



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR HASTALARDA ATAK VE ÖTİMİK
DÖNEMLERDE YAPILAN FONKSİYONEL
GÖRÜNTÜLEMEYLE TEDAVİYE YANIT**

YORDANABİLİR Mİ?

DR. GAMZE ÖZÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2018

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR HASTALARDA ATAK VE ÖTİMİK
DÖNEMLERDE YAPILAN FONKSİYONEL
GÖRÜNTÜLEMEYLE TEDAVİYE YANIT
YORDANABİLİR Mİ?

DR. GAMZE ÖZÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ŞADIYE VİSAL BUTURAK

KIRIKKALE

2018

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Psikiyatri Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Gamze ÖZÇİÇEK'in "Bipolar Hastalarda Atak Ve Ötimik Dönemlerde Yapılan Fonksiyonel Görüntülemeyle Tedaviye Yanıt Yordanabilir mi?" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir" hükmü gereğince Araştırma görevlisi Dr. Gamze ÖZÇİÇEK uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi

07/06/2018

Prof. Dr. Orhan Murat KOÇAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Şadiye Visal BUTURAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Hasan KARADAĞ
Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü bilgi ve becerisini paylaşan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, tez danışmanım, Doç. Dr. Şadiye Visal BUTURAK'a, gerek eğitim gerek tez sürecinde katkısını esirgemeyen Prof Dr. Orhan Murat KOÇAK'a, eğitim sürecinde katkı yapan ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Doç. Dr. Hatice Özdemir REZAKİ ve Yrd. Doç Dr. Burcu Ersöz ALAN'A,

Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım ve çalışmakta olduğum asistan arkadaşlarıma, Hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, bütün sevinç ve sıkıntılara ortak olan, bugünlere gelmemde büyük emeği olan başta biricik annem ve babam olmak üzere sevgili aileme,

Yanıbaşımdaya olmasa bile hayatımda her daim desteğini ve sevgisini hissettiğim Dr. Hanife KOÇAKAYA'ya,

Varlığıyla hayatımı güzelleştiren, sonsuz anlayışı, desteği ve sevgisi ile bana her türlü zorlukla başetme gücü veren sevgili eşim Yüksel ÖZÇİÇEK'e

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Gamze ÖZÇİÇEK

ÖZET

ÖZÇİÇEK Gamze, Bipolar Hastalarda Atak Ve Ötimik Dönemlerde Yapılan Fonksiyonel Görüntülemeyle Tedaviye Yanıt Yordanabilir Mi? Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2018

İki uçlu mizaç bozukluğunda (İUMB) bilişsel işlev bozukluğu hem ataklarda hem de ötimik dönemde gösterilmiştir. Bu klinik çalışmada manik ataktaki hastalarda atak ve ötimik dönemlerde n-geri testi kullanılarak çekilen fMRI ile tedaviye yanıtı yordamak amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18-65 yaşları arasında DSM-IV'e göre İUMB tanısı olan en az ilkokul mezunu 16 hasta ile çalışmaya katılmayı kabul eden halen ve/veya geçmişte DSM-IV Eksen I hastalık tanısı almamış olan çalışma grupları ile yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden eşleştirilmiş 16 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, DSM-IV Eksen Tanıları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRÖ), Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11, Durumluk Sürekli Öfke Tarz Ölçeği (DSÖTÖ), Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği, Algılanan Aile Yükü Ölçeği (AAAYÖ), Tekrarlayan Olumsuz Öz-Derin Düşünce Ölçeği, Durumluk (STAI FORM TX-1) ve Sürekli (STAI FORM TX-2) Kaygı Envanterleri yapılmıştır. Katılımcılara fMRI esnasında n-geri testi uygulanmıştır.

Hastaların atak döneminde ve ötimik dönemde yapılan YMDÖ skorlarında ($p<0.01$), MADRS ölçek skorlarında ($p=0.01$), DSÖTÖ ölçeğinin sürekli öfke alt ölçeğinde ($p=0.047$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Yapılan fMRI görüntülemelerinin analizi sonucunda hastalarda manik dönemde sol anterior singulat korteks ve sol broca alanında ötimik döneme göre anlamlı derecede aktivasyon fazlalığı saptadık. Yine çalışmamızda manik dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre sağ kaudat nukleus, sağ anterior singulat korteks, sol prefrontal alan ve sol kaudat nukleusta aktivitenin fazla olduğu gözlemlendi. Tedaviye yanıt veren ötimik hastalarda kontrol grubuna göre sağ kaudat nukleusta ve sol medial prefrontal kortekste aktivitenin anlamlı derecede arttığı gözlemlendi.

Bu çalışmada da İUMB'de çalışma belleğinde kontrol grubuna göre farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız İUMB patofizyolojisine katılan frontolimbik bağlantılarda bozulmayı desteklemektedir.



ABSTRACT

ÖZÇİÇEK Gamze, Is Therapy Response Predictable By Functional Imaging During Bipolar Patients With Mood Episodes And Euthymic Periods? Kırıkkale University Medical Faculty Department of Psychiatry Dissertation, Kırıkkale 2018

Cognitive dysfunction has been shown to be both in mood episodes and euthymic periods in bipolar disorder. The aim of this clinical trial was to predict the treatment response of manic patients in both periods of manic and euthymic episodes with fMRI using the n-back test.

The study included 16 patients of ages 18-65 who were at least primary school graduates with a diagnosis of IUMB according to DSM-IV were paired with 16 healthy volunteer individuals who had no current or past DSM-IV axis I disease diagnosis, according to age, sex and period of education. Sociodemographic forms, DSM-IV, Young Mania Rating Scale, Montgomery Asberg Depression Rating Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Barratt Impulsiveness Scale, Stait – Trait Anger Scale, Arizona Sexual Experiences Scale , Self Rumination Scale , State Trait Anxiety Inventory was applied. The n-back test was performed on the participants during fMRI.

A statistically significant difference was found in the mood episode and euthymic period with the YMRS scores ($p<0.01$), MADRS scale scores ($p=0.01$) and the continuous anger subscale of the STAI ($p=0.047$). Results of the analysis of the fMRI imaging showed that in the manic episode, there was a significant degree of activation in the left anterior cingulate cortex and the left broca area as compared to the euthymic period. Moreover, in our study, patients in the manic episode showed an increase in activity in the right caudate nucleus, right anterior cingulate cortex, left prefrontal cortex and the left caudate nucleus as compared to the control group. Euthymic patients who responded to treatment showed a significant increase in activity in the caudate nucleus and left medial prefrontal cortex as compared to the control group.

In this study, in the working memory of the IUMB, there were differences shown as compared to the control group. Our findings support the IUMB pathophysiology of deterioration of the fronto-limbic connections.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. İki Uçlu Mizaç Bozukluğunun Tarihsel Gelişimi	2
2.2. İki Uçlu Mizaç Bozukluğunun Tanımı	2
2.3. Epidemiyoloji.....	3
2.4. Etyopatogenez	4
2.4.1. Genetik.....	4
2.4.2. Çevresel Ve Tıbbi Risk Faktörleri.....	5
2.4.3 Patofizyoloji.....	6
2.4.4 Tanı, Tarama, Önleme.....	7
2.5 Klinik Özellikler, Gidiş ve Sonlanım	7
2.6. İUMB ve Bilişsel İşlevler	8
2.6.1. Bilişsel İşlevler	8
2.6.2. İUMB'de Bilişsel İşlevler	11

2.7. İUMB'de Nörogörüntüleme	13
2.7.1.Yapısal Görüntüleme Bulguları	13
2.7.1.1. Amigdala	13
2.7.1.2.Anterior Paralimbik Korteks.....	14
2.7.1.3. Hipokampus	14
2.7.1.4. Striatum Ve Talamus	14
2.7.1.5. Serebellum	14
2.7.2. Fonksiyonel Görüntüleme Bulguları	14
2.7.2.1. Amigdala	14
2.7.2.2. Anterior Paralimbik Bölgeler.....	15
2.7.2.3.Hipokampus	15
2.7.2.4. Striatum Ve Talamus	16
2.7.2.5. Serebellum	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Örneklem	17
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri	17
3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	18
3.1.3. Kontrol Grubunun Çalışmaya Alınma Ölçütleri	18
3.1.4. Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri	18
3.2. Değerlendirme Araçları	19
3.2.1. Hasta izlem dosyası	19
3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I):.....	19

3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ):	19
3.2.4. Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS):	20
3.2.5. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):.....	20
3.2.6. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (Barratt Impulsivity Scale-11, BIS-11):.....	20
3.2.7. Durumluk Sürekli Öfke Tarz Ölçeği (DSÖTÖ):	21
3.2.8. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ).....	21
3.2.9. Tekrarlayan Olumsuz Öz-Derin Düşünce Ölçeği	21
3.2.10. Durumluk (STAI FORM TX-1) ve Sürekli (STAI FORM TX-2) Kaygı Envanterleri.....	22
3.3. Çalışma Dizaynı	22
3.3.1. Çekim Günü Yapılanlar.....	22
3.3.2. Görüntülerin Elde Edilmesi	23
3.3.3. fMRI Ödevi: N-Geri Testi	23
4. BULGULAR.....	25
4.1. Sosyodemografik Veriler	25
4.2. Davranış Verisi Bulguları	28
4.3. Fonksiyonel MR görüntüleme bulguları.....	29
4.3.1. Atak dönemindeki hastalar-ötimik dönemdeki hastalar	29
4.3.1.1. Sıfır-geri testi.....	29
4.3.1.2. İki-geri testi	30
4.3.1.3. Dinlenim dönemi.....	32
4.3.2. Atak dönemindeki hastalar-kontrol grubu	34
4.3.2.1. Sıfır-geri testi.....	34

4.3.2.2.Bir-geri testi.....	35
4.3.3.Ötimik dönemdeki hastalar-kontrol grubu	37
4.3.3.1.İki-geri testi	37
4.3.4. Her Bir Grubun Grup İçi Aktivasyon Bölgeleri.....	39
4.3.4.1. Atak dönemindeki hastalar	39
4.3.4.1.1. Sıfır-geri testi.....	39
4.3.4.1.2. Bir-geri testi	41
4.3.4.3. Kontrol grubu.....	45
4.3.4.3.1. Bir geri testi.....	45
4.3.4.3.2. İki-geri testi	47
5. TARTIŞMA	50
6. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

ACC: Anterior Cingulat Korteks

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği

BIS-11: Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11

DSKÖ: Durumluk (STAI FORM TX-1) ve Sürekli (STAI FORM TX-2) Kaygı
Envanterleri

DSÖTÖ: Durumluk Sürekli Öfke Tarz Ölçeği

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

EKT: Elektro Konvülsif Tedavi

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

İUMB: İki Uçlu Mizaç Bozukluğu

MADRS: Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği

PFK: Prefrontal Korteks

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

VACC: Ventral Anterior Cingulat Korteksteki

VLPFK: Ventrolateral Prefrontal Korteks

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Katılımcıların Sosyodemografik Verileri

Tablo 2: Hastaların atak ve ötimik dönemdeki ölçek skorlarının karşılaştırılması

Tablo 3: İUMB ve kontrol grubunda sıfır-geri, bir-geri, iki-geri testlerinin doğru sayılarının analizi

Tablo 4: Atak dönemindeki hastalarda ötimik döneme göre sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanlarının tablosu

Tablo 5: Atak dönemindeki hastalarda ötimik döneme göre iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

Tablo 6: Atak dönemindeki hastalarda ötimik dönemdekilere göre dinlenme döneminde aktive olan beyin alanları tablosu

Tablo 7: Atak dönemindeki hastalarda kontrollere göre sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanları tablosu

Tablo 8: Atak dönemindeki hastalarda kontrollere göre bir-geri testinde aktive olan beyin alanlarını gösteren tablo

Tablo 9: Ötimik dönemdeki hastalarda kontrollere göre iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

Tablo 10: Atak dönemindeki hastalarda sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanlarını gösteren tablo

Tablo 11: Atak dönemindeki hastalarda bir-geri testinde aktive olan beyin alanlarını gösteren tablo

Tablo 12: Ötimik dönemindeki hastalarda iki-geri testinde aktive olan beyin alanlarını gösteren tablo

Tablo 13: Kontrol grubunda bir-geri testinde aktive olan beyin alanları

Tablo 14: Kontrol grubunda iki-geri testinde aktive olan beyin alanları



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Atak dönemindeki hastalarda ötimik döneme göre sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 2: Atak dönemindeki hastalarda iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 3: Atak dönemindeki hastalarda ötimik dönemdekilere göre dinlenme döneminde aktive olan beyin alanları

Şekil 4: Atak dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 5: Atak dönemindeki hastalarda kontrollere göre bir-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 6: Ötimik dönemdeki hastalarda kontrollere göre iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 7: Atak dönemindeki hastalarda sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 8: Atak dönemindeki hastalarda bir-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 9: Ötimik dönemindeki hastalarda iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 10: Kontrol grubunda bir-geri testinde aktive olan beyin alanları

Şekil 11: Kontrol grubunda iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İki uçlu mizaç bozukluğu, birbirini takip eden manik-depresif duygudurum dönemleri halinde seyreden, dönemler arası ise duygudurumun ötimik olarak görüldüğü kronik bir bozukluktur. Yüksek morbidite ve özkıyım riski nedeniyle yüksek mortaliteye sahip olduğu ve tahmin edilenden çok daha sık görüldüğü için önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

Bilişsel işlev bozuklukları iki uçlu mizaç bozukluğunun (İUMB) her evresinde görülebilmekte, ancak akut hastalık dönemleri sırasında daha belirgin hale gelmektedirler (2, 3). Son yıllarda bilişsel kayıpların ötimik dönemlerde de görülebildiklerine ilişkin kanıtlar ortaya çıkmıştır (4). Ötimik dönemde bilişsel işlevlerin değerlendirildiği araştırmaların bir meta-analizinde en belirgin bozuklukların yürütücü işlevler ve sözel öğrenme alanlarında olduğu belirtilmiş, bununla birlikte sözel bellek, soyutlama, sürdürülebilir dikkat, cevap inhibisyonu ve psikomotor hız alanlarında da bozuklukların olduğu tespit edilmiştir (5). Başka bir meta-analizde ise sözel bellek, dikkat, işlem hızı ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda orta derecede etki büyüklüğünde bozukluklar tespit edilmiştir (6). Yapılan 2 yıllık bir izlem çalışmasında, ötimik İUMB tanılı hastaların yürütücü işlevler ve işlem hızı gibi nörobilişsel test performanslarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötü olduğu saptanmıştır (7).

Bu klinik çalışmada manik ataktaki hastalarda atak ve ötimik dönemlerde n-geri testi kullanılarak çekilen fMRI ile tedaviye yanıtı yordamak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İki Uçlu Mizaç Bozukluğunun Tarihsel Gelişimi

İki uçlu mizaç bozukluğu (İUMB), mizaç, psikomotor ve bilişsel alanlarda bozulma ile karakterize bir grup psikiyatrik bozukluğu içerir. İUMB uzun yıllardır bilinmektedir. M.Ö 460-357’de ilk kez Hipokrat melankoliyi; “kara safra” olarak adlandırmıştır. Melankoliyi; ümitsizlik, iştahsızlık, uykusuzluk, çabuk sinirlenme, huzursuzluk durumu olarak tanımlanmıştır. MS 150’de Kapadokyalı Aretaeus melankoli ve mani arasında bağlantı olduğunu ve “öforik mani”yi açıklamıştır (8). Falret, “folie circulaire” (döngüsel ruh hastalığı) (9) ve Baillarger, “folie a la double forme” (çifte biçimli ruh hastalığı) kavramlarıyla maninin melankoliyle ilişkisini yeniden tanımlamışlardır (10). Hare; çalışmalarıyla sağaltılamayan bir hastalık olarak görülen maninin prognozu daha iyi olan bir hastalık olduğunu göstermiştir (11). Daha önce yapılan çalışmalar XIX. yüzyılın sonlarında Krapelin’ in önünü açmış ve hastalığın boyutlarını saptamasını sağlamıştır (12). Hastalığın görünümelerini; mizaç özelliklerinden başlayarak depresif, manik, karma, psikotik durumlara varan geniş bir çerçeve içerisine alarak bugün “manik-depresif bozukluk” dediğimiz durumu açıklamıştır.

2.2. İki Uçlu Mizaç Bozukluğunun Tanımı

İUMB hastalık ve iyilik dönemleriyle seyrederek kişinin işlevselliğini belirgin derecede bozan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Ataklar sırasında gözlenen emosyonel, motor, bilişsel belirtiler belirgin derecede yeti yitimine neden olmaktadır (13). İUMB, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM)-IV-TR’de “Duygudurum Bozuklukları” başlığı altında sınıflandırılırken DSM-5’te “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında ayrı bir kategoride sınıflandırılmaktadır (14, 15). DSM-5’te İUMB; İUMB Tip-I, İUMB Tip-II, siklotimi ve atipik formları içeren rezidüel kategorileri olmak üzere çeşitli alt

gruplara ayrılmaktadır. Bu alt gruplar manik (ya da hipomanik) ve depresif atakların süre ve şiddetine dayanarak yapılmıştır.

2.3. Epidemiyoloji

İUMB'ler genel popülasyonun $>1\%$ 'ini etkiler (16). Tahmin edilen yaşam boyu prevalansları İUMB Tip-I için 0.6% , Tip-II için 0.4% , eşikaltı İUMB'ler için 1.4% , daha geniş bipolar spektrum için ise 2.4% 'tür (16). DSM-5 tanı kriterlerine göre bazı çalışmalarda İUMB Tip-I için 12 aylık prevalans 1.5% , yaşamboyu prevalans ise 1.2% olarak bildirilmiştir (17).

İUMB'nun başlangıç yaşı etnik köken, sosyoekonomik durum ve uyruktan bağımsızdır. İUMB Tip-I'in sıklığı kadınlarda ve erkeklerde eşitken, İUMB Tip-II kadınlarda biraz daha yaygındır (18). İUMB gençlik döneminde ortalama yaşlarda başlar (19). Erken başlangıç yaşı daha fazla ek hastalıkla ilişkilidir ve başlangıç genellikle depresyonlardır. Tanı konulması ve tedaviye başlanması genellikle erken erişkinlik döneminde olmaktadır. Değişik veriler bildirilmiş olmasına rağmen bazı çalışmalarda ilk hastalık belirtilerinin başlangıcından sonra tanı koymanın ortalama 5 yıl geciktiği gösterilmiştir. Ek hastalığı olan ve hastalığı depresif atakla başlayan kişilerde tanı koyma daha uzun sürmektedir (20). Daha da önemlisi tedavi edilmemiş hastalık (ilk atak ve yeterli tedavi arasında geçen süre) süresi prognozu belirler ve uzun süreli tedavi edilmemiş hastalık artmış intihar girişimi ve uzun hastalık süresiyle ilişkilidir (21).

Küresel hastalık yükü sıralamasında İUMB 17. Sırada yer almaktadır (22). Yaşam boyu devam eden ve tekrarlayıcı bir hastalık olan İUMB fonksiyonel kayba sıklıkla neden olur ve yaşam kalitesini azaltır. Bu yük aile üyelerine depresyon ve bakım verenin tükenmişliğine neden olarak yansır (23). Ek olarak İUMB toplumu ekonomik olarak da etkiler. İUMB'nin ekonomiye olan olumsuz etkisinde sağlık giderlerinin tutarları ve yeti yitimine bağlı zarar etken faktörlerdendir (24). İUMB yaşa özel gelişimsel, eğitimsel ve mesleki dönüm noktalarını; kişilerarası ilişkileri etkilediği için ekonomik etki en çok genç bireylerde gözlenir (25).

2.4. Etyopatogenez

2.4.1. Genetik

İUMB yaygın ve nadir görülen genetik varyantları içeren genetik olarak karmaşık bir bozukluktur (26, 27). Aile ve genetik çalışmalar İUMB’de genetik aktarımın göz ardı edilemeyecek kadar büyük boyutlarda olduğunu bildirmiştir (28). İUMB’nin toplumdaki yaygınlığı %1 civarındayken, bu hastaların birinci derece akrabalarında bu oran %3-9 arasında değişmektedir (29). İUMB’nin her iki ebeveynde bulunması halinde çocukta ortaya çıkma olasılığı %75 olarak bildirilmiştir (30). İkiz çalışmalarında İUMB için eş hastalanma oranı monozigotlarda %60-70, dizigotlarda ise % 20 olarak saptanmıştır (31). Monozigot ikizlerdeki eş hastalanma oranının %100 olmaması hastalıkta sadece kalıtsal etkenlerin değil, çevresel etkenlerin de rol oynadığına dair güçlü bir kanıt olarak gösterilebilir (32). Gen çevre etkileşiminin etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen İUMB’nin kalıtılabilirliğinin %85 kadar olduğu tahmin edilmektedir.

İUMB’nin genetiği ile ilgili çalışmalarda; her ne kadar bunlar ön veriler olmasına rağmen ilk veri analizi, kalsiyum sinyal iletimi, glutamaterjik sistem, hormon regülasyonu, mikroRNA’lar, histon ve bağışıklık yollarının katkısı ile ilgili önemli veriler ortaya koymuştur (33, 34). İlginç bir şekilde, hücre içi kalsiyum sinyalleşmesinin birkaç yıl önce İUMB’nin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmüştür (35). İUMB’larına yönelik yirmi yıl süren yoğun genetik araştırmalar, etiyojijiyi ve bu bozuklukların şizofreni ya da majör depresif bozukluk gibi diğer ruhsal bozukluklarla nasıl örtüştüğünü anlamamızı geliştirmeye odaklanmıştır (36). Bununla birlikte şu anda, İUMB’lerle ilişkilendirilen genetik varyantlar, bireysel riski, bozuklukların seyrini veya ilacın etkilerini tahmin etmek için kullanılamaz. Her ne kadar İUMB’lerle ilgili genetik çalışmalar etiyojijiyeye odaklanmış olsa da başka bir araştırma alanı olan farmakogenetik de giderek artan ilgiyi çekmektedir. Farmakogenetik, farmakolojik tedavilerin farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerindeki genetik varyasyonun etkisidir ve prensip olarak kişiselleştirilmiş tıbbı katkıda bulunabilir. İUMB’de farmakogenetik ile ilgili çalışmalar çoğunlukla küçük örneklemelerde yapılan aday gen çalışmalarını kapsamaktadır ve daha çok lityum

cevabına odaklanmıştır. Lityum yanıtı için en büyük genom-wide ilişki çalışmasında 21. kromozomla anlamlı bir ilişki saptanmıştır (37).

2.4.2. Çevresel Ve Tıbbi Risk Faktörleri

İUMB'nin yüksek kalıtlılabirliğine rağmen hastalığın başlangıcını ve seyrini etkileyebilen çevresel faktörler de göz önüne alınmalıdır. Çevresel faktörlerin İUMB üzerine etkisi ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Sezaryenle doğum, annenin influenza enfeksiyonu geçirmesi, gebelik sırasında annenin sigara içmesi, baba yaşının yüksek olması gibi çevresel faktörler İUMB riskinde artışla ilgili bulunmuştur (38, 39). Özellikle çocukluk dönemi kötü yaşam olaylarının daha durgun bir seyrin göstergesi olduğu kadar İUMB için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (34, 35).

Madde kötüye kullanımı da aynı role sahiptir. Kannabis ya da diğer ilaçların adölasan dönemde kullanımı erken başlangıçlı İUMB'ye ya da daha kötü bir seyre neden olabilir. İUMB olan çoğu hasta depresif ataklarla seyrederek ve bunlar duygudurum düzenleyici kullanmadan, hipomani ya da maniye neden olabilecek antidepresan alırlar (40). Antidepresan kullanımı İUMB'yi açığa çıkartabilir. İUMB'de duygudurum kaymaları ile ilişkili olabilecek diğer tedaviler kortikosteroidleri, androjenleri, EKT'yi, izoniazid ve klorokinini içerir. İUMB ile ilişkili tıbbi durumlar ise multiple skleroz, sistemik lupus eritematozis, inme ve cushing sendromu, addison hastalığı gibi endokrin hastalıklardır (19). Eşikaltı hipotroidizm ise hızlı döngülü İUMB ile yakından ilişkilidir (41). Ek olarak mevsim değişikliği (özellikle kıştan ilkbahara, yazdan sonbahara) ve ışığa artmış bir şekilde maruz kalma İUMB'yi tetikleyebileceği gibi hastalığın seyrini de belirleyebilir (42, 43).

2.4.3 Patofizyoloji

Tarihsel olarak İUMB'nin; serotonin, noradrenalin ve dopamin yollarında monoamin-nörotransmitter sistemindeki dengesizlik sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür. Bununla birlikte bu sistemde özgül tek bir fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır (19). Kanda ve idrarda hormon düzeylerinin analizi ve özellikle hipotalamopuititer adrenal eksen olmak üzere nöroendokrin sistem değerlendirmesini içeren değişik endokrin fonksiyonlar duygudurum bozukluklarında geniş bir şekilde çalışılmıştır. İUMB'de deksametazon supresyon testinde kortizolün erken reboundu yaygın bir şekilde bildirilmiştir. Yakın zamandaki çalışmalar daha çok prefrontal korteks, hipokampus, amigdala ve limbik sistemin diğer alanlarındaki beyin bölgelerindeki sinaptik ve nöronal plastisite üzerine odaklanmıştır (44, 45). İUMB olan hastaların postmortem dokularında prefrontal kortekste dentridik dikenlerde kayıp olduğu gösterilmiştir (46).

Mitokondrial disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi, nöroinflamasyon, oksidasyon, apoptosiz gibi epigenetik değişiklikleri içeren hücresel ve moleküler değişiklikler İUMB'de çalışılmaktadır (47). İUMB olan hastalardan elde edilen uyarılmış puliripotent kök hücrelerde, bu hücrelerden kaynaklanan nöronlarda aşırı uyarılmışlığı göstermek için yapılan çalışmalara ek olarak beyin-barsak ekseninin rolünü araştıran çalışmalar da mevcuttur (48).

İUMB'de bifazik enerji değişimi, fazik duygudurum, uyku ve davranıştaki değişiklikler dikkat çekmektedir. Hastalığın ilerleyici seyri ilk olarak Kraepelin tarafından bildirilmiştir (49). Her bir atak tekrarından sonra ataklar arası sürenin kısalması ve tedaviye yanıt olasılığının azalması beyindeki nörobiyolojik işleyiş ile ilişkili olabilir (50). İUMB'nin ilerleyici seyri ile ilgili birkaç hipotez öne sürülmüştür. Örneğin ateşleme (kindling) hipotezi, atakların tekrarlamasına yatkınlığı artırabilen stresörlere kademeli bir şekilde duyarlılığa neden olabilen beyin plastisitesindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu öne sürer (51). Allostatik hipotez, bir atak sırasında olduğu gibi tekrarlayıcı nörobiyolojik stresin allostatik yükü artıracak biyolojik uyum gerektirdiğini öne sürer. Bu allostatik yükün de sonraki atak riskini artırdığı düşünülmektedir (52). Nöroprogresyon, İUMB'nin seyri sırasında gözlenen klinik ve nörokognitif bozulmayla paralel olarak beynin patolojik

yeni bağlantılar kurduğu görüşünü içerir. Artmış nörodejenerasyon, nöronal apoptoz, nörotoksik duyarlılık ve değişmiş nöroplastisitenin (bunlar inflamatuvar sitokinler, kortikosteroidler, nörotrofinler, mitokondrial enerji yapımı, oksidatif stres ve nörogenezinde değişikliklerle sürdürülürler) nöroprogresyonda ilişkisi olduğu gösterilmiştir (53). İUMB'de nöro-görüntülemeledeki değişiklikler ilerleyicidir ve sol pars opercularis, sol fuziform girus, sol rostral middle frontal korteks ve hipokampusta gri madde kaybını içerir (54, 55).

2.4.4 Tanı, Tarama, Önleme

Klasik ve kolayca tanı konan İUMB, İUMB-Tip-1'dir ve manik ataklarla karakterizedir. Diğerleri ise İUMB-Tip-2 ve siklotimiye içerir. Davranış ve düşünce alanlarındaki bozukluğun derecesine göre ayırım yapılır.

2.5 Klinik Özellikler, Gidiş ve Sonlanım

İUMB, genellikle hayat boyu süren, ciddi, dönemsel ve yineleyici gidiş gösteren, sıklıkla süregelen, yineleme riski yüksek bir hastalıktır. Hastaların %90'ından fazlasının yaşamları boyunca yinelemeler yaşadığı bildirilmiştir (56).

İUMB'nun doğal seyri değişkendir. Hastalar ilk manik ataklarını genellikle 21 yaşından önce yaşarlar ancak ilk manik atak ergenlik yaşlarında veya 40 yaşından sonra da yaşanabilir (57). Genç yaşta başlayan İUMB'de duygudurum dönemlerinin araları daha uzun, orta ve geç yaşlarda ise duygudurum dönemlerinin araları daha kısadır (58). Ataklar arası sürenin, bozukluk ilerledikçe kısaldığı, yaş ilerledikçe depresif atak sıklığının arttığı ve hastalarının ömürlerinin yaklaşık olarak %20'sinin hastanede geçtiği tespit edilmiştir (59).

Kadınlarda ve erkeklerde İUMB'nin yaşam boyu yaygınlığı benzerlik gösterse de, cinsiyetin hastalığın fenomenolojisi ve seyri üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (60). Kadın hastalarda hızlı döngülülük, eşlik eden anksiyete bozuklukları, depresif atak ve depresyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü fazlayken, erkek hastalarda mani nedeniyle hastaneye yatış ve hayat boyu madde kullanım sıklığı daha fazladır (61). Aile öyküsü varlığında başlangıç yaşı daha erken, klinik seyir daha kötüdür ve tedaviye yanıt oranı da, daha düşüktür (58). Hastalık

başlangıcında ilk atağın ortaya çıkmasında çevresel faktörler, psikososyal / fiziksel tetikleyicilerin varlığından söz edilirken, daha sonrasındaki ataklar bu tetikleyicilerden bağımsız ortaya çıkabilmektedir (62).

Atakların süresi dönemin türüne ve tedaviye verilen yanıtı göre birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişebilir. Bir manik atak ortalama 5-10 hafta, depresif atak 19 hafta, karma atak ise 36 hafta sürebilmektedir (63). Hastaların yaşamları boyunca geçirdiği manik atak sayısı ortalama 9 olmakla birlikte 2 ila 30 arasında değişebildiği bildirilmiştir. Hastaların %40'ında 10'dan fazla atak görülür. Uzun süreli takipte hastaların %15'inde belirtilerin gerilediği, %45'inde birden fazla relaps ortaya çıktığı, %30'unda kısmi remisyon olduğu gözlenir, %10 vaka kronikleşir (64).

Manik atakların kısa süreli olması, geç başlangıç, intihar düşüncesinin olmaması, komorbiditenin olmayışı iyi prognozla ilişkilendirilen faktörler arasındayken, alkol bağımlılığı, psikotik özelliklerin bulunması, remisyon döneminde devam eden depresif belirtilerin olması ve erkek cinsiyet kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (64). Özellikle tedavi almayan İUMB hastalarında intihar ile ölüm oranı genel toplumdaki 20 kat fazladır (65). Hastaların %30'u intihar girişiminde bulunur ve intihar girişiminde bulunan hastaların %15-20'si hayatlarını kaybeder. İUMB olan hastalarda kadın cinsiyet, erken başlangıç yaşı, ilk atağın veya şimdiki atağın depresif atak olması, anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu komorbiditesi, borderline kişilik bozukluğu, birinci derece yakınlarında intihar girişimi öyküsü olması intihar girişimi için risk faktörüken, tamamlanmış intihar vakaları ise erkek cinsiyet ve ailede intihar girişimi öyküsü ile ilişkilidir (66).

2.6. İUMB ve Bilişsel İşlevler

2.6.1. Bilişsel İşlevler

İUMB'de duygudurum düzensizliğinin yanı sıra bellek, çalışma belleği, sözel öğrenme, sürdürülebilir dikkat ve yürütücü işlevleri içeren nörobilişsel işlevlerde bozukluk olduğu gösterilmiştir (67). Daha da önemlisi çalışmaların çoğunda bu

bozukluk ötimik dönemde de bulunmaktadır (68, 69). Bu da nörobilişsel bozulmanın yapısal bir belirti olduğunu göstermektedir (70).

Yürütücü işlevler; birbiri ile ilişkili bir grup bilişsel işleve verilen genel bir isimdir. Otomatik ve dürtüsel yanıtları bastırıp üzerinde düşünülmüş bir yanıt verme, farklı düşünceleri akılda tutup bunları farklı açılardan değerlendirme, strateji oluşturma, karar verme, plan yapma, başlatma, esneklik gibi üst düzey düşünmeye katkıda bulunan yetiler yürütücü işlevler kapsamındadır (71). Yürütücü işlevlerde prefrontal korteks, bazal ganglionlar ve serebellumun rol oynadığı ve bu devrelerde özellikle dopamin olmak üzere nörotransmitterlerin modülasyonu sağladığı belirtilmektedir (72). Yürütücü işlevlerde prefrontal korteks, bazal ganglionlar ve serebellumun rol oynadığı ve bu devrelerde özellikle dopamin olmak üzere nörotransmitterlerin modülasyonu sağladığı belirtilmektedir (73).

Diğer bir temel yürütücü işlev tipi inhibitör kontrol olarak adlandırılan baskın ya da otomatik davranışı ketleyip onun yerine hedef olarak seçilen davranışı koyma yetisidir. Bu kavram dikkati verme, ödüle yönelme gibi engellenen farklı yanıtları da kapsayabilir (74). Bilişsel esneklik ise yeni öğrenilen bir kuralı ya da bir adım önce kullanılan bakış açısını değiştirebilme yetisidir. Bilişsel esneklik hem çalışma belleği hem de inhibitör kontrol üzerine inşa edilmiş daha ileri bir yetidir. Normal gelişim sırasında da çocuklarda daha geç gelişir (75)

Dikkat; algının bir anda bir veya birkaç uyarıcıya yönelmesini, diğerlerini dışarda bırakmasını ifade etmektedir. Seçici dikkat, bölünmüş dikkat ve sürdürülen dikkat olarak sınıflandırılmaktadır. Seçici dikkat özel bir noktada dikkatin odaklanması iken, bölünmüş dikkat eş zamanlı iki girdi arasında dikkatin paylaşılmasını anlatmaktadır. Sürdürülen dikkat ise kişinin zaman içinde performansını sürdürme yeteneği olarak ele alınmaktadır (73).

Dikkat, diğer bilişsel alanlarda başarılı performans gösterebilmek için temel öneme sahiptir. Posner'in kuramına göre posterior parietal lobun önemli rol oynadığı arka dikkat sistemi tek bir uyarana odaklanmayı sağlar. Yürütücü dikkat ağı ise bu uyarana ilgili karar verme süreçleri ve dikkatin daha üst seviye türleri için anterior

singulat korteks ile ilişkili bölgelerin rol oynadığı yürütücü dikkat ağını tanımlar. Bu üst seviye dikkat türleri için çalışma belleği de önem taşımaktadır (76).

Sosyal biliş, sosyal durumlar ve diğer kişiler hakkındaki uyarıların kodlanması, işlenmesi, analiz edilmesi, bu bilgiye dayanılarak davranışların düzenlenmesi gibi süreçleri içerir. Bellek, yürütücü işlevler, dikkat dahil diğer tüm bilişsel işlevlerin sosyal bilişsel performansa katkısı vardır (77).

Yürütücü işlevlerin temel bir bileşeni bilgiyi akılda tutma ve onunla işlem yapma yetisine sahip olan çalışma belleğidir. Çalışma belleği, kısa süreli belleğin işlevi olan bilgiyi belirli bir süre zarfında tutmaya ek olarak, o bilgiyi dönüştürür ve hedefin başarımında gerekli bilgi parçacıkları ile bir araya getirerek işler ve yapılandırır. Bu görevinden dolayı “işleyen bellek” de denilmektedir. Karmaşık görevlerin performansında önemli bir yere sahip olduğu düşünülen çalışma belleği günlük yaşamdaki konuşma, anlama, bir metni veya konuşmayı takip etme ve anlamlandırma, dinlerken not alma, karar verme, planlama, hesaplama gibi pek çok becerinin yapılmasındaki en temel birimlerden biridir (78).

Çalışma belleğini değerlendirmede N-geri testi sıkça kullanılan bir testtir. İUMB’de n-geri testi kullanılarak çalışma belleğini değerlendiren nöro-görüntüleme çalışmalarının sonuçları homojendir. Bazı çalışmalarda sağlıklı gönüllüler ve İUMB hastaları arasında performans farkı saptanırken, diğerlerinde çalışma belleğine katılan DLPFK, VLPFK, parietal ve temporal korteks yapılarında aktivasyon artışı ve azalışı karışık olarak gösterilmiştir (79). İUMB ötimik dönemde n-geri testi ile yapılan nöro-görüntüleme çalışmalarında davranış analizi yapıldığında bir kısmında kontrol grubu ile arasında fark saptanmazken, bir kısmında reaksiyon zamanında uzama ya da kısalma saptanmıştır. Yine bu çalışmalarda çalışma belleğine dahil olan kortikal alanlar premotor korteks, dorsal singulat/medial premotor korteks, DLPFC, VLPFC, posterior parietal ve anterior singulat korteks olarak saptanmıştır. İUMB olanların 1. derece yakınlarında fMRI ile yapılan çalışma belleği ile ilgili çalışmaların sonuçları değişkendir. Sol frontal pol / VL girus, anterior insula, ve orbitofrontal kortekste aktivasyon artışı İUMB hasta yakınlarında görülen

bulgularındandır (80, 81). Bu durum duygusal uyarılmanın baskılanmasında bozulma ile ilişkili olabilir, bu da bilişsel fonksiyonlar ile karışabilir.

2.6.2. İUMB’de Bilişsel İşlevler

İUMB olan hastaların ötimik dönemde %5-58’inde bilişsel işlev bozukluğu olduğu bildirilmiştir (82). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında İUMB olan ötimik dönemdeki hastaların yürütücü işlev ve sözel bellek alanlarında bozulmalar olduğu, dikkat, psikomotor hız ve anlık bellek alanlarının ise görece korunduğu bildirilmiştir (83). Mann-Wrobel ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı meta-analiz çalışmasında ötimik dönemdeki İUMB hastalarının kelime bilgisi ve kelime okuma dışındaki testlerde orta-geniş etki büyüklüğünde bozulma gözlenmiştir (84).

İUMB hastalarında nörobilişsel işlevlerdeki bozukluğa ek olarak sosyal biliş alanında da bozulmalar olduğu gösterilmiştir. Sosyal biliş alanındaki bozulmalar da benzer şekilde atak döneminde belirginleşse de ötimik dönemde de görülmektedir (85).

Depresyon ve mani ataklarının dikkat, sözel öğrenme, yürütücü işlevler, görsel bellek ve psikomotor hız alanlarında bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (86). Atak dönemlerinde görülen nörobilişsel bozulmaların bir kısmı belirtilerin düzelmesiyle gerilemekte, bazıları ise gerileme göstermemektedir (87). Manik dönemde yürütücü işlevler ve yanıtın baskılanması öncelikle bozulmakta sözel akıcılık, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler, işleyen bellek ve problem çözme gibi birçok alanda bozulmalar bildirilmektedir (70, 88). Ötimik dönemdeki bilişsel işlev bozukluklarının tekrarlayan ataklar, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresi, hızlı döngülü seyir gösterme, karma dönem, psikotik içerik öyküsü bulunması ve eşik altı depresif belirtilerin varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (89). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında bilişsel işlev kusurlarının erken başlangıç yaşı, uzun süreli hastaneye yatış sayısı ve uzun hastalık süresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (90).

2009 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında İUMB olan hastalarda özellikle yürütücü işlevler ve sözel bellek alanlarında olan bozulmaların hastaların

sağlıklı birinci derece yakınlarında da bulunduğu yönündedir. Ayrıca İUMB'deki olası endofenotiplerin frontotemporal ve frontolimbik alanlarla ilişkili bilişsel kusurları içerdiği belirtilmiştir (91). İUMB olan bir ebeveyne sahip olan hastalıktan etkilenmemiş ergenlerin, sağlıklı ebeveynleri olan akranlarına göre işlem hızı, görsel bellek, bilişsel esneklik, psikomotor hız, dikkat, sözel akıcılık, öğrenme, yürütücü işlevler gibi birçok alanda daha düşük performans gösterdiği saptanmıştır (92). İUMB olan bireylerin hastalıktan etkilenmemiş ebeveynleri, dikkat, psikomotor hız, bellek, bilişsel esneklik gibi alanlarda İUMB için genetik risk taşımayan akranlarından daha kötü performans göstermiştir (93, 94).

İUMB'yi nörogelişimsel bileşenleri de olan nöroprogresif bir hastalık olarak tanımlayan hipoteze göre hastalık öncesinde ve hastalığın ilk dönemleri ile başlayan bilişsel yıkım, hastalığın uzunlamasına seyri ile şiddetlenmektedir (95). İUMB'de bilişsel işlev bozukluklarının pediatrik hasta gruplarında da görülmesi hastalığın nörogelişimsel doğasını desteklemektedir (96). Bilişsel işlevlerde bozulmanın hastalığın ilerleyen dönemlerinde ilk dönemlere göre daha belirgin olarak görülmesi de nörogelişimin varlığını destekler niteliktedir (97). Yaşam boyu duygudurum ataklarının sayısının ve hastalık süresinin bilişsel işlevleri bozucu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmaların olması da hastalığın nörogelişimsel doğasını desteklemektedir (83, 98, 99). Geçirilmiş manik atakların sayısı, hastalık süresi ve hastanede yatış sayısı çeşitli alanlarda nörobilişsel bozulmalar ile ilişkilendirilse de geçirilmiş depresif ataklar için benzer bir sonuç bulunamamıştır (91, 100, 101).

İUMB'de psikososyal işlevsellikteki bozulmayla bilişsel işlevlerdeki bozukluk arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (102). İUMB'de ötimik dönemde de gözlenen bilişsel işlev bozukluğu bu süreçteki psikososyal işlevselliği bozmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar arasında ötimik dönemdeki bilişsel işlevlerdeki bozulmanın psikososyal işlevsellikte kayba neden olduğunu bildiren bulgular olduğu gibi, psikososyal işlevlerdeki bozukluğu esas olarak kalıntı duygudurum belirtileri ile ilişkilendiren bulgular da bulunmaktadır (103) .

2.7. İUMB'de Nörogörüntüleme

Bu konu ile ilgili klinik veriler ventral prefrontal kortekste (VPFK) lezyonu olan hastalarda görülen İUMB benzeri belirtilere (motivasyonda bozulma, depresif grandiyozite, cinsel istekte artış ve paranoya) dayanmaktadır. VPFK pozitif ve negatif ani çevresel değişikliklere karşı hızlı adaptasyon davranışında ana role sahiptir. VPFK'nın çevreden gelen duyuşsal bilgi ile iç çevreden gelen duyuşsal bilginin motivasyonel uygunluğunun entegrasyonunda rolü vardır. Amigdala ve hipotalamus gibi yapılara geri bildirimde bulunur. Emosyonel işlevler kadar nörovejetatif işlevleri de etkiler (104). Beyin hasarı olan hastaların gözlenmesi ile sol hemisferin pozitif emosyonel durumlar ve yaklaşımlarda, sağ hemisferin negatif emosyonel durumlar ve geri çekilme davranışlarıyla ilgili olduğu saptanmıştır.

20. yüzyılda epilepsi hastalarının gözlenmesi orta temporal lob yapılarındaki aşırı aktivitenin İUMB'deki duygudurum belirtileri (depresyon, öfori, psikotik belirtiler) ile ilişkisini göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda VPFK ve orta temporal lob ile bağlantısı olan striatum, talamus, serebellum lezyonlarının da İUMB benzeri belirtilere neden olduğu gösterilmiştir (105, 106).

Çocukluk dönemi amigdala lezyonlarının erişkin dönemde ortaya çıkan lezyonlardan farklı olarak emosyonel işlemlerde yanıtta bozulmaya neden olduğu saptanmıştır.

2.7.1.Yapısal Görüntüleme Bulguları

2.7.1.1. Amigdala

Amigdalada volüm değişikliği İUMB olan hastalarda en sık görülen bulgulardandır. Ancak erişkin İUMB hastalarda amigdala volümüyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (107, 108). Bununla birlikte ergenlerde amigdala volümünde azalma tutarlı bir bulgudur (103,105) Amigdalada volüm azalması İUMB'nin erken dönem özelliği olabilir ve gelişim, ataklar ya da ilaçlar erişkinlerde amigdala volümünde artışa neden olabilir.

2.7.1.2. Anterior Paralimbik Korteks

Anterior paralimbik korteks volümünde azalma İUMB’de bildirilen en tutarlı bulgulardan biridir. Subgenual prefrontal kortekste gri madde volümünde azalma gösterilmiştir (109). VPFK’da volüm azalması erişkinde hızlı döngülülükle ilişkili olabileceği gibi artmış atak sayısı da VPFK volümünü etkileyebilir (110). İUMB olan ergenlerde VPFK volümü ile ilgili çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. İlk manik atak sonrasında ergenlerde ventral anterior singulat volümünde gözlenen azalma riskli hastalarda hastalığa yatkınlığı gösterebileceği gibi atak da volüm azalmasına neden olabilir (111).

2.7.1.3. Hipokampus

Hipokampus volümü ile ilgili çalışmalar ergenlerde ve erişkinlerde çelişkilidir. Volüm azalması olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra negatif sonuçlu çalışmalar da vardır (108, 112). Bu cinsiyet, genetik, stres ya da tedavinin hipokampus üzerindeki etkisi ile açıklanabilir.

2.7.1.4. Striatum Ve Talamus

Striatum ve talamusla ilgili az sayıda çalışma vardır. Ergenlik ve ergenlik öncesi dönemde İUMB olanlarda nukleus acumbenste gri madde hacminde azalma bildirilmiştir (113).

2.7.1.5. Serebellum

Serebellum vermiste volüm azalması; daha önceki atak sayısı ve İUMB aile öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (114).

2.7.2. Fonksiyonel Görüntüleme Bulguları

2.7.2.1. Amigdala

Duygudurum dönemlerinde amigdala aktivitesinde artış, ergen ve erişkin İUMB hastalarında dinlenim ve emosyonel ödevler sırasında gösterilen tutarlı bir bulgudur (115, 116). Bazı çalışmalarda ötimik İUMB hastalarında amigdala aktivite

artışı gösterilememiştir. Amigdala yanıtı akut atak dönemlerinde görülüyor olabilir (117). Artmış amigdala yanıtının tedavi ile özellikle de antikonvülzanlarla azaldığı gösterilmiştir (115). Amigdala volümü ne kadar düşükse aktivite artışının o kadar fazla olduğu gösterilmiştir (118).

2.7.2.2. Anterior Paralimbik Bölgeler

VPFK alanlarında fonksiyon bozukluğu erişkin İUMB’de tutarlı bir bulgudur. Sonuçlardaki farklar duygudurum atağı tipi, tedavi ve ödev performansı gibi faktörlerle değişmektedir (119). Erişkinlerde manik atakta, sağ VPFK’nin fonksiyonlarında azalma emosyonel yanıtın işlenmesini sağlayan ödevler sırasında gösterilmiştir. Depresyonda ise sol ventral frontalde artmış, dorsalde azalmış fonksiyon gösterilmiştir (120, 121). Farklı duygudurum dönemleri sırasında ya da ötimik dönemde yapılan fMRI çalışmalarında VPFK disfonksiyonunun yapısal bir belirteç olduğu gösterilmiştir (122). Perigenual anterior singulat korteks (ACC) fonksiyonlarında düşme duygudurum dönemlerinde gözlenmiştir ve bu durumun genotipten (5-HTTLPR gibi) etkilendiğı düşünölmektedir. Bu sonuçlar ventral anterior singulat korteksteki (VACC) gibi paralimbik anormalliklerin özellikle İUMB’nin genetik temelli bazı alt tiplerinde yapısal bir özellik olabileceğini öngörmektedir (117). VACC’de fonksiyon bozukluğunu ilaçlar da etkileyebilir (115).

Ergen İUMB hastalarında VPFK fonksiyonlarında değışiklikle birlikte bu fonksiyonel bozukluğun ergenlik süresince ilerlediğı gösterilmiştir (123). İUMB ve şizofreniyi içeren çalışmalarda; dorsal ve lateral prefrontal korteks (PFK) alanlarındaki fonksiyonel bozukluğun şizofrenide belirgin olduğu gösterilmiştir (119, 124).

2.7.2.3.Hipokampus

Hipokampus disfonksiyonu İUMB’de ataklar boyunca özellikle de negatif emosyonel uyarıların işlenmesini gerektiren ödevler sırasında gösterilmiştir (125, 126).

2.7.2.4. Striatum Ve Talamus

Striatum ve talamusun disfonksiyonu erişkin İUMB hastalarında sıklıkla gösterilmiştir (127). Amigdala fonksiyon bozukluğundaki gibi striatum ve talamus disfonksiyonu ergenlerde de görölmektedir (128). Bu bulgular bozukluğun erken dönem özellikleri olabilir. Striatal bozukluk ataklar sırasında ve ötimik dönemde gözlenmiştir. Bulgular özellikle striatumun ventral kısmında görölmektedir (129).

2.7.2.5. Serebellum

Erişkinde serebellar anormallikler manik ve ötimik dönemde, dinlenim ya da ödevlerin işlemlenmesi sırasında görölmektedir (129, 130). Ayrıca serebellar kan akımı antipsikotik tedavi kullanımı sırasında etkilenmektedir (131).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Örneklem

Bu çalışmanın yürütülebilmesi için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 31.03.2014 tarih ve 11/07 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Haziran 2016-Mayıs 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde izlenmekte olan ve yeni başvuran İUMB olan 16 hasta ve daha önce bilinen bir psikiyatrik hastalığı olmayan 16 sayıda gönüllü kişi alınmıştır. Çalışmaya dahil olan hasta ve yakınlarına psikiyatrik görüşme öncesinde çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılarak yazılı onamları alınmıştır. Hastaların tanıları tek bir klinisyen tarafından DSM IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I) (132) uygulanarak konulmuştur.

Hastalarla 45 dakika süren yüz yüze görüşme yapılmıştır. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde hasta takibinde kullanılan SKIP-TURK formu sosyodemografik veri formu olarak kullanılmıştır (133). Çalışmada; DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) (132), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRÖ) (134), Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) (135), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) (136) , Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (Barratt Impulsivity Scale-11, BIS-11) (137) , Durumluk Sürekli Öfke Tarz Ölçeği (DSÖTÖ) (138), Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ) (139), Tekrarlayan Olumsuz Öz-Derin Düşünce Ölçeği (140), Durumluk (STAI FORM TX-1) ve Sürekli (STAI FORM TX-2) Kaygı Envanterleri (141) ölçekleri kullanılmıştır.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

- İUMB tanısı olma
- 18-65 yaş aralığında olma
- Manik atakta olma
- En az ilkokul mezunu olma

- Sağlak olma
- Halen alkol ve madde kullanımının olmama
- Çalışmaya katılmaya gnll olma

3.1.2. Hastaların alışmadan Dışlanma ltleri

- 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olma
- İlkokulu bitirmemiş olma
- Mental retardasyon ve/veya Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanısı almış olma
- Bilişsel fonksiyonları etkileyecek diğer tıbbi durumların olması
- Depresif atakta olma
- st ekstremite motor fonksiyonlarında bozukluk olması
- Halen alkol ve madde kullanıyor olma
- Benzodiazepin grubu ilaç kullanıyor olma

3.1.3. Kontrol Grubunun alışmaya Alınma ltleri

- 18-65 yaş aralığında olma
- En az ilkokul mezunu olma
- Halen ve/veya geçmişte DSM-IV Eksen I hastalık tanısı almamış olma
- Sağlak olma
- Çalışmaya katılmaya gnll olma

3.1.4. Kontrol Grubunun alışmadan Dışlanma ltleri

- 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olma
- İlkokulu bitirmemiş olma
- Mental retardasyon ve/veya Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanısı almış olma
- Bilişsel fonksiyonları etkileyecek diğer tıbbi durumların olması
- st ekstremite motor fonksiyonlarında bozukluk olması
- Halen alkol ve madde kullanıyor olma

3.2. Değerlendirme Araçları

3.2.1. Hasta izlem dosyası

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde İUMB tanısı alan her hasta, Özerdem ve arkadaşları tarafından geliştirilen, duygudurum bozuklukları hasta kayıt formu (SKIP-Türk formu) temelinde; sosyodemografik verileri, ilk başvuruları sırasındaki hastalık belirtileri, en son atağı, remisyon süresi, yaşam çizelgesi, psikiyatrik ve fiziksel hastalık ek tanıları, travma öyküsü (fiziksel, ruhsal, cinsel, adli olay vb), menstrüel siklus özellikleri, intihar öyküsü, ilk atağa ait bilgiler (yaş, hastalık dönemi türü ve şiddeti, ortaya çıkartan olay, psikotik belirti varlığı, ilaç tedavisine yanıt süresi, faydalanılan ilaç), duygudurum dengeleyici kullanımı öncesi hastalık seyrine ait bilgiler (dönem özellikleri, tam iyileşme olup olmaması, tedaviye yanıt vb), duygudurum dengeleyici kullanımı sonrası hastalık seyrine ait bilgiler, birinci ve ikinci derece akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküleri, DSM-IV'e göre eksen tanıları gibi verileri içeren bir dosya aracılığıyla izlenmektedir (133).

3.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I):

SCID-I, yapılandırılmış bir klinik değerlendirme aracı ile DSM-III-R eksen I bozuklukların tanılarını koymak amacıyla 1987'de geliştirilmiştir (142). Daha sonradan DSM-IV için güncellenmiştir (132). Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (143).

3.2.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ):

1978'de Young ve arkadaşları tarafından manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik geliştirilmiş 11 maddeden oluşan her biri beş şiddet derecesi içeren ve klinisyen tarafından doldurulan bir ölçektir (134). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (144).

3.2.4. Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS):

Depresyonun çekirdek belirtilerinin seviyesi ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş 10 maddeden oluşan bir ölçektir. Her bir maddeye 0 ile 6 arasında değişen puan verilmektedir. 1979 yılında Montgomery ve Asberg tarafından geliştirilmiştir (135). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Özer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (145).

3.2.5. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):

Buysse ve ark. tarafından geliştirilmiş, ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (136, 146). PUKİ, son 4 haftalık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. 24 sorudan oluşur, 19 soru öz bildirim sorusu kişinin kendisi tarafından yanıtlanır. 5 soru eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardır, yalnızca klinik bilgi için kullanılır, puanlamaya katılmaz. Ölçeğin puanlanan 18 sorusu Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latensi, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku İlacı Kullanımı ve Gündüz İşlev Bozukluğunu değerlendiren 7 bileşenden oluşur. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5'ten büyük olması uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir.

3.2.6. Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (Barratt Impulsivity Scale-11, BIS-11):

Barratt tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olan BIS'in en son formu olan BIS-11 1995 yılında geliştirilmiştir (137). Dürtüsellik ölçmek için geliştirilmiş, 30 maddeden oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. Kendi içinde üç alt ölçeği vardır; dikkat (dikkatsizlik ve bilişsel düzensizlik), motor (motor dürtüsellik, sabırsızlık) ve plan yapmama (kontrolünü sağlayamama, bilişsel karışıklığa tahammülsüzlük). BIS-11 değerlendirilirken 4 farklı alt puan elde edilir; toplam puan, plan yapmama, dikkat ve motor dürtüsellik. Toplam BIS-11 puanı ne kadar yüksekse kişinin dürtüsellik

düzeyi o kadar yüksektir. BIS-11'in Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (147).

3.2.7.Durumluk Sürekli Öfke Tarz Ölçeği (DSÖTÖ):

Spielberger ve arkadaşları tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir (138). Türkçeye 1994 yılında Özer tarafından uyarlanmıştır (148). 34 madde olarak uygulanan likert test tipindeki durumluk sürekli öfke ölçeğinin “sürekli öfke, öfke içte, öfke dışta ve öfke kontrol” olmak üzere dört alt boyutu bulunmaktadır. Sürekli öfke, kişinin her an gergin olduğu durumu, öfke içte, öfke yaratan düşünce ve duyguları bastırma eğilimini; öfke dışta, çevredeki insanlara veya objelere yönelik saldırgan davranışlar gösterme eğilimini; kontrol edilen öfke ise, öfke yaşantısını veya öfkenin ifadesini kontrol edebilme yeteneğini yansıtmaktadır. Ölçeğin cevaplanmasındaki dereceleme “Hiç, Biraz, Oldukça ve Tümüyle” biçimindedir. Sürekli öfke ölçeğinden alınabilecek en düşük puan 10, en yüksek puan 40'tır. Öfke içte vurumu, öfke dışta vurumu ve öfke kontrolü alt ölçeklerinden alınabilecek en düşük puan 8, en yüksek puan 32'dir.

3.2.8.Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ).

McGahuey ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek; cinsel istek, uyarılma, vajinal lubrikasyon / penil ereksiyon, orgazma ulaşabilme ve orgazm tatminini değerlendiren, beş maddelik öz bildirimsel bir ölçektir (139). Kadın ve erkek için ayrı formları mevcuttur ve incelenen kişi tarafından puanlanır. ACYÖ'in erkek ve kadın versiyonları sertleşme/ıslanma ile ilgili soruda farklılık göstermektedir. Her soru 1'den 6'ya kadar puanlanır ve toplam puan 5 ila 30 arasında değişir. Yüksek puanlar cinsel işlev bozukluğunun varlığını gösterir. Ölçeğin Türkiye'deki geçerlik güvenilirlik çalışması Atilla Soykan tarafından yapılmıştır (149).

3.2.9. Tekrarlayan Olumsuz Öz-Derin Düşünce Ölçeği

Elliot ve Coker tarafından geliştirilen ölçek toplam 10 maddeden oluşan ölçek 1'den 6'ya kadar puanlanan bir öz bildirim ölçeğidir (140).Yüksek puanlar yüksek

düzyeyde derin düşünceyi göstermektedir. Ölçeğin Türkiye'deki geçerlik güvenirlık çalışması Hakan Sarıçam ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (150).

3.2.10. Durumluk (STAI FORM TX-1) ve Sürekli (STAI FORM TX-2) Kaygı Envanterleri

Spielberger ve ark. tarafından 1970 yılında geliştirilen ve N. Öner ve A. Le Compte tarafından 1976 yılında Türkçeye uyarlanan bir özbildirim ölçeğidir (141, 151). Her biri 20 sorudan oluşan iki ayrı ölçekten oluşur. Her iki ölçekten elde edilen toplam puan 20 ile 80 arasında değişmektedir. Düşük puan düşük kaygı seviyesini, yüksek puan ise yüksek kaygı seviyesini belirtir.

3.3. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya psikiyatri polikliniğinde takipli DSM IV'e göre manik atak kriterlerini karşılayan 16 İUMB tanılı hasta ve kontrol grubu olarak 16 sağlıklı gönüllü alınarak klinik görüşme ve değerlendirme ölçekleri yapılmış, MR çekimi ve n-geri testi anlatılarak MR çekimi yapılmıştır. Hastalar 2 hafta aralıklarla psikiyatri polikliniğinde takip edilerek ötimik dönemde tekrar MR çekimi yapılmıştır. MADRS ölçek skoru <10, YMDÖ skoru <7 olan hastalar ötimik olarak değerlendirilmiştir.

3.3.1.Çekim Günü Yapılanlar

Çekim günü katılımcılara fMRG ödevi için eğitim verilmiştir. Ayrıca eğitim aşamasında ve çekim başlamadan önce katılımcıya MR cihazı içerisinde hareket etmemesi ve gözlerini kapatmaması gerektiği vurgulanmıştır. Çekim öncesi işlem hakkında genel bilgiler verildikten sonra fMRI ödevi olan n-geri testi bilgisayar ekranından katılımcılara anlatılmış, tercih yapacakları oyun kolları ve kolların üzerindeki butonlar gösterilmiş, yansıtıcı bir araç sayesinde bilgisayar ekranındaki görüntü MR cihazının arkasında yer alan ekrana yansıtılmıştır. Kişinin göz hizasına yerleştirilmiş ayna sayesinde, kişi sırtüstü yatar pozisyonda üzerindeki aynaya baktığında bilgisayar ekranını görmüştür. Katılımcılar MR cihazı içindeyken sağ ellerinde bulunan butonlara basarak tercih yapmışlardır. Tüm çekimler gündüz 12:00-17:00 saatleri arasında yapılmıştır.

Katılımcı MR cihazına girdikten sonra ilk 5 dakika boyunca yapısal beyin görüntüleri (T1 ağırlıklı) elde edilerek sonrasında fonksiyonel beyin görüntüleme aşamasına geçilmiştir. Bu aşamada MR cihazı içerisindeki katılımcıya haber verilmiş ve fonksiyonel çekim başlatılmıştır. Fonksiyonel görüntüleme için her bir oturumu yaklaşık 10 dakika süren, 4 oturumdan oluşan T2 görüntüleri alınmıştır.

3.3.2. Görüntülerin Elde Edilmesi

MR incelemeleri 1.5 tesla Philips marka MR cihazı ile yapılmıştır. FOV RL 230 mm, FH 88 mm, Voxel size RL 3.59 mm, AP 3.59 mm, slice thickness 4 mm, recon voxel size 3.59 mm'dir. Act TR/TE 4000/50 ms'dir. EPI factor 39'dur. ACQ matrix MxP 64x64'tür.

Aktivasyon sinyallerinin elde edilmesinin öncesinde FMRI datasının imaj hizalama, hareket düzenleme gibi "pre-processing" işlemlerinin yapılmasına ihtiyacı vardır. Katılımcıların FMRI verileri matlab programı üzerinden çalışan SPM 12 ile analiz edilmiştir. Davranış verileri ise SPSS ile analiz edilmiştir.

3.3.3. fMRI Ödevi: N-Geri Testi

N-geri testi ilk olarak 1958 yılında Kirchner tarafından tanıtılmıştır (152). N-geri testi çalışma belleğini değerlendirmek için yapılan nöro-görüntüleme çalışmalarında kullanılan, bir dizi uyarının sunulduğu ve bir uyarının daha önceki bir uyarının "n" konumuna benzer olduğu zaman bir yanıt gerektirdiği görevdir (153, 154). Çalışma belleği yeteneğinin bir ölçüsü olarak hem deneysel hem de nöro-görüntüleme çalışmalarında kullanılmıştır ve bilişsel nörobilimde çalışma bellek değerlendirmesi için altın standart teknik olarak adlandırılmıştır.

0-geri koşulunda katılımcıdan önceden belirlenmiş herhangi bir harf olan hedef uyarını bulması istenir. Bazı çalışmalarda, 0-geri koşulu, katılımcıların dikkat süreçlerini ölçmek için kullanılır; çünkü katılımcıların bellek talepleri olmadan dikkatlerini sürdürmeleri beklenmektedir. Diğer çalışmalarda, 0-geri koşulu, çalışma belleği içinde bilgilerin güncellenmesini ve manipüle edilmesini gerektirmeyen bir kontrol koşulu olarak kullanılır.

1-geri koşulunda, hedef uyaran, kendisinden önceki uyaranla özdeş herhangi bir uyaran olmaktadır (örneğin, A-B-B, dizgesinde hedef uyaran kendisinden önceki hedef uyaran ile benzer olan B harfi). 2-geri durumda, hedef uyaran, iki geride verilen uyarıcı ile özdeş olan herhangi bir uyaran olmaktadır (örneğin, H-T-H dizgesinde hedef uyaran, kendisinden iki uyaran önceki hedef uyaran ile benzer olan H harfi).

N-geri testinin gerçekleştirilmesi dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) aktivasyonla sonuçlanır. Aktivasyonun derecesi DLPFK'teki bilgi işleme sürecinin etkinliğini göstermektedir. Aşırı ya da yetersiz aktivasyon verimsiz bilgi işleme ile ilişkilidir (155).

Çalışmamızda uyaran olarak yedi harf (B, D, G, N, T, X, Y) kullanılmıştır. Her TR'da ekrana bir harf gelmektedir. On TR'lık bloklarda şu dört durumdan birisi gerçekleşmektedir. Bu durumlar;

- 1- Bir-geri: On TR boyunca her bir TR'da ekrana gelen psödorandom bir sırayla gelen (B, D, G, N, T) harfleri kullanılmaktadır. Denekten ekrana gelen harften bir önceki harfin bu harfle aynı olup olmadığını sağ (aynı) ya da sol (farklı) düğmeye basarak belirtmesi istenmiştir.
- 2- İki-geri: On TR boyunca her bir TR'da ekrana gelen psödorandom bir sırayla gelen (B, D, G, N, T) harfleri kullanılmaktadır. Denekten ekrana gelen harften iki önceki harfin bu harfle aynı olup olmadığını sağ (aynı) ya da sol (farklı) düğmeye basarak belirtmesi istenmiştir.
- 3- Sıfır-geri: On TR boyunca her bir TR'da ekrana gelen psödorandom bir sırayla gelen (B, D, G, N, T, X) harfleri kullanılmaktadır. Denekten ekrana gelen harfin X harfi olup olmadığını sağ (aynı) ya da sol (farklı) düğmeye basarak belirtmesi istenmiştir.
- 4- Dinlenim: On TR boyunca ekranda Y harfi gözükmemektedir. Denekten ekranı izlemesi ve başka herhangi bir şey yapmaması istenmiştir.

Her bir seans toplam 4 oturumdan oluşmakta, her oturumda her bir durum/blok ikişer defa farklı sıralarla gelmektedir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 41 kişi katılmış ancak hasta grubundan 6 kişi ve kontrol grubundan 1 kişi fMRI çekimi yapılırken yaşanan teknik hatadan dolayı, yine kontrol grubundan 2 kişi çekim sırasında yaşadıkları kapalı alan korkusundan dolayı çekim tamamlanamadığından çalışmaya dahil edilememiştir.

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya İUMB tanılı 16 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim süresi yönünden eşleştirilmiş 16 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Grupların yaş ortalamaları hastalar için 34.22 ± 11.80 iken kontrol grubu için 32.25 ± 10.50 olarak saptandı. İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.838$).

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1.129$).

Vaka sayısı az olduğu için eğitim durumu istatistik analizine sokulurken ilkokul ve ortaokul mezunları aynı grupta, lise ve üniversite mezunları da ayrı bir grup olarak sınıflandırılmıştır. Eğitim durumları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.054$ $\chi^2: 5.236$, $df=1$).

Medeni durum istatistik analizine sokulurken bekarlar ve boşanmışlar bir grupta, evliler ayrı bir grupta sınıflandırılmıştır, her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=0.130$).

Tablo 1: Katılımcıların Sosyodemografik Verileri

	<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>
Yaş	34.22 ± 11.80	32.25 ± 10.50
Cinsiyet	Kadın	6
	Erkek	10
Eğitim durumu	İlkokul/ortaokul	2
	Lise/üniversite	14
Medeni durum	Bekar/boşanmış	6
	Evli	10

Toplam 16 İUMB tanılı hastadan atak döneminde duygudurum düzenleyici olarak 5 kişi valproik asit-sodyum valproat, 8 kişi lityum, 3 kişi ise hem lityum hem valproik asit-sodyum valproat, antipsikotik olarak ise 10 kişi olanzapin, 2 kişi risperidon, 2 kişi de ketiyapin almaktaydı. Ötimik dönemde ise duygudurum düzenleyiciler aynı olmakla birlikte 1 kişi olanzapin, 1 kişi de risperidon kullanmaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama atak sayısı ortalama 5.46 ± 3.50 , hastalığın başlangıç yaşı ortalama $25,81 \pm 8.50$ bulunmuştur.

Katılımcıların manik belirti şiddeti YMDÖ ile değerlendirilmiştir. Hastaların atak döneminde ve ötimik dönemde yapılan YMDÖ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.01$).

Çalışmaya katılan hastaların depresif belirti şiddeti MADRS ile değerlendirilmiştir. Hastaların atak döneminde ve ötimik dönemde yapılan MADRS ölçek skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.01$).

Hastaların barrat dürtüsellik ölçeğinin plan yapmama alt ölçek skorlarında hastaların atak ve ötimik dönemlerinde anlamlılığa yakın fark saptanmıştır ($p = 0.06$).

DSÖTÖ ölçeğinin sürekli öfke alt ölçeğinde hastaların atak ve ötimik dönemleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.047$).

Diğer ölçekler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 2: Hastaların atak ve ötimik dönemdeki ölçek skorlarının karşılaştırılması

		ATAK DÖNEMİ	ÖTİMİK DÖNEM	P
YMDÖ		21.3±5.52	3.81±3.83	<0.001
MADRS		9.37±5.59	4.46±4.10	0.01
PUKİ		6.68±3.66	5.25±2.04	0.18
BİS-11	PLAN YAPMAMA	15.43±3.07	17.56±3.07	0.06
	MOTOR	21.25±4.12	21.68±3.84	0.75
	DİKKAT	22.62±5.38	21.68±3.84	0.91
	TOPLAM	59.43±10.41	64.56±8.55	0.139
DSÖTÖ	SÜREKLİ	21.75±7.43	17.25±4.49	0.47
	ÖFKE İÇTE	13.81±2.68	14.37±4.63	0.677
	ÖFKE DIŞTA	14.81±3.10	12.81±3.52	0.99
	ÖFKE KONTROL	21.56±6.13	6.68±3.66	0.792
ACYÖ		13.25±4.94	16.75±7.86	0.142
TEKRARLAYAN ÖZ-DERİN OTOMATİK DÜŞÜNCE ÖLÇEĞİ		36.25±9.90	36.18±11.08	0.987

DSKÖ	STAI-FORM 1	34.56±10.78	32.62±11.15	0.621
	STAI-FORM 2	42.25±8.89	41.68±11.12	0.876

4.2.Davranış Verisi Bulguları

Tablo 3: İUMB ve kontrol grubunda sıfır-geri, bir-geri, iki-geri testlerinin doğru sayılarının analizi

GRUP	F	P
Sıfır geri	0.425	0.657
Bir geri	0.835	0.441
İki geri	0.376	0.689

Davranış verisi analizinde doğru sayıları açısından ANOVA'ya göre grup ana etkisi saptanmamıştır.

Doğru sayıları açısından gruplar arasında ve İUMB grubunda sıfır-geri, bir-geri, iki-geri testleri arasında anlamlı fark bulunmaması nedeniyle reaksiyon zamanının analize katılarak ortaya çıkan değerlerin tartışılması aşırı spekülatif olacağı düşünüldüğünden analize katılmamıştır.

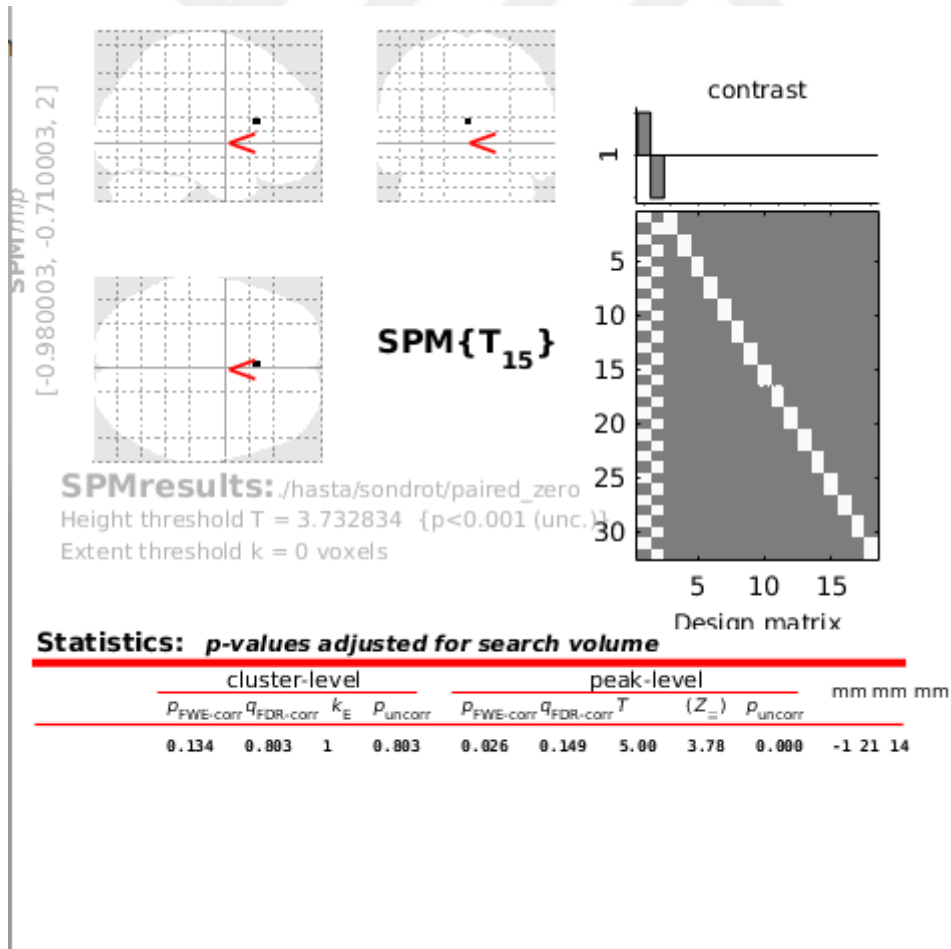
4.3.Fonksiyonel MR görüntüleme bulguları

4.3.1.Atak dönemindeki hastalar-ötimik dönemdeki hastalar

4.3.1.1.Sıfır-geri testi

Şekil 1 ve tablo 4’de gösterildiği gibi manik atak dönemindeki İUMB tanılı hastalarda 0-geri testinde ötimik dönemdekilere göre anterior singulat kortekste anlamlı derecede artmış aktivasyon saptanmıştır.

Şekil 1: Atak dönemindeki hastalarda ötimik döneme göre sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 4: Atak dönemindeki hastalarda ötimik döneme göre sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanlarının tablosu

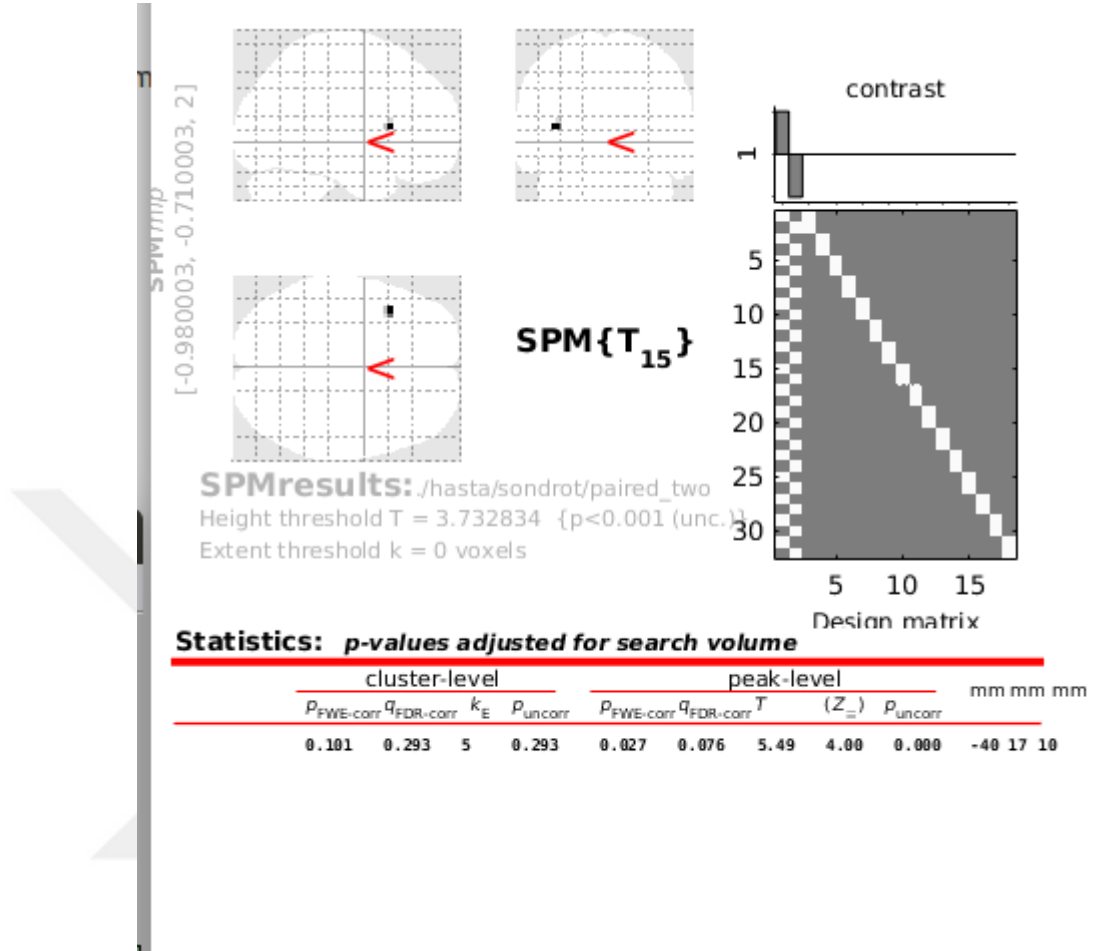
BÖLGE	BROADMAN	VS*	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
Anterior Singulat Korteks	24	1	-1 21 14	0.026

*: Voksel sayısı

4.3.1.2.İki-geri testi

Şekil 2 ve tablo 5’de gösterildiği gibi manik atak dönemindeki İUMB tanılı hastalarda 2-geri testinde ötimik dönemdekilere göre sol inferior frontal alan gyrus pars operculariste anlamlı derecede artmış aktivasyon saptanmıştır.

Şekil 2: Atak dönemindeki hastalarda iki-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 5: Atak dönemindeki hastalarda ötimik döneme göre iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

BÖLGE	BROADMAN	VS*	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
İnferior Frontal Gyrus Pars Opercularis	44	5	-40 17 10	0.027

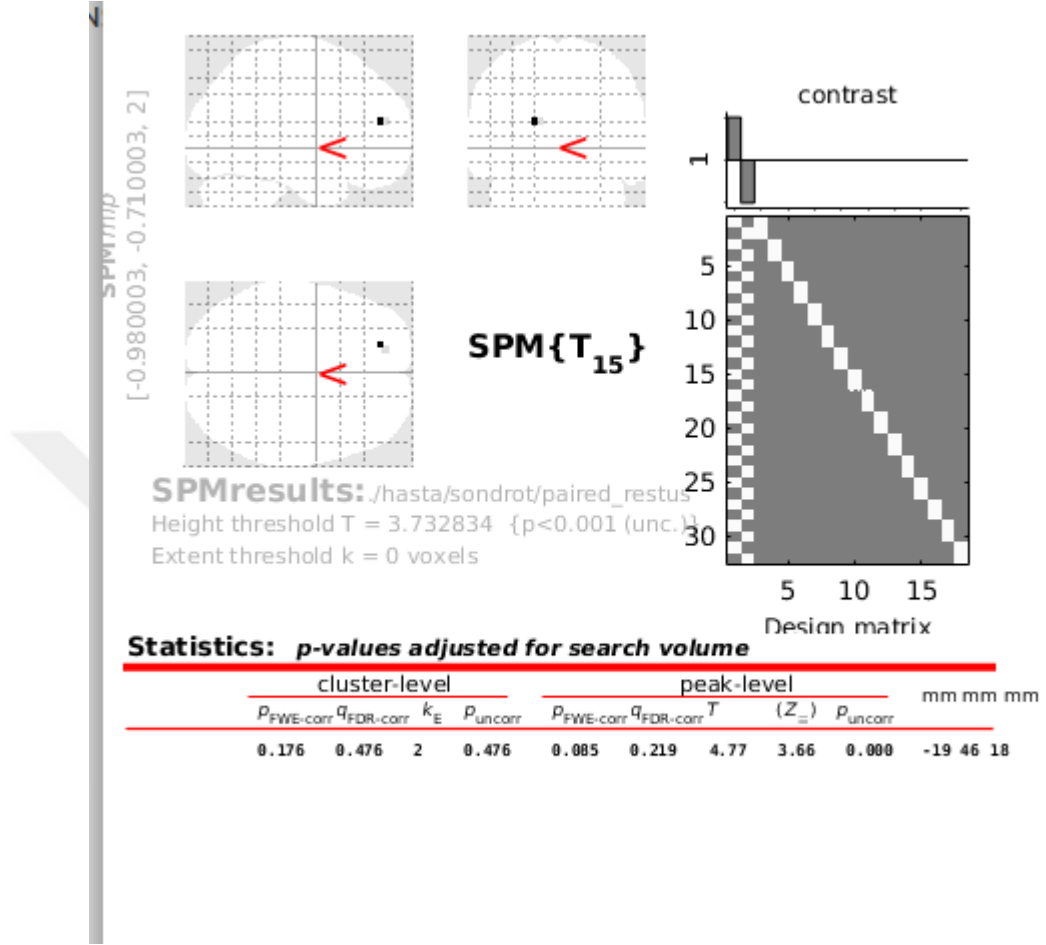
VS*:Voksel sayısı

4.3.1.3. Dinlenme dönemi

Şekil 3 ve tablo 6’de gösterildiği gibi manik atak dönemindeki İUMB tanılı hastalarda dinlenme döneminde ötimik dönemdekilere göre sol prefrontal alanda artmış aktivasyon saptanmıştır.



Şekil 3: Atak dönemindeki hastalarda ötimik dönemdekilere göre dinlenim döneminde aktive olan beyin alanları



Tablo 6: Atak dönemindeki hastalarda ötimik dönemdekilere göre dinlenim döneminde aktive olan beyin alanları tablosu

BÖLGE	BROADMAN	VS*	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
Prefrontal Alan	10	2	-19 46 18	0.085

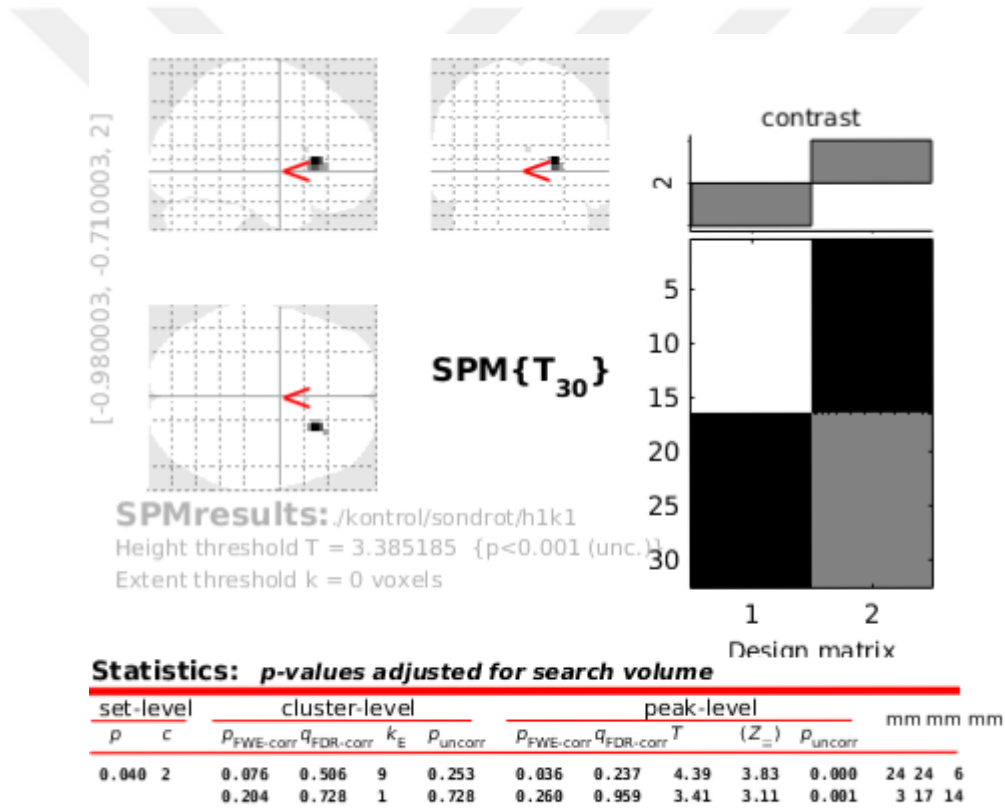
VS*:Voksel sayısı

4.3.2. Atak dönemindeki hastalar-kontrol grubu

4.3.2.1. Sıfır-geri testi

Şekil 4 ve tablo 7’de gösterildiği gibi manik atak dönemindeki İUMB tanılı hastalarda 0-geri testinde kontrol grubundakilere göre sağ kaudat nukleusta anlamlı derecede ve sağ anterior singulat kortekste artmış aktivasyon saptanmıştır.

Şekil 4: Atak dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 7: Atak dönemindeki hastalarda kontrollere göre sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanları tablosu

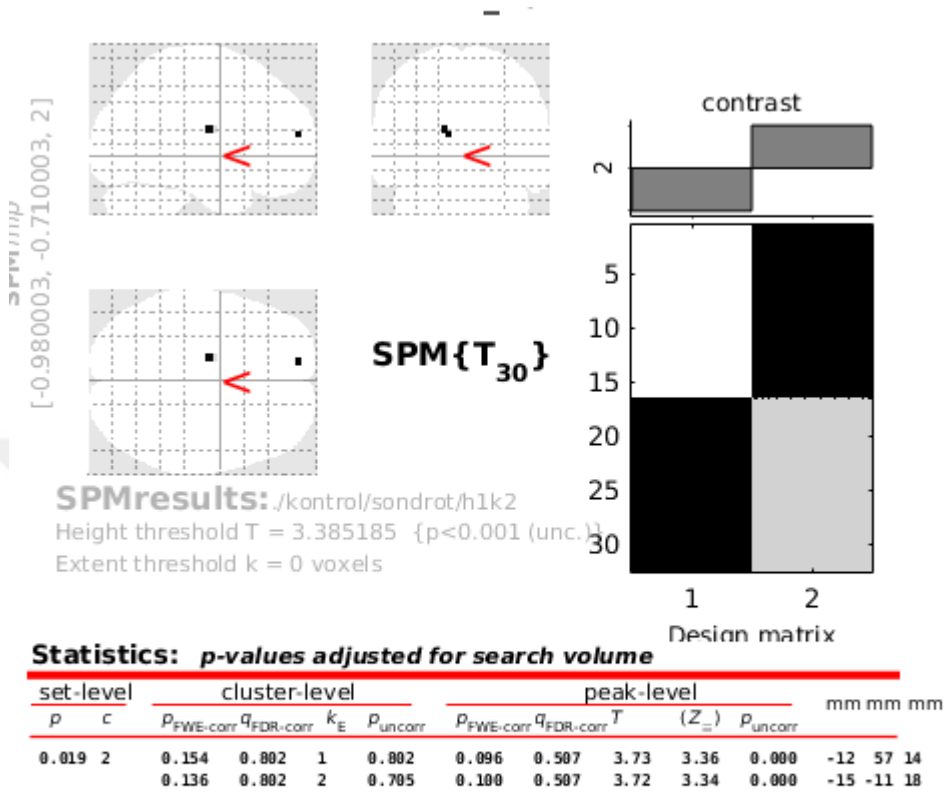
BÖLGE	BROADMAN	VS*	X Y Z	PWE düzeltilmiş
Kaudat Nukleus	Sağ Kaudat Nukleus	9	24 24 6	0.036
Anterior Singulat Korteks	24	1	3 17 14	0.260

VS*:Voksel sayısı

4.3.2.2.Bir-geri testi

Şekil 5 ve tablo 8’de gösterildiği gibi manik atak dönemindeki İUMB tanılı hastalarda 1-geri testinde, kontrol grubundakilere göre sol prefrontal alanda ve sol kaudat nukleusta artmış aktivasyon saptanmıştır.

Şekil 5: Atak dönemindeki hastalarda kontrollere göre bir-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 8: Atak dönemindeki hastalarda kontrollere göre bir-geri testinde aktive olan beyin alanlarını gösteren tablo

BÖLGE	BROADMAN	VS*	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
Prefrontal Alan	10	1	-12 57 14	0.096
Kaudat Nukleus	Sol Kaudat Nukleus	2	-15 -11 18	0.100

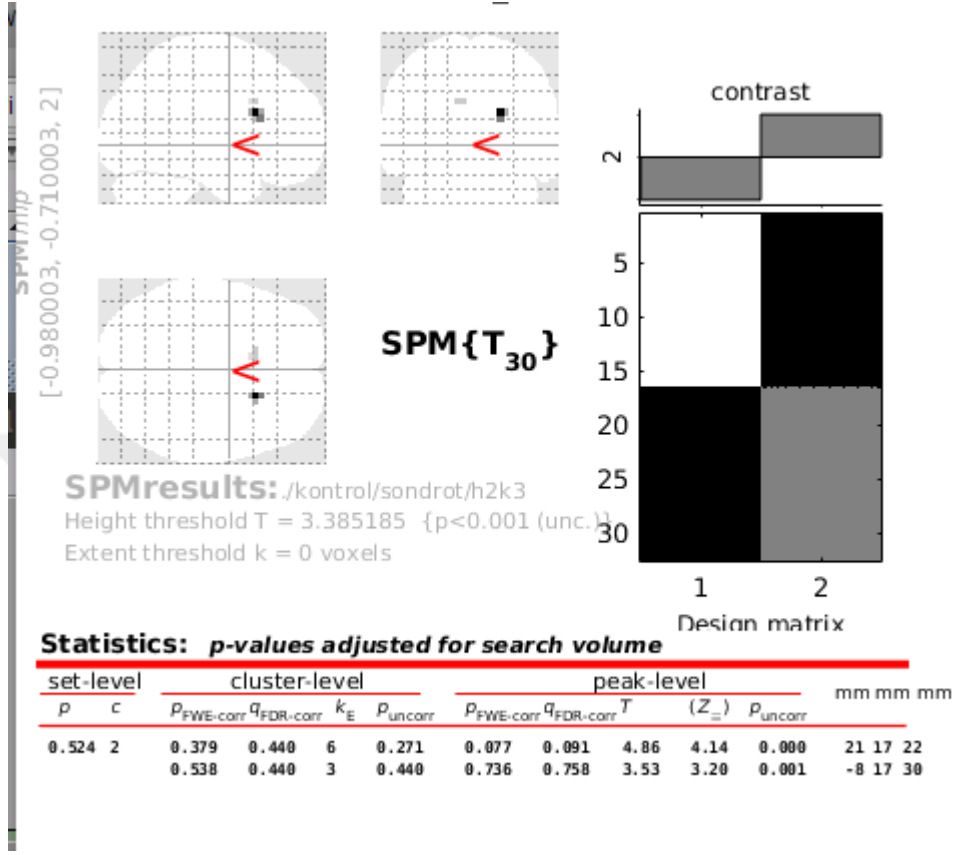
VS*:Voksel sayısı

4.3.3.Ötimik dönemdeki hastalar-kontrol grubu

4.3.3.1.İki-geri testi

Şekil 6 ve tablo 9’te gösterildiği gibi ötimik dönemdeki İUMB tanılı hastalarda 2-geri testinde, kontrol grubundakilere göre sağ kaudat nukleus ve sol medial frontal kortekste artmış aktivasyon saptanmıştır.

Şekil 6: Ötimik dönemdeki hastalarda kontrollere göre iki-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 9: Ötimik dönemdeki hastalarda kontrollere göre iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

BÖLGE	BROADMAN	VS*	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
Kaudat Nukleus	Sağ Kaudat Nukleus	6	21 17 22	0.077
Medial Frontal Korteks	32	3	-8 17 30	0.736

VS*:Voksel sayısı

4.3.4. Her Bir Grubun Grup İçi Aktivasyon Bölgeleri

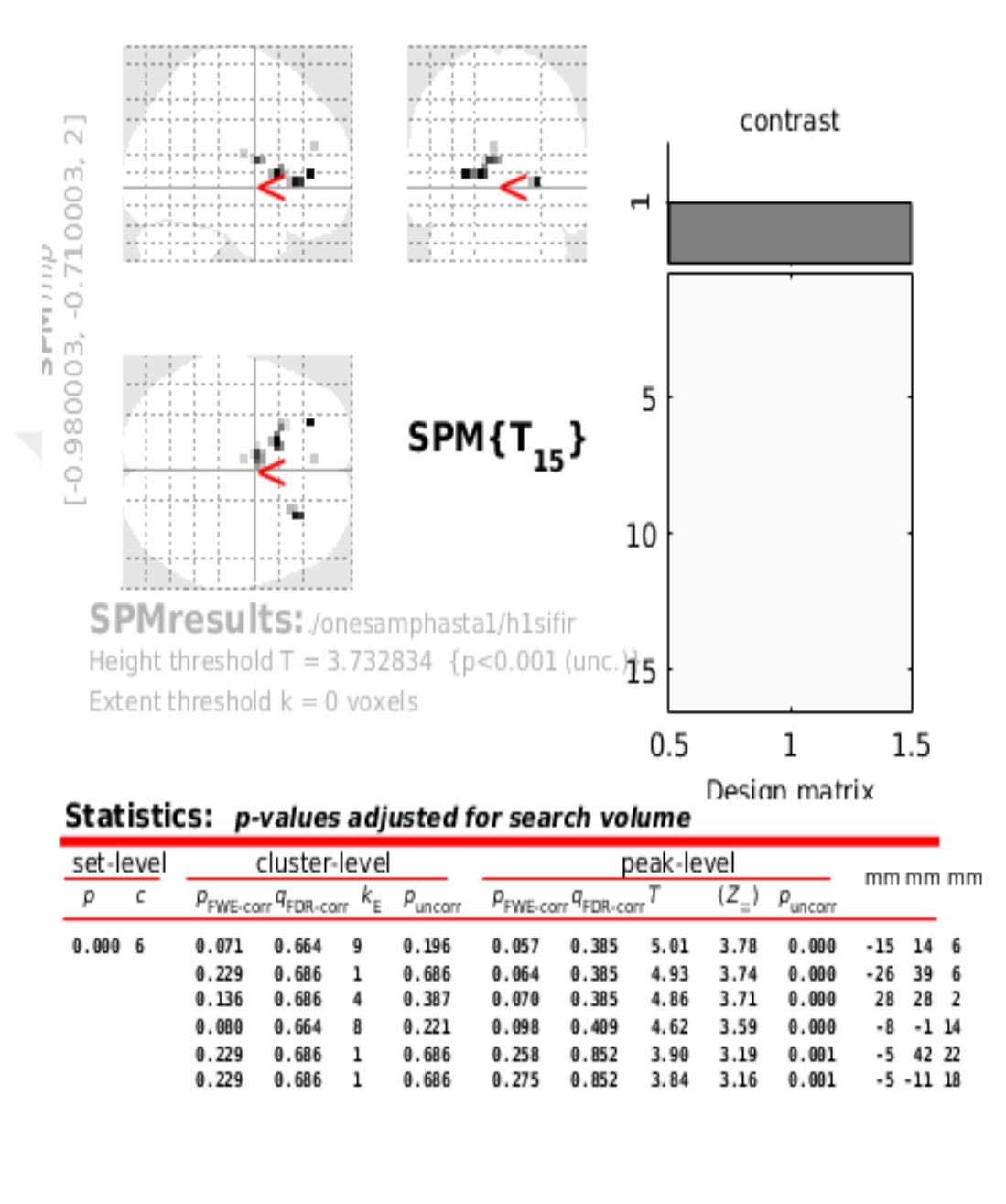
4.3.4.1. Atak dönemindeki hastalar

4.3.4.1.1. Sıfır-geri testi

Şekil 7 ve tablo 10'da gösterildiği gibi İUMB tanılı hastalarda manik atak döneminde sıfır-geri testinde sol kaudat nukleus, sağ insulada aktivite artışı saptanmıştır.



Şekil 7: Atak dönemindeki hastalarda sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 10: Atak dönemindeki hastalarda sıfır-geri testinde aktive olan beyin alanlarını gösteren tablo

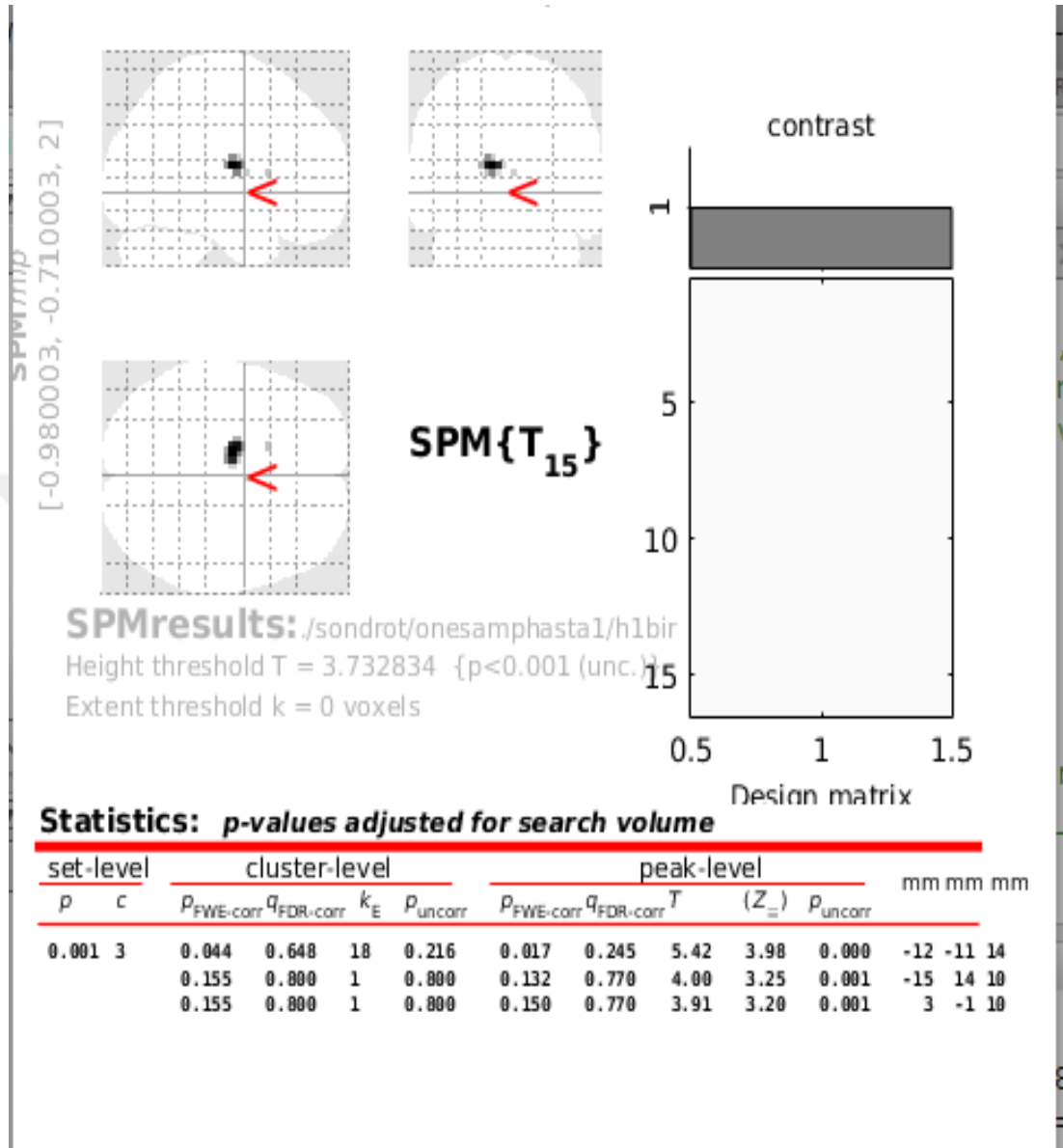
BÖLGE	BRODMANN	VS*	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
Kaudat Nukleus	Sol kaudat nukleus	9	-15 14 6	P=0.057
İnsula	24	4	28 28 2	P=0.070

VS*:Voksel sayısı

4.3.4.1.2.Bir-geri testi

Şekil 8 ve tablo 11’de gösterildiği gibi İUMB tanılı hastalarda manik atak döneminde bir-geri testinde sağ ve sol talamus, sol kaudat nukleusta aktivite artışı saptanmıştır.

Şekil 8: Atak dönemindeki hastalarda bir-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 11: Atak dönemindeki hastalarda bir-geri testinde aktive olan beyin alanlarını gösteren tablo

BÖLGE	BRODMANN	VS	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
Talamus		18	-12 11 14	p=0.017
Kaudat Nukleus		1	-15 14 10	p=0.132

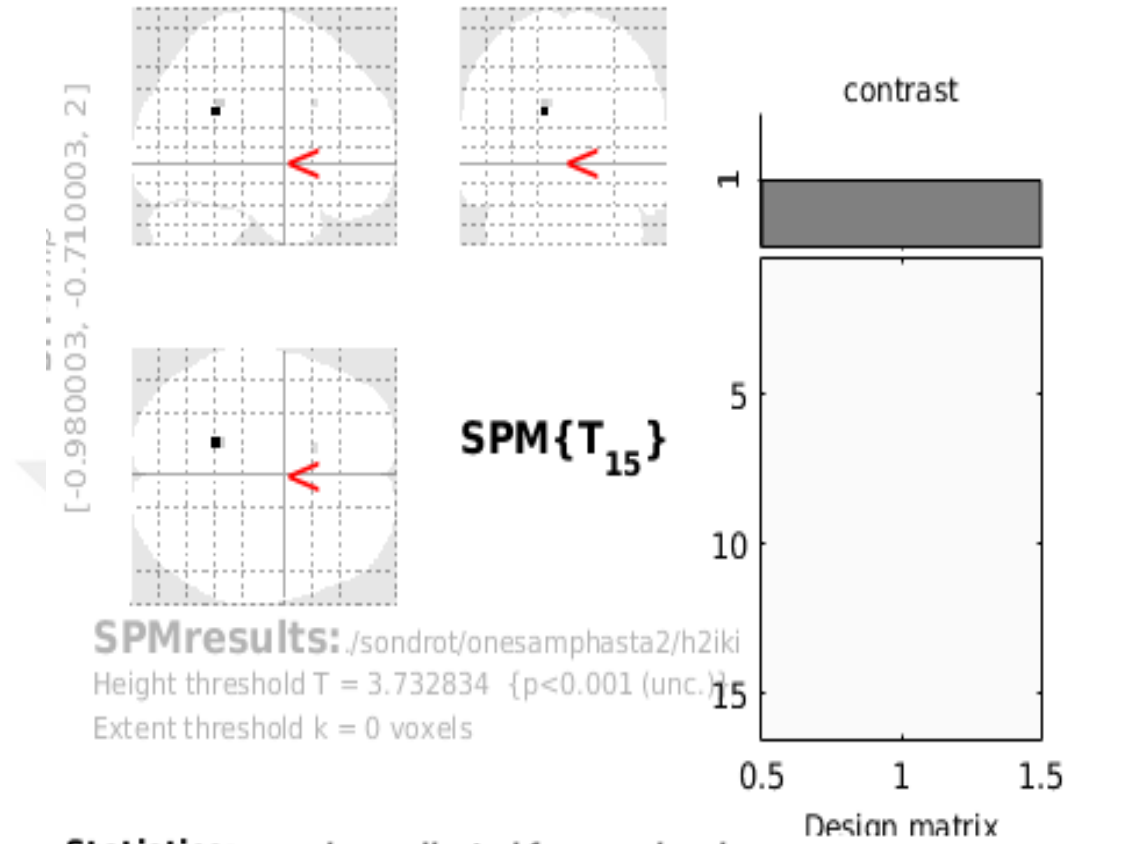
VS*:voksel sayısı

4.3.4.2.Ötimik Dönemdeki Hastalar

4.3.4.2.1.İki geri testi

Şekil 9 ve tablo 12’de gösterildiği gibi İUMB tanılı hastalarda ötimik dönemde iki geri testinde posterior singulat kortekste aktivite artışı saptanmıştır.

Şekil 9: Ötimik dönemindeki hastalarda iki-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 12: Ötimik dönemindeki hastalarda iki-geri testinde aktive olan beyin alanlarını gösteren tablo

BÖLGE	BRODMANN	VS	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
Posterior Singulat Korteks	23	2	15 -47 26	p=0.513

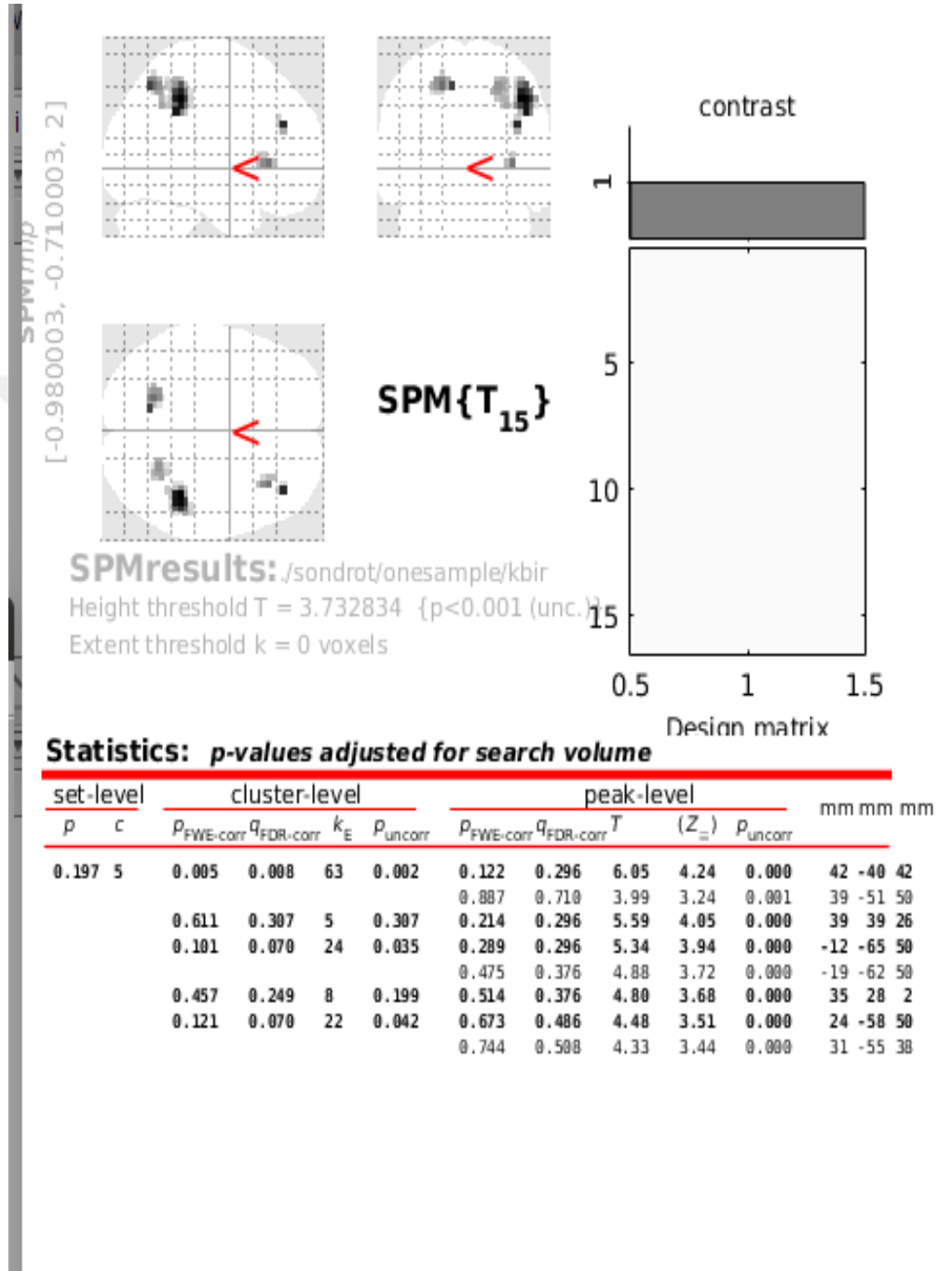
VS*: Voksel Sayısı

4.3.4.3.Kontrol grubu

4.3.4.3.1.Bir geri testi

Şekil 10 ve tablo 13'te gösterildiği gibi kontrol grubunda bir-geri testinde inferior parietal lobul, dorsolateral prefrontal korteks, sup parietal gyrus, inferior frontal gyrusta aktivite artışı saptanmıştır.

Şekil 10: Kontrol grubunda bir-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 13:Kontrol grubunda bir-geri testinde aktive olan beyin alanları

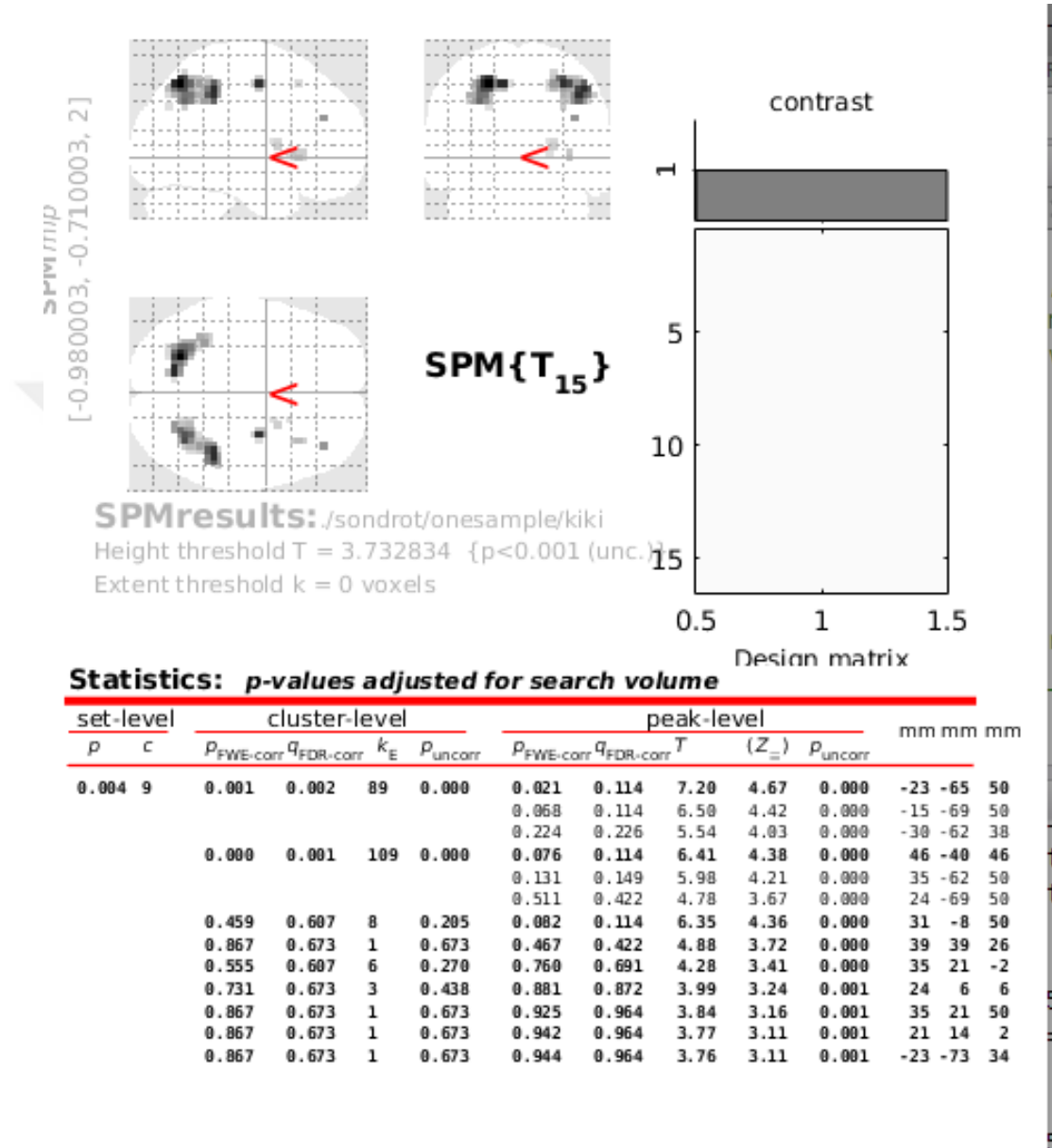
BÖLGE	BRODMANN	VS*	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
İnferior Parietal Lobul	40	63	42 -40 42	p=0.122
Dorsolateral Prefrontal Korteks	9	5	39 39 26	P=0.214
Superior Parietal Gyrus	7	24	-12-65 50	p=0.289
İnferior Frontal Gyrus	45	8	35 28 2	P=0.514

VS*:voksel sayısı

4.3.4.3.2.İki-geri testi

Şekil 11 ve tablo 14'te gösterildiği gibi İUMB tanılı hastalarda Kontrol grubunda iki geri testinde superior parietal gyrus, inferior parietal lobul ve ön motor alanda aktivite artışı saptanmıştır.

Şekil 11: Kontrol grubunda iki-geri testinde aktive olan beyin alanları



Tablo 14: Kontrol grubunda iki-geri testinde aktive olan beyin alanları

BÖLGE	BRODMANN	VS*	X Y Z	PFWE düzeltilmiş
Superior Parietal Gyrus	7	89	-23 -65 50	P=0.021
İnferior Parietal Lobul	40	109	46 -40 46	P=0.076
Motor Alan	6	8	31 -8 50	P=0.082

VS*: Voksel sayısı

5. TARTIŞMA

İUMB manik ataktaki hastalarda atak ve ötimik dönemlerde n-geri testi kullanılarak çekilen fMRI ile tedaviye yanıtı yordamayı amaçladığımız bu takip çalışmasında davranış verileri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak, literatürde de çalışmaların çoğunda davranış verisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Kontrol grubunda inferior parietal lob (sağ BA40), dorsolateral prefrontal korteks (sağ BA 9), superior parietal gyrus (sağ ve sol BA 7) ve inferior frontal gyrusta (sağ BA 45) alanlarının aktive olduğu; İUMB hastalarında da sol kaudat nukleus, sol talamus, sağ insula, posterior singulat kortekste aktivasyon aktivasyon olduğu gösterilmiştir.

N-geri testi çalışma belleğinin değerlendirilmesinde hasta ve sağlıklı popülasyonda en sık kullanılan fMRI paradigmalardan biridir. Çalışma belleği test performansı sırasında sağlıklı kişilerde dorsolateral prefrontal korteks (BA 46, BA 9), inferior frontal gyrus (BA 47), sol inferior ve parietal lob (BA 39/40) aktivasyonu beklenir (156).

Farklı çalışmalarda ACC, dorsal singulat ve VLPFK gibi alanlar da çalışma belleğine dahil edilmektedir. Kontrol grubunun çalışma belleği ile ilgili beyin alanlarını daha aktif kullandığını göstermektedir (157).

Bu veriler n-geri testi sırasında kontrol grubunun çalışma belleğini daha aktif kullandığını göstermektedir. Townsend ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde manik dönemdeki hastalar çalışma belleği dışındaki frontal alanları (bilateral inferior frontal gyrus, sol presentral gyrus, bilateral middle frontal gyrus) aktive etmiştir (121). Pomarol-clotet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise parietal korteks ve dorsolateral prefrontal kortekste hastalığın dönemleri sırasında anlamlı aktivite saptanmıştır (158). Bu alanlar bilişsel kontrol alanlarının parçalarıdır (156).

Çalışmalar arasındaki bu farklılığın nedeni her iki çalışmada da ötimik, manik atak ve depresif ataktaki farklı hasta gruplarının karşılaştırılması olabilir. Bizim

çalışmamız bir takip çalışması olduğundan aynı hasta grubu hem manik atak hem ötimik dönemde çalışmaya alınmıştır. Hasta gruplarının sayısındaki farklılıklar, ilaç kullanımı ve hastalıkla ilişkili faktörler (başlangıç yaşı, hastalık süresi, psikiyatrik ek hastalık, yaşam boyu görülen duygudurum ataklarının sayısı, ağırlıklı görülen atak türü, son atağın tipi ve süresi, ötimik dönem süresi, psikoz öyküsü, alkol madde kullanımı) farklı sonuçların nedeni olabilir. Çalışmamızda da hastalardan duygudurum düzenleyici olarak 5 kişi valproik asit- sodyum valproat, 8 kişi lityum, 3 kişi ise hem lityum hem valproik asit- sodyum valproat; antipsikotik ajan olarak ise 10 kişi olanzapin, 2 kişi risperidon, 2 kişi de ketiyapin almaktaydı. Ancak bazı çalışmalarda ilaç tedavisinin performans/kognitif işlevler üzerine önemli etkisi olmadığını öne sürerken diğerleri özellikle lityum kullanımının önemli etkileri olduğunu söylemektedir (79, 159). Farklı çalışmalarda yazarlar antipsikotik tedavinin İUMB tanılı hastalarda bilişsel işlevler üzerine belirgin etkisi olduğunu, bunun yanısıra antidepresanlar, lityum ve antikonvülzanların yürütücü işlevleri etkilemediğini bildirmişlerdir (160).

Çalışmamızda manik dönemde sıfır geri testinde sol anterior singulat kortekste ve iki geri testinde broca alanında ötimik döneme göre aktivasyon artışı saptanmıştır. Yine çalışmamızda manik dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre sıfır geri testinde sağ kaudat nukleus ve sağ anterior singulat kortekste anlamlı, bir geri testinde sol prefrontal alan ve sol kaudat nukleusta aktivite artışı olduğu gözlenmiştir. Hastalarda ötimik dönemde kontrol grubuna göre sağ kaudat nukleusta ve sol medial prefrontal kortekste aktivitede artış olduğu gözlenmiştir.

Anterior singulat korteksin emosyonel limbik sistem ve prefrontal korteksle bağlantıları vardır. Anterior singulat korteks dikkat, emosyonel ve bilişsel işlevlerle ilişkilidir. Hastalarda manik dönemde ötimik döneme göre anlamlı olarak anterior singulat kortekste aktivite fazlalığı gözlenmesinin nedeni manik atak sırasında gözlemlenen distraktibilite, düşünce uçuşması ve emosyonel belirtilerle ilişkili olabilir. Yine bu sonuç, emosyonel ve bilişsel işlevlerdeki bozulmayı kompanse edecek bir mekanizma da olabilir. Çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak İUMB olan hastalarda artmış anterior singulat korteks aktivitesi literatürde de

bildirilmektedir (160). Bu sonuç İUMB patofizyolojisine katılan frontolimbik bağlantılarda bozulma ile de açıklanabilir (157).

Artmış ACC aktivitesi çekim sırasındaki uygunsuz psikomotor aktivite ve konuşma ile de ilişkili olabilir.

Sağlıklı bireylerde yükselmiş emosyonel durumun artmış ACC aktivitesi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (161, 162).

BA 44 fonolojik sözel akıcılık testi sırasında aktive olur. Broca alanı klasik dil işlevlerine ek olarak yürütücü işlevler olan eylemin planlanması, gözlemlenmesi, anlaşılması ve taklit işlevlerinde de fonksiyon gösterir. Sonuç olarak uyarının anlaşılması işlemi sırasında fazla çaba gösterilirse broca alanı daha kuvvetli aktivasyon gösterir (163). Bu durum çalışmada hastaların manik dönemde ötimik döneme göre broca alanında daha fazla aktivasyon göstermesinin nedeni olabilir. Yine bu bulgu İUMB'de görülen fikir uçuşması, distraktibilite gibi manik atak semptomları ile ilişkili olabilir. Şizofrenisi olan bireylerde gözlenen BA 44 volüm azalması da bu veriyi desteklemektedir (164). Artmış frontal aktivite bilişsel fonksiyonları desteklemek için kompensatuar alternatif yolların güçlendirilmesi ile ilişkili olabilir (157).

Manik ve ötimik dönemde kontrol grubuna göre sağ kaudat nukleusta gözlenen aktivite artışı amaca yönelik etkinlik artışı ile ilişkili olabilir. Bu bulgu İUMB'de gözlenen ödül sistemindeki disfonksiyonla açıklanabilir. Yayınlarında manik atakta kaudat nukleus aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yine yayınlarda antipsikotik tedavi ile kaudat nukleus aktivitesi artışı ve bazal ganglion hacminde artış ile uyumlu çalışmalar mevcuttur (165-167). Farklı çalışmalarda yazarlar antipsikotik tedavinin İUMB tanılı hastalarda bilişsel işlevler üzerine belirgin etkisi olduğunu, bunun yanısıra antidepresanlar, lityum ve antikonvülzanların yürütücü işlevleri etkilemediğini bildirmişlerdir (160). Kontrollere göre ötimik dönemde sağ kaudat nukleustaki aktivite artışının anlamlı olmamasının nedeni bu olabilir (79).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada hastalara önce manik atak sırasında yüz duygulanım görevleri uygulanırken fMRI çekilmiş, hastalar ötimik döneme girdiklerinde çekimler tekrarlanmış. Bu çalışmada manik hastalar normal kontrol grubuna göre sağ orbitofrontal korteks ve sol kaudat nukleusta anlamlı derecede artmış aktivite göstermişlerdir (126). Bizim çalışmamızda da hastalarda sağ kaudat nukleusta anlamlı, sol prefrontal alanda anlamlı olmayan aktivite artışı saptanmıştır. Her iki çalışmada da aktivitenin gözlemlendiği alanların yönleri arasındaki fark çalışmada kullanılan testler arasındaki farktan kaynaklanıyor olabilir. Artmış frontal aktivite bilişsel fonksiyonları desteklemek için kompensatuar alternatif yolların güçlendirilmesi ile ilişkili olabilir (157).

Çalışmamızda manik atakta olan hastalarda dinlenme sırasında da ötimik döneme göre sol prefrontal alanda (BA 10) aktivite artışı görülmüştür. İUMB hastalarındaki artmış prefrontal aktivite bilişsel fonksiyonları desteklemek için kompensatuar alternatif yolların güçlendirilmesi ile ilişkili olabilir (157).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bazı ağır manik atak yaşayan hastalar MR çekiminde duramadıkları için çalışmadan çıkarılmışlardır. İki hasta ötimik dönemde çekime gelmediği için çalışmadan dışlanmıştır. Katılımcı sayısının az olması da başka bir kısıtlılıktır. Hastaların ilaç kullanıyor olması da sonuçları etkileyen bir faktör olabilir.

İUMB'de bilişsel işlevler, çalışma belleği, günlük becerileri etkileyerek fonksiyon bozukluğuna neden olur ve hastaların premorbid işlevselliğine dönmesini engeller.

Sonuçta bizim çalışmamız İUMB'de nörofizyolojik bir bozukluk olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda her ne kadar sol anterior singulat kortekste ve broca alanında manik atak döneminde ötimik döneme göre anlamlı derecede aktivite artışı saptamış olsak bile tedaviye yanıtı öngörmeyi sağlayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Eroğlu, M.Z. and Özpoyraz, N., Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2010. 2(2):Eroğlu, M.Z. and Özpoyraz, N. p.
2. Bearden, C.E., Hoffman, K.M., and Cannon, T.D., The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar disorders*, 2001. 3(3):Bearden, C.E., Hoffman, K.M., and Cannon, T.D. p. 106-150.
3. Basso, M.R., et al., Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology*, 2002. 16(1):Basso, M.R., et al. p. 84.
4. Martínez-Arán, A., et al., Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2004. 161(2):Martínez-Arán, A., et al. p. 262-270.
5. Robinson, L.J., et al., A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 2006. 93(1):Robinson, L.J., et al. p. 105-115.
6. Torres, I., Boudreau, V., and Yatham, L., Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta- analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007. 116(s434):Torres, I., Boudreau, V., and Yatham, L. p. 17-26.
7. Mur, M., et al., Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium- treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2- year interval. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2008. 118(5):Mur, M., et al. p. 373-381.
8. Adams, F., *The extant works of aretaeus: the cappadocian*. Vol. 27. 1856: Sydenham Society.
9. JP, F., Memorie sur la folie circulaire. *Bulletin de l'Academie de Medicine*, 1854. 19:JP, F. p. 382-415.
10. Benjamin, J. and Virginia, A., *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry*. 2007, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Hare, E., The two manias: a study of the evolution of the modern concept of mania. *Br J Psychiatry*, 1981. 138:Hare, E. p. 89-99.
12. Kendler, K.S., Kraepelin and the differential diagnosis of dementia praecox and manic-depressive insanity. *Comprehensive psychiatry*, 1986. 27(6):Kendler, K.S. p. 549-558.
13. Cullen, B., et al., Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 2016. 205:Cullen, B., et al. p. 165-181.

14. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 2013: Am Psychiatric Assoc.
15. *AMERİKAN PSİKİYATRİ BİRLİĞİ (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)* KÖROĞLU, E., Editor. 2007, Hekimler Yayın Birliği Ankara.
16. Merikangas, K.R., et al., Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 2011. 68(3):Merikangas, K.R., et al. p. 241-251.
17. Blanco, C., et al., Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related conditions–III. *Journal of psychiatric research*, 2017. 84:Blanco, C., et al. p. 310-317.
18. Nivoli, A.M., et al., Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of affective disorders*, 2011. 133(3):Nivoli, A.M., et al. p. 443-449.
19. Goodwin, F.K. and Jamison, K.R., *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Vol. 1. 2007: Oxford University Press.
20. Dagani, J., et al., Meta-analysis of the interval between the onset and management of bipolar disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2017. 62(4):Dagani, J., et al. p. 247-258.
21. Altamura, A.C., et al., Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2010. 260(5):Altamura, A.C., et al. p. 385-391.
22. Vigo, D., Thornicroft, G., and Atun, R., Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 2016. 3(2):Vigo, D., Thornicroft, G., and Atun, R. p. 171-178.
23. Perlick, D.A., et al., Impact of family burden and patient symptom status on clinical outcome in bipolar affective disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 2001. 189(1):Perlick, D.A., et al. p. 31-37.
24. Gardner, H.H., et al., The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *The Journal of clinical psychiatry*, 2006. 67(8):Gardner, H.H., et al. p. 1209-1218.
25. Macneil, C.A., et al., Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention. *Early intervention in psychiatry*, 2011. 5(2):Macneil, C.A., et al. p. 100-107.
26. Lichtenstein, P., et al., Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*, 2009. 373(9659):Lichtenstein, P., et al. p. 234-239.
27. Mühleisen, T.W., et al., Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nature communications*, 2014. 5:Mühleisen, T.W., et al. p. 3339.

28. Baytunca, M.B., Aydın, R., and Erermiş, S., Bipolar bozukluğun genetik altyapısı. *The Journal of Pediatric Research*, 2014. 1(2):Baytunca, M.B., Aydın, R., and Erermiş, S. p. 49-53.
29. Begley, C.E., et al., The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics*, 2001. 19(5 Pt 1):Begley, C.E., et al. p. 483-95.
30. Işık, E. and Işık, U., *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. 2013.
31. Mitchell, P., Mackinnon, A., and Waters, B., The genetics of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 1993. 27(4):Mitchell, P., Mackinnon, A., and Waters, B. p. 560-80.
32. Jones, I., et al., Molecular genetic studies of bipolar disorder and puerperal psychosis at two polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene (ESR 1). *Am J Med Genet*, 2000. 96(6):Jones, I., et al. p. 850-3.
33. Forstner, A., et al., Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder. *Translational psychiatry*, 2015. 5(11):Forstner, A., et al. p. e678.
34. O'Dushlaine, C., et al., Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nature neuroscience*, 2015. 18(2):O'Dushlaine, C., et al. p. 199.
35. Berk, M., et al., Dopamine increases platelet intracellular calcium in bipolar affective disorder and controls. *International clinical psychopharmacology*, 1994:Berk, M., et al. p.
36. Budde, M., et al., [Genetics of bipolar disorder]. *Nervenarzt*, 2017. 88(7):Budde, M., et al. p. 755-759.
37. Hou, L., et al., Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *The Lancet*, 2016. 387(10023):Hou, L., et al. p. 1085-1093.
38. Chudal, R., et al., Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *Journal of affective disorders*, 2014. 155:Chudal, R., et al. p. 75-80.
39. Parboosing, R., et al., Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA psychiatry*, 2013. 70(7):Parboosing, R., et al. p. 677-685.
40. Pacchiarotti, I., et al., The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *American Journal of Psychiatry*, 2013. 170(11):Pacchiarotti, I., et al. p. 1249-1262.
41. Bauer, M.S., Whybrow, P., and Winokur, A., Rapid cycling bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1990. 47:Bauer, M.S., Whybrow, P., and Winokur, A. p. 435-40.

42. D'Mello, D.A., McNeil, J.A., and Msibi, B., Seasons and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 1995. 7(1):D'Mello, D.A., McNeil, J.A., and Msibi, B. p. 11-8.
43. Bauer, M., et al., Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2017. 136(6):Bauer, M., et al. p. 571-582.
44. Grande, I., et al., The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry investigation*, 2010. 7(4):Grande, I., et al. p. 243-250.
45. Grande, I., et al., Val66Met polymorphism and serum brain- derived neurotrophic factor in bipolar disorder: an open- label trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2014. 129(5):Grande, I., et al. p. 393-400.
46. Konopaske, G.T., et al., Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA psychiatry*, 2014. 71(12):Konopaske, G.T., et al. p. 1323-1331.
47. Berk, M., et al., Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 2011. 35(3):Berk, M., et al. p. 804-817.
48. Mertens, J., et al., Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature*, 2015. 527(7576):Mertens, J., et al. p. 95.
49. Kraepelin, E., Manic depressive insanity and paranoia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1921. 53(4):Kraepelin, E. p. 350.
50. Passos, I., et al., Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2016. 134(2):Passos, I., et al. p. 91-103.
51. Post, R.M., Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2007. 31(6):Post, R.M. p. 858-873.
52. Grande, I., et al., Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiology & behavior*, 2012. 106(1):Grande, I., et al. p. 46-50.
53. Berk, M., Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2009. 12(4):Berk, M. p. 441-445.
54. Hibar, D., et al., Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 2018. 23(4):Hibar, D., et al. p. 932.
55. Cao, B., et al., Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 2016. 73:Cao, B., et al. p. 102-107.
56. Solomon, D.A., et al., Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 1995. 56(1):Solomon, D.A., et al. p. 5-13.

57. Leboyer, M., et al., Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar disorders*, 2005. 7(2):Leboyer, M., et al. p. 111-118.
58. Öztürk, M.O. and Uluşahin, A., *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2015, Nobel Tıp Kitapları.
59. Angst, J., et al., Recurrence of bipolar disorders and major depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2003. 253(5):Angst, J., et al. p. 236-240.
60. Goodwin, F. and Jamison, K., *Suicide. Manic-Depressive Illness (pp. 227–244)*. 1990, New York: Oxford University Press.
61. Altshuler, L.L., et al., Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. *American Journal of Psychiatry*, 2010. 167(6):Altshuler, L.L., et al. p. 708-715.
62. Suominen, K., et al., Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord*, 2007. 9(7):Suominen, K., et al. p. 698-705.
63. Sachs, G.S., Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1996. 16(2):Sachs, G.S. p. 32S-47S.
64. Sadock BJ and VA., S., *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Aydın H, B.A.Ç.E., Editor. 2007, Güneş Kitabevi Ltd Şti.: Ankara. p. 1576-1580.
65. Pompili, M., et al., Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord*, 2013. 15(5):Pompili, M., et al. p. 457-90.
66. Schaffer, A., et al., International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2015. 17(1):Schaffer, A., et al. p. 1-16.
67. Latalova, K., et al., Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011. 155(1):Latalova, K., et al. p. 19-26.
68. Ferrier, I.N. and Thompson, J.M., Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry*, 2002. 180:Ferrier, I.N. and Thompson, J.M. p. 293-5.
69. Torres, I.J., Boudreau, V.G., and Yatham, L.N., Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2007(434):Torres, I.J., Boudreau, V.G., and Yatham, L.N. p. 17-26.
70. Kurtz, M.M. and Gerraty, R.T., A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 2009. 23(5):Kurtz, M.M. and Gerraty, R.T. p. 551-62.

71. Marvel, C.L. and Paradiso, S., Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 2004. 27(1):Marvel, C.L. and Paradiso, S. p. 19-36, vii-viii.
72. Weintraub, S., Neuropsychological Assessment. *Principles of behavioral and cognitive neurology*, 2000:Weintraub, S. p. 121.
73. Castellanos, F.X., Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivint disorder. *Clinical Pediatrics*, 1997. 36(7):Castellanos, F.X. p. 381-393.
74. Bjorklund, D.F. and Harnishfeger, K.K., *The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior*, in *Interference and inhibition in cognition*. 1995, Elsevier. p. 141-173.
75. Luhmann, C.C., Temporal decision-making: insights from cognitive neuroscience. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 2009. 3:Luhmann, C.C. p. 39.
76. Baddeley, A.D. and Hitch, G., *Working memory*, in *Psychology of learning and motivation*. 1974, Elsevier. p. 47-89.
77. Ekman, P. and Friesen, W.V., Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of personality and social psychology*, 1971. 17(2):Ekman, P. and Friesen, W.V. p. 124.
78. Jarrold, C. and Towse, J.N., Individual differences in working memory. *Neuroscience*, 2006. 139(1):Jarrold, C. and Towse, J.N. p. 39-50.
79. Adler, C.M., et al., Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar disorders*, 2004. 6(6):Adler, C.M., et al. p. 540-549.
80. Drapier, D., et al., Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biological psychiatry*, 2008. 64(6):Drapier, D., et al. p. 513-520.
81. Thermenos, H.W., et al., A functional MRI study of working memory in adolescents and young adults at genetic risk for bipolar disorder: preliminary findings. *Bipolar disorders*, 2011. 13(3):Thermenos, H.W., et al. p. 272-286.
82. Cullen, B., et al., Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*, 2016. 205:Cullen, B., et al. p. 165-181.
83. Robinson, L.J., et al., A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2006. 93(1-3):Robinson, L.J., et al. p. 105-15.
84. Mann-Wrobel, M.C., Carreno, J.T., and Dickinson, D., Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*, 2011. 13(4):Mann-Wrobel, M.C., Carreno, J.T., and Dickinson, D. p. 334-42.

85. Bora, E., Bartholomeusz, C., and Pantelis, C., Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol Med*, 2016. 46(2):Bora, E., Bartholomeusz, C., and Pantelis, C. p. 253-64.
86. Cardoso, T., et al., Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep*, 2015. 17(9):Cardoso, T., et al. p. 75.
87. Malhi, G.S., et al., Bipolar disorder: it's all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry*, 2004. 49(12):Malhi, G.S., et al. p. 813-9.
88. Dixon, T., et al., Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med*, 2004. 34(5):Dixon, T., et al. p. 811-21.
89. Martino, D.J., et al., Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord*, 2009. 116(1-2):Martino, D.J., et al. p. 37-42.
90. Arts, B., et al., Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 2008. 38(6):Arts, B., et al. p. 771-85.
91. Bora, E., Yucel, M., and Pantelis, C., Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, 2009. 113(1-2):Bora, E., Yucel, M., and Pantelis, C. p. 1-20.
92. Goswami, U., et al., Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2006. 188:Goswami, U., et al. p. 366-73.
93. Erol, A., et al., Ventral prefrontal executive function impairment as a potential endophenotypic marker for bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*, 2014. 68(1):Erol, A., et al. p. 18-23.
94. Kosger, F., et al., Executive function in parents of patients with familial versus sporadic bipolar disorder. *Compr Psychiatry*, 2015. 61:Kosger, F., et al. p. 36-41.
95. Schneider, M.R., et al., Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2012. 14(4):Schneider, M.R., et al. p. 356-74.
96. Joseph, M.F., et al., A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008. 18(6):Joseph, M.F., et al. p. 595-605.
97. Bora, E. and Pantelis, C., Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull*, 2015. 41(5):Bora, E. and Pantelis, C. p. 1095-104.
98. Robinson, L.J. and Ferrier, I.N., Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*, 2006. 8(2):Robinson, L.J. and Ferrier, I.N. p. 103-16.

99. Bourne, C., et al., Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2013. 128(3):Bourne, C., et al. p. 149-62.
100. Lopez-Jaramillo, C., et al., Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*, 2010. 12(5):Lopez-Jaramillo, C., et al. p. 557-67.
101. Torres, I.J., et al., Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry*, 2010. 71(9):Torres, I.J., et al. p. 1234-42.
102. Gruber, S.A., Rosso, I.M., and Yurgelun-Todd, D., Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *J Affect Disord*, 2008. 105(1-3):Gruber, S.A., Rosso, I.M., and Yurgelun-Todd, D. p. 253-60.
103. Andreou, C. and Bozikas, V.P., The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 2013. 26(1):Andreou, C. and Bozikas, V.P. p. 54-9.
104. Damasio, A.R., The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 1996. 351(1346):Damasio, A.R. p. 1413-1420.
105. Circuits, F.-S., Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *Neurosciences*, 1994. 6:Circuits, F.-S. p. 358-370.
106. Lauterbach, E.C., Bipolar disorders, dystonia, and compulsion after dysfunction of the cerebellum, dentatorubrothalamic tract, and substantia nigra. *Biological psychiatry*, 1996. 40(8):Lauterbach, E.C. p. 726-730.
107. Blumberg, H.P., et al., Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 2003. 60(12):Blumberg, H.P., et al. p. 1201-1208.
108. Strakowski, S.M., et al., Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 1999. 56(3):Strakowski, S.M., et al. p. 254-260.
109. Drevets, W.C., et al., Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997. 386(6627):Drevets, W.C., et al. p. 824.
110. Blumberg, H.P., et al., Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Biological psychiatry*, 2006. 59(7):Blumberg, H.P., et al. p. 611-618.
111. Gogtay, N., et al., Dynamic mapping of cortical development before and after the onset of pediatric bipolar illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2007. 48(9):Gogtay, N., et al. p. 852-862.
112. Noga, J.T., Vladar, K., and Torrey, E.F., A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2001. 106(1):Noga, J.T., Vladar, K., and Torrey, E.F. p. 25-34.

113. Dickstein, D.P., et al., Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Archives of General Psychiatry*, 2005. 62(7):Dickstein, D.P., et al. p. 734-741.
114. DelBello, M.P., et al., MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology*, 1999. 21(1):DelBello, M.P., et al. p. 63-68.
115. Blumberg, H.P., et al., Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology*, 2005. 183(3):Blumberg, H.P., et al. p. 308-313.
116. Almeida, J.R., et al., Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biological psychiatry*, 2010. 67(5):Almeida, J.R., et al. p. 414-421.
117. Shah, M.P., et al., Role of variation in the serotonin transporter protein gene (SLC6A4) in trait disturbances in the ventral anterior cingulate in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2009. 34(5):Shah, M.P., et al. p. 1301.
118. Kalmar, J.H., et al., Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2009. 48(6):Kalmar, J.H., et al. p. 636-642.
119. McIntosh, A.M., et al., Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. *American journal of psychiatry*, 2008. 165(3):McIntosh, A.M., et al. p. 378-384.
120. Mah, L., et al., Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biological Psychiatry*, 2007. 61(6):Mah, L., et al. p. 765-775.
121. Townsend, J., et al., fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2010. 182(1):Townsend, J., et al. p. 22-29.
122. Blumberg, H.P., et al., A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state-and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Archives of General Psychiatry*, 2003. 60(6):Blumberg, H.P., et al. p. 601-609.
123. Pavuluri, M.N., et al., Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2007. 62(2):Pavuluri, M.N., et al. p. 158-167.
124. Frangou, S., et al., Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2005. 58(10):Frangou, S., et al. p. 838-839.
125. Lawrence, N.S., et al., Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological psychiatry*, 2004. 55(6):Lawrence, N.S., et al. p. 578-587.
126. Chen, C.-H., et al., Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 2006. 59(1):Chen, C.-H., et al. p. 31-39.

127. Malhi, G.S., et al., Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study. *Bipolar Disorders*, 2004. 6(4):Malhi, G.S., et al. p. 271-285.
128. Chang, K., et al., Anomalous Prefrontal-Subcortical Activation in Familial Pediatric Bipolar Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Archives of General Psychiatry*, 2004. 61(8):Chang, K., et al. p. 781-792.
129. Ketter, T.A., et al., Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2001. 49(2):Ketter, T.A., et al. p. 97-109.
130. Strakowski, S.M., et al., Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biological psychiatry*, 2011. 69(4):Strakowski, S.M., et al. p. 381-388.
131. Loeber, R.T., et al., Cerebellar blood volume in bipolar patients correlates with medication. *Biological psychiatry*, 2002. 51(5):Loeber, R.T., et al. p. 370-376.
132. First, M., et al., Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders-Clinical version (SCID-CV) American Psychiatric Press. *Washington, DC*, 1997:First, M., et al. p.
133. Özerdem, A., Yazıcı O, Tunca Z. Mood Disorders Study Group, Psychiatric Association of Turkey and K Tirpan. Establishment of Computerized Registry Program for Bipolar Illnes in Turkey: SKİPTÜRK. *J Affect Disord*, 2004. 84:Özerdem, A. p. 82-86.
134. Young, R., et al., A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*, 1978. 133(5):Young, R., et al. p. 429-435.
135. Montgomery, S.A. and Åsberg, M., A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 1979. 134(4):Montgomery, S.A. and Åsberg, M. p. 382-389.
136. Buysse, D.J., et al., The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 1989. 28(2):Buysse, D.J., et al. p. 193-213.
137. Patton, J.H., Stanford, M.S., and Barratt, E.S., Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology*, 1995. 51(6):Patton, J.H., Stanford, M.S., and Barratt, E.S. p. 768-774.
138. Spielberger, C.D., et al., Assessment of anger: The state-trait anger scale. *Advances in personality assessment*, 1983. 2:Spielberger, C.D., et al. p. 159-187.
139. A. McGahuey, A.J.G., Cindi A. Laukes, Francisco A. Moreno, Pedro L. Delgado, Kathy M. McKnight, Rachel Manber, Cynthia, The Arizona sexual experience scale (ASEX): reliability and validity. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2000. 26(1):A. McGahuey, A.J.G., Cindi A. Laukes, Francisco A. Moreno, Pedro L. Delgado, Kathy M. McKnight, Rachel Manber, Cynthia p. 25-40.

140. Elliott, I. and Coker, S., Independent self- construal, self- reflection, and self- rumination: A path model for predicting happiness. *Australian Journal of Psychology*, 2008. 60(3):Elliott, I. and Coker, S. p. 127-134.
141. Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., and Lushene, R.E., Manual for the state-trait anxiety inventory. 1970:Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., and Lushene, R.E. p.
142. Spitzer, R., et al., Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). New York, New York State Psychiatric Institute. *Biometrics Research*, 1987. 11:Spitzer, R., et al. p.
143. Özkürkçügil, A., et al., DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve tedavi dergisi*, 1999. 12(4):Özkürkçügil, A., et al. p. 233-6.
144. Karadağ, F., et al., Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2001. 13(2):Karadağ, F., et al. p. 107-114.
145. Özer, S.K., et al., Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2001. 12(3):Özer, S.K., et al. p. 185-94.
146. Agargun, M., Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1996. 7:Agargun, M. p. 107-115.
147. Güleç, H., et al., Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2008. 18(4):Güleç, H., et al. p.
148. Savaşır, I. and Şahin, N.H., Bilişsel-davranışçı terapilerde değerlendirme: Sık kullanılan ölçekler. *Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları*, 1997. 9:Savaşır, I. and Şahin, N.H. p. 1-52.
149. Soykan, A., The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *Int J Impot Res*, 2004. 16(6):Soykan, A. p. 531-4.
150. SARIÇAM, H. and Ahmet, A., Tekrarlayan Olumsuz Öz-Derin Düşünce Ölçeği Türkçe Formu: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Sakarya University Journal of Education*, 2015. 5(1):SARIÇAM, H. and Ahmet, A. p. 70-80.
151. Oner, N. and LeCompte, A., *Durumluluk surekli kaygi envanteri el kitabı (The handbook of the state-trait anxiety inventory)*. 1983, Istanbul: Bogazici Publications.
152. Kirchner, W.K., Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol*, 1958. 55(4):Kirchner, W.K. p. 352-8.
153. Veltman, D.J., Rombouts, S.A., and Dolan, R.J., Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage*, 2003. 18(2):Veltman, D.J., Rombouts, S.A., and Dolan, R.J. p. 247-56.

154. Owen, A.M., et al., N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 2005. 25(1):Owen, A.M., et al. p. 46-59.
155. Stahl, S.M., *Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi*. Vol. 4. 2015, İstanbul Tıp Kitabevi.
156. Cole, M.W. and Schneider, W., The cognitive control network: integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage*, 2007. 37(1):Cole, M.W. and Schneider, W. p. 343-360.
157. Cremaschi, L., et al., Assessing working memory via N-back task in euthymic bipolar I disorder patients: a review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology*, 2013. 68(2):Cremaschi, L., et al. p. 63-70.
158. Pomarol-Clotet, E., et al., Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2015. 206(2):Pomarol-Clotet, E., et al. p. 136-44.
159. Hafeman, D.M., et al., Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar disorders*, 2012. 14(4):Hafeman, D.M., et al. p. 375-410.
160. Blumberg, H.P., et al., Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biological psychiatry*, 2000. 48(11):Blumberg, H.P., et al. p. 1045-1052.
161. Ketter, T.A., et al., Anterior Paralimbic Mediation of Procaine-Induced Emotional and Psychosensory Experiences-Reply. *Archives of General Psychiatry*, 1997. 54(8):Ketter, T.A., et al. p. 764-765.
162. George, M.S., et al., Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 1997:George, M.S., et al. p.
163. Nishitani, N., et al., Broca's region: from action to language. *Physiology*, 2005. 20(1):Nishitani, N., et al. p. 60-69.
164. Torres, U.S., et al., Structural brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis. *BMC psychiatry*, 2013. 13(1):Torres, U.S., et al. p. 342.
165. Buchsbaum, M.S., et al., Positron emission tomography studies of basal ganglia and somatosensory cortex neuroleptic drug effects: differences between normal controls and schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 1987. 22(4):Buchsbaum, M.S., et al. p. 479-494.
166. Mh, C., Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 1994. 151(10):Mh, C. p. 1430-1436.
167. Holcomb, H.H., et al., Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. *The American journal of psychiatry*, 1996. 153(1):Holcomb, H.H., et al. p. 41.