

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

138689

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUKTA LİTYUM VE  
OLANZAPİNİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN BEYİNDE  
İNCELENMESİ:  
MR Spektroskopi ile Yapılan Karşılaştırmalı Bir Çalışma

UZMANLIK TEZİ

138689

Dr. H. Birgül ELBOZAN  
Psikiyatri Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Rifat KARLIDAĞ

MALATYA-2003

### III.TABLÖLER

Tablo-1: ICD-10 ve DSM-IV TR'ye göre bipolar affektif bozuklukların sınıflandırılması

Tablo-2: DSM-IV'teki bazı mizaç bozukluklarının yaşamboyu prevalansları

Tablo-3: Bipolar affektif bozuklukta risk faktörleri

Tablo-4: Manik ve depresif dönemlerde hormon düzeyleri

Tablo-5: Olguların demografik özellikleri

Tablo-6: Olguların NAA/Cre, Cho/Cre oranları



#### IV. ŐEKİLLER

- Şekil-1: Lityumun beyin gri maddesinde NAA miktarını arttırması
- Şekil-2: Bir bayan hastanın lityum alırken sağ prefrontal korteks MR spektroskopik görüntüleri
- Şekil-3: Bir bayan hastanın ilaçsız dönemde sağ prefrontal korteks MR spektroskopik görüntüleri
- Şekil-4: Bir bayan hastanın olanzapin alırken sağ prefrontal korteks MR spektroskopik görüntüleri
- Şekil-5: Bir erkek hastanın lityum alırken sol hipokampus MR spektroskopik görüntüleri
- Şekil-6: Bir erkek hastanın ilaçsız dönemde sol hipokampus MR spektroskopik görüntüleri
- Şekil-7: Bir erkek hastanın olanzapin alırken sol hipokampus MR spektroskopik görüntüleri
- Grafik-1: Hastaların sağ prefrontal korteks ve sol hipokampüste NAA/Cre oranları
- Grafik-2: Hastaların sağ prefrontal korteks ve sol hipokampüste Cho/Cre oranları

## V. KISALTMALAR

<b>ACTH:</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>APA:</b>	American Psychiatric Association
<b>ATP:</b>	Adenozintrifosfat
<b>Bax:</b>	Proapoptotic protein
<b>bcl-2:</b>	B-cell/lymphoma
<b>BDNF:</b>	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>BRMÖ:</b>	Bech-Rafaelson mani ölçeği
<b>BTA:</b>	Başka türlü adlandırılmayan
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>Ca<sup>++</sup>:</b>	Kalsiyum
<b>Cho:</b>	Kolin
<b>Cr:</b>	Kreatin
<b>CRF:</b>	Kortikotropin salıcı faktör
<b>D:</b>	Dopamin
<b>DAG:</b>	Diaçil gliserol
<b>DLPF:</b>	Dorsolateral prefrontal
<b>DM:</b>	Diabetes mellitus
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>DST:</b>	Deksamezon supresyon testi
<b>DEHB:</b>	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
<b>DSM:</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EKT:</b>	Elektro konvülfik terapi
<b>FDA:</b>	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
<b>Glx:</b>	Glutamat ve glutamin
<b>GSK-3β:</b>	Glikojen sentaz kinaz 3 beta
<b>H:</b>	Histamin
<b>HDDÖ:</b>	Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği
<b>HIV:</b>	Human immunodeficiency virus
<b>HPA:</b>	Hipotalamo pituiter adrenal
<b>5 HT:</b>	Serotonin
<b>ICD:</b>	International Classification of Diseases
<b>IP<sub>3</sub>:</b>	Inositol trifosfat

<b>Li:</b>	<b>Lityum</b>
<b>M:</b>	<b>Muskarinik</b>
<b>MAO:</b>	<b>Mono amin oksidaz</b>
<b>MARKS:</b>	<b>Myristoylated alanine-rich C kinase substrate</b>
<b>MDP:</b>	<b>Manik depresif psikoz</b>
<b>mEq/L:</b>	<b>miliekivalan/litre</b>
<b>MHPG:</b>	<b>3-metoksi-4-hidroksifenilglükol</b>
<b>ml:</b>	<b>myoinositol</b>
<b>MRI:</b>	<b>Manyetik rezonans görüntüleme</b>
<b>MR spektroskopi:</b>	<b>Manyetik rezonans spektroskopi</b>
<b>NAA:</b>	<b>N-asetil aspartat</b>
<b>NE:</b>	<b>Norepinefrin</b>
<b>NGF:</b>	<b>Sinir büyüme faktörü</b>
<b>NMDA:</b>	<b>N-metil D-aspartat</b>
<b>p53:</b>	<b>Proapoptotic protein</b>
<b>PET:</b>	<b>Pozitron emisyon tomografisi</b>
<b>PKC:</b>	<b>Protein kinaz-C</b>
<b>PME:</b>	<b>Fosfomonoester</b>
<b>ppm:</b>	<b>parts per million</b>
<b>p 75:</b>	<b>Düşük afiniteli sinir büyüme faktörü reseptör geni</b>
<b>rCBF:</b>	<b>Bölgesel beyin kan akımı</b>
<b>SED:</b>	<b>Sosyoekonomik düzey</b>
<b>SOD<sub>1</sub>:</b>	<b>Süperoksit dismutaz</b>
<b>SSS:</b>	<b>Santral sinir sistemi</b>
<b>SSRI:</b>	<b>Serotonin geri alım inhibitörü</b>
<b>SPECT:</b>	<b>Tek foton emisyon tomografisi</b>
<b>TE:</b>	<b>Time to echo</b>
<b>T<sub>2</sub>:</b>	<b>Relaksasyon zamanı</b>
<b>TR:</b>	<b>Tekrarlama zamanı (Time to repetition)</b>
<b>TRH:</b>	<b>Tirotropin salıcı faktör</b>
<b>TSH:</b>	<b>Tiroid uyarıcı hormon</b>
<b>V/B:</b>	<b>Ventrikül/beyin oranı</b>
<b>WHO:</b>	<b>World Health Organization</b>
<b>α:</b>	<b>alfa</b>

## II. İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1 Tarihçe .....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	5
2.2.1. Sıklık, Yaşam Boyu Risk ve Yaygınlık.....	5
2.2.2. Yaş ve Cinsiyet Özellikleri .....	6
2.2.3. Aile Öyküsü ve Çevresel Faktörler .....	7
2.2.4. Sonlanış .....	7
2.3. Klinik Özellikler .....	8
2.4. Patofizyoloji .....	15
2.4.1. Genetik Çalışmalar.....	16
2.4.2. Biyokimyasal Çalışmalar. ....	16
2.4.3. Anatomik Çalışmalar. ....	18
2.4.4. Beyin Görüntüleme Yöntemleri. ....	18
2.4.5. Bipolar Bozuklukta Kindling Hipotezi.....	20
2.4.6. MR Spektroskopinin Beyinde Kullanımı. ....	21
2.4.7. Duygudurum Bozukluklarında Tedavi .....	22
2.4.8. Lityum ve Nörotrofik Etkisi.....	23
2.4.9. Olanzapin ve Nörotrofik Etkisi .....	26
2.4.10. Bipolar Affektif Bozukluklarda Kolin Miktarındaki Değişiklikler ve Lityumun Koline Etkisi .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	28
3.1. Denekler .....	28
3.2. MR Spektroskopisi .....	29
3.3. Gereçler.....	30
<b>4. BULGULAR</b> .....	31
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	38
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	44
<b>7. ÖZET</b> .....	45
<b>8. SUMMARY</b> .....	47
<b>9. KAYNAKLAR</b> .....	49
<b>10. EKLER</b> .....	65
Ek-1: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) .....	65
EK-2: Bech-Rafaelson Mani Ölçeği (BRMÖ) .....	70

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar affektif bozukluk remisyon ve relapslarla seyreden, epizodlar arasında kişinin tamamen sağlıklı olduğu, bireylerin özel, sosyal ve mesleki yaşantısını önemli oranda etkileyen kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur.

Bipolar affektif bozukluğun etiyolojisini açıklamaya yönelik bir çok nörokimyasal, nöroendokrinolojik, genetik alanlarda araştırma yapılmış ve predispozan faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Genetik çalışmalar dışında tutarlı veriler elde edildiğini söylemek güçtür.

Son 30-40 yıldır BT (bilgisayarlı tomografi), MRI (manyetik rezonans görüntüleme), PET (pozitron emisyon tomografisi), SPECT (tek foton emisyon tomografisi), MR spektroskopisi gibi beyin görüntüleme yöntemleri ile beyin fonksiyon bozukluklarının emosyonel süreçleri nasıl etkilediğini araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu araştırmaların, bipolar affektif bozğun etiyolojisindeki pek çok karanlık noktaya ışık tutacağı düşünülmektedir.

MR spektroskopisi 1945'de keşfedilmiş, 1966'da tıpta, 1983'den beri de beyinle ilgili çalışmalarda kullanılmaya başlamıştır. Bu yöntemle invivo olarak dokulardaki biyokimyasal maddeleri ölçmek mümkün hale gelmiştir. Kolay uygulanabilen bir yöntem olan MR spektroskopisi ile psikiyatrik hastalıkların ve psikotropik ilaç tedavilerinin beyinde oluşturduğu biyokimyasal değişiklikler de saptanabilmektedir (1, 2).

Bipolar affektif bozukluğun tedavisinde ise önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Lityum (Li) gibi duygudurum düzenleyiciler yanısıra atipik

antipsikotiklerin kullanımı yeni umutlar yaratmakta ve ilgi odağı olmaktadır. Son yıllarda, ataktaki bipolar hastalarda yapılan çalışmalarda lityum ve olanzapinin nöroprotektif etkilerinin de olduğu ileri sürülmektedir (3, 4, 5, 6, 7, 8). Bu çalışmalarda Li'un nöroprotektif etkisinin beyinde NAA (N-asetil aspartat) miktarını arttırarak olduğu ileri sürülmektedir.

Bazı çalışmalarda, bipolar affektif bozuklukta membran fosfolipid metabolizmasının değiştiği, hücre membranı içinde bulunan kolin (Cho) miktarının arttığından söz edilmektedir (9, 10, 11, 12). Tedavide kullanılan lityumun ise Cho miktarında değişiklik yaratmadığı bildirilmektedir (9, 13, 14).

Bu çalışmayla, remisyon dönemindeki bipolar affektif bozukluklu hastalarda lityum ve olanzapinin beyindeki nöroprotektif etkilerinin araştırılması ve membran fosfolipid metabolizmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tarihçe

Duygudurum bozuklukları için mani ve depresyon kavramları çok eski çağlardan beri kullanılmaktadır. Mani ve melankoli deyimlerini ilk olarak Hipokrat milattan önce 14. yüzyılda kullanmış; kara safranın fazla oluşunun melankoliye, sarı safranın fazla oluşunun ise maniye yol açtığını vurgulamıştır (15). Milattan önce 1. yüzyılda Efes’li Soranus melankolinin mani hastalığının bir türü olduğunu (16), milattan sonra 2. yüzyılda Kapodokya’lı Aretorus da melonkolinin, maninin uç noktası olduğunu söylemiştir. Orta çağın başlangıcı ile hastalıklar yavaş yavaş manastırların sorumluluğu altına girmiş ve sonrasında karanlık bir dönem başlamıştır. 17. yüzyılın başlarına kadar dini etkilerin olmadığı ampirik klinik gözlemler ortaya çıkmamıştır. Bu dönemin ardından rönesansta, psikiyatrik hastalıkların tanımlanması yeniden filizlenmiş ve Felix Platter 1602’de ruhsal bozuklukları sınıflandırmış, mani ve melankoli kavramlarını tanımlamıştır.

Ondokuzuncu yüzyılın ortalarında bipolar bozukluk bir hastalık olarak ele alınmış, Falret ve Baillarger (17, 18) mani ve depresyonun, tek bir hastalığın iki farklı görünümü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Falret 1854’de bu hastalık için “döngüsel ruh hastalığı” terimini kullanmıştır. Kraepelin ise bipolar hastalığı psikoz manyak depresif adı altında tanımlamıştır (19).

Kraepelin’den sonra Avrupa’da, manik-depresif hastalık için geleneksel tıbbi hastalık modeline bağlı kalınırken, Amerika Birleşik Devletleri’nde psikoanalitik, psikolojik ve sosyal faktörlerle ilgili teoriler ileri

sürülmüştür. Bu görüşlere göre de Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (American Psychiatric Association) tanı kitabında "manik-depresif reaksiyon" tanımına yer verilmiştir (20).

ICD-8 (ICD: International Classification of Diseases) ve DSM-II (DSM: Diagnostic and Manual of Mental Disorders) 1968'de birbirine paralel bir içerikle yayınlanmış olup, manik-depresif reaksiyon, majör affektif bozukluklar grubu içinde ele alınmış ve manik-depresif hastalıklar olarak tanımlanmıştır (21, 22).

ICD-9'a göre, "döngüsel manik-depresif psikoz" bipolar bozukluğa eşdeğerken, "depresif tip manik depresif hastalık" unipolar bozukluğu tanımlar (23).

DSM-III'le birlikte, duygudurum bozuklukları bipolar-unipolar olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır (24). Bu sınıflandırma ICD-10'da 1992 yılında yapılmıştır (25).

ICD-10 (25) ve DSM IV-TR'ye göre (26) duygudurum bozuklukların sınıflandırılması tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo-1: ICD-10 ve DSM-IV TR'ye göre duygudurum bozukluklarının sınıflandırılması**

ICD -10	DSM IV-TR
Mizaç (Affektif) Bozuklukları	Bipolar Bozukluklar
-Manik epizod	-Bipolar I Bozukluğu
-Depresif epizod	-Tek Manik Epizod
- Şiddetli	-En Son Epizod Hipomanik
- Hafif	-En Son Epizod Manik
-Bipolar affektif bozukluk	-En Son Epizod Mikst
-Manik	-En Son Epizod Depresif
-Depresif	-Bipolar II Bozukluğu
-Mikst	-Hipomanik
-Remisyonunda	-Depresif
-Yineleyici Depresyon	-Siklotimik bozukluk
-Şiddetli	-BTA Bipolar Bozukluk
-Hafif	-Genel Tıbbi Duruma Bağlı
-Değişken	Duygudurum Bozukluğu
-Kalıcı affektif durumlar	Depresif Bozukluklar
-Siklotimi	-Majör Depresif Bozukluk
-Distimi	-Tek epizod
-Diğer mizaç epizodları	-Rekürren
-Diğer affektif epizodlar	-Distimik Bozukluk
-Diğer yineleyici affektif bozukluklar	-Erken başlangıçlı
-Diğer kalıcı affektif durumlar	-Geç başlangıçlı
-Şizoaffektif bozukluklar	-Atipik özellikler gösteren
- Şizomanik	-BTA Depresif Bozukluk
- Şizodepresif	
-BTA affektif bozukluklar	

## 2.2. Epidemiyoloji

### 2.2.1. Sıklık, Yaşam Boyu Risk ve Yaygınlık

Weissmann (1991) bipolar affektif bozukluk için yaşam boyu prevalansı %0.7-1.6 (ortalama %1.2), bipolar-I bozukluk için %0.4-1.6, bipolar-II bozukluk için %0.5 ve siklotimik bozukluk için %0.4-1.0 olarak bildirmiştir (27). Bazı yazarlar gerçekte bipolar bozukluklu hasta sayısının saptanmış olandan daha fazla olduğunu, hastalık yaygınlığının olduğundan düşük saptandığını ileri sürmektedir (28, 29, 30). Affektif hastalık tanısı alan

grupta bipolar bozukluk görölme oranının %15-35 (ortalama %20) olduğu tahmin edilmektedir (31). Tablo 2’de duygudurum bozukluklarının yaşam boyu prevalansları ile ilgili bilgiler sunulmuştur (27).

**Tablo-2: DSM-IV’teki bazı duygudurum bozukluklarının yaşamboyu prevalansları**

Duygudurum Bozuklukları	Yaşamboyu Prevalans
Depresif Bozukluklar	
Major Depresif Bozukluk	K: % 10-25 E: % 12
Distimik Bozukluk	~ %6
Bipolar Bozukluk	
Bipolar I	% 0.4-1.6
Bipolar II	~ % 0.5
Hızlı Döngülü (Bipolar I ve II)	Bipolar hastaların % 5-15’i
Siklotimik Bozukluk	% 0.4-1.0

Weissman ve ark. Lippincott 1991

### 2.2.2. Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

Duygudurum bozukluklarının yaygınlığı puberte öncesi nadir olup, Hirschfeld ve arkadaşları (2000) bipolar bozukluk için ortalama başlangıç yaşını 21 olarak vermektedir (32). Hastalığın başlangıç yaşı ile ilk kez tedavi veya hastaneye yatma yaşı arasında 5-10 yıllık bir süre vardır (33, 34). 15 yaş öncesi mani hakkında yapılmış çalışma sayısı azdır (35). 15 yaş öncesi bipolar bozukluğun tanısı da, atipik özellikleri ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile birlikteliği yüzünden oldukça zordur (36, 37, 38). Buna karşın 45 yaş altındaki bireylerde görölme sıklığı 45 yaş üstündeki bireylerden çok daha yüksek olarak bildirilmektedir (39, 40). Diğer yandan altmış yaş üzerinde başlaması da seyrek değildir. Bu başlangıcın daha çok inme veya diğer SSS (santral sinir sistemi) hastalıkları gibi tıbbi durumlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (41, 42).

Duygudurum bozuklukları kadınları ve erkekleri aynı oranda etkiler. Hastalık erkeklerde genellikle manik atakla başlarken, kadınlarda depresif atakla başlar (43).

Hastaların büyük çoğunluğunda ilk manik ya da depresif atağın 20 yaş öncesinde görüldüğü, başlangıç yaşı büyüdükçe, ataklar arası süre kısalırken, atak süresinin uzadığı bildirilmektedir (31). Rice ve arkadaşları (1987), başlangıç yaşı ne kadar küçük ise yakınlarındaki hastalık görülme riskinin de o kadar yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bipolar bozukluktaki risk faktörleri ile ilgili bilgiler tablo 3'de sunulmuştur (44).

**Tablo 3: Bipolar affektif bozuklukta risk faktörleri**

<b>Riski Faktörü</b>	<b>Bipolar</b>
Cinsiyet	Fark yok (K=E)
İrk	Fark yok
Yaş	Erken yaşlarda daha yüksek
Sosyoekonomik düzey (SED)	Diğer psikiyatrik hastalıklara göre SED yüksek
Medeni durum	Ayrılmış ve boşanmışlarda yüksek
Aile Öyküsü	Aile öyküsü olanlarda risk yüksek
Çocuk deneyimleri	Kötü olanlarda daha yüksek
Stresli yaşam olayları	Fark yok
Destek kişilerin yokluğu	Fark yok
Yerleşim Bölgesi	Taşrada daha yüksek

Rice ve ark. 1987

### 2.2.3. Aile Öyküsü ve Çevresel Faktörler

Bipolar I bozukluğu olan bireylerin birinci derece akrabalarında bipolar I ve II bozukluk oranları daha yüksektir (sırasıyla %4-24, %1-5) (45). Epidemiyoloji ve ikiz çalışmaları da bipolar bozukluğun kalıtsal bir hastalık olduğunu kuvvetle desteklemektedir (46, 47).

Çevresel faktörlerin hastalığın başlamasındaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, çevresel faktörlerin yaşam stili ile birlikte hastalığın şiddetini ve gidişini etkilediği bildirilmiştir (48). Stresli olaylar, uyuma-uyanma dizgesindeki değişiklikler, alkol-madde kötüye kullanımı hastalık gidişini etkiler, iyileşme süresini uzatırlar (49, 50, 51, 52, 53).

### 2.2.4. Sonlanış

Bipolar affektif bozukluk yineleyici bir hastalık olup tek bir manik atak geçiren hastaların %40'ının 1.7 yıl içinde, %60'ının 2 yıl içinde, %70'inin ise düzenli koruyucu tedaviye rağmen tekrar bir manik atak geçirdikleri bildirilmektedir (54). Weissman ve arkadaşları (1991) duygudurum

bozuklukları içinde hızlı döngülülük oranını %5-15 olarak belirtirken (27), bazı kaynaklarda %13-28 gibi daha yüksek oranlarda bildirilmektedir (55, 56).

Manik atak geçiren hastaların uzun dönem takiplerinde, hastaların %35'inin işlevselliğinde önemli bir azalma olduğu saptanmıştır (57). Psikotik belirtili manik atakların varlığında, diğer manik epizodların da psikotik belirtili olma ihtimalinin arttığı ve ataklar arası tam düzelme düzeyinin de azaldığı bildirilmektedir (58).

### **2.3. Klinik Özellikler**

Bipolar bozukluk, farklı durumlar arasında dönüşümle karakterize iki uçlu bir hastalıktır. Sıklıkla coşku ve depresyon ataklarıyla birlikte çeşitli bilişsel ve davranışsal semptomlar içeren kronik bir seyir gösterir (59).

Bipolar bozukluk DSM-IV'de duygudurum bozuklukları başlığı altında yer alır. Duygudurum bozuklukları bölümünde ilk olarak duygudurum atakları (majör depresif atak, manik atak, mikst atak ve hipomanik atak) ele alınmıştır (45). İkinci kısımda, duygudurum bozukluğu tanısı koyabilmek için duygudurum ataklarının varlığı ya da yokluğu ele alınır.

Burada DSM IV-TR'ye (APA 2000) göre majör depresif atak, manik atak, hipomanik atak, mikst atak tanı ölçütleri ve klinik görünümüne yer verilecektir (26).

### **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 depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

- 1) Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen hergün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

- 2) Hemen hergün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olması (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere).
- 3) Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen hergün iştahın azalmış ya da artmış olması. Not: Çocuklarda, beklenen kilo alımının olmaması.
- 4) Hemen hergün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması.
- 5) Hemen hergün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca gözleniyor olması gerekir).
- 6) Hemen hergün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması.
- 7) Hemen hergün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
- 8) Hemen hergün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir).
- 9) Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

B. Bu semptomlar bir mikst 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 (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotirodizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E. Bu semptomlar yasla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitilmesinden 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.

### **Manik Epizodun Tanı Kriterleri**

- A. En az 1 hafta süreyle (ya da hospitalizasyon gerekiyorsa süreye bakılmaksızın) anormal ve sürekli bir şekilde yükselmiş, öforik ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin varlığı.
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az 3'ünün (duygudurum yalnızca iritabl ise 4'ünün) önemli bir derecede ve sürekli varlığı.
  - 1. Abartılı yükselmiş benlik değer duygusu ya da grandiyozite
  - 2. Uyku gereksiniminde azalma, örn. yalnızca 3 saatlik uykuyla kendini dinlenmiş hissetme.
  - 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da basınçlı konuşma
  - 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin çok hızlandığını hissetme
  - 5. Distraktibilite, yani dikkatin önemsiz ya da konu dışı uyaranlara kolayca çekilerek dağılabilmesi.
  - 6. Amaca yönelik etkinlik artışı (sosyal, iş, okul yada cinsel aktivitede) ya da psikomotor ajitasyon
  - 7. Önemli zararlar yaratabilecek zevk verici etkinliklere aşırı girme, örn. aşırı harcama, düşüncesizce cinsel ilişkiler ve iş yatırımları.
- B. Belirtilerin karışık (mikst) tip epizoda uymaması.
- C. Duygudurum bozukluğunun iş yaşamı, sosyal etkinlik ve ilişkilerde önemli bozulmaya yol açacak ya da kendine ya da başkalarına zarar



vermesini önlemek için hastaneye yatırılması gerektirecek ağırlıkta ya da psikotik özellikte olması.

- D. Madde kullanımının doğrudan etkilerine (örn. madde kötüye kullanımı ya da ilaç verilmesi ya da genel tıbbi bir hastalığa örn. hipertiroidi) bağlı olmamak.

### **Mikst Epizodun Tanı Kriterleri**

- A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen hergün, hem bir manik epizod, hem de bir majör depresif epizod için tanı ölçütleri (sıra 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 (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertirodizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

### **Hipomanik Epizodun Tanı Kriterleri**

- A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkca farklı en az 4 gün, günboyu 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 grandiyöze.
  2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder)
  3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı
  5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkat önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir).
  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 (örn. elindeki bütün parayı alışverişte yatırır), düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunur ya da aptalca iş yatırımları yapar.
- C. Bu epizod sırasında, kişinin semptomatik olmadığı zamanlarından çok farklı olarak cinsel işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.
- D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarının da gözlenebilir bir düzeydedir.
- E. Bu semptomlar bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

### **Klinik Görünümler**

DSM-IV TR'de (26) iki uçlu bozukluklar başlığı altında dört tip bozukluktan söz edilmektedir:

#### **1) Bipolar-I Bozukluğu**

- A) En az bir manik ya da karışık tip epizod vardır.
- B) Depresif epizodlar ya sergilenmiştir ya da ilerde ortaya çıkacakları varsayılmaktadır. (Ancak, bulunmaları tanı için gerekli değildir.)
- C) Duygudurum epizodları şizoaffektif bozukluğa uymamaktadır ve şizofreni, şizofreniform bozukluk ya da delüzyonel bozukluk üzerine eklenmemiştir.
- D) Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bir rahatsızlık ya da bozulmaya neden olmaktadır.

- E) Belirtiler bir maddenin (örn. kötüye kullanılan bir madde ya da ilaç) ya da genel tıbbi bir hastalığın (örn. hipertiroidi) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

## 2) Bipolar-II Bozukluğu

- A. En az bir majör depresif epizodun ya da geçirilmiş epizod öyküsünün varlığı
- B. En az bir hipomanik epizodun ya da geçirilmiş epizod öyküsünün varlığı
- C. Manik ya da karışık tip bir epizodun geçirilmemiş olması
- D. A ve B ölçütlerindeki duygudurum belirtileri şizoaffektif bozukluğa uymamaktadır ve şizofreni, şizofreniform bozukluk ya da delüzyonel bozukluk ya da başka bir yerde sınıflandırılmayan psikotik bozukluk üzerine eklenmemiştir.
- E. Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bir rahatsızlık ya da bozulmaya neden olmaktadır.

## 3) Siklotimik Bozukluk

- A. Hipomanik belirtilerin ve majör depresif epizod ölçütlerini doldurmayacak kadar hafif depresif belirtilerin en az 2 (çocuk ve ergende en az 1) yıl süreyle çok sayıda sergilenmiş olması.
- B. Bu 2 yıl içerisinde A ölçütlerine uymayan sürekli bir iyilik döneminin 2 aydan fazla sürmemesi.
- C. İlk 2 yıl içerisinde manik, karışık tip ve majör depresif bir epizod ortaya çıkmaması.
- D. Duygudurum epizodları şizoaffektif bozukluğa uymamaktadır ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, delüzyonel bozukluk ya da bir yerde sınıflandırılmayan psikotik bozukluk üzerine eklenmemiştir.
- E. Belirtiler bir maddenin (örn. kötüye kullanılan bir madde ya da ilaç) ya da genel tıbbi bir hastalığın (örn. hipertiroidi) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

- F. Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bir rahatsızlık ya da bozulmaya neden olmaktadır.

**Diğer Duygudurum Bozuklukları ise;**

1. Genel tıbbi bir duruma bağlı duygudurum bozukluğu
2. Madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu
3. Başka bir yerde sınıflandırılmayan duygudurum bozukluğu

**Duygudurum Bozukluklarında Tip Belirleyiciler**

Epizod ya da bozukluğun alt özelliklerini saptamak amacıyla DSM-IV TR'da (26) iki grup belirleyici tanımlanmaktadır: Son epizod tipinin belirleyicileri ve yineleyici epizodların gidiş özelliklerini belirleyicileri.

**Son Epizod Tipinin Belirleyicileri**

1. Şiddet, psikotiklik, düzelme derecesi belirleyicileri
2. Kroniklik durumu
3. Katatonik özellik gösteren
4. Melankolik özellik gösteren
5. Atipik özellik gösteren
6. Doğum sonrası (postpartum) başlangıçlı.

**Uzunlamasına Gidiş Belirleyicileri:**

1. Epizodlar arası tam düzelme durumu
  - epizodlar arası tam düzelme var
  - epizodlar arası tam düzelme yok
2. Mevsimsel özellik gösteren
3. Hızlı döngülü

**Hızlı Döngü:** Bipolar bozukluklu hastaların % 13-28'si bir yılda 4 ya da daha fazla depresif, manik ya da hipomanik atak geçirir. Buna hızlı döngü adı verilir. Hızlı döngülülük bipolar II bozukluklu kadın hastalarda daha sık görülür (55, 56).

Bipolar bozukluğun lityuma dirençli bir varyantıdır. Bu gruptaki hastaların genellikle diğer mizaç stabilizatörlerinden fayda görüyor olması, farklı bir patolojik subgrup olabileceğini akla getirmektedir. Başta trisiklikler olmak üzere, antidepresanlar, hızlı döngüyü tetikleyebilir (59).

### **Bipolar Bozukluğun Doğal Seyri**

Bipolar bozukluk yaşam boyu devam eden epizodik bir hastalık olup, ilk atak sıklıkla depresyon olmakla birlikte manik, hipomanik ya da mikst olabilir. Tedavi edilmemiş bipolar bozukluğu olan hastalar yaşamları boyunca 10'un üzerinde depresyon ve mani epizodları geçirirler. 4-5 epizoddan sonra epizod süresinde ve epizodlar arası sürede bir sabitleşme oluşur (60). Sıklıkla, manik epizoddan önce hastalar birkaç depresif epizod geçirirler (34).

Bipolar bozuklukta özkıyım oranı yüksektir. Bipolar-I bozuklukta bu oran %10-15 olup, genellikle depresif ve mikst epizod sırasında meydana gelir (36, 61). Farmakoterapi ile özkıyım riski azalır (62, 63, 64, 65). Lityum alan 103 hastanın 11 yıl izlendiği bir çalışmada, özkıyım oranları yaş ve cinsiyete göre bakıldığında beklenenden az çıkmıştır (63).

Bipolar bozukluklu hastaların %60'ı kişiler arası ilişki sorunları ve iş yaşamında zorluk yaşar, epizodlar arası subklinik semptomlar gösterirler (46, 66, 36, 47). Kontrollere göre bu kişilerde, boşanma oranları daha yüksek, iş yaşamı sorunları ise 2 kat daha fazla bildirilmiştir (67).

## **2.4. Patofizyoloji**

Bipolar bozukluğun patofizyolojisi 5 temel alanda ele alınabilir;

1. Genetik çalışmalar
2. Biyokimyasal çalışmalar
3. İmmünolojik çalışmalar
4. Anatomik çalışmalar
5. Beyin görüntüleme çalışmaları

#### **2.4.1. Genetik Çalışmalar**

Duygudurum bozukluklarının ailesel geçişi bilinmekle beraber, genetik faktörlerin çevresel faktörler ile etkileşimi de önemlidir. Bu alanda yapılmış olan pek çok çalışma, hastalığın ailesel özellikli olduğunu işaret etmektedir. Bipolar hastaların yakınlarında bipolar bozukluk görülme oranı %3.8-6.8 arasında değişir (27, 68, 69, 70).

Bipolar I bozuklukta, diğer duygudurum bozukluklarına göre genetik özelliklerin daha fazla olduğu bildirilmiştir (71). Risch ve Baron (1982) gözden geçirme çalışmasında X'e bağlı resesif geçiş olabileceğini ileri sürmüştü, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir (72). İkiz çalışmalarında konkordans oranı, tek yumurta ikizlerinde bile %100'dir (73). Bu oran tek yumurta ikizlerinde %60 iken, dizigotik ikizlerde %12 olarak bildirilmektedir (74, 75). Bunun yanında birinci derece yakınlarda bipolar bozukluk görülme oranı, ikinci derece yakınlardan yaklaşık 2 kat fazla olarak bildirilmiştir (76).

Kromozomal çalışmalarda 11q 21-25, 15q 11-13, 21q ve Xq 28 bölgeleri bipolar bozuklukla ilgili bulunmuştur (77, 78). Ancak bipolar bozukluğa yatkınlık oluşturan spesifik genlerin bulunmasını sağlayabilecek daha ileri moleküler genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.4.2. Biyokimyasal Çalışmalar:**

##### **Biyojenik Aminler:**

Bu konuda yapılmış en tutarlı çalışma, bipolar bozuklukta SSS'de dopamin oranındaki artışın gösterilmesidir (79). Duygudurum bozukluklarındaki dopaminejik hiperaktivite manik ve psikotik semptomlarla ilişkili görülmektedir (80). Bipolar I bozuklukta, unipolar ve bipolar II bozukluğa nazaran daha yüksek dopamin çevrimi bildirilmiştir (81).

Manik epizod sırasında NE (norepinefrin) metaboliti olan MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglukol) plazma ve idrarda artar, ilaç tedavisi ile de bu artış normal sınırlara döner (82).

### Nöroendokrin Çalışmalar:

Bipolar bozuklukta hormonal anormalliklerle ilgili pek çok çalışma vardır ve bunların çoğu da lityumun etkilerinin incelenmesi sonucu oluşturulmuştur (Tablo 4).

**Tablo-4:** Manik ve depresif dönemlerde hormon düzeyleri

	Kontrollere Göre Cevap	
	Depresif	Manik
- Plazma kortizolü	↑	Normal
- DST (dexamethasone supression test)	Nonsupresyon	Çeşitli
- CRF ile ACTH stimülasyonu	↓	Normal
- 5 HT ile kortizol stimülasyonu	↑	↑
- TRH ile TSH stimülasyonu	↓	↓
- Prolaktin	↓	?
- GH (growth hormon)	↓	↓
- Melatonin	↓	↑

Baştürk ve arkadaşları (1998) lityum tedavisi alan ötimik bipolar affektif bozukluklu hastalarda plazma bazal kortizol hormon düzeylerini inceleyen bir çalışma yaptılar. Bu çalışma sonucunda, kısa süreli (< 6 ay) lityum tedavisi alanlarda bazal kortizol hormon düzeylerinin kontrollere göre düşük olduğunu; uzun süreli lityum alanlarda (>6 ay) ise kortizol hormon düzeylerinin oldukça stabil halde kaldığını ve kontrollerden farklı olmadığını bildirdiler (83).

Lityum tedavisi alan ötimik bipolar hastalarda tiroid hormon değişikliklerini araştıran çalışmalarda; lityum tedavisi alan hastaların TSH (tiroid uyarıcı hormon) değerlerinin lityum tedavisi almayanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (84, 85). Hızlı döngülü bipolar bozukluğu olan hastalarda subklinik hipotiroidizme sık rastlanmaktadır. Kadınlarda da hem hipotiroidizm daha sıktır, hem de hızlı döngülü seyir daha sık izlenmektedir (86).

Lityum tedavisi alan ötimik bipolar hastalarda kısa süreli (< 6 ay) tedavinin prolaktin salınımını etkilemediği, uzun süreli (> 6 ay) uygulamanın

ise serum prolaktin düzeylerini kontrollere göre düşürdüğü tesbit edilmiştir (87).

#### **2.4.3. Anatomik Çalışmalar:**

Sekonder depresyon ve mani ile ilişkili lezyonlar en sık frontal ve temporal loblardadır. Depresyon sol taraftaki lezyonlarda, mani sağ taraftaki lezyonlarda görülür (88, 89). Manik semptomlar sağ frontotemporal veya sol parietookspital lezyonlarla, depresif semptomlar sol frontotemporal veya sağ parietookspital lezyonlarla ilişkilidir (90, 91).

Bipolar bozukluğun manik ve depresif fazlarında ise non-dominant hemisferde (genellikle sağ) anormallikler olduğu bildirilmiştir (92).

#### **2.4.4. Beyin Görüntüleme Yöntemleri:**

##### **BT (Bilgisayarlı Beyin Tomografisi) Çalışmaları:**

Bipolar affektif bozukluklarda BT ile yapılan çalışmalarda ventriküler genişleme, sereballar atrofi, sulkuslarda genişleme, kortikal hacim kaybı, 3. ventrikülde genişleme, sağ temporal lobda dansite artışı, interhemisferik fissür genişliğinde azalma ve bifrontal endeksde artış olduğu bildirilmiştir (93, 94, 95, 96, 97, 98, 99).

##### **MR (Manyetik Rezonans) Görüntüleme Çalışmaları:**

MR, BT'ye göre daha yeni bir inceleme yöntemi olduğu için daha az sayıda çalışmada kullanılmış olmakla birlikte önemli veriler sağlamıştır. Hauser ve arkadaşları (1988) temporal lob/hemisfer alanı oranında azalma saptadılar (100). Karaaslan ve arkadaşları (1994) 3. ventrikül/beyin (V/B) oranında artış olduğunu buldular (99). Coffey ve arkadaşları (1988) ve Krishan ve arkadaşları (1988), yaşlı depresif hastalarda subkortikal anormallikler saptamışlardır (101, 102).

Volümetrik nöron görüntüleme çalışmalarında bazal ganglion ve frontal kortikal volümde azalma, 3. ve 4. ventrikülde genişleme olduğu gösterilmiştir (103, 104). Dupont ve arkadaşları (1990) bipolar hastalarda yaptıkları MR görüntüleme çalışmalarında, 14 bipolar hastanın 8'inde beyaz



cevher anormalliği saptadılar (105). MR görüntüleme çalışmalarında anormalliği olan bipolar hastaların kognitif testlerinin bozuk olduğu ve hastaneye yatma sayılarının daha yüksek olduğunu bildirdiler (105). İlaç almayan bipolar hastalarda frontal ve temporel loblarda T<sub>1</sub> relaksasyon süresi normalden uzunken, 10 günlük lityum tedavisi sonrasında bu durumun normale döndüğü bildirilmiştir (106).

### **Bölgesel Beyin Kan Akımı (Regional Cerebral Blood Flow (rCBF) Çalışmaları**

Duygudurum bozuklukları ile ilgili bölgesel beyin kan akımı çalışmaları gözden geçirildiğinde, major depresyonlu hastaları kontrollerle karşılaştıran bazı çalışmalarda (107, 108, 109) hastaların beyin kan akımında azalma bildirirken, Silfverskiöld ve Risberg ise (1989) fark olmadığını bildirmiştir (110).

Sackeim ve arkadaşları (1987), bipolar ve unipolar hastaları karşılaştıran çalışmalarında, bipolar hastalarda beyin kan akımının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (109).

Mukherjee ve ark (1984) hızlı döngülü bir olguda manik fazda, ötimik ve depresif faza göre beyin kan akımının arttığını, bu artışın da en fazla frontal lobda olduğunu bildirdiler (111).

### **MR Spektroskopi (Manyetik Rezonans Spektroskopi) Çalışmaları:**

MR spektroskopi 1945 yılında Purcell ve Bloch tarafından keşfedilmiş 1966'da da tıpta, 1983'te ise ilk defa Behor ve arkadaşları tarafından beyinle ilgili çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (1, 2). MR spektroskopi ile biyokimyasal olayları inceleyebilen kimyasal bir analiz tekniği durumuna ulaşılmıştır (112).

MR Spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. Kato ve arkadaşları bipolar affektif bozukluğu olan hastalar üzerinde yaptıkları MR spektroskopi çalışmalarında frontal lobta fosfomonoester (PME) seviyelerine baktıklarında;

ötimik hastalarda düşük, depresif ve manik hastalarda yüksek olarak buldular (113, 114, 115).

Winsberg ve arkadaşları bipolar affektif bozukluğu olan hastaların dorsolateral prefrontal (DLPF) kortekslerinde NAA/Cr oranında azalma olduğunu saptadılar (116).

Ohara ve arkadaşlarının, yetişkin bipolar hastaların lentiküler nukleusunda NAA/Cr oranlarında azalma saptadığı aktarılmaktadır (117).

Lityumun nöroprotektif etkisinin araştırıldığı, bipolar affektif bozukluklu 12 hastayı kapsayan bir MR spektroskopi çalışmasında, lityum tedavisinin NAA düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (118).

Davanzo ve arkadaşları (2001), juvenil bipolar affektif bozukluklu hastalarda NAA/Cr, Glx/Cr (Glutamat-glutamin/kreatin) , Cho/Cr oranlarının kontrollerden farklı olmadığını saptamışlardır (119).

#### **2.4.5. Bipolar Bozuklukta Kindling Hipotezi:**

Kindling hipotezi, ani nöbet ile seyreden bozuklukları anlamak için oluşturulmuş bir modeldir. Epizodik karakterdeki bipolar bozukluklar için de kullanılmaktadır (120).

Bu modele göre; ilk manik ya da depresif atak stresli yaşam olayları ile tetiklenir ve sonraki epizodlar için kişinin beyinde birtakım biyokimyasal değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler de hastalardaki duyarlılığı arttırarak, onları diğer stresör etkenlere karşı yatkın bir hale getirir. Bu duyarlaşma süreci, bir dış stresör olmadan da hastalık ataklarının kendiliğinden oluşmasını sağlar. Bu durum hastalığın ilerlemesini ve epizodlardaki sıklığın artmasını açıklar (121, 122, 123).

Kindling hipotezi tedaviyle ilgili olarak, erken relapsların önlenmesi için uzun dönem profilaksinin gerekliliğini ve erken epizodlarda etkili olabilecek tedavilere yanıtın, sonraki epizodlarda azalabileceğini vurgular (120). Hastalar başlangıçta lityum, valproat, karbamazepin gibi duygudurum stabilize edici ajanlara iyi yanıt verirken, atak sıklığı ve şiddetinin artması sonucunda koruyucu tedavi sırasında etki kaybı geliştiği gözlenmiştir (124, 125).

#### **2.4.6. MR Spektroskopinin Beyinde Kullanımı:**

MR spektroskopi, psikiyatrik hastalıklar yanında beyindeki fokal ve difüz hastalıklarda kullanılmaktadır. Normal metabolitlerin konsantrasyonu beyin maturasyonu ile direkt ilişkilidir. Konsantrasyondaki farklılıklar hayatın ilk 3 yılında belirgindir. Maturasyon tamamlanana kadar NAA/Cr oranı artarken, Cho/Cr oranı azalmaktadır (126, 127).

Normal bir beyin MR spektroskopisinde rezidüel su ve lipid ile birlikte toplam 17 pik oluşturur. Majör metabolitler 6 pik oluşturur, bunun 3'ü NAA, 2'si Cr, 1'i Cho pikidir. Glutamat ve glutamin birlikte "Glx" olarak tanımlanır ve 6 ya da daha fazla pik oluşturur. Lipid ve laktat ise normal spektrumda izlenemez (128).

MR spektroskopisinde saptanan metabolitler, glukoz ve oksijen tüketimi ile ilgili bilgi verirler. Burada saptanan metabolitler NAA, total Cr (kreatin ve fosfokreatin: Cr), total Cho (Cho: fosforil kolin ve gliserofosforil kolin), myoinositol (ml) ve glutamat ve glutamindir (129).

#### **N-asetil Aspartat (NAA):**

NAA bir nöronal belirteçtir ve olgun nöronlarda lokalize olur. Nöronal mitokondride üretilir, akson boyunca ilerler. MR spektroskopide normal spektrumda en geniş ve en yüksek pike sahiptir, 2.02 ppm'de (parts per milion) rezonansa erişir. Nöronal belirleyici olup, canlı nöron miktarı hakkında bilgi sağlar (130). NAA'daki azalma irreversibl nöronal kayıp ve aksonal hasarlanmayı gösterir (glioma, multipl skleroz, inme, demans, hipoksi). Hipernatremide, Diabetes Mellitusta (DM) azalır, hiponatremide artabilir ya da azalabilir (129).

#### **Kreatin (Cr):**

Beyinde yapılamaz, böbrek ve karaciğerde sentezlenir. Nöronlarda, kas dokusunda ve kanda bulunur. Kreatin ve fosfokreatin toplamından oluşan total kreatin, enerji metabolizmasının belirleyicisidir. MR spektroskopide

kreatin piki stabil olduğu için referans değeri olarak alınır. Kreatin piki 3.02 ppm'de rezonansa erişir (131).

#### **Kolin (Cho):**

Kolin MR spektroskopide oldukça önemli klinik veriler sağlayan, fonksiyonu iyi bilinen bir metabolittir. Total kolin, fosforilkolin ve gliserofosforilkolinin toplamından oluşur. Hücre membran proliferasyonunda fosfatidilkolin yıkımı ile serbest kolin ortaya çıkar. Serbest kolin total kolinin %5'ten az bir bölümünü oluşturur. Kolin pikinde değışikliğı neden olan en önemli bileşik fosfatidilkolindir. Kolin miyelin, hücre membranları ve diğeri kompleks beyin lipidlerinden çeşitli patolojik süreçler sonucu serbestleşerek MR spektroskopide görülebilir duruma gelir. MR spektroskopide 3.2 ppm'de rezonansa erişir. Artışı, artmış membran ve hücre sentezini yansıtır. Affektif hastalıklarda, tümör, MS, kafa travması, hipoksi, beyin ölümü, radyasyon, HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonu, D.M, karaciğeri ve böbrek yetmezliklerinde, dializde, ozmotik olaylarda ve karaciğeri transplantasyonu sonrasında artabilir (9, 10, 11, 131, 132).

#### **2.4.7. Duygudurum Bozukluklarında Tedavi**

Ciddi manik ya da mikst epizod için birinci sıra farmakolojik tedavi Li ile antipsikotik kombinasyonu ya da valproat ile antipsikotik kombinasyonudur (26). Daha hafif hastalar için lityum, valproat gibi bir duygudurum düzenleyicisi ya da olanzapin gibi bir antipsikotik monoterapisi yeterlidir (133). Mikst epizodlarda valproat lityuma göre daha çok tercih edilir (133). Li ya da valproata alternatif tedavi olarak karbamazepin veya okskarbamazepin kullanılabilir (133). Olanzapin ve risperidon en çok kullanılan, etkinliğı kanıtlanmış atipik antipsikotiklerdendir (133). Ajite hastalarda kısa süreli benzodiazepin yardımcı tedavi olarak önerilmektedir (26). Hamilelikte EKT (Elektro Konvülsif Terapi), dirençli vakalarda ise klozapin ve EKT kullanılabilir (133).

Bipolar depresyonda farmakolojik tedavide ilk sırada Li ya da lamotrijin kullanılır (26, 133). Bazı ağır olgularda Li ve antidepresanın birlikte

kullanımı önerilmektedir (134). Ağır, tedaviye dirençli, psikotik, katatonik olgularda ya da hamilelik sırasında EKT önerilebilir (26). Lityuma yanıt alınmıyorsa bir sonraki basamakta lamotrigin, bupropion ya da paroksetin eklenmelidir (26, 133, 134). Alternatif olarak SSRI (serotonin geri alım inhibitörleri), venlafaksin ya da MAO (mono amin oksidaz) inhibitörleri eklenebilir (133). Psikotik özellikli depresyonda antidepresan tedaviye antipsikotik eklenmesi de yarar sağlar (26).

Hızlı döngülü hastalar için öncelikli tedavi Li ya da valproat, alternatif tedavi ise lamotrigindir (26).

Duygudurum bozukluklarının sürdürüm tedavisinde en çok desteklenen ilaçlar lityum ve valproattır (26). Lamotrijin, karbamazepin veya okskarbamazepin de denenebilir (133). Tedaviye, geçirilmiş son depresif ya da manik epizodu remisyona sokan ilaçla devam etmek gerekir (26). Akut epizodu EKT ile remisyona girmiş hastalara sürdürüm tedavisi olarak EKT devam ettirilebilir (26). Atipik antipsikotiklerin ise bu konuda, Li ya da valproat gibi ajanlarla karşılaştırmasını kapsayan güvenilir çalışmaları henüz yoktur.

#### **2.4.8. Lityum ve Nörotrofik Etkisi**

Lityum, doğada çeşitli tuzları bulunan, alkali metaller grubundan bir metaldir. Lityumun temel kullanım alanı mani tedavisi olup, hastalıktan korunmayı sağlama da ikinci bir kullanım alanıdır. Hem atak sırasında hem de koruyucu sağaltımda lityumun plaseboya üstünlüğü kanıtlanmıştır (135, 136, 137, 138, 139, 140, 141).

Duygudurum düzenleyicilerin kullanıldığı uzun süreli araştırmalarda Li tedavisine yanıt oranı %60-70 arasında bildirilmektedir (142, 143). Bununla birlikte değişik sonuçlar bildiren çalışmalar vardır. Markar ve Mander (1989) yaptıkları 2 yıllık izlem çalışmasında, hastaneye yeniden yatış sıklığı bakımından Li alan ve almayan hastalar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (140). Harrow ve ark. (1990), manik atak gelişen hastaların %40'ının lityum aldığını saptamışlardır (144). Coryell ve arkadaşları (1997), ilaç kullanmayan hastalara göre lityum alanlarda relaps oranını, tedavinin ilk 32 haftasında düşük, 33-39 haftalardaysa farklı olmadığını bildirmişlerdir

(145). Değişik yöntemler kullanan diğer açık çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (146, 147).

Lityumun en önemli etkilerinden biri de gen ekspresyonunu değiştirmesidir. Bu etkisini büyük olasılıkla protein kinaz C (PKC) düzeyini düşürerek gösterir. PKC aktivasyonu ile MARKS (myristoylated alanine-rich C kinase substrate) fosforile olur ve aktif hale geçer. MARKS zarla ilişkisi olan bir fosfoprotein substrattır. Kronik Li kullanımı ile PKC azalır ve dolayısıyla MARKS da fosforile olamayıp azalır. MARKS'ın azalışının hipokampüste yeni hücre oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (148).

Manik epizodlarda adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerin uyarılması sonucu diaçil gliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) gibi ikincil habercilerin aracı olduğu bir dizi hücre içi reaksiyon uyarılır. Lityum, IP<sub>3</sub> ve DAG aktivitesini azaltarak hücre içi bir dizi reaksiyonları inhibe eder. DAG ve IP<sub>3</sub> düzeylerindeki azalma sonucu PKC aktivitesi ve hücre içi kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) iyonlarının hareketi azalır (149, 150, 151).

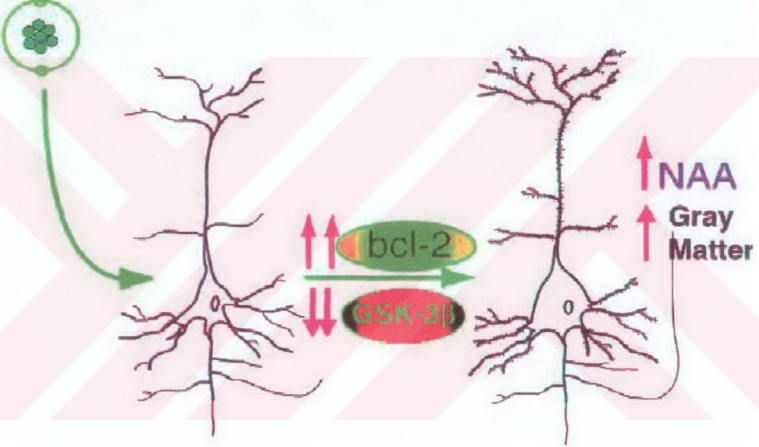
Lityum ve diğer duygudurum dengeleyicilerinin önemli etkilerinden biri de transkripsiyon faktörlerinin DNA bağlama aktivitesi üzerine etkileridir. Lityum aktivatör proteinleri artırır. Bu proteinler fos ve jun olarak bilinen transkripsiyon faktörü ürünlerinden oluşan bir komplekstir. Bu ürünler DNA'ya bağlanır. Bu bağlanma ile oluşan gen transkripsiyonu, büyüme faktörü, sitokinler, nöropeptid, nörotrofinler ve nörotransmitter düzeylerinin gen ifadelerini değiştirerek üretimlerini arttırırlar (152).

B-cell/lymphoma (bcl-2) viral ve selüler apoptozisi regüle eden protein ailesinin tanımlanan ilk üyesidir. In vivo ve invitro çalışmalarda bcl-2'nin sistein proteazları inhibe ederek, kalsiyum ve apoptojen faktörlerin salınımını önleyerek, mitokondrial kalsiyum Emilimini arttırarak hücre koruyucu bir rol oynadığı görülmüştür (153, 154). Hücre letal olayların etkisinden, glutamat eksitotoksitesinden, glukokortikoid toksitesinden, iskemi etkisinden, travma etkilerinden ve nöronal dejenerasyondan korunmuş olur. Bcl-2'nin artması yeni hücrelerin yaşama olasılığını arttırabilir, nöronların farklılaşmasına izin verebilir. β-amiloid toksitesini azaltır, akson rejenerasyonunu hızlandırır. Hipopotasemi, radyasyon gibi çevresel



etkenlerden hücre korunmuş olur. Lityum, uzun süreli tedavide frontal kortikal alanlarda II. ve III. tabakalarda bcl-2 hücre sayısını artırır (155, 156). Artış, girus dentatus ve striatumda olur. Lityum, bu etkisiyle bipolar olgularda hücreyi glutamat eksitotoksitesinden korur, nöron koruyucu ve nörotrofik etki yapar. MR spektroskopisi çalışmalarında lityumun, terapötik dozlarda kortikal gri alanda hacim artışına yol açtığı, nöronal canlılığın göstergesi olan NAA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (3, 4, 5, 7). Şekil 1'de lityumun beyin gri maddesinde NAA miktarını artırması görülmektedir (157).

## Lithium



**Şekil-1:** Lityumun beyin gri maddesinde NAA miktarını artırması.

Manji ve ark. Biol Psychiatry 2000; 48: 740-754'den alınmıştır.

Lityumun önemli bir etkisi de glikojen sentaz kinaz 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) enzimini inhibe etmesidir. GSK-3 $\beta$ , glikojen sentezindeki regülatör işlevi yanında hücre iskeletini oluşturan süreçlerde c-jun fosforilasyonu ve  $\beta$ -katanin fosforilasyonunu regüle eder.  $\beta$ -katanin ve c-jun, hücre ölümüyle bağlantılı proteinlerdir. Katalitik GSK-3 $\beta$  aktivitesindeki artışı bazı hücrelerde apoptozise yol açarken, inhibisyonu ise hücreyi apoptozisten korur. Lityum, bcl-2 arttırıcı ve GSK-3 $\beta$  inhibisyonu etkisiyle nöral koruyucu etki yapar.

Nöral koruyucu etkiyi, hücre içine  $Ca^{+2}$  girişini ve ATPaz aktivitesini azaltarak sağlar. (158, 159).

#### 2.4.9. Olanzapin ve Nörotrofik Etkisi

Tienobenzodiazepin grubundan atipik bir antipsikotik ajandır. Etkinliğinin farmakolojik profili atipik bir ajan olan klozapine benzer.  $5HT_{2a}$  ( $5HT$ : serotonin),  $5HT_{2c}$ ,  $5HT_3$ ,  $5HT_6$  reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır.  $D_1$  (D: dopamin),  $D_2$ ,  $D_4$ ,  $H_1$  (H: histamin) ve  $\alpha_1$  ( $\alpha$ : alfa) antagonistidir, ancak afinitesi düşüktür. Muskarinik (M) reseptörlere yüksek afinite ile bağlanır,  $M_2$  seçiciliği gösterir. Antimanik ve antidepresan etkinliği vardır. Bipolar-I'de etkinliği Amerika Birleşik Devletleri'ndeki FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır. Kontrollü çalışmalarda etkinliği %49-65 arasındadır. Adölesan akut maniklerde %71 oranında etkin olduğu ileri sürülmektedir (152)

Bir hücre kültür modeli çalışmasında olanzapinin nöron koruyucu potansiyelinin olabileceği bildirilmiştir. Bunu 1).  $SOD_1$  ( $SOD$ = süperoksit dismutaz) gibi antioksidan enzimleri artırarak dejenerasyonun erken safhalarında nöronal dejenerasyonu önleme, 2).  $p75^i$  ( $p75$ : Düşük afiniteli sinir büyüme faktörü reseptör geni) azaltarak nöron ölümlerini önleme yoluyla yaptığı gösterilmiştir. Şizofrenide, nöronal atrofi olduğu için olanzapin gibi nöron koruyucu potansiyeli olduğu ileri sürülen nöroleptiklerin erken ve kronik kullanımının şizofrenik semptomlarını azaltabileceği ileri sürülmektedir (8).  $SOD_1$  her yerde bulunan bir enzimdir, serbest oksijen radikallerini inaktive ederek hücrel oksidatif stresi ve nöronal hasarı azaltır. Yapılan in vivo çalışmalar, bu enzimin upregulasyonunun iskemide (6) ve glutamat nörotoksitesinde (160) nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermektedir. Antipsikotiklerle bu enzim seviyelerinin yükselmesi, serbest radikallerin nörodejeneratif ve nörotoksik etkilerine karşı antipsikotiklerin koruyucu olduğunu akla getirmektedir (161, 162). Gen  $p75$ , transmembran yerleşimli, sinir büyüme faktörü (NGF) yokluğunda nöronal hücre ölümünün esas tetikleyicisi olan bir proteindir (163, 164, 165, 166).



#### **2.4.10. Bipolar Affektif Bozukluklarda Kolin Miktarındaki Değişiklikler Ve Lityumun Koline Etkisi**

Affektif bozukluklarda membran fosfolipit metabolizmasının etkilendiği bildirilmektedir. Membran fosfolipitleri içerisinde yer alan kolinin, bipolar affektif bozukluklarda arttığı gösterilmiştir (9, 10, 11, 12). Tedavide kullanılan lityumun ise koline etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, önemli değişiklik yapmadığı, nöronlardaki Cho miktarını değiştirmedeği bildirilmektedir (9, 13, 14).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Denekler

Çalışma 01.2.2003-01.6.2003 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, psikiyatri polikliniğinde DSM-IV-TR (26) tanı kriterlerine göre bipolar-1 affektif bozukluk tanısı ile izlenmekte olan 13 hasta katılmıştır. Hasta dosyaları retrospektif incelenip prospektif bir çalışma yapıldı. Etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlanmış, çalışmanın amacı açıklandıktan sonra katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve aydınlatılmış onay formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

- 1) Son üç yıl boyunca depresif ya da manik atak geçirmemiş olma
- 2) En az, son 6 aydır sadece lityum alıyor olma
- 3) Bipolar affektif bozukluk, hızlı döngülü tip olmama
- 4) Aktif madde kötüye kullanımı ya da bağımlısı olmama
- 5) Lityumun yan etkileri (renal, hepatik, kardiyolojik ve hematolojik) sonucunda gelişmiş hastalığı olmama
- 6) MR spektroskopisi çekimleri sırasında manik ya da depresif bir atak geçirmemiş olma
- 7) Kan lityum düzeyi 0.6-1 mEq/l arasında olma
- 8) MR Spektroskopisi çekimi için, çekim protokolüne (kardiyak pacemaker olmaması, son zamanlarda major cerrahi geçirmemiş

olması, implant takılı olmaması, nörostimülatörler, göze ya da beyine metal cisim takılanlar) uygun olma .

2 haftalık ilaçsız dönemde hastaların birinde depresif atak, birinde manik atak geliştiğinden, bir hasta da olanzapin kullanmak istememesinden dolayı çalışma dışı bırakılmışlardır. Çalışma 10 hasta ile tamamlanmıştır.

Çalışmaya katılan hastalar;

- Lityum aldıkları dönemde
- Lityum kesilmesini takiben 14. günde ve
- Olanzapin (10 mg/gün) başlandıktan sonraki 4. haftanın sonunda olmak üzere, her seferinde klinik görüşme, HDDÖ (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği) ve BRMÖ (Bech Rafaelson Mani Ölçeği) ile psikometrik olarak değerlendirildikten sonra MR spektroskopileri çekildi .

### 3.2. MR spektroskopisi

Hastaların, duygudurum bozukluğu patogeneğinde rolleri olduğu düşünülen sağ prefrontal korteks ve sol hipokampus bölgelerinden MR spektroskopisi çekimleri yapıldı. MR spektroskopisi çekimleri lityum aldıkları dönemde, lityumun kesilmesini takiben 14. günde ve olanzapin başlandıktan sonraki 4. haftanın sonunda olmak üzere 3 kez yapıldı.

Referans görüntüler aksiyel, koronal ve sagittal olarak üç planda; T2 ağırlıklı (TR: Time to repetition 4530 ms, TE: Time to echo 100 ms, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit arası: 0 mm) olarak alındı.

Olgulara PRESS sekansı kullanılarak "single voksel" MR spektroskopisi uzun TE (spectral band: 1000 Hz, matrix: 128x256, TR: 2000 ms, TE: 136 ms) olarak uygulandı. Vokselin boyutu 15x15x15 mm olarak belirlendi. Vokselde aynı bölgenin alınmasına dikkat edildi.

MR spektroskopisi Fourier transformation öncesi Eddy akımının düzeltilmesi için 2048 zaman aralığı ve 128 milisaniye zayıf Gaussian filtresi seçildi. Fourier transformation sonrası row data'dan manuel olarak "base line" düzeltilmesi yapıldı

Metabolit pikleri saptandı. Uzun TE (136 msn) MR spektroskopiden; NAA: 2.02 ppm, kreatin: 3.02 ppm ve kolin: 3.2 ppm alındı. Her metabolit için pik alanları belirlendi. Standardizasyonun sağlanması ve farklı olgularda karşılaştırabilme için genellikle sabit kaldığı düşünülen ve referans değer olarak kabul edilen kreatin kullanıldı. Metabolitlerin kreatine oranları NAA/Cr, Cho/Cr şeklinde hesaplandı.

Ölçümler her bir bireyde yaklaşık yarım saat sürdü. Sağ prefrontal korteks ve sol hipokampus bölgeleri tarandı. NAA ve Cho oranlarına bakıldı.

### 3.3. Gereçler

Bech-Rafaelson Mani Ölçeği (BRMÖ): Bu ölçek, 11 madde içermektedir (167). Temelde niceliksel bir ölçek olup, mevcut klinik tablonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. 0-4 arası derecelenir. '0' normali gösterir. Toplam 0-5 puan alırsa, mani yok kabul edilir. 6-14 puan hipomani, 15 puan üzeri ise kesin mani olarak değerlendirilir. Depresif mizaç için maddeleri yoktur. Türkiye'de, Bech-Rafaelson Mani Ölçeğinin güvenilirliği, Kantarcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (168).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ): Hastaların depresyon düzeyini ölçmek için ölçeğin 17 maddelik formu kullanılmıştır. HDDÖ, depresyonlu hastaların depresyon düzeyini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmış bir ölçektir (169). HDDÖ'ye göre 0-7 puan depresyon yok, 8-12 puan hafif depresyon, 13-17 puan orta, 18-29 puan major depresyon ve 30-52 puan major depresyondan daha ağır olarak derecelendirilmiştir.

İstatistik: Veriler SPSS for Windows 10.00 istatistik paket programı ile değerlendirildi. Üç dönemin bulgularının istatistiksel karşılaştırılmasında Tukey testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Olgularımızın yaşları 24-52 arasında olup, yaş ortalaması  $33.10 \pm 9.17$ 'dir. Kan lityum düzeyleri ortalama olarak  $0.75 \pm 0.06$  idi. Kadın ve erkekler eşit sayıdaydı. Olguların el kullanma tercihlerine bakıldığında 6 kişi sağ elini, 4 kişi sol elini kullanmaktaydı. Tablo 5'da olguların demografik özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Olguların demografik özellikleri

	Sayı	Yüzde
Cinsiyet dağılımı (Kadın/Erkek)	5/5	50/50
Eğitim durumu		
Okur yazar değil	1	10
İlköğretim mezunu	4	40
Lise mezunu	4	40
Üniversite mezunu	1	10
Meslek		
İşsiz	3	30
Ev hanımı	3	30
İşçi	1	10
Memur	3	30

Hastalar Li alırken ortalama HDDÖ skoru 3.0 (en düşük 1, en yüksek 5), ortalama BRMÖ skoru ise 0.4 (en düşük 0, en yüksek 2) olarak bulundu. İlaçsız dönemde HDDÖ skoru 4.2 (en düşük 1, en yüksek 6) olup,



BRMÖ ölçeği skoru ise 0.6 (en düşük 1, en yüksek 3) bulundu. Olanzapin aldıkları dönemde ise HDDÖ skoru 4.1 (en düşük 1, en yüksek 6), BRMÖ skoru ise 0.6 (en düşük 1, en yüksek 3) olarak değerlendirildi. Her 3 dönemde yaptığımız HDDÖ skoru ve BRMÖ skoru değerleri depresyon ve mani için eşik değerin altını işaret etmektedir.

Olguların lityum aldıkları, ilaç almadıkları ve olanzapin aldıkları dönemlerde, sağ prefrontal korteks ve sol hipokampus bölgelerinin MR spektroskopisi çekimlerinden elde edilen NAA ve Cho miktarlarının kreatine oranları saptandı. Her 3 dönemde yapılan çekimlerden elde edilen NAA/Cr, Cho/Cr oranları bakımından dönemler arası farklılık olup olmadığını araştırmak amacıyla karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen sonuçlar şöyledir:

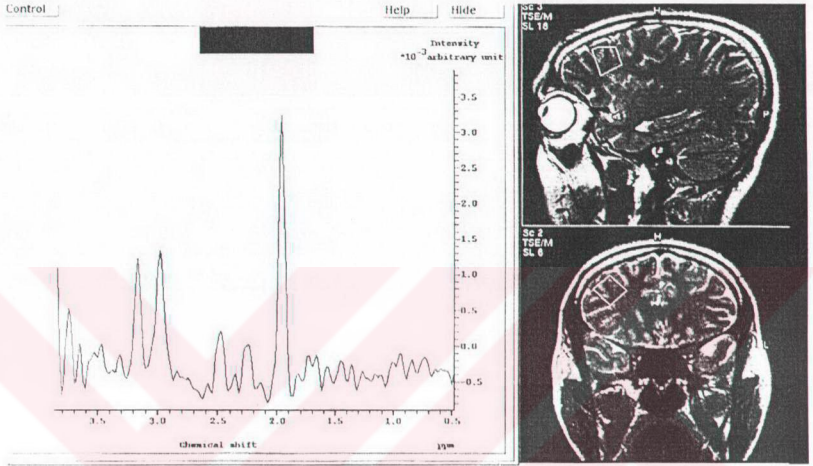
1. Sağ prefrontal bölgeden elde edilen NAA/Cr ve Cho/Cr oranları bakımından dönemler arası farklılık bulunmamaktaydı.

2. Sol hipokampus bölgesinden edilen NAA/Cr ve Cho/Cr oranları bakımından dönemler arası farklılık yoktu (Tablo 6).

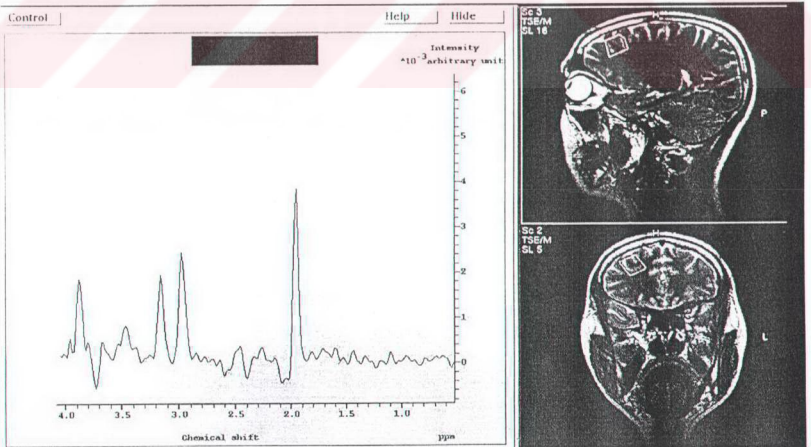
**Tablo-6:** NAA/Cre, Cho/Cre oranları

	Lityum alırken		Lityum kesildikten 2 hafta sonra		Olanzapin başlandıktan 4. hafta sonra	
	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr
Sağ Prefrontal Korteks	1.37±0.27	1.77±2.47	1.57±0.49	1.05±0.33	1.37±0.44	0.84±0.29
Sol Hipokampus	1.11±0.25	1.24±0.39	1.13±0.29	1.13±0.32	0.99±0.14	0.94±0.23
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05

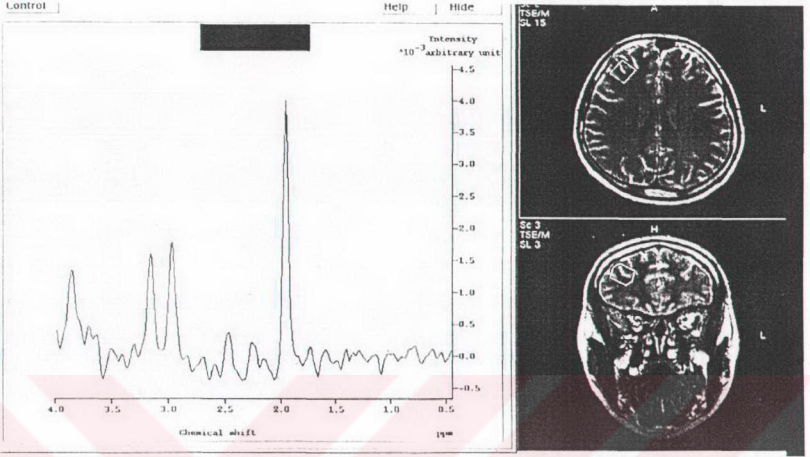
Şekil 2, 3 ve 4'te bir bayan hastanın Li alırken, ilaçsız dönemde ve olanzapin alırken sağ prefrontal korteksinin MR spektroskopisi görülmektedir.



Şekil-2: Bir bayan hastanın lityum alırken, sağ prefrontal korteks MR spektroskopisi

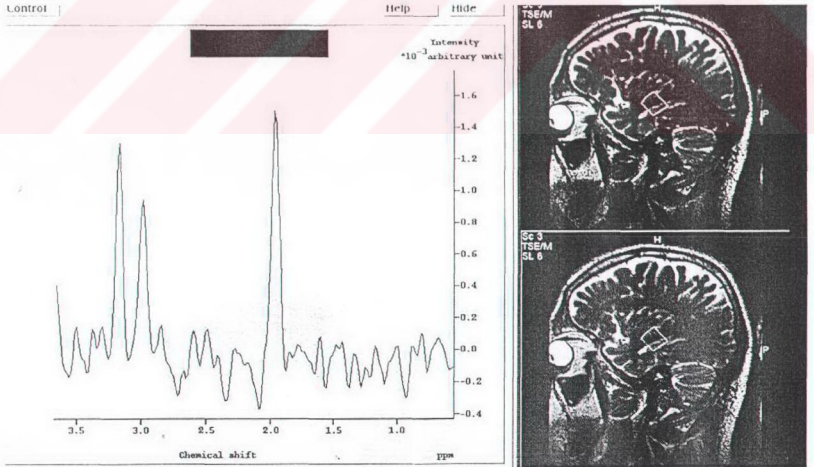


Şekil-3: Bir bayan hastanın ilaçsızken, sağ prefrontal korteks MR spektroskopisi



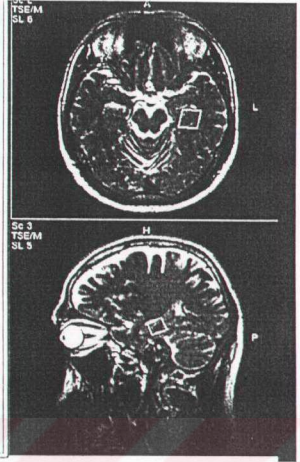
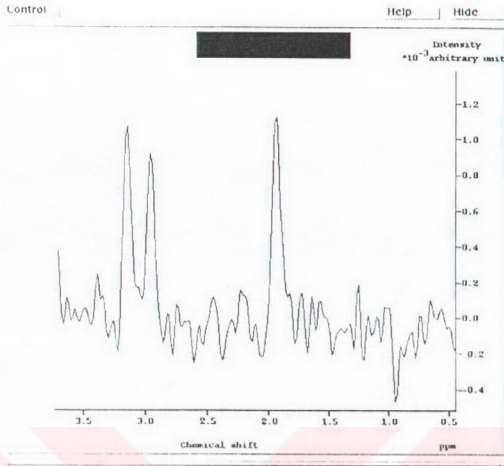
Şekil-4: Bir bayan hastanın olanzapin alırken, sağ prefrontal korteks MR spektroskopisi

Şekil 5, 6, 7'de bir erkek hastanın lityum alırken, ilaçsız dönemde ve olanzapin alırken sol hipokampus MR spektroskopisi örnekleri görülmektedir.

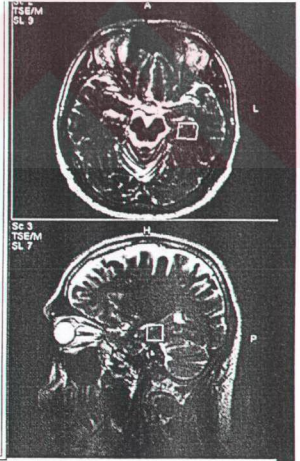
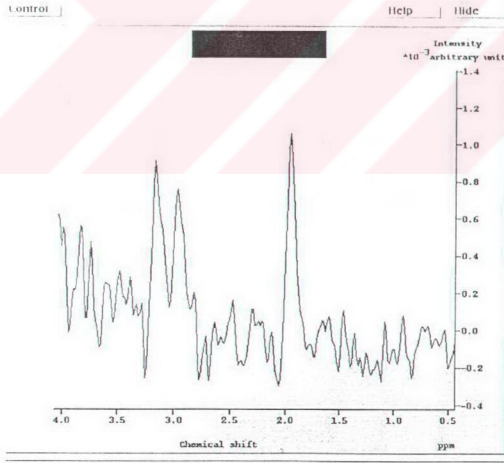


Şekil-5: Bir erkek hastanın lityum alırken, sol hipokampus MR spektroskopisi



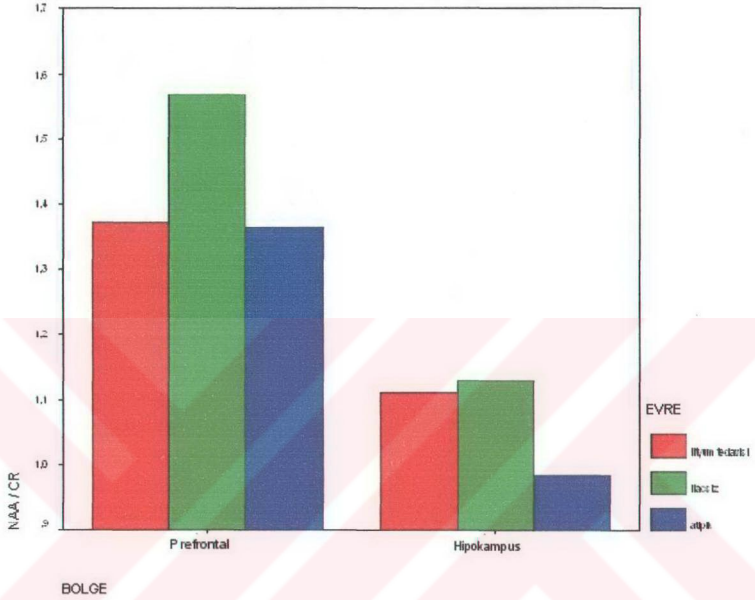


Şekil-6 Bir erkek hastanın ilaçsızken, sol hipokampus MR spektroskopisi



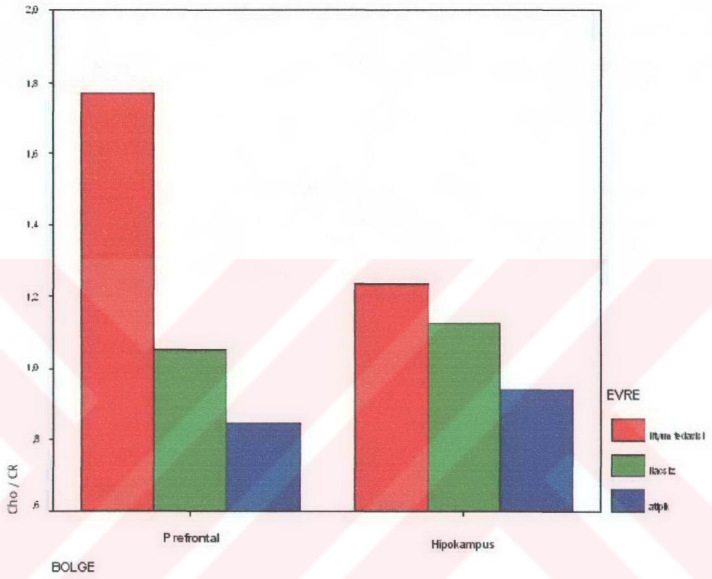
Şekil-7: Bir erkek hastanın olanzapin alırken, sol hipokampus MR spektroskopisi

Grafik 1'de hastaların sağ prefrontal korteks ve sol hipokampuslerinde NAA/Cre oranları görülmektedir.



**Grafik-1:**Sağ prefrontal korteks ve sol hipokampüste NAA/Cre oranları

Grafik 2'de hastaların sağ prefrontal korteks ve sol hipokampuslerinde Cho/Cre oranları görülmektedir.



**Grafik-2:** Sağ prefrontal korteks ve sol hipokampüste Cho/Cre oranları

## 5. TARTIŞMA

Duygudurum bozuklukları, majör mental bozukluklar arasında yer alması ve farklı klinik görünüm sergilemesi nedeniyle pek çok araştırmacı tarafından izlenen psikiyatrik hastalıklardan biri haline gelmiştir (170, 171).

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisi konusunda birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, verilerin birbiriyle tutarsız olması yüzünden çok az sonuç elde edilmiştir. Çelişkili sonuçların elde edilmesinde, yöntemsel sorunların önemli rolü olduğu düşünülmektedir (172). Ayrıca hastalığın farklı patolojik subtiplerinin olması, tanı koyma yöntemlerindeki farklılıklar, yaş, cinsiyet, ilaç etkileri gibi faktörler de bu sonuçları değiştirebilmektedir (107, 173).

Son 20-30 yıldır psikiyatrik araştırmalarda BT, MR, MR spektroskopisi, PET ve SPECT gibi yöntemler kullanılmaktadır. Henüz beyin görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile duygudurum bozukluklarının etyolojisinde yer alan etmenler tam olarak belirlenememiştir (174).

MR Spektroskopisinde saptanan metabolitler, glukoz ve oksijen tüketimi ile ilgili bilgi verirler. NAA/Cr oranında azalma nöronal kayıp ve aksonal hasarlanmayı gösterirken (129), Cho/Cr oranı artışı ise membran ve hücre sentezini yansıtır (131).

Winsberg ve arkadaşları, en az 2 hafta süreyle medikal tedavi almamış ötimik bipolar hastalarda DLPF kortekste NAA/Cr düzeylerinde kontrollere göre azalma olduğunu saptadılar. Bu bulgu bipolar affektif bozuklukta DLPF kortekste nöronal yoğunlukta azalmayı veya nöronal

disfonksiyonu işaret eder (116). Bu çalışmanın sonuçları şizofren hastalardaki DLPF korteksteki NAA metabolit oranlarında azalma olduğunu bildiren çalışmalarla uyumluluk gösterir (175, 176).

Davanzo ve arkadaşları (2001) jüvenil bipolar hastalarla kontroller arasında yaptıkları MR spektroskopi çalışmasında, NAA/Cr, Glx/Cr, ml/Cr oranlarında anlamlı farklılık olmadığını bildirdiler (119). Ohara ve arkadaşları (1988) ise erişkin bipolar hastaların lentiküler nekleusunda NAA/Cr oranlarında azalma saptadılar (117). Bazal ganglionlarda nöronal hücre kaybını işaret eden bu bulgunun, ileri yaş ve geç ataklar ile ilişkili olabileceğini ileri sürdüler. Bu sonuçlar, ergen ve erişkin bipolar bozukluklu hastalarda hastalık fizyopatolojisinin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Bipolar bozuklukta lityumun terapötik etkilerini açıklayan mekanizmalar henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Yapılan MR spektroskopi çalışmaları lityumun (in vitro ve invivo) nöronlar üzerinde nöroprotektif (nöron koruyucu) etkisi olduğunu göstermektedir (177). Lityum, NMDA reseptör inhibisyonu yaparak, nöronu glutamatın zararlı etkilerine karşı güçlü şekilde korur (7, 177, 178,179, 180). Bu etki terapötik konsantrasyonda gerçekleşir (yaklaşık 0.4-1.2 mEq/l) (181). NMDA reseptörlerinin inhibisyonu ise;  $PI_3$ -kinaz aktivasyonunu (181), bcl-2 sitoprotektif protein sentezini artırır, p53 ve Bax gibi proapoptotik proteinlerin sentezinin supresyonunu sağlar. (182). Invivo ve invitro çalışmalarda bcl-2 proteinlerinin, transmisyon porlarının açılmasıyla oluşan içeri  $Ca^{++}$  girişini engelleyerek apoptozisi önlediği ve bu yolla da nöronları zarardan koruduğu gösterilmiştir (153, 154).

Moore ve arkadaşları (2000) depresif dönemdeki hastalara, depresyon döneminde ve 4 haftalık terapötik dozda lityum tedavisini takiben olmak üzere 2 kez MR spektroskopisi çekerek karşılaştırmışlardır. Lityum tedavisinden sonra hastaların sağ DLPF korteks ve sol hipokampuslerinde NAA düzeylerinde anlamlı artış saptamışlardır. Yaptıkları MR çalışmasında ise Lityum tedavisinden 4 hafta sonra beyin gri madde volümünde belirgin artış olduğunu göstermişlerdir (183).

Chen ve Chuang (1999) ratlarda, 4 hafta Li tedavisini takiben yaptıkları MR görüntülerinde, beyin gri madde volümünde belirgin bir artış

olduğunu gösterdiler. Yaptıkları histopatolojik incelemede ise granül hücrelerinde artış tesbit ettiler. Bu bulgulara dayanarak lityumun, bcl-2 protein düzeyini arttırmak yoluyla nörotrofik/nöroprotektif etkili olabileceğini ileri sürdüler (182). Bu bulgu, Moore ve arkadaşlarının (2000) bulguları ile uyumluydu (183). Manji ve arkadaşları da (2000) lityum ve valproatın SSS'de bcl-2 protein sentezini artırarak hipokampal nörogenezi hızlandırabileceğini bildirdiler (157). Yine Drevets ve ark (2000) bcl-2'nin nörotrofik/nöroprotektif rolü ile ilgili subgenuel prefrontal korteks volümünü inceleyen MR çalışmalarında; unipolar depresif hastalarda %24, bipolar depresif hastalarda %41 oranında azalma tesbit ettiler. Yaptıkları çalışmanın devamında, lityum ve valproat tedavisi alan hastalarda tedavi almayan hastalara göre subgenuel prefrontal korteks volümünün arttığını, ancak sağlıklı kontrol grubundan önemli bir farklılık göstermediğini saptadılar. Bunu da, lityumun bcl-2 protein seviyesini artırarak nöroprotektif etkili olabileceği şeklinde yorumladılar. (184).

Lityumun nöroprotektif etkisini açıklayan başka bir yol da GSK-3 $\beta$ 'yi inhibe etmesi sonucu olduğu söylenmektedir. GSK-3 $\beta$ , belirli nöronal ölüm tiplerinde rol alan,  $\beta$ -catenin ve tau proteinlerinin fosforilasyonunda rol oynayan bir enzimdir (155, 184, 185). GSK-3 $\beta$ 'nin çok fazla sentezlenmesi nöron hücrelerinde apoptozisi artırır (186). Lityum GSK-3 $\beta$ 'yi inhibe ederek apoptozisi önler ve hücre ölümüne karşı koruma sağlar (187). Lityum 1 mEq/L kan düzeyinde kullanıldığında GSK-3 $\beta$ 'yi inhibe ederek tau'nun fosforilasyonunu azaltır (14, 159, 189).

NAA, MR spektroskopisi ile kantitatif hesaplanabilen çok sayıda nörokimyasal bileşikten biridir. NAA, normal adult insan beyinde MR spektroskopide predominant rezonans gösterir. Fonksiyonel rolü tam olarak açıklanamamış olsa da NAA bir nöronal belirteçtir ve matür nöronlarda lokalize olur (190). Bu bileşikte görece azalma, nöronal canlılıkta azalmayı, nöronal fonksiyonda azalmayı ve nöronal kaybı işaret edebilir (191).

Çalışmamızda her bir hastaya lityum alırken, lityumu kestikten iki hafta sonra ve 4 hafta olanzapin aldıktan sonra olmak üzere her 3 dönem için MR spektroskopisi çekildi. Her 3 dönemde yapılan çekimlerden elde edilen

NAA/Cr, Cho/Cr oranları bakımından dönemler arası anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. Bu bulgu, ötimik bipolar hastalarda lityum ve olanzapin kullanımının NAA ve Cho düzeylerinde belirgin bir değişiklik yapmadığını düşündürmektedir. Bu bulguların bipolar bozukluklu hastalarda NAA ve Cho düzeylerini araştıran diğer çalışmalarda elde edilen bulgulardan farklı olması, çalışmanın hastalarımızın nöron hasarına yol açacak bir eksitotoksisite ya da transmisyon azlığı ile gelişecek bir hücre atrofisinin olmadığı remisyon dönemini kapsamış olması ile ilişkili olabilir. Moore ve arkadaşlarının (2000) Li kullanan, manisi ya da depresyonu olan bipolar affektif bozukluklu 9 hastanın anterior singulat korteksini inceledikleri MR spektroskopi çalışmasında, hastaların depresyon oranları ile Cho/Cr-fosfokreatinin ölçümlerinin pozitif ilişki içinde olduğunu saptamaları bu görüşümüzü desteklemektedir (12). Başka bir çalışmada bildirilen lityum tedavisi alan 7 ötimik hastanın Cho/Cr oranlarının kontrollerden farklı olmaması bulgusu da bu konudaki varsayımımızı olumlamaktadır (13). Lovestone ve arkadaşlarının (1999) da sağlıklı gönüllülere terapötik dozda (1200 mg/gün) 7 gün boyunca Li verdikten sonra yaptıkları MR spektroskopi incelemesinde, deneklerin temporal loblarında Cho/Cr oranlarının kontrollerden farklı olmadığını saptamaları da (14) lityumun sağlıklı nöronda nöron koruyucu ya da nöron hasarlayıcı özel bir etki yapmadığını düşündürmektedir.

Lityum kullanılan dönem ile ilaçsız dönem arasında metabolitler bakımından fark saptanmamasının diğer bir nedeni de, 15 günlük ilaç kesim süresinin, Li kullanımıyla gerçekleşen gen ekspresyonunun geriye dönüşümü için gereken sürenin altında olması olabilir. Olanzapinle benzer sonuçların elde edilmesi ise bu ilacın da metabolitler üzerinde Li benzeri bir etki gösteriyor olabileceğini akla getirmektedir.

Araştırma deseni açısından bizim çalışmamızla benzerlikler taşıyan Moore ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmanın bulgularında farklılık bulunmaktadır. İlaçsız dönemin sonunda ve lityum tedaviden 4 hafta sonra çekilen MR spektroskopi sonuçları karşılaştıran araştırmacılar, lityum tedavisi sırasında NAA konsantrasyonunun arttığını saptamışlardır (183). Ancak bu araştırmacıların çalışmasında ilaçsız dönem sonunda hastaların ortalama



HDDÖ skoru 18.75 olup, bu durum "orta şiddette bir depresyon"a işaret etmekteydi. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın ilaçsız dönem sonundaki ortalama HDDÖ skoru ise 4.2'dir ki bu depresyon için eşik değerin altını işaret eder. Yaptığımız BRMÖ ölçeği skoru 0.6 olup mani için eşik değerin altını gösterir. Çalışmamızda, Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak NAA düzeylerinde değişiklik saptanmaması hastalarımızın tam remisyonda olmasına bağlanabilir.

Lindquist ve ark. (2000) yaptıkları bir çalışmada ratlara çeşitli antipsikotik ilaçları (haloperidol, klozapin, olanzapin) 1 ay verdikten sonra çektikleri beyin MR spektroskopilerinde NAA/Cr, Cho/Cr oranlarında kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (192). Bizim çalışmamızda da remisyondaki hastalara 4 hafta boyunca tedavi dozunda olanzapin verdikten sonraki MR spektroskopilerinde NAA/Cr, Cho/Cre oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmaması bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

MR spektroskopi yöntemiyle, 18 ötimik bipolar affektif bozukluklu ve 22 major depresyonlu iki hasta grubunun bazal ganglionlarının incelendiği bir çalışmada, her iki grupta da Cho/Cr + fosfokreatin ve Cho/NAA oranları kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (10). Yine Hamakawa ve ark.'nın (1999) yaptıkları çalışmada, ötimik ve deprese durumdaki bipolar affektif bozukluklu hastalarda bazal gangliyonlarda Cho artmış, sol frontal lobta Cr azalmış olarak saptanmıştır. Kato ve arkadaşlarının (1996) ötimik bipolar affektif bozukluklu (bunların 10'u Li tedavisi alıyorken 9'u en az 30 gün Li tedavisi almamıştı) 19 hastada yaptıkları MR spektroskopi çalışmasında da, hasta grubunun bazal gangliyonlarında Cho/Cr + fosfokreatin pik oranlarını kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (9). Cho/Cr pik oranları Li tedavisi alan ve almayan grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemekteydi. Biz çalışmamızda bazal gangliyon ölçümü yapmadığımız için bu anatomik lokalizasyona ilgili bulgularımızı karşılaştırmak mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu kısıtlılıklar şunlardır:

1. Hasta sayısının yetersiz olması

2. 2 haftalık ilaçsız dönemin ve 4 hafta olanzapin alınan dönemin süre açısından yetersiz olabilmesi
3. Hastaların atak (mani ve depresyon) döneminde MR spektroskopilerinin çekilmemesi)
4. Daha fazla anatomik bölgenin ölçüm alınmamış olması

Etik nedenlerle hastanın ve dolayısıyla nöronlarının stabil olduğu, herhangi bir onarım mekanizmasının devreye girmesinin gerekmediği bir dönemde elde edilen bulgular, olanzapinin de lityum benzeri bir nöroprotektif etkiye sahip olduğu hipotezimizi doğrulayacak güce erişmemiştir. Akut dönemlerde yapılacak uygun çalışma desenleri ile hipotezin yeniden test edilmesi uygun olacaktır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışma sonuçları, beyindeki NAA ve Cho oranlarının hastaların atak dönemlerinde değişikliğe uğradığını (NAA'da azalma, Cho'de artma) ve Li gibi nöroprotektif ajanların hastalık döneminde NAA'yı arttırdığını ancak Cho miktarında herhangi bir değişiklik yapmadığını göstermektedir.

Diğer yandan şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalar lityumun, atakta olmayan hastalarda beyin NAA ve Cho oranlarını nasıl etkilediği konusunda bilgi vermemektedir. Çalışmamız bu konuda bilgi sağlayabilir. Bulgularımız, ötimik bipolar hastalarda lityum ve olanzapin kullanımının NAA ve Cho düzeylerinde bir değişiklik yaratmadığını göstermektedir.

MR spektroskopideki ilerlemeler daha doğru ve güvenilir verileri, daha kısa sürede elde etmemize imkan tanıyacaktır. Bipolar affektif bozukluklu hastalarda ilaçların nöroprotektif etkilerinin değerlendirilmesinde hastaların atak döneminde ve remisyon dönemlerinde ayrı ayrı değerlendirilmesi, değerlendirme sonuçlarının kontrollerle karşılaştırılması hastalık patolojisini anlamamıza yarayacak yeni bilgiler sağlayacaktır.

## 7. ÖZET

### **BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUKTA LİTYUM VE OLANZAPİNİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN BEYİNDE İNCELENMESİ: MR Spektroskopi ile Yapılan Karşılaştırmalı Bir Çalışma**

**Amaç:** Bu çalışmayla, remisyon dönemindeki bipolar affektif bozukluklu hastalarda lityum ve olanzapinin beyindeki nöroprotektif etkilerinin araştırılması ve membran fosfolipid metabolizmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem ve Gereç:** Psikiyatri polikliniğinde izlenen, 3 yıl boyunca manik ve depresif bir atak geçirmemiş ve son 6 aydır sadece lityum tedavisi almakta olan bipolar affektif bozukluklu 10 hasta çalışmaya alındı. Hastalar lityum aldıkları dönemde, lityumun kesilmesini takiben 14. günde ve olanzapin başlandıktan sonraki 4. haftanın sonunda olmak üzere 3 kez değerlendirildi. Her bir değerlendirmede klinik psikiyatrik görüşme yapıp, Hamilton Depresyon Derecelendirme (HDDÖ) ölçeği ve Bech Rafaelson mani ölçeği (BRMÖ) uygulandıktan sonra MR spektroskopi çekimleri yapıldı. Hastalarda her 3 dönemde yaptığımız klinik görüşme ve psikometrik değerlendirme sonucuna göre mani ya da depresyon saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgulara PRESS sekansı kullanılarak 'single voksel' MR spektroskopi (TE: 136 msn) uygulandı. MR spektroskopide, sağ prefrontal korteks ve sol hipokampus bölgelerinde kantitatif olarak N-asetil

aspartat (NAA), kolin (Cho), ile bunların kreatine (Cr) oranları ölçüldü. Her 3 çekimdeki değerler birbiriyle kıyaslandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 5 kadın ve 5 erkek hasta katıldı, hastaların yaş ortalaması  $33.10 \pm 9.17$  idi. Olgularımızın lityum alırken, ilaçsız dönemde ve olanzapin alırken çekilen MR spektroskopilerinin sonucunda, her 3 dönemdeki NAA/Cr ve Cho/Cr oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Sonuç:** Bu çalışma remisyonadaki bipolar affektif bozukluklu hastalarda Li ve olanzapinin nöroprotektif etkilerini inceleyen ilk çalışmadır. Remisyonadaki hastalarda Li alırken, ilaçsız dönemde ve olanzapin alırken çekilen MR spektroskopilerinde NAA/Cr, Cho/Cr oranlarında farklılık olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamız, remisyon dönemindeki bipolar affektif bozukluklu hastalarda lityum ve olanzapin kullanımının beyindeki NAA ve Cho düzeylerini etkilemediğini gösterir. NAA düzeyi sonuçlarımız, ataktaki bipolar affektif bozukluklu hastalarda yapılmış çalışma sonuçlarından farklıdır. Cho düzeyi sonuçlarımız ise daha önce yapılmış olan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olup, lityumun Cho düzeyini değiştirmedini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** bipolar affektif bozukluk, lityum, olanzapin, nöroprotektif etki, NAA, Cho.

## 8. SUMMARY

### **EVALUATION OF NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF LITHIUM AND OLANZAPIN ON BRAIN TISSUE IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER: A Comperative study with MR spectroscopy.**

**Purpose:** We aimed to determine n-acetyl aspartate and choline content changes to evaluate neuroprotective effects of lithium and olanzapin on brain tissue in patients with bipolar affective disorder during remission.

**Material and Methods:** Ten patients with bipolar affective disorders who were followed-up in psychiatrics clinic between February and June 2003, had no manic or depressive attacks for the last 3 years and had Lithium as the only therapy for the last 6 months were included in this study. They were evaluated during and 14 days after cessation of lithium treatment and at the end of 4th week on olanzapine treatment. Clinical interview, HAMD, psychometric evaluation test, YMRS and MR spectroscopy were assessed on each evaluation. According to the results of interview and psychometric evaluation, patients who were diagnosed as manic or depressive disorder were ruled out of the study. Cases underwent single voxel MR spect (136) with PRESS sequence. N- acetyl aspartate (NAA), Choline (Cho) and their ratio to Creatinine (Cr) were evaluated quantitatively in right prefrontal cortex and left hippocampus areas on MR spectroscopy. Results of three MR spectra were compared.

**Result:** 5 women and 5 men completed the study, mean age of the patients were  $33.10 \pm 9.17$ . No significant difference was determined between NAA/Cr and Cho/Cr values of MR spectra, in each three phases as on lithium treatment, in unmedicated period and in olanzapine treatment.

**Conclusion:** This is the first study evaluating neuroprotective effects of Li and Olanzapine on patients with bipolar affective disorder during remission phase. No significant difference was demonstrated between NAA/Cr and Cho/Cr ratios in MR spectra of patients in patients on remission while on Li treatment, drug-free period and on olanzapine treatment. Our study revealed medication of lithium and olanzapine did not effect brain NAA and Cho levels in the remission phases of bipolar affective disorder. Our results of NAA levels, results did not support the results of studies performed in patients with attack phase of bipolar affective disorder. Our results of Cho levels are consistent with other previous studies. We concluded that lithium does not effect Cho levels.

**Key words:** bipolar affective disorder, lithium, olanzapine, neuroprotective effect, NAA, Cho.



## 9. KAYNAKLAR

1. Altınok D, Yıldız YT, Akalın A. Kitle etkisi ile seyreden bir nöro-Behçet olgusu. Tanısal ve girişimsel radyoloji 2000; 6(1): 134-136.
2. Oğul E. Beyin Tümörleri. Oğul E, editör. Klinik Nöroloji. Bursa: Nobel ve Güneş Tıp Kitapevleri 2002: 233-318.
3. D'Mello SR, Anelli R, Calissano P. Lithium induces apoptosis in immature cerebellar granule cells but promotes survival of mature neurons. Exp Cell Res. 1994; 211(2): 332-8.
4. Poscual T, Gonzalez JL. A protective effect of lithium on rat behavior altered by ibotenic acid lesion of the basal forebrain cholinergic system. Brain Res 1995; 695: 289-292.
5. Chen DF, Schneider GE, Martinou JC, Tonegawa S. Bcl-2 promotes regeneration of severed axons in mammalian CNS. Nature 1997; 385: 434-439.
6. Wengenack TM, Curan GL, Paduslo JF. Postischemic, systematic administration of polyamine-modified superoxide dismutase reduces hippocampal CAI neurodegeneration in rat global ischemia. Brain Res, 1997; 754: 46-54.
7. Alvarez G, Munoz-Montano JR, Satrustegui J, Avila J, Bogonez E, Diaz-Nido J. Lithium protects cultured neurodegeneration. FEBS Lett 1999; 453: 260-264.
8. Li XM, Chlan-Fourney J, JuorioAV, Bennett VL, Shrikhande S, Keegan DL, Qi J, Boulton AA. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor. Journal of neuroscience Research, 1999; 56(1) : 72-75.
9. Kato T, Hamakawa H, Shioiri T, Murashita J, Takahashi Y, Takaha S, Inubushi T. Choline-containing compounds detected by proton magnetic resonance spectroscopy in basal ganglia in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 1996 Jul; 21(4): 248-254.
10. Hamakawa H, Kato T, Murashita J, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1998; 248(1): 53-8.

11. Hamakawa H, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes with bipolar disorder. *Psychol Med*. 1999; 29(3): 639-644.
12. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb SM, Frederick BB, Villafue RA, Stoll AL, Hennen J, Yurgelun-todd DA, Cohen BM, Renshaw P. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord*. 2000; 2(3 Pt 2): 207-216.
13. Stoll AL, Renshaw PF, Sachs GS, Guimaraes AR, Miller C, Cohen B, Lafer B, Gonzalez RG. The human brain resonance of choline-containing compound similar in patients receiving lithium treatment and controls: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 1992;15:32(10): 944-949.
14. Lovestone S, Davis DR, Webster MT, Kaech S, Brion JP, Matus A, Anderton BH. Lithium reduces tau phosphorylation: Effects in living cells and in neurons at therapeutic concentrations. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 995-1003.
15. Roccatagliate GA. History of ancient psychiatry New York 1986.
16. Marneros A, Angst J. Bipolar Disorders. In Marneros A, Angst J, Eds. Years after manic depressive insanity. Dordrecht: Kluwer 2000.
17. Falret JP. Memoire sur la folie circulaire. Bulletin de l'Academie de Medicine 1854;19:382-415.
18. Baillarger J. De la folie a double forme. *Ann. Med. Psychol (Paris)* 1854; 6: 367-391.
19. Kumbasar H. Affektif Bozukluklar. Sayıl I. (Ed). Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Ankara: Antip A. Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar, Genişletilmiş 2. baskı 2000; 233-253.
20. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 1 st ed. APA Pres Washington DC.1952.
21. World Health Organization. The ICD-8 Classification of Mental Disorders: Glossary and Guide to Their Classification in Accordance with the eight revision of the International Classification of Diseases. WHO; 1968.
22. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2 nd ed. APA Pres Washington DC.1968.

23. World Health Organization. The ICD-9 Classification of Mental Disorders: Glossary and Guide to Their Classification in Accordance with the ninth revision of the International Classification of Diseases. WHO, Geneva. 1987.
24. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM 3 rd edition APA Pres Washington DC. 1980.
25. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Oxford University Pres. Oxford. 1992.
26. The Correct is American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
27. Weissman MM, Merikangas KR, Boyd JH. Epidemiology of affective disorders, *Psychiatry içinde* (Ed) Michels R, Lippincott New York. 1991.
28. Turns D. The epidemiology of major affective disorders. *Am J Psychotherapy* 1978; 32: 5-19.
29. Wing JK, Mann SA, Leff JP, Nixon JM. The concept of a 'case' in psychiatric population surveys. *Psychol Med.* 1978; 8: 203-217.
30. Boydy JH, Weissmann MM. Epidemiology of affective disorders: A reexamination and future directions. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1039-1046.
31. Krauthanmer C, Klerman GL. The epidemiology of mania. In Shopsin B, ed. *Manic Illness*. New York: Raven Pres, 1979.
32. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL, Calabrese JR, Fiyinn L, Keck PE Jr, Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rapport DJ, Russel JM, Sachs GS, Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnal. *AM J Psychiatry* 2000;157:1873-5.
33. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin OC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J. Psychiatry* 1992;149: 1580-4.
34. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J. Affect Disord* 1994;31:281-294.

35. Geller B, Croney JL, Bolhofner K, DelBello MP, Williams M, Zimmerman B. One-year recovery and relapse rates of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2001;158:303-5.
36. Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995;146:17-23.
37. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995;152:379-384.
38. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999;52:135-144.
39. Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41:13-21.
40. Myers JK, Weissmann MM, Tischler GL. Six-month prevalence of psychiatric disorders in there communities. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:956-967.
41. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Marshaw M, Clayton P, Goodwin F: Switching from "unipolar " to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-123.
42. McDonald WM, Nemeroff CB: The diagnosis and treatment of mania in the elderly. *Bull Menninger Clin* 1996;60:174-196.
43. Yazıcı O. İki uçlu duygudurum bozuklukları ve diğer duygudurum bozuklukları. Güleç C, Köroğlu E, editörler. *Temel Psikiyatri Kitabı*. 1. cilt. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 429-448.
44. Rice JP, Reich TA. The familial transmission of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:441-447.
45. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manuel of mental disorders DSM-IV rth edition. APA Pres Washington DC 1994.
46. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maserj, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 720-7.

47. Tohen M, Bromet E, Murphy JM, Tsuang MT. Psychiatric epidemiology. *Harvard Rev psychiatry* 2000; 8:111-125.
48. Frank E, Thase ME. Natural history and preventative treatment of recurrent mood disorders. *Annu Rev Med.*1999; 50: 453-468.
49. Johnson SL, Roberts JE. Life events and bipolar disorder: Implications from biological theories. *Psychol Bull.* 1995; 117: 434-449.
50. Goldberg JF, Gargo JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L: A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:733-740.
51. Tondo I, Baldessarini RJ, Hennen J, Minnai GP, Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *J Clin psychiatry* 1999; 60(2):63-9.
52. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Compori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression in to mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999; 86: 267-270.
53. Strakowski SM, DelBello MP. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev.* 2000; 20:191-206.
54. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-1640.
55. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, et al. Rapid cycling of affective disorder: contributing factors and treatment response in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:179-184.
56. Coryell W, Endicott J, Keller. Rapid cycling affective disorder, demographics, diagnosis, family history and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:126-131.
57. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1106-11.
58. Blazer D. Mood disorders: In Kaplan HI, Sadock BJ, Eds *Epidemiology. Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 6 th edition. Baltimore: Williams and Wilkins 1995.
59. Bowden CL. Update on bipolar disorder. *Epidemiology, etiology, diagnosis and prognosis. Medscape Mental Health* 1997; 2 (6).
60. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder

on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1264-6.

61. Isometsa ET, Henriksson MM, Ara HM, Lonnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1020-4.
62. Lester D. Suicidal behavior in bipolar and unipolar affective disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord* 1993; 27: 117-121.
63. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 1997; 43: 163-6.
64. Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ. Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 339-351.
65. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, Vignoli S, Bemi E. The high prevalence of "soft" bipolar II features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998;39: 63-71.
66. Fogarty F, Russel JM, Newman SC, Biand RC. Epidemiology of psychiatric disorders in mania. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 376:16-23.
67. Manning JS, Haykai RF, Cannor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: The high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr. Psychiatry* 1997; 38: 102-8.
68. Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1980; 137:497.
69. Gershon ES, Harnovit J, Guroll IJ. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1157.
70. Winokur G, Crowe RR. Bipolar Illness: The sex-polarity effecty in affectively ill family members. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 57.
71. Bochereau D, Corcos M. Manic-depressive conditions in adolescents. Epidemiological and clinical aspects, *Presse Med.* 2000;29:157-160.
72. Kaplan HI, Sadock BJ. In Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Synopsis of Psychiatry*. 8th Edition. Baltimore: Williams and Wilkins 1998.



73. Thase ME. Mood Disorders: Neurobiology. In BJ Sadock, VA Sadock, Eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry. New York: Lipincott Williams and Wilkins 1999.
74. Mc Guffin P, Katz R, Rutherford J. Nature depression: A twin study. Psychol Med. 1991; 21: 329.
75. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC. A population-based twin study of major depression in woman: The impact of varying definitions of illness. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:257.
76. Merikangas KR. Genetic epidemiology of psychiatric disorders. In Hales RE, Frances AJ, eds. Psychiatric Update. Vol. 6. Washington: American Psychiatric Pres. 1987.
77. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry. 7th Edition. Baltimore: Williams and Wilkins 1994.
78. Merikangas KR, Kupfer DJ. Mood Disorders: Genetic aspect. In Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry. 6th edition. Baltimore: Williams and Wilkins 1995.
79. Post RM, Ballenger JC, Uhde TW et al. Efficacy of carbamazepin in manic depressive illness: Implications for underlying mechanism. In Post RM, Ballenger JC, eds. Neurobiology in mood disorders. Baltimore: Williams and Wilkins 1984.
80. Brown SL, Steinberg RL, Van Prag HM. The pathogenesis of depression: Reconsideration and anxiety. In Boer JA, Sisten JMA, eds. New York: Marecel Dekker 1994: 317-347.
81. Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A et al. Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients. Eur Psychiatry 1999;14:341-5.
82. Leonard B. Fundamentals of Psychopharmacology. West Sussex: John Wiley and Sons Inc. 1997.
83. Basturk M, Sofuoglu S, Karaaslan F, et al. Effect of short and long term lithium treatment on serum cortisol levels in patients with bipolar affective disorders. 11th ECNP Congress Paris-Fransa 1998.
84. Gonul AS, Patiroglu P, Sofuoglu S, et al. Changes in CD4, CD8, cortisol and prolactin levels in healthy individuals under examination stres. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7 (suppl 2): 279.
85. Sofuoglu S, Tutus A, Gonul AS, et al. Thyroid hormone profile in bipolar patients who were in short and longterm lithium treatment. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(2):140-1.



86. Dubovsky SL, Buzan R. Mood disorders. In Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, eds. *The Textbook of Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press, 1999; 479-565.
87. Basturk M, Karaaslan F, Esel E, et al. Effect of short and long-term lithium treatment on serum prolaktin levels in patients with bipolar affective disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry Congress, Paris-Fransa 2000*.
88. Cammaings JL. Organic psychoses: Delusional disorders and secondary mania *Psychiatry. Clin North Am.* 1986; 9: 293-301.
89. Starskstein SL, Robinson RG. Affective disorders and cerebral vascular disease. *Br J Psychiatry* 1989; 154:170-182.
90. Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex* 1972; 8: 41-55.
91. Robinson RG, Szetela B. Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol* 1981; 9: 447-453.
92. Oke A, Keller R, Mefford I, et al. Lateralization of norepinephrine in human thalamus. *Science* 2000; 1411-1413.
93. Dalan RJ, Calloway SP, Mann AH. Cerebral ventricular size in depressed subjects. *Psychol Med* 1985; 15: 873-8.
94. Dalan RJ, Calloway SP, Trocker PF. The cerebral cortical appearance depressed subjects. *Psychol Med.* 1986; 16:775-9.
95. Dewan MJ, Haldipur CV, Lare EE. Bipolar affective disorder I: Comprehensive quantitative computed tomography. *Acta Psychiatry Scand.* 1988a; 77: 670-5.
96. Dewan MJ, Haldipur CV, Boucher MF et al. Bipolar affective disorder II EEG, neuropsychological and clinical correlates of CT abnormality. *Acta Psychiatr Scand* 1988b; 77: 677-682.
97. Jeste DV, Lohr JB, Goodwin FK. Neuroanatomical studies of major affective disorders: A review and suggestions for further research. *Br j Psychiatry* 1988; 153: 444-459.
98. Roy-Byrne PP, Post RM, Hambrick DD et al. Ventricular-brain ratio and life course of illness in patients with affective disorder. *J Affective Disord* 1988; 15:1-8.

99. Karaaslan MF, Oğuz A, Özcan N ve ark. Bipolar affektif bozuklukta kraniyal CT bulguları. Ön bilgiler XXX. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Özeti Kitapçığı. Erciyes Üni. Tıp Fak. Kayseri 1994.
100. Hauser P, Altshuler L, Post RM. Temporal lobe size by MRI in affective disorders. Abstract of paper presented at the 141st annual meeting of the American Psychiatric Association 1988.
101. Coffey CE, Figiel DS, Djang WT. Leukoencephalopathy in elderly depressed patients referred for ECT. Biol Psychiatry 1988; 24:143-161.
102. Krishnan KRR, Goli V, Ellinwood EH et al. Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. Biol. Psychiatry 1988; 23: 519-522.
103. Drevets WC, Gadde KM, Krishnan KRR. Neuroimaging studies of mood disorders . In: Chorney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. Neurobiology of Mental Illness. New York: Oxford University Press 1999; 394-418.
104. Sheline YI. 3-D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity. Biol Psychiatry 2000; 48: 791-800.
105. Dupont RM, Jernigan TL, Butters N et al. Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging clinical and neuropsychological significance. Arch gen Psychiatry 1990; 47:55-9.
106. Rangel-Guerra RA, Payan H, Minikoff I: Nuclear magnetic resonance in bipolar affective disorder. AJ NR 1983; 4:229-231.
107. Mathew RJ, Meyer JS, Francis DJ et al. Cerebral blood flow in depression. Am J Psychiatry. 1980;137:1449-1450.
108. Warren LR, Butler RW, Katholi CR et al. Focal changes in cerebral blood flow produced by monetary incentive during mental mathematics task in normal and depressed subjects. Brain Cogn. 1984;3(1):71-85.
109. Sackeim HA, Prohovnik I, Apter S et al. Regional cerebral blood flow in affective disorders: Relations to phenomenology and effect of treatment. Cerebral dynamics. In: Takahasni R, Flor-Henry, Gruzelier J, et al, eds. Laterality and psychology. New York: Elsevier Science Publishing Co.1987.
110. Silfverskiöld P, Risberg J: Regional cerebral blood flow in depression and mania. Arch Gen Psychiatry, 1989; 46: 253-9.

111. Mukherjee S, Shukla S, Woodle J et al. Neurological abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1984;19: 337-345.
112. Atlas SW, Lavi E, Goldberg HI. Extraaxial brain tumors. In: Atlas SW, ed. *Magnetic Resonance. Imaging of the Brain and Spine*. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 15: 695-772.
113. Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Inubushi T. Brain Phosphorus metabolism in depressive disorders detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1992; 26: 223-230.
114. Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Inubushi T. Alterations in brain phosphorus metabolism in bipolar disorder detected by in vivo <sup>31</sup>P and <sup>7</sup>Li magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1993; 27: 53-9.
115. Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1994;31:125-133.
116. Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-Acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 475-481.
117. Lyoo K, Renshaw PF. Magnetic resonance spectroscopy: Current and applications in psychiatric research. *Society of Biological Psychiatry* 2002; 51: 195-207.
118. Moore GJ, Bebchuk JM, Hosanot K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al. Lithium increases n-acetyl-aspartate in the human brain: In vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1-8.
119. Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, et al. Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2001; 24: 359-369.
120. Ghaemi SN, Boiman EE and Godwin FK. Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 137-144.
121. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149(8): 999-1010.
122. Post RM, Weiss SRB, Zhang LX, Xing MG. Long term bidirectional hormonal and neuroplastic responses to stress. In: Reith MEA, editor.

Cerebral signal transduction: from first to fourth messengers. Totowa, NJ: Humana press, 1999: 249-281.

123. Işık E. Bipolar Bozukluklar. Işık E, editör. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık 2003:482.
124. Post RM, Leverich GS, Pazzaglia PJ, Mikalauskas K, Denicoff K. Lithium tolerance and discontinuation as pathway to refractoriness. In: Birch NJ, Padgham C, Hughes MS, eds. Lithium in medicine and biology. First ed. Lancashire, UK: Marius Pres, 1993: 71-84.
125. Coryell W, Solomon D, Leon AC, Akiskal HS, Keller MB, Scheftner WA, Mueller T. Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. Am J Psychiatry 1998; 155 (7): 895-8.
126. Grachev ID, Apkarian V. Chemical heterogeneity of the living human brain: A proton MR spectroscopy study on the effects of sex, age, and brain region. Neuro Image 2000; 11: 554-563.
127. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P-R, Mallet J-J, Sappey-Marinier D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 22: 119-127.
128. Walecki J, Sokol M, Pieniazek P, Maciejewski B, Tarnawski R, Krupska T, Wydmanski j, Grieb P. Role of short TE <sup>1</sup>H-MR spectroscopy in monitoring of post operation irradiated patients. European Journal of Radiology 1999; 30: 154-61.
129. Wiederman D, Schuff N, Matson GB, Soher BJ, Du AT, Maudsley A, Weiner MW. Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolit distributions and reliability. Magnetic Resonance Imaging 2001; 19:1073-1080.
130. Gonen O, Grossman RI. The accuracy of whole brain N-acetylaspartate quantification. Magnetic Resonance Imaging 2000; 18:1255-8.
131. Danielsen ER, Ross B. Magnetik Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases. California: Marcel Dekker, 1995.
132. Kanamori M, Kumabe T, Shimizu H, Yoshimoto T. <sup>201</sup>T1-SPECT, <sup>1</sup>H-MRS and MIB-1 Labeling indeks of centralneurocytomas: Three case reports. Acta Neurochir 2002; 144: 157-163.
133. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the treatment of patients with Major Depressive Disorder (Revision). Am J Psychiatry 2000; 157.

134. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: AACAP official action: practice parameters for the assesment and treatment of children and adolescent with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 138-157.
135. Schou M, Juel-Nielson N, Stroomgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250-260.
136. Maggs R. Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 56-65.
137. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE JR. Lithium-carbonate treatmant in depression and mania: a longitudinal doubleblind study. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21: 486-496.
138. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A: Prophylactic lithium. Double blind discontinuation in manic-depressive disorders. *Lancet* 1970; 2: 326-330.
139. Stokes PE, Shamonian CA, Stoli PM, Patton MJ. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971; 1: 1319-1325.
140. Marker HR, Mander AJ. Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 496-500.
141. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilsaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG, (Depakote Mania Study Group): Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271: 918-924.
142. Goodwin F, Jamisson KR. Manic-depressive Illness. New York: Oxford University Pres, 1990.
143. Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatry. Scand*, 1999; 100: 406-417.
144. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 665-671.
145. Coryell W, Winokur G, Solomon D, Shea T, Leon A, Keller M. Lithium and recurrence in a long-term follow-up of bipolar affective disorder. *Psychol Med* 1997; 27: 281-289.

146. Peselow ED, Fieve RR, Difiglia C, Sanfilipo MP. Lithium prophylaxis of bipolar illness: the value of combination treatment. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 208-214.
147. Licht RW, Vestergaard P, Rasmussen NA, Jepsen K, Brodersen A, Hansen PE. A lithium clinic for bipolar patients: 2-years out-come of the first 148 patients. *Acta Psychiatry Scand* 2001; 104: 387-390.
148. Lennox RH, Williams MB. Chronic lithium administration alters a prominent PKC substrate in rat hippocampus. *Brain Res* 1994; 570: 333-340.
149. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol response in brain and salivary glands. *Biochem J* 1982; 206: 587-595.
150. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: A unifying hypothesis. *Cell*, 1989; 59: 411-9.
151. Noharski SR, Ragan CJ, Challiso RAT. Lithium and phosphoinositide cycl: an example of uncompetitive inhibition and its pharmacological consequences. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991; 12: 297-303.
152. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Yenilenmiş 2. baskı. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: 69-169.
153. Adams JM, Cory S. The Bcl-2-protein family: Arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322-6.
154. Bruckheimer EM, Cho SH, Sarkiss M, Hermann J, McDonnell TJ. The Bcl-2 gene family and apoptosis. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 1998; 62: 75-105.
155. Manji HK, Moore GJ, Chen G, Lithium at 50: Have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999; 46: 929-940.
156. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1085-1098.
157. Manji Hussein K, Moore Gregory J, Chen G. Clinical and preclinical Evidence for the Neurotrophic Effect of Mood Stabilizers. Implications for the Pathophysiology and Treatment of Manic-depressive Illness. *Society of Biological Psychiatry* 2000; 48: 740-754.



158. Manji HK, Potter WZ, Lenox RH, Signal transduction pathways: Molecular targets for lithium's action. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 531-543.
159. Jope RS. Anti-bipolar therapy: Mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 117-128.
160. Frukawa K, Estus S, Fu W, Mark RJ, Mattson MP. Neuroprotective action of cycloheximide involves induction of bcl-2 and antioxidant pathways. *J Cell Biol* 1997; 136: 1137-1149.
161. Jeste DV, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46: 1019-1024.
162. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 805-881.
163. Thonen H, Barde YA. Physiology of the nerve growth factor. *Physiol Rev* 1980; 60: 1284-1335.
164. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987; 237: 1154-1162.
165. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signalling via TRK and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol.* 1995; 5: 579-587.
166. Kaplan DR, Miller FD. Signal transduction by the neurotrophin receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1997; 9: 213-221.
167. Hamilton M. Mood disorders clinical features. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Text Book of Psychiatry. Fifth Edition, Volume One.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1989: 913.
168. Kantarcı E, Erkoç Ş, Kulu D ve ark (1993). Bech-Rafaelson mani ölçeğinin güvenirliği. Bursa: 29. Ulusal Psikiyatri Kongre Kitabı, 1987.
169. Akdemir A, Örsel S, Dağ I, Işcar N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4: 251-259.
170. Jackson SW. *Hipocratic Times to Modern Times.* New Haven: Yale University Press 1986.
171. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE et al. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in patients. *Am J Psychiatry* 1989;145:179-184.



172. Ketter AT, George MS, Ring HA et al. Primary mood disorders: Structural and resting functional studies. *Psychiatry Ann* 1994; 24: 179-184.
173. Gyulai L, Alavi A, Broich K ve ark. I-123 lofetine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: a clinical study. *Biol Psychiatry* 1997;41:152-161.
174. Drevets WC, Price JL, Simpson JR ve ark. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders 1997; 24: 824-7.
175. Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Barnett AS, Duyn JH, Moonen CT, et al. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1554-1563.
176. Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RC: Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: Preliminary observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 21: 832-838.
177. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. Lithium induces brain-neurotrophic factor and activates Trk B in rodent cortical neurons: An essential step otection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1173-9.
178. Volante C, Rukenstein A. Lithium promotes short-term survival of PC12 cells after serum and NGF deprivation. *Lithium* 1993; 4: 211-9.
179. Nonaka S, Houng CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95: 2642-7.
180. Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorou V, et al. Neuroprotective models of discases. *Bipolar disorder* 2002; 4: 129-136.
181. Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and supresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proceedings of the national Academy of Sciences* 1999; 96: 8745-8750.
182. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment supresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression.A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 6039-6042.

183. Moore GJ, Bebchuk JM, Hosanot K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, Et al. Lithium increases n-acetyl-aspartate in the human brain: In vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1-8.
184. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 813-828.
185. Dale TC. Signal transduction by the Wnt family of ligands. *Biochem J* 1998 329: 209-223.
186. Zhang Z, Hartmann H, Do VM, Abramowski D, Sturchler Pierrat C, Staufenbiel M, Et al. Destabilization of beta catenin by mutations in presenilin-1 potentiates neuronal apoptosis. *Nature* 1998; 395: 698-702.
187. Pap M, Cooper GM. Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidyl inositol 3 kinase/Akt cell survival pathway. *J Biol Chem* 1998; 273: 19929-19932.
188. Hetman M, Cavanaugh JE, Kimelman D, Xia Z. Role of glycogen synthase kinase-3-beta in neuronal apoptosis induced by trophic withdrawal, *J Neurosci* 2000; 20(7): 2567-74.
189. Hong M, Chen DC, Klein PS, Lee VM. Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 1997; 272: 25326-25332.
190. Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-L-aspartic acid: A literature review of a compound prominent in <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1989; 13: 23-31.
191. Tsai G, Coyle JT. N-Acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Prog Neurol* 1995; 46: 531-540.
192. Lindquist DM, Hawk RM, Karson CN, Komoroski RA. Effects of antipsychotic drugs on metabolite ratios in rat brain in vivo. *Magn Reson Med*. 2000; 43(3): 355-8.

## 10. EKLER

### (Ek-1) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

#### 1. Depresif Ruh Hali ( Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0=Yok

1=Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor

2=Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor

3=Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor

4=Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor

#### 2. Suçluluk Duygusu

0=Yok

1=Kendini suçlu bularak insanları üzdüğünü sanıyor.

2=Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor.

3=O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk delüzyonları gösteriyor.

4=Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor

#### 3. İntihar

0=Yok

1=Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

2=Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

3=İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.

4=İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir)

#### **4. Uykuya Dalamamak**

0=Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.

2 = Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.

#### **5. Gece Yarısı Uyanmak**

0=Herhangi bir sorunu yok.

1 =Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor.

2=Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir herhangi bir neden olmaksızın)

#### **6. Sabah Erken Uyanmak**

0=Herhangi bir sorunu yok.

1=Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya dalıyor.

2 = Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

#### **7. İş ve Aktiviteler**

0= Herhangi bir sorunu yok.

1=Aktiviteleriyle, işleriyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2=Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması:hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığıyla gösterir (kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hisseder)

3=Aktiviteler ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde eğer hasta en az üç saatini aktivitelerine( hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.

4=Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapamıyorsa 4 puan ile değerlendirin.

**8. Retardasyon** (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0=Normal konuşma ve düşünme

1=Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2=Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3=Görüşme yapmakta güçlük çekiliyor.

4=Tam stupor.

### **9. Ajitasyon**

0=Yok

1=Yerinde duramama

2=Eller, saçlar v.b. ile oynama.

3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.

4=Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

### **10. Psişik Anksiyete**

0=Güçlük yok.

1=Subjektif gerilim ve irritabilite.

2=Küçük şeylerden kaygı duyma.

3=Yüzünden veya konuşmasında endişeli olduğu anlaşılıyor.

4 =Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

### **11. Somatik Anksiyete**

0=Yok.

1=Hafif

2=Orta

3=Şiddetli

4=Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diare, palpasyon, hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

## **12. Somatik Semptomlar (Gastrointestinal)**

0= Yok

1=İştahsızlık, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2=Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor, gastrointestinal semptomlar için ilaç veya bağırsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

## **13. Somatik Semptomlar (Genel)**

0=Yok

1=Ektremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2=Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.

## **14. Genital Semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar)**

0=Yok

1=Hafif

2=Şiddetli

## **15. Hipokondriasis**

0=Yok

1= Evhamlılık

2=Sağlıkla ilgili evhamlar

3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb.

4=Hipokondriak delüzyonlar

## **16. Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyin)**

### **A. Anamneze göre değerlendirirken:**

0=Kilo kaybı yok

1=Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı

2=Kesin(hastaya göre) kilo kaybı var.

**B. Psikiyatrisi tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde:**

0=Haftada 0.5kg'dan daha az kilo kaybı

1= Haftada 0.5kg'dan daha fazla kilo kaybı

2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı

**17. Durumu Hakkında Görüşü**

0=Hasta ve depresyonda olduğunu farkında

1=Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahatata ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.

**Puanlama/Değerlendirme:** Alınan puanlar toplanır. 0-7 puan Depresyon yok, 8-12 puan Hafif depresyon, 13-17 puan Orta depresyon, 18-29 Major depresyon; 30-52 = Major depresyondan daha ağır.



## **(EK-2) Bech-Rafaelson Mani Ölçeği (BRMÖ)**

### **1.Duygu durumu yükselmesi**

1. Motor Etkinlik	: (0-4)
2. Sözel Etkinlik	: (0-4)
3. Fikir Uçuşması	: (0-4)
4. Ses/Gürültü Düzeyi	: (0-4)
5. Düşmanca tutum (Hostilite)/ Yıkıcılık	: (0-4)
6. Duygudurum Düzeyi	: (0-4)
7. Benlik Değeri	: (0-4)
8. İlişki	: (0-4)
9.Uyku	: (0-4)
10. Cinsel İlgı	: (0-4)
11. Çalışma Aktivitesi	: (0-4)
Toplam	: .....

Puanlama/Değerlendirme: Her madde 0-4 arasında puanlanır ve ölçeğin toplam puanı bunların tümünün toplamıdır (0-44).