

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

BİPOLAR DEPRESİF VE MAJOR DEPRESİF
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN PREFRONTAL
KORTEKSTEKİ HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN
YAKIN KIZILÖTESİ SPEKTROSKOPİ YÖNTEMİYLE
İZLENMESİ

Serkan USLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2018-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**BİPOLAR DEPRESİF VE MAJOR DEPRESİF
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN PREFRONTAL
KORTEKSTEKİ HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN
YAKIN KIZILÖTESİ SPEKTROSKOPİ YÖNTEMİYLE
İZLENMESİ**

Serkan USLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat CANPOLAT

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2017-2529 proje numarası ve TUBİTAK 216S296 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2018-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

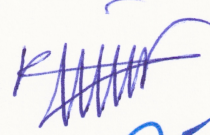
Bu çalışma jürimiz tarafından Biyofizik Anabilim Dalı, Biyofizik Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 11/12/2018

İmza

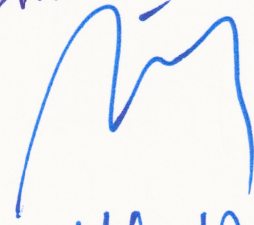
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Murat CANPOLAT
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Narin DERİN
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Semir ÖZDEMİR
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Nazmi YARAŞ
Akdeniz Üniversitesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Serkan USLU

İmza

Tez Danışmanı

Murat CANPOLAT

İmza

TEŞEKKÜR

Tüm Eğitim-Öğretim hayatım süresince beni yalnız bırakmayan, her daim destek olan, kararlarımı destekleyen değerli annem, babam, ablam ve yeğenime,

Gerek akademik yaşamda gerekse sosyal yaşamda her zaman destek olan, sorunlarımı çözmede yol gösteren, her zaman kapısını rahatlıkla çalabildiğim, birlikte çalışmaktan her daim keyif aldığım danışmanım Prof. Dr. Murat CANPOLAT' a,

Lisans yıllarımdan bu yana akademik araştırma yapma konusunda her zaman destek olan, bilimsel çalışma esaslarını ve bilimsel araştırma yapmanın gerekliliğini bir yaşam felsefesi haline getirip bunu bizlere de aktaran değerli hocam Prof. Dr. Hilmi UYSAL'a,

Biyofizik alanına geçmemde büyük katkısı olan ve tanıdığım yıllar boyunca çalışma disiplini, araştırma sevgisi ve insanlara yardımcı olma konusunda bir rol modeli olan, tez çalışmam döneminde kaybettiğimiz değerli hocam Doç. Dr. Süha YAĞCIOĞLU' na,

Lisans, Yüksek Lisans ve diğer projelerde birlikte çalıştığım, iyi günümde kötü günümde beni asla yalnız bırakmayan, tez çalışmamın her aşamasında gerek fikri gerek teknik anlamda yardımcı olan kardeşim Tunca NÜZKET' e,

Tezimin özellikle klinik kısmında yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. G. Özge DOĞANAVŞARGİL BAYSAL, Dr. Öğr. Ü. Buket CİNEMRE ve tez arkadaşım Arş. Gör. Dr. Güney ZEYBEK' e

Özellikle sistemin mekanik tasarımı kısmında yardımcı olan Öğr. Gör. Yaşar BALBAŞI ve Biyomedikal Optik Araştırma Ünitesi Teknikeri Erbay AKIN' a,

Yüksek Lisans Eğitim süresince yardımcı olan tüm Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, Araştırma Görevlilerine ve Personeline, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Personeline, teşekkür ederim.

Süha Yağcıoğlu Anısına...

ÖZET

Amaç: Tez çalışması kapsamında bipolar bozukluk, majör depresyon ve sağlıklı bireylerin prefrontal kortekste hemodinamik değişikliklerinin yakın kızılötesi spektroskopi ile yürütücü testler sırasında incelenmesi ve ayırt edici diagnostik bir parametrenin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma kapsamında hemodinamik değişiklikleri izlemek için fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi sistemi tasarlandı. İki farklı yürütücü test için yazılımlar hazırlandı. 12 sağlıklı birey, 12 bipolar bozukluk-depresif dönem ve 12 majör depresyon hastasından üç farklı yürütücü test sırasında prefrontal kortekste hemodinamik değişimler tasarlanan fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi sistemi ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışma kapsamında yürütücü testler sırasında her iki hasta grubunun da sağlıklı katılımcılara göre dorsolateral prefrontal korteks ve ventrolateral prefrontal korteks bölgelerinde hipoaktivasyon gösterdiği görüldü. Bu hipoaktivasyon kanallar bazında incelendiğinde hastalıklara spesifik bulgular elde edildi.

Sonuç: Çalışma kapsamında fonksiyonel yakın kızılötesi sisteminin bipolar bozukluk ve majör depresyon hastaları arasında kliniğe yardımcı olabilecek farklılıkları tespit edebildiği görüldü. Fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi sisteminin daha yüksek katılımcı sayıları ile yapılan çalışmalar ile klinikte tanıya yardımcı olabilme potansiyeli mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: fNIRS, Bipolar Bozukluk, Majör Depresyon, Yürütücü Testler

ABSTRACT

Objective: In this thesis; hemodynamic changes in prefrontal cortex are examined by functional near infrared spectroscopy during executive tests in healthy individuals, bipolar disorder and major depressive disorder groups in order to obtain distinctive diagnostic parameters.

Method: A Functional near infrared spectroscopy system has been developed to monitor hemodynamic changes in prefrontal cortex. Software were prepared for two different executive tests. Hemodynamic changes in prefrontal cortex during the three different executive tests, (Wisconsin Card Sorting Test, Verbal Fluency Test, Stroop Test) were measured by the functional near infrared spectroscopy system on 12 healthy individuals, 12 patients from bipolar disorder-depressive period, 12 patients from major depressive disorders.

Results: During executive tests, dorsolateral prefrontal cortex and ventrolateral prefrontal cortex areas exhibited hypoactivation in bipolar disorder–depressive period and major depressive disorder patients in comparison to healthy individuals. When this hypoactivation was examined based on the channels, specific findings for patients were observed.

Conclusion: We revealed that functional near infrared spectroscopy may identify differences between bipolar depressive disorder and major depressive disorder that has potential to be used in clinical setting for diagnostic purposes. Further studies with a higher number of participants are needed in order to obtain better diagnostic parameters.

