E, Soares JC, Brambilla P. Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness. *Biol Psychiatry* 2011; 69:299–300.
132. Barnea-Goraly N, Chang K.D, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry* 2009; 66:238–244.

133. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot JL, Paillère-Martinot ML. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2009; 11:504–514.
134. 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.
135. 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.
136. Hasan KM, Sankar A, Halphen C, Kramer LA, Brandt ME, Juranek J, Cirino PT, Fletcher JM, Papanicolaou AC, Ewing-Cobbs L. Development and organization of the human brain tissue compartments across the lifespan using diffusion tensor imaging. *Neuroreport* 2007; 18:1735–1739.
137. Thomason ME, Thompson PM. Diffusion Imaging, White Matter, and Psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2011; 7:63–85.
138. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 2008; 40:1044–1055.
139. Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging—A review. *NMR Biomed* 2002; 15:553–560.
140. Gideon P, Thomsen C, Henriksen O. Increased self-diffusion of brain water in normal aging. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4:185–188.
141. Engelter ST, Provenzale JM, Farrelly MK, Petrella JR, MacFall JR. The effect of aging on the apparent diffusion coefficient of normal-appearing white matter. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:425–430.
142. Abe O, Aoki S, Hayashi N, Yamada H, Kunitatsu A, Mori H, Yoshikawa T, Okubo T, Ohtomo K. Normal aging in the central nervous system: Quantitative MR diffusion- tensor analysis. *Neurobiol Aging* 2002; 23:433–441.
143. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 2000; 44:259–268.

144. Sullivan EV, Adalsteinsson E, Hedehus M, Ju C, Moseley M, Lim KO, Kelvin O, Pfefferbaum A. Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women. *Neuroreport* 2001; 12:99-104.
145. Helenius J, Soinne L, Perkio J, Salonen O, Kangasmaki A, Kaste M, Carano RAD, Aronen AJ, Tatlisumak T. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *Am J Neuroradiol* 2002; 23:194-199.
146. Zanetti MV, Cordeiro Q, Busatto GF. Late onset bipolar disorder associated with white matter hyperintensities: A pathophysiological hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:551-556.
147. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Serra G, Forte A, Lester D, Ducci G, Girardi P, Tatarelli R. White matter hyperintensities, suicide risk and late-onset affective disorders: an overview of the current literature. *Clin Ter* 2010; 161(6):555-563.
148. Figiel GS, Krishnan KR, Rao VP, Doraiswamy M, Ellinwood Jr, CB, Evans D, Nemeroff CB. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3:18-22.
149. McDonald, WM, Tupler LA, Marsteller FA, Figiel GS, DiSouza S, Nemeroff CB, Krishnan KR. Hyperintense lesions on magnetic resonance images in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45(8):965-971.
150. Dupont RM, Jernigan TL, Gillin JC, Butters N, Delis DC, Hesselink JR. Subcortical signal hyperintensities in bipolar patients detected by MRI. *Psychiatry Res* 1987; 21:357-358.
151. Dupont RM, Jernigan TL, Butters N, Delis D, Hesselink JR, Heindel W, Gillin CJ. Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging. Clinical and neuropsychological significance. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:55-59.
152. Dupont RM, Butters N, Schafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC. Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar mood disorder. *Biol Psychiatry*, 1995; 38:482-486.
153. Chiang MC, Barysheva M, Shattuck DW, Lee AD, Madsen SK, Avedissian C, Klunder AD, Toga AW, McMahon KL, de Zubicaray GI, Wright MJ, Srivastava A, Balov N, Thompson AM. Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *J Neurosci* 2009; 29:2212-2224.

154. Thomason ME, Dougherty RF, Colich NL, Perry LM, Rykhlevskaia EI, Louro HM, Hallmayer JF, Waugh CE, Bammer R, Glover GH, Gotlib IH. COMT genotype affects prefrontal white matter pathways in children and adolescents. *Neuroimage* 2010; 53:926–934.
155. Scholz J, Klein MC, Behrens TE, Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci* 2009; 12:1370–1371.
156. Mann JJ, Oquendo M, Underwood M D, Arango V. The Neurobiology of Suicide Risk: A Review for the Clinician. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 2):7–11.
157. Desmyter S, van Heeringen C, Audenaert K. Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(4):796-808.
158. 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; 12:319–339.
159. 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; 14:80–89.
160. Jones D, Symms M, Cercignani M, Howard R. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage* 2005; 26:546–554.
161. Kanaan RA, Shergill SS, Barker GJ, Catani M, Ng VW, Howard R, McGuire PK, Jones DK. Tract-specific anisotropy measurements in diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res* 2006; 146:73–82.

8. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir
Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği

SAYI: B.10.4.ISM.04.34.26.08-49

04.10.2010

KONU: Asist.Dr. Esra GÖKÇE,

Sayın Asist.Dr. Esra GÖKÇE,

İlgi 03.09.2010 tarih ve 28417 sayılı Etik Kurul başvuru dilekçeniz,

İlgi yazınızda belirttiğiniz "Bipolar Bozuklukta Difüzyon Tensor Görüntülemenin İzleme Bulguları" konulu uzmanlık teziniz;

Etik değerlere uygun bulunmuştur.

Doç.Dr.Baki ARPACI
1.Nöroloji Klinik Şefi
Etik Kurul Başkanı

Uzm.Dr.Halil TOPLAMAOĞLU
3.Nöroşirürji Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uz.Dr.Ramazan KONKAN
Başhekim Yardımcısı
Etik Kurul Üyesi

Uzm.Dr.Nihat ALPAY
1.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Uz.Dr.Şahap ERKOÇ
2.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Doç.Dr.Cem İLNEM
7.Psikiyatri Klinik Şefi
Etik Kurul Üyesi

Zuhuratbaba Mah. Dr. Tevfik Sağlam Cad. No: 25/2 Bakırköy / İSTANBUL
Tel: (0212) 543 65 65 Faks: (0212) 572 95 98-95

EK 2 – BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

KATILIMCILAR İÇİN BİLGİLENDİRME

Bipolar Bozuklukta Difüzyon Tensör Görüntülemenin İzleme Bulguları

Yapmayı planladığımız bu çalışmada, sizin gibi hastanemize başvuran kişilerde “Difüzyon Tensör Görüntülemenin İzleme Bulgularını” karşılaştırmayı amaçladık. Bu çalışma bir izleme çalışması olup, tedavinize başlanılan ilk dönemde ve takip eden altıncı ayda doktorunuz tarafından hastalığınızla ilişkili ölçeklerin uygulanması ve her iki dönemde ölçeklerle eş zamanlı olarak beyin görüntüleme çalışmasının yapılması planlanmıştır. Bu çalışmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Görüntüleme aşamasında difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme kullanılması planlanmıştır.

Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme (DTG) girişimsel olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Bu görüntüleme yöntemi; beynin değişik bölgelerini inceleme amacıyla kullanılmaya başlanan bir araştırma yöntemidir. Özellikle ak madde olmak üzere beyin yapısının incelenmesini sağlar. Nöropsikolojik bulgularla daha yakın ilişkili olması nedeniyle DTG edinsel beyin hasarı (akut/süregen), alkol bağımlılığı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, depresyon, gelişimsel anormallikler, şizofreni, epileptik nöbetler, yozlaşma ve miyelin kaybı ile giden hastalıklarda klinik kullanıma girmiştir.

Gönüllü olarak katılmaya karar verirsiniz size doktorunuz tarafından yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, iş durumunuz ve mevcut yaşam koşullarınızı içeren genel bilgiler, hastalığınız ile bilgiler, kullandığınız ilaçlar, uygulanan ayaktan veya yatarak tedavilerinizle ilgili bilgiler sorulacak, hastalığınız ile ilişkili ölçekler (SCID, CGI, YMRS, HAM-D) uygulanacak ve sonrasında tedavinize başlanıldığı dönemde ve takip eden altıncı ayda difüzyon tensör görüntüleme yapılacaktır. Difüzyon tensör görüntüleme uygulaması Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda yapılacak olup, ulaşım araştırmacı tarafından sağlanacaktır. Araştırma için sizden herhangi bir maddi talepte bulunulmadığı gibi sağlık güvencenize de hiçbir maddi külfet yüklenmemektedir.

Bu çalışmadaki kayıtlarınız yasaların öngördüğü şekilde gizli tutulacaktır. Bu araştırmanın sonuçları kongrelerde sunulabilir veya yayınlanabilir. Ancak bu durumda kimlik bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılıp katılmamak tamamen sizin seçiminizdir. Bu çalışmaya katılmak istemezseniz veya herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılmak isterseniz görüşmeyi herhangi bir noktada sonlandırabilirsiniz. Bu takdirde tedavi ve bakımınız bu durumdan hiçbir şekilde etkilenmeyecektir.

Katılımcı Bilgilendirilmiş Onay Formu

Bu bilgilere dayanarak bu izleme çalışmasında gönüllü olarak haklarımı ve sorumluluklarımı anladım. Herhangi bir zamanda neden belirtmeksizin onayımı geri çekebilirim. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Bu onay formumun bir nüshasını aldığımı beyan ederim.

Gönüllünün;

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih: **İmzası:**

Yasal Vekilinin (varsa);

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih: **İmzası:**

Onayı (oluru) Alan Araştırmacının;

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih: **İmzası:**

Tarafsız Tanık (varsa);

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih: **İmzası:**

EK 3 – SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih: sayı:

1- Adı Soyadı: Telefon:

2- Yaşınız:

3- Cinsiyetiniz: (1) Kadın (2) Erkek

4- Yaşadığınız yer:

5- Eğitim durumunuz: (1) Okur-yazar (2) İlkokul (3) Lise
(4) Üniversite/Lisans üstü

6- Medeni durumunuz: (1) Bekar (2) Evli (3) Dul
(4) Ayrı yaşıyor (5) Boşanmış

7- Çocuk sayınız: kız erkek

8- Kaldığınız yer? Kira () Kendi evi () Lojman () Bakım evi () Evsiz ()

9- Evde kaç kişi yaşıyorsunuz?

10- Evde kimlerle yaşıyorsunuz? (1) Yalnız (2) Eş ve çocuklar
(3) Anne, baba, kardeşler (4) Yurt/kurum

11- Çalışma durumunuz: (1) Öğrenci (2) Sürekli bir işte çalışıyor
(3) Ara ara çalışıyor (4) Çalışmıyor (5) Emekli (6) Malulen emekli

12- Ekonomik durumunuz? (1) Zayıf (2) Orta (3) İyi

13- Aylık geliriniz:

14- Sosyal güvenceniz: (1) Yok (2) Yeşil kart (3) Bağ-kur
(4) SSK (5) Emekli sandığı (6) Diğer

15- Bilinen sürekli hastalık:

16- Sigara kullanımı: (1) Yok (2) Var

Var ise miktarı: süresi:

17- Alkol kullanımı: (1) Yok (2) Var

Var ise miktarı: süresi:

18- Madde kullanımı: (1) Yok (2) Var

Var ise cinsi: süresi:

19- İntihar girişimi: (1) Yok (2) Var Kaç kez:.....

20- Hastalığınız kaç yaşında başladı?.....

21- Hastalık süresi:

22- İlaç kullanma süresi:

23- Kaç atağınız oldu?..... kaç manik?..... kaç depresif?.....

24- Remisyon süresi (son ataktan bu yana geçen süre):

25- Ataklarınız mevsimsel bir özellik taşıyor mu? (ataklar hep aynı aylarda mı olur?)

(1) Hayır (2) Evet

26- Son tedavi protokolü :

İlaç

Süre

.....

.....

.....

.....

.....

.....

27- Önceki tedavi profili:

<u>Ayaktan:</u>	İlaç	Süre
		
		
		

<u>Yatarak</u>	Süre	Tedavi
1. Yatış:		
2. Yatış:		
3. Yatış:		
4. Yatış:		
5. Yatış:		

28- EKT (şok tedavisi) öyküsü? (1) Yok (2) Var

29- İlaçlarınızı düzenli kullanır mısınız? (1) Hayır (2) Evet

30- Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: (1) Yok (2) Var

Var ise	Kimde	Tanı	Tedavi
			
			
			

EK 4 – HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

EK 5 – YOUNG MANİ DEĞERLENDİRME 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) İlgörü

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

EK 6 – KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ

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

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