Key words: fNIRS, bipolar disorder, major depression, executive tests

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serebrovasküler Hemodinamik Değişiklikler ve Görüntüleme	2
2.2. Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Sistemleri	3
2.3. Psikiyatride Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi Sistemlerinin Kullanımı	6
2.4. Duygulanım, Duygudurum ve Duygudurum Bozuklukları	8
2.5. Depresif Bozukluklar	10
2.5.1. Majör Depresif (Unipolar) Bozukluk	10
2.6. Bipolar (İki Uçlu) Bozukluk	11
2.7. Bipolar Bozukluk Türleri	14
2.8. Bipolar Bozukluk ve Majör Depresif Bozukluktaki Klinik Farklılıklar	15
2.9. Bipolar Bozukluk ve Majör Depresif Bozuklukta Yürütücü	

Fonksiyonların Değerlendirilmesi ve Yürütücü Fonksiyonlardaki	
Değişimler	16
2.10. Yürütücü Testler	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. fNIRS Sistemi Tasarımı	21
3.1.1. Optik Prob	21
3.1.2. Elektronik Kontrol Kartı	25
3.1.3. Arayüz Tasarımı	29
3.2. Nöropsikiyatrik Testler	32
3.2.1. Wisconsin Kart Eşleşme Testi	33
3.2.2. Stroop Testi	40
3.2.3. Sözel Akıcılık Testi	41
3.3. Klinik Ölçümler	42
3.4. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Sözel Akıcılık Testi	46
4.1.1. Sözel Akıcılık Testi Performans Puanları	46
4.1.2. Sözel Akıcılık Testi Sırasındaki Hemodinamik Değişiklikler	50
4.2. Stroop Testi	52
4.2.1. Stroop Testi Performansları	52

4.2.2. Stroop Testi Sırasındaki Hemodinamik Değişiklikler	53
4.3. Wisconsin Kart Eşleşme Testi	55
4.3.1. Wisconsin Kart Eşleşme Testi Performans Puanları	55
4.3.2. Wisconsin Kart Eşleşme Testi Sırasındaki Hemodinamik Değişiklikler	59
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. DSM Kriterlerine Göre Duygudurum Bozuklukları	9
Tablo 3.1. BİLNOT Bataryası WKET Testi Tepki Kartları	33
Tablo 3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	42
Tablo 4.1. Ölçüm Grubu Demografik Özellikleri	45
Tablo 4.2. Fonetik ve Semantik Sözel Akıcılık Testi Performans Puanları	47
Tablo 4.3. Tüm Gruplar İçin Stroop Testi Tamamlama Süreleri	52
Tablo 4.4. Tüm Gruplar İçin WKET Performans Puanları	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kaynak-Dedektör Arasında Işığın İzlediği Yol	5
Şekil 3.1. Oksihemoglobin, Deoksihemoglobin Absorpsiyon Spektrumları	22
Şekil 3.2. Optik Prob Şematik Gösterimi ve Optode Eşleşimleri	23
Şekil 3.3. Sistemde kullanılan LED'lerin Spektrumları	24
Şekil 3.4. Basılan Optik Prob	24
Şekil 3.5. LED Sürücüsü Örnek Kullanımı	25
Şekil 3.6. LED Tetiklenmeleri ve Temporal Çözünürlük	26
Şekil 3.7. Mikro denetleyici Yazılımının Akış Diyagramı	28
Şekil 3.8. Veri Görüntüleme Arayüzü	30
Şekil 3.9. Analizler İçin Hazırlanan Yazılımın Görüntüsü	32
Şekil 3.10. WKET İçin Hazırlanan Yazılımın Akış Diyagramı	39
Şekil 3.11. Stroop Testi İçin Hazırlanan Yazılımın Görüntüsü	40
Şekil 4.1. Ölçüm Grubunun Eğitim Durumlarının Dağılımları	46
Şekil 4.2. Tüm Grupların K, A ve S Harflerindeki Toplam Kelime Sayıları Dağılımları	47
Şekil 4.3. Tüm Grupların K Harfindeki Toplam Kelime Sayıları Dağılımları	48
Şekil 4.4. Tüm Grupların A Harfindeki Toplam Kelime Sayıları Dağılımları	48
Şekil 4.5. Tüm Grupların S Harfindeki Toplam Kelime Sayıları Dağılımları	49
Şekil 4.6. Tüm Grupların Semantik Kategorideki Toplam Kelime Sayıları Dağılımları	49

Şekil 4.7. Sözel Akıcılık Testi Oksihemoglobin Konsantrasyonları Grup Ortalamaları	50
Şekil 4.8. Sözel Akıcılık Testi Sırasındaki Prefrontal Korteksteki Hemodinamik Değişiklikler	51
Şekil 4.9. Sözel Akıcılık Testi İstatistiksel Anlamlı Farklılık Bulunan Kanalların Bar Grafikleri	51
Şekil 4.10. Stroop Testi Sırasında Tamamlama Sürelerinin Gruplara Göre Dağılımları	53
Şekil 4.11. Stroop Testi Oksihemoglobin Konsantrasyonları Grup Ortalamaları	54
Şekil 4.12. Stroop Testi Sırasındaki Prefrontal Korteksteki Hemodinamik Değişiklikler	54
Şekil 4.13. Stroop Testi İstatistiksel Anlamlı Farklılık Bulunan Kanalların Bar Grafikleri	55
Şekil 4.14. WKET Tüm Grupların Toplam Yanlış Sayısı Dağılımı	57
Şekil 4.15. WKET Tüm Grupların Toplam Doğru Sayısı Dağılımı	57
Şekil 4.16. WKET Tüm Grupların İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Tepki Sayısı Dağılımı	58
Şekil 4.17. WKET Tüm Grupların Perseveratif Hata Sayısı Dağılımı	58
Şekil 4.18. WKET Oksihemoglobin Konsantrasyonları Grup Ortalamaları	59
Şekil 4.19. WKET Sırasındaki Prefrontal Korteksteki Hemodinamik Değişiklikler	60
Şekil 4.20. WKET İstatistiksel Anlamlı Farklılık Bulunan Kanalların Bar Grafikleri	60

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATP	: Adenozin Trifosfat
a.u.	: Keyfi Birim (Arbitrary Unit)
APA	: Amerikan Psikiyatri Akademisi
ARM	: Acorn Reduced Instruction Set Computing Machine
BİLNOT	: Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test Bataryası
BB	: Bipolar Bozukluk
BD	: Bipolar Bozukluk-Depresif Dönem
<i>c</i>	: Kromofor Konsantrasyonu
cwfNIRS	: Sürekli Dalga fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi
<i>d</i>	: Işık Kaynağı ile Dedektör Arasındaki Mesafe
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DPF	: Diferansiyel Yol Uzunluğu Faktörü
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
ϵ	: Kromofor Sönümlenme Katsayısı
$\epsilon_{\lambda}^{HBO_2}$: Oksihemoglobinin λ Dalga boyundaki Sönümlenme Katsayısı
ϵ_{λ}^{HB}	: Deoksihemoglobinin λ Dalga boyundaki Sönümlenme Katsayısı
λ	: Dalga Boyu
fMRG	: fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
fNIRS	: fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi
<i>G</i>	: Geometrik Zayıflama Faktörü
<i>I_{rest}</i>	: Dinlenim Durumu Işık Şiddeti
<i>I_{test}</i>	: Test Sırasında Işık Şiddeti
<i>L</i>	: Optik Yol
LED	: Light Emitting Diode
MBL	: Modifiye Beer Lambert Yasası
MD	: Majör Depresyon

OY	: Optik Yoğunluk
PFK	: Prefrontal Korteks
REM	: Hızlı Göz Hareketi (Rapid Eye Movement)
SCID	: Structured Clinical Interview for DSM
ST	: Stroop Testi
SAT	: Sözel Akıcılık Testi
VLPFK	: Ventrolateral Prefrontal Korteks
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WKET	: Wisconsin Kart Eşleşme Testi



1. GİRİŞ

Bipolar Bozukluğun (BB) semptomatik özellikleri değerlendirildiğinde farklı psikiyatrik hastalıklar ile benzerlik gösterdiği birçok yön bulunmaktadır. Bu durum BB'nin farklı psikiyatrik hastalıklar ile karıştırılmasına sebep olmaktadır. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki yanlış tanı oranında en çok karıştırılan hasta grubu majör depresyondur. Ehlis ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında bu oranın %60 civarında olduğu belirtilmiştir (Ehlis ve ark., 2013). Bir diğer önemli husus ise BB insidansının da dünya genelinde artış göstermesi ve yanlış BB tanısının düzeltilmesinin yaklaşık 5-7 yıl arasında sürmesidir (Ibiloglu, 2010). Bu süre özellikle henüz mani dönemi görülmemiş hastalarda daha da uzayabilmektedir. Bipolar depresyon karakteristiği ve majör depresyon karakteristiği çok benzerdir. Burada hasta öyküsü önem kazanmaktadır. Eğer hasta geçmişinde mani dönemi bir kez bile geçirmişse BB tanısı verilebilir ve buna uygun tedavi uygulanır. Ancak henüz mani dönemi olmamış BB hastası ya da depresif dönemde iken kliniğe başvuru yapmış BB hastalarında bu durum zorlaşabilmektedir.

Bu sebep ile tez çalışması kapsamında BB depresif dönem ile majör depresyon hastalarının prefrontal korteksteki hemodinamik değişiklikleri fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi ile izlendi ve benzerlik-farklılık gösterdiği durumlar incelendi. Bu izlem sırasında stimülasyon etkisi olarak kognitif testler seçildi.

Çalışmadaki sonuçlar her iki hastalık grubunun da özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK) bölgelerinde hipoaktivasyon ile karakterize olduğunu, ancak bu durumun optod bazında farklılaşabildiğini gösterdi. Medyal prefrontal korteks (PFK) alanındaki hiperaktivasyonun ise BB grubuna spesifik olabileceği düşünüldü. Hasta grupları arasındaki ayrımın daha iyi yapılabilmesi için tek kognitif test yerine farklı kognitif testlerin kullanılması hastalığa spesifik paternleri gösterebilmektedir. Elde edilen bulgular farklı kognitif testleri kullanarak ve bu sırada hemodinamik değişiklikleri izleyerek klinik tanıya yardımcı olacak yeni yöntemlerin oluşturulabileceğini göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Serebrovasküler Hemodinamik Değişiklikler ve Görüntüleme

Dokunun canlılığını koruyabilmesi için ihtiyaç duyduğu enerji temel olarak glukoz ve oksijen ile sağlanmaktadır. Aktivitesi artan dokunun daha fazla oksijene ve glukoz gereksinim duyması nedeniyle fizyolojik olarak kanlanması artmaktadır. Artan kan hacminde, oksihemoglobin miktarında artma ve deoksihemoglobin miktarında ise göreceli bir azalma olmaktadır. Bu metabolik değişim doku ve organın aktivitesine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Sistemik dolaşım bu otoregülasyon mekanizmaları ile korunmaktadır (Iadecola, 2004; Dunn ve Nelson, 2010). İnsan vücudundaki toplam oksijen tüketiminin ise yaklaşık yüzde yirmisi beyinde gerçekleşmektedir. Beyin bu oksijen tüketimini ağırlıklı olarak nöronal elektriksel aktivite sırasında gerekli olan ATP sentezi için kullanmaktadır (yaklaşık %60) (Cipolla, 2009). Bu durum beraberinde otoregülasyonun sürekliliğini de sağlamaktadır (Hossmann, 1994).

İnsan beyninin üç farklı otoregülasyon mekanizmasına sahip olduğu bilinmektedir. Bunlar;

- Hormonal ve nöral özelliklerini kullanarak kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi (Imai ve ark., 1999; Van Lieshout ve ark., 2003),
- Normal aktiviteler boyunca oluşan arter basıncındaki dalgalanmalara karşı vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon koruyucu etkisi (Sander ve ark., 2000)
- Aktive olacak bölgeye substrat verilmesini ve metabolizmanın yan ürünlerinin alınmasını sağlayan fonksiyonel hiperemi (Iadecola, 2004)

Fonksiyonel hiperemi, fonksiyonel aktiviteye göre serebrovasküler kan akım dağılımının regüle edilme mekanizmasıdır. Beyin, daha fazla kana ihtiyaç olan bölgeyi tanıyabilmesi ve buna bağlı olarak regülasyonu koruması sayesinde fonksiyonel aktiviteleri kontrol altında tutmaktadır. Bu mekanizma aynı zamanda insan beyninin çalışma yapısının anlaşılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bilindiği kadarıyla ilk olarak 1800'lü yıllarda Angelo Musso tarafından yapılan deneylerde serebrovasküler hemodinamik değişimlerin

izlenerek beynin çalışması ile ilgili görüntüleme fikri ortaya çıkmıştır. Musso yaptığı deneylerde katılımcılara emosyonel uyarım vererek beyin ve diğer ekstremitelerdeki kanlanmayı takip etmiştir. Örneğin bir deneyde katılımcıya eşi hakkında söylediği cümleler karşısında serebrovasküler yanıtta artış gözlemlerken alt ekstremitelerde kanlanmasında azalış gözlemlenmiştir. Bu sonucu vücuttaki hemodinamik regülasyonun sağlanması olarak yorumlamıştır (Iadecola, 2004).

1900'lü yıllarda ise fonksiyonel hiperemiye izleyerek beynin çalışması hakkında bilgi edinilmek üzere yapılan çalışmalar artmıştır. 1948 yılında Seymour, nitrik oksit (NO) ajanı ile tüm beyindeki serebrovasküler dağılımın kantitatif ölçülmesi ile ilgili çalışmalarını sunmuştur (Kety ve Schmidt, 1948). 1960'larda ise Lassen ve Ingvar beyin aktivitesi ile tetiklenen bölgelerdeki serebral kan akışını göstermek için yöntem geliştirmişlerdir. 1970'lerde ise pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemlerinin gelişimine bağlı olarak serebral kan akımındaki değişikliklerin izlenmesi ve incelenmesi hızlanmıştır (Fox ve ark., 1988).

1980' de Jöbss tarafından ilk defa beynin çalışmasının incelenmesi amaçlı optik yöntemler kullanılmıştır. Bunun ardından 1990'lı yıllarda çalışmalar artmış ve 2000'lere gelindiğinde fonksiyonel aktivitenin izlenmesi amacıyla yakın kızıl ötesi spektroskopi yöntemi tam anlamıyla fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri arasına dahil olmuştur ve bu yöntem fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi (functional Near-Infrared Spectroscopy, fNIRS) olarak adlandırılmıştır (Boas ve ark., 2014).

2.2 Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Sistemleri

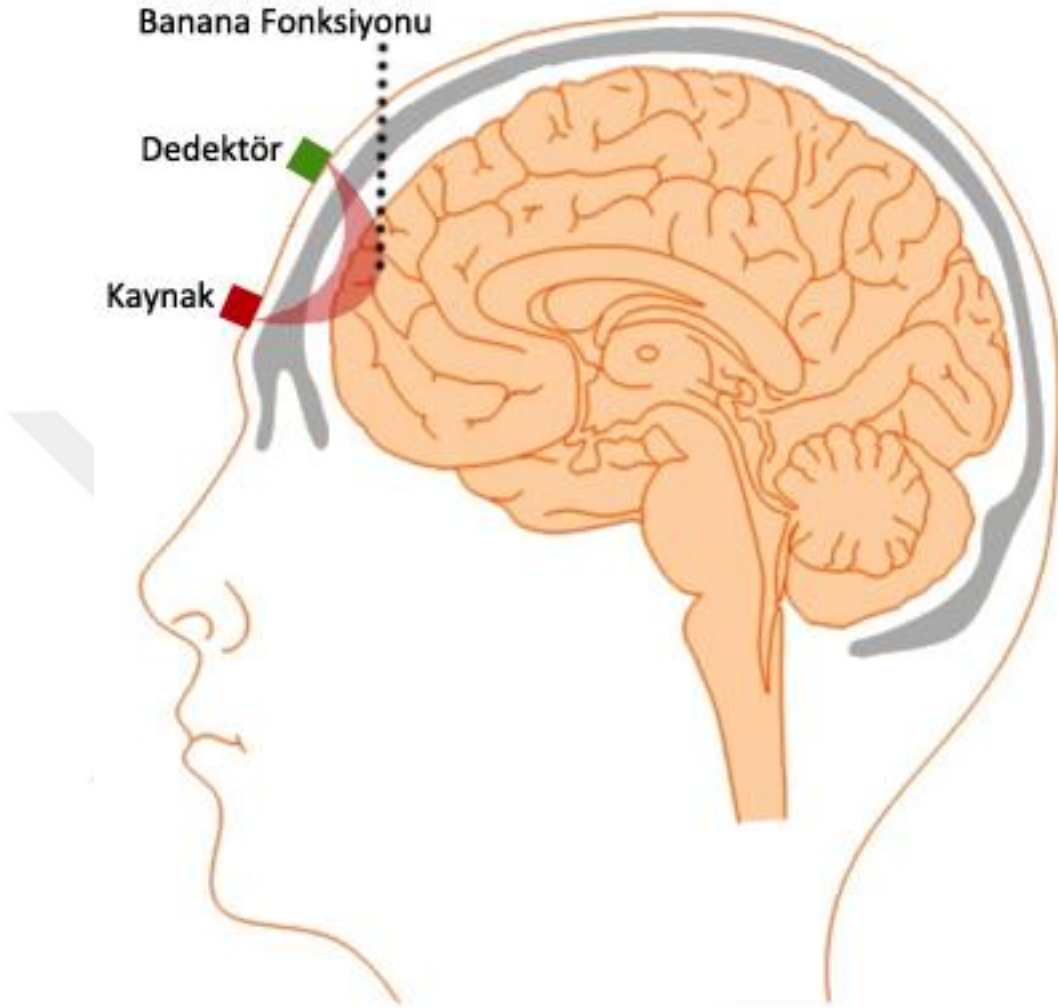
fNIRS yöntemi, dokunun ışığı absorpsiyon katsayısındaki değişimi ölçerek optik doku patolojisi ve fizyolojisi hakkında bilgi sağlamaktadır. fNIRS sistemlerinde dokudaki kanlanmanın değişimi ve özellikle oksihemoglobin ve deoksihemoglobin konsantrasyonlarındaki değişim incelendiği için bu iki kromoforun absorpsiyonlarının farklı olduğu en az iki dalga boyunda ışık kullanılmaktadır. Kullanılan ışığın dalga boyu aralığı 650–950 nm arasında değişmekte olup sıklıkla 750 ve 850 nm dalga boylarında ışık kaynağı seçilmektedir (Bozkurt ve ark., 2005).

Şekil 2.1.'de bir kaynaktan gönderilen ve bir dedektör tarafından toplanan ışığın izlediği yol şematik olarak gösterilmektedir. Işığın kaynaktan çıkıp dedektöre kadar izlediği yol muz şeklini anımsattığından “banana function” olarak adlandırılmaktadır (Strangman ve ark., 2013).

Gönderilen ışık dokuda difüzyon yolu ile yayılmakta ve aynı yüzeyden çıkan ışığın bir kısmının şiddeti foto dedektörler aracılığı ile ölçülmektedir. Bu sırada gönderilen ışığın ulaştığı derinlik ve kapsadığı hacim kaynak–dedektör mesafesine bağlıdır. fNIRS sistemlerinde genellikle 2-4 cm arasındaki kaynak dedektör mesafeleri kullanılmaktadır.

Bu sayede yaklaşık olarak 1.2-2 cm aralığındaki derinliğin değerlendirilmesi sağlanmaktadır (Ayaz ve ark., 2012). Geri toplanan ışığın şiddetine göre modifiye Beer-Lambert Yasası kullanılarak oksihemoglobin ve deoksihemoglobin konsantrasyonlarındaki artış ve azalış miktarları hakkında bilgi edinilmektedir. Bu yöntem sürekli dalga yakın kızılötesi spektroskopi (continuous wave functional near-infrared spectroscopy, cwfNIRS) olarak adlandırılmaktadır (Quaresima ve ark., 2005).

Fonksiyonel yakın kızılötesi spektrometre yöntemleri arasında farklılıklar kullanılacak alana ve amaca göre değişiklik gösterebilmektedir. Klinik çalışmalarda hem kolay kullanım hem de hastadan kısa sürede ölçüm alma, sonuçların gerçek zamanlı görülebilmesi gibi sebepler ile genellikle cwfNIRS sistemleri kullanılmaktadır. Tez çalışması kapsamında da bu yöntem kullanılmış olup buradan sonraki fNIRS kısaltmaları cwfNIRS'ı kastetmektedir.



Şekil 2.1. Kaynak-Dedektör arasında ışığın izlediği yol

Bu yaklaşımdan farklı olarak frekans tanım alanında ve zaman tanım alanında çalışan fNIRS sistemleri de mevcuttur. Ancak cwfNIRS yaklaşımı, diğer yaklaşımlara göre daha kolay ölçüm alınabilmesi, daha düşük maliyetli ve daha kolay mobilize olması, aktiviteye bağlı artış ve azalışların değerlendirilmesinde yeterli sensitivite ve spesifisiteye sahip olması sebebiyle daha çok kullanılmaktadır. Literatürde her üç sistem ile yapılan farklı çalışmalar mevcut olup test aracılı hemodinamik değişimlerin ölçülmesindeki geçerlilik ve güvenilirlikleri de gösterilmiştir (Irani ve ark., 2007).

Diğer beyin görüntüleme yöntemleri ile kıyaslandığında ise, fNIRS sistemlerinin noninvaziv olması, farklı bir ajan enjekte etme gerekliliği olmaması, yüksek temporal

rezolüsyon, mobilite, göreceli olarak hareket artefaktına karşı daha yüksek toleranslı olması gibi avantajları mevcuttur. Başlıca dezavantajı ise uzaysal (spatial) çözünürlüğün özellikle fMRG sistemlerine göre düşük olmasıdır (Ayaz ve ark., 2012; Ayaz ve ark., 2013; Boas ve ark., 2014). fNIRS sistemleri ile yapılan çalışmalarda sadece korteks aktivitesi değerlendirilmekte olup derin beyin katmanları hakkında bilgi edinilememektedir (Boas ve ark., 2014).

Kolay kullanım ve yüksek temporal (zamansal) çözünürlüğü gibi avantajları sayesinde fNIRS sistemi fonksiyonel aktivitelerin değerlendirilmesi için nöroloji, cerrahi, pediatri, psikiyatri, psikoloji gibi birçok farklı disiplin tarafından kullanılmaktadır (Irani ve ark., 2007; Ehliş ve ark., 2013). Bilişsel fonksiyonlar ve bu bilişsel fonksiyonlara bağlı patolojilerin değerlendirilmesi sırasında özellikle prefrontal korteksin aktivasyonundaki değişimlerin izlenmesi için son yıllarda klinik çalışmalarda kullanımı da giderek artmıştır (Ehliş ve ark., 2013). fNIRS yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalar daha çok test aracılı değişimlerin ölçülmesi amaçlı olsa da fonksiyonel konnektivitenin değerlendirilmesi, cerrahi işlemler sırasında çeşitli bölgelerdeki kanlanma oranındaki değişimlerin izlenmesi, ilaç etkisinin takibi gibi alanlarda da kullanılmaktadır (Chen ve Sun, 2017).

2.3 Psikiyatride Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi Sistemlerinin Kullanımı

Psikiyatri alanında tedavinin temel amacı hastanın sosyal fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabilmektir. Kognitif fonksiyonlar, farklı psikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalarda sosyal fonksiyonların majör belirleyicisi olabilmektedir. Bu sebep ile hastalık sırasında kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Tanı ve izlem yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak psikiyatrik rahatsızlıklarda kognitif fonksiyonları değerlendirmek için daha detaylı incelemeler yapılabilmektedir. Psikiyatrik hastalıklarda altta yatan patolojik mekanizmalara bağlı olarak farklı sistemlerin etkilendiği bilinse de kognitif etkilenme birçok nöropsikiyatrik rahatsızlıkta görülmektedir. Bu durumun incelenmesi ve takibi için farklı nörogörüntüleme yöntemleri kullanılabilir. fMRG sıklıkla başvurulan nörogörüntüleme tekniklerinden biri olsa da hasta-hekim ilişkisinde kısıtlamalara yol açması (hastanın hekim ile konuşmasından kaynaklı gürültü artefaktları, birçok nöropsikiyatrik testin fMRG tetkiki sırasında

uygulanamaması vb.) sebebiyle yerini farklı nörogörüntüleme tekniklerine bırakmaktadır (Bendall ve ark., 2016).

fNIRS yöntemi kolay uygulanabilirliği, mobilizasyonu ve göreceli olarak hareket artefaktlarına toleransının daha yüksek olması sebebiyle psikiyatri alanında yapılan akademik çalışmalarda sıklıkla kullanılan yöntemlerden birisi haline gelmiştir. Ehlis ve ark. tarafından yapılan araştırmada literatürdeki toplam fNIRS çalışma sayısının yaklaşık %12' sini psikiyatri alanda yapılan çalışmaların oluşturduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar hem tek bir hasta grubunun özelliklerini belirlemeye yönelik hem de farklı hasta gruplarının benzer ve ayırt edici özelliklerini incelemeye odaklı olabilmektedir (Ehlis ve ark., 2013).

fNIRS sisteminin nöropsikiyatrik testler ile birlikte kullanılması psikiyatrik hastalıklarda özellikle PFK bölgesindeki hemodinamik değişimlerin incelenmesine olanak sağlamıştır. PFK bölgesinin değerlendirilmesi hastalarda frontotemporal konneksiyonları ve PFK'nın majör olarak sorumlu olduğu görevlerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sebep ile PFK bölgesindeki aktivite değişimine sebep olan karşılaştırma ve karar verme testleri (Sözel Akıcılık Testi (SAT), Stroop Testi (ST)) fNIRS ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. fNIRS sistemi ile bu testler sırasında izlem yapılması hastanın karar verme sürecinde aktive olan ya da olmayan ilgili beyin bölgesinin de takibini sağlayarak hasta hakkında daha kantitatif bilgiler edinilmesini sağlamaktadır (Kameyama ve ark., 2006).

Çalışmalar başlangıçta ağırlıklı olarak şizofrenideki kognitif fonksiyonların değerlendirmesine yöneliktir. Şizofrenideki karar verme ve algı mekanizmalarının araştırılması için çeşitli kognitif görevler sırasındaki hipoaktivasyon ve lateralizasyon incelenmiştir. Son yıllarda bu çalışmalara duygudurum bozukluğu rahatsızlıklarının değerlendirilmesi de dâhil olmuştur. Özellikle duygudurum bozukluklarında hastalığın süreçlerinin değerlendirilmesi, benzer semptomları olan hastalıkların ayırt edici özelliklerinin araştırılması üzerine yapılan çalışma sayısı artmıştır. Yapılan yeni çalışmalar yürütücü fonksiyonların yanı sıra emosyonel uyarıların etkisi ile tetiklenen korteks aktivasyonlarını da değerlendirmeye yöneliktir (Mihara ve Miyai, 2016).

2.4 Duygulanım, Duygudurum ve Duygudurum Bozuklukları

Duygulanım (affekt), kişinin günlük yaşantısındaki olaylar, anılar gibi uyaranlara karşı gösterdiği neşe, öfke, sevinç, üzüntü gibi tepkilerdir. Günlük hayatta karşılaştığımız farklı uyaranlara göre farklı zaman dilimlerinde sürekli olarak değişiklik gösterebilir. Kişinin o anki durumuna göre duygulanımda dalgalanmalar, artış ve azalmalar görülebilir. Kısa süreli verilen duygusal tepkiler de duygulanımın tanımı içerisindedir. Anlık tepkiler olabilir ve uzun bir süre devam etmeyi gerektirmez (Dursun, 2008; Öztürk ve Uluşahin, 2015).

Duygudurum ise kişinin belli bir sürede belirli sınırlar dahilinde aynı duygulanımı sürdürmesidir. Kişinin belirli bir süre zarfında sevinçli affekt durumunu sürdürmesi ya da karşılaştığı bir olay karşısında üzüntülü tavrını devam ettirmesi duygudurumunu göstermektedir. Dolayısı ile duygudurumu, duygulanımın belirli bir süre için belirli bir tavrı almasıdır.

Duygulanım, duygusal tepki verebilmeyi gerektirirken, duygudurumu bu duygulanımın belirli bir süre içerisinde kesintisiz ve kararlı bir şekilde sürdürülmesini gerektirmektedir. Duygudurum gündelik yaşantıda çok fazla farklılık ve değişimler göstermese de duygulanım gün içerisinde çok farklı zaman dilimlerinde birçok farklılık gösterebilmektedir.

Duygudurumun belirli zaman diliminde kararlılık gösterememesi, özel bir uyarana ihtiyaç duymadan ani değişiklikler gösterebilmesi durumu ise psikiyatrik anormallikler olarak kabul edilip patolojiyi işaret etmektedir. Bu anormallikler genellikle duygudurumda aşırıya kaçış ile karakterizedir. Aşırı mutluluk veya aşırı üzüntülü duygudurumun her ikisi de duygudurum bozukluğuna işaret etmektedir. Duygudurum tipleri, öfori, depresyon ve disfori duygudurumu başlıkları altında ele alınmaktadır. Öfori duygudurumdaki kişilerde aşırı neşelilik en belirgin özelliklerden biridir. Taşkın duygudurumu olarak da bilinmektedir. Deprese duygudurumundaki kişilerde ise üzüntü duygusu baskındır. Disforide ise tedirginlik, sıkıntı duygudurumu hakimdir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan yeni çalışmalarda afektif bozukluk tanımından ziyade duygudurum bozukluğu tanımı

daha sıklıkla kullanılmaktadır. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin hazırladığı "Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) duygudurum bozuklukları üç ana başlık altında ele alınmıştır; Depresif bozukluk, BB ve diğer duygudurum bozuklukları. Her ana grup kendi içerisinde patolojilere göre tanımlanan alt gruplardan oluşmaktadır. DSM-V'de tanımlanan duygudurum bozukluklarının detaylı listesi Tablo 2.1.'de verilmiştir (American Psychiatric Association, 2013).

Tablo 2.1. DSM kriterlerine göre duygudurum bozuklukları

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI	
A.	Depresif Bozukluklar
1.	Majör Depresif Bozukluk
1.1	Majör Depresif Bozukluk-Tek Epizod
1.2	Majör Depresif Bozukluk-Yineleyici
2.	Distimik Bozukluk
3.	Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk
B.	Bipolar Bozukluklar
1.	Bipolar I Bozukluğu
1.1	Bipolar I Bozukluğu-Tek Manik Epizod
1.2	Bipolar I Bozukluğu-En Son Epizod Hipomanik
1.3	Bipolar I Bozukluğu-En Son Epizod Manik
1.4	Bipolar I Bozukluğu-En Son Epizod Mikst
1.5	Bipolar I Bozukluğu-En Son Epizod Depresif
1.1	Bipolar I Bozukluğu-En Son Epizod Belirlenmemiş
2.	Bipolar II Bozukluğu
3.	Siklotimik Bozukluk
4.	Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk
C.	Diğer Duygudurum Bozuklukları
1.	Genel Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu
2.	Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu
3.	Başka Türü Adlandırılmayan Duygudurum Bozukluğu

2.5 Depresif Bozukluklar

En genel ifadesiyle depresyon, psikomotor işlevlerde yavaşlama, değersizlik ve suçluluk gibi karamsar düşüncelerin artması, konsantrasyon ve motivasyon eksikliğinin artması gibi semptomları olan bir psikiyatrik rahatsızlıktır (Ibiloglu, 2010).

Yapılan araştırmalara göre ülkemizde toplam nüfusa oranla 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı cinsiyet farkı dikkate alınmaksızın %4 civarındadır. Kadınlarda erkeklere göre oranla biraz daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %5,4; %2,3). 900 kişilik katılımcı grubu ile yapılan bir araştırmada ise unipolar depresyonun bir aylık yaygınlığının %18,8 olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmüştür (sırasıyla %22,5; %11,6) (Ibiloglu, 2010).

DSM-V'e göre depresyon bozuklukları başlığı altında sekiz farklı depresyon tipi tanımlanmıştır. Unipolar depresyon, bu depresyon tiplerinden birisidir.

2.5.1. Majör Depresif (Unipolar) Bozukluk

Majör depresyon (MD) tanısının konulabilmesi için belirlenen klinik semptomlar aşağıda belirtildiği gibidir (Köroğlu, 2015):

Ardışık iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.
2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.
3. Kilo vermeye çalışırken çok kilo verme ya da kilo alma ya da neredeyse her gün yeme isteğinde azalma ya da artma
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kıskırma ya da yavaşlama

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

- Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- Bu dönem bir maddenin ya da bir başka sağlık durumunun ilgili fizyolojik etkilerine bağlanamaz.
- MD döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.
- Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da hipomani dönemi geçirilmemiştir.

2.6. Bipolar (İki Uçlu) Bozukluk

BB birçok semptom ile tanımlanan bozuklukları kapsayan bir hastalıktır. Bipolar bozukluğun patolojik özelliklerine bakıldığında; depresyon, mani, hipomani, anksiyete dahil olmak üzere farklı duygudurum bozukluklarını içeren bir ruh hali istikrarsızlığı olduğu görülmektedir (Vahip, 2004).

Bipolar bozukluğun dönemleri kişiden kişiye değişebilmektedir. Bu durumda hastalığın tanısının konulmasını güçleştirmektedir. Bazı hastalarda depresyon dönemi hiç görülmeden sadece mani dönemleri hakimdir (Vahip, 1999). Eğer hasta öyküsünde mani dönemi mevcutsa BB tanısı konulabilmektedir. Hasta öyküsünde hem mani hem de depresyon özellikleri mevcutsa yine BB tanısı konulabilmektedir. Hasta öyküsünde mani dönemi var ise ya da hastanın çevresinin belirttiği özellikler mani dönemi kriterlerine

uygun ise bu tipik bir BB olarak adlandırılmaktadır (Köroğlu, 2015). Bazı durumlarda ise hastada mani dönemi gözükmeden depresyon durumu meydana gelmektedir. Bu tip BB'nin majör depresyon (tek uçlu depresyon) ile karıştırılma ihtimali artmaktadır (Hirschfeld ve ark., 2003).

DSM-V'e göre BB'de görülen dönemlerin tipik özellikleri ve tanı ölçütleri her bir dönem için (mani, hipomani, depresyon) aşağıda belirtildiği gibidir (Köroğlu, 2015):

Hipomanik Dönem

- Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağan dışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması
- Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir ve belirgin bir derecede olmuştur:
 1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri,
 2. Uyku gereksiniminde azalma,
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma,
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı,
 5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir,
 6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kısıkrma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

- Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü dönemdir.
- Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir
- Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak, mani dönemidir.
- Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Manik Dönem

Manik dönemde ise hipomani semptomları benzer şekilde görülmektedir. İki dönem arasındaki fark ise bu semptomların ne kadar süredir görüldüğü ile ilgilidir. Eğer benzer semptomlar en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle devam etmişse manik dönem olarak adlandırılmaktadır.

Depresif Dönem

- Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.

3. Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma
4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma
5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama
6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması
7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları
8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama
9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama
 - Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli değişik işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
 - Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

2.7 Bipolar Bozukluk Türleri

BB, DSM-V kriterlerine göre dört hastalık grubundan oluşur. Bunlar; Bipolar I bozukluğu, bipolar II bozukluğu, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluktur (Köroğlu, 2015).

Bipolar I bozuklukta en az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır. Mani ve depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozukluklar daha iyi açıklanamaz. Bipolar I bozuklukta kendi içerisinde altı tipe ayrılır. Bunlar;

1. Bipolar I bozukluğu, en son epizod hipomanik

2. Bipolar I bozukluğu, en son epizod manik
3. Bipolar I bozukluğu, en son epizod mikst
4. Bipolar I bozukluğu, en son epizod hipomanik
5. Bipolar I bozukluğu, en son epizod depresif
6. Bipolar I bozukluğu, en son epizod belirlenememiş

Bipolar II bozukluk tanımı koyabilmek için ise en az bir depresyon epizodunun ya da geçirilmiş depresyon epizod öyküsünün varlığı, en az bir hipomanik epizod ya da geçirilmiş epizod öyküsünün varlığı, manik ya da karışık tip bir epizodun geçirilmemiş olması gerekmektedir. Bunların dışında şizoaffektif bozukluğa uymamalıdır.

Siklotimik bozukluğun en belirgin özelliği ise en az iki yıl süreyle depresyon ve hipomani türünden belirtilerin olmamasıdır. Başka türlü adlandırılmayan BB'de ise BB grupları içerisinde herhangi bir hastalığın tanı ölçütleri tam olarak karşılanamamaktadır. Ancak yine bu alt tipte de BB'nin genel özellikleri görülmektedir.

2.8 Bipolar Bozukluk ve Majör Depresif Bozukluktaki Klinik Farklılıklar

BB kapsadığı hastalık dönemleri ve bu dönemlere ait semptomlardan dolayı oldukça geniş bir tanıma sahiptir. Bu yüzden başka psikiyatrik hastalıklarla karıştırılma oranı çok yüksektir. Hirschfeld ve ark. tarafından 2000 hasta üzerinden yapılan bir araştırmaya göre BB depresyon-MD depresyonda yanlış tanı koyma oranı %70 olarak belirtilmiştir. MD tanısı konulan %60'lık kısmın ise üçte birinin doğru tanı almasının 10 yılı geçebildiği görülmüştür (Hirschfeld ve ark., 2003). Comprehensive Textbook of Psychiatry'de ise bu dönem 7.5 yıl olarak belirtilmektedir. Farklı bir çalışmada ise BB tanısının konulması için geçen sürenin 8-12 yıl arasında olduğu ve en sık konulan yanlış tanının majör depresyon olduğu belirtilmiştir (Sadock, 2000; Ibiloglu, 2010).

Bipolar bozukluğun karakteristik özellikleri incelendiğinde en belirgin özellik olarak mani ve hipomani dönemlerinin varlığı görülmektedir. Ancak hasta öyküsünün tam alınmadığı, hastanın öyküsünde mani ya da hipomani geçirdiğini belirtmediği ya da henüz mani, hipomani dönemlerinin görülmediği hastalarda tanıya yanlışlık oranı artmaktadır.

Ayrırcı tanı özellikleri incelendiğinde BB’de MD bozukluğa oranla; epizod sayısının daha sık ve süresinin daha az, psikomotor aktivasyonda retardasyonun ajitasyona göre daha baskın, hipersomnianın insomniaya göre daha çok, antidepresan kullanımına bağlı şiftlerin daha sık olduğu bilinmektedir (Vahip, 2004). Bunların dışında ise BB’ de anksiyete, aşırı öfke dışı vurumu bedensel yakınmalar, ölçülmüş bedensel etkinliğin daha düşük; epizodlar arası belirti değişikliği, epizodlar içinde duygudurum labilite, birden kapanma depresyonları ve bölünmüş hızlı göz hareketi (REM) uykusunun daha yüksek olduğu görülmektedir (Vahip, 2004). Genetik incelemelere bakıldığında ise BB’ de aile öyküsünün daha yüksek olduğu görülmektedir (Karayagız, 2013).

2.9 Bipolar Bozukluk ve Majör Depresif Bozuklukta Yürütücü Fonksiyonların Değerlendirilmesi ve Yürütücü Fonksiyonlardaki Değişimler

Bipolar bozukluğun patolojik özelliklerine bakıldığında; depresyon, mani, hipomanik, anksiyete dahil olmak üzere farklı duygulanma bozukluklarını içeren bir ruh hali istikrarsızlığı olduğu görülmektedir (American Psychiatric Association, 2013). Duygudurum bozukluklarının yanı sıra, bipolarda görülen önemli bir diğer semptom ise yürütme denetimine bağlı kognitif fonksiyonların bozulmasıdır.

Bu disfonksiyon durumu dikkat, çalışma belleği, engelleyici kontrol gibi fonksiyonların dahil olduğu durumlarda kompleks davranışların organizasyonunu engellemektedir. Bu da BB tanısı alan hastaların sosyal yaşamda hayatını kısıtlayıcı hale getiren birçok sorunla karşılaşmalarına yol açmaktadır.

Bipolar bozuklukta etkilenen nöroanatomik yapılar incelendiğinde yürütücü işlevler sırasında özellikle PFK bölgesinin DLPFK ve VLPFK kısımlarındaki aktivasyonların normal bireylere göre farklılaştığını gösteren fMRG ve fNIRS çalışmaları mevcuttur (Kameyama ve ark., 2006; Grimm ve ark., 2008; Heinzl ve ark., 2013; Marumo ve ark., 2014; Heinzl ve ark., 2015; Holper ve ark., 2015). Ancak bu çalışmalar uyumsuzluk durumları göstermektedir ve genellikle çalışmaların ötimik dönemdeki hastalar ile yapıldığı görülmektedir (Andreou ve Bozikas, 2013). Bu durum kullanılan uyarıcı testlerin farklılığına bağlı olarak yorumlanabilse de aynı test kullanıldığı durumda bile farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.

MD grubu ile ilgili yapılan çalışmalar BB hasta grubuna göre daha sınırlıdır. Mevcut çalışmalarda MD bulguları bilateralen ziyade tek hemisferde hipoaktivasyon göstermektedir. Ancak çalışmalar sınırlı ve birbiri ile örtüşmeyen sonuçlar içermektedir. MD grubunda daha çok test performanslarının değerlendirildiği çalışmalar öne çıkmaktadır.

Bu nörogörüntüleme çalışmaları sırasında sıklıkla kullanılan yürütücü testler; ST ve SAT'tır. Birkaç çalışmada BB ve farklı hasta gruplarını karşılaştırmak amacıyla Iowa Gambling Test gibi farklı testler de kullanılmıştır (Ono ve ark., 2015). Ancak tez çalışması kapsamında BB ve majör depresyonda yürütücü işlevlere odaklanıldığı için yer verilmemiştir.

2.10 Yürütücü Testler

Karakaş'ın yaptığı tanımlamadan yola çıkarak nöropsikolojik-nöropsikiyatrik testler, beynin dahil olduğu patolojiler ile kognitif olayların arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik faaliyetler bütünüdür (Karakas ve ark., 2004). Nöropsikolojik değerlendirmede amaç mevcut patoloji ile ilgili beyin bölgesinin test sırasındaki değişimini gözlemlemektir. Bu sayede daha iyi bir değerlendirme yapılması amaçlanmaktadır.

Yürütücü testler yapısal ya da işlevsel bozukluklara bağlı olarak dikkat, görsel-mekânsal algılama, öğrenme/bellek, yönetici işlevler ve dil becerilerini değerlendirmeye yöneliktir.

Korteksin farklı bölgelerini aktive edip bu bölgedeki aktivasyonu değerlendirmeye yarayan farklı yürütücü testler mevcuttur. Frontal korteks incelemelerinde ise sıklıkla kullanılan testler: ST, Wisconsin Kart Eşleşme Testi (WKET), SAT (Keener ve Phillips, 2007).

Stroop Testi

ST' nin ilk hipotezi 1800' lü yılların sonuna uzansa da bir test olarak düzenlenmesi ilk kez J. R. Stroop' un 1935 yılında Journal of Experimental Psychology'de yayınladığı çalışmadır (Stroop, 1935). Bu çalışmada ST, temelde bir "renk-kelime" bozucu etkisi olarak değerlendirilmiştir (Karakas ve ark., 1999).

Stroop etkisi, kelimenin kendisinin bir rengi ifade ettiği ve bu kelimenin de farklı bir renkle yazıldığı durumlarda ortaya çıkar. Örneğin mavi renkle yazılmış “sarı” kelimesinin hangi renkle yazıldığıнын söylenmesi istendiğinde Stroop Etkisi ortaya çıkar. Kelimenin ifade ettiği renk ve kelimenin yazıldığı renk arasında bir fark varsa rengin söylenmesi için geçen zamanda bir uzama oluşmaktadır. Stroop bozucu etkisi bu gecikme ile ilişkilidir. Literatürde dikkat ölçümlerinin altın standardı olarak kabul edilmektedir (Karakas ve ark., 1999; Karakas ve ark., 2004).

ST, katılımcının bozucu bir etki altında algısını değiştirebilme kolaylığını, alışılmış davranış biçimini değiştirebilme yeteneğine işaret eder. Bu değiştirebilmenin olmadığı durumlarda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme güçlüğü söz konusudur. ST bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla dikkat edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçen bir testtir (Karakas ve ark., 1999).

ST sırasında aktive olan korteks bölgesi temelde frontal kortektir. Testin değerlendirilmesi ile ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmaları ST hata puanlarının daha çok sağ lateral prefrontal ve sol DLPFK ile ilgili olduğunu, süre puanlarının ise sol mediofrontal korteks ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak testin bütünü orbitofrontal korteks, sağ ve sol anterior singulat, sağ prekunal, sol inferior frontal ve sol operkülleri de kapsamaktadır (Leung ve ark., 2000).

Literatür incelendiğinde ST'nin uygulanışı ile ilgili farklılıklar olduğu görülmektedir. ST'nin ülkemizde uygulanan formu Karakaş ve ark. tarafından yapılan çalışmalar sonucu belirlenmiş olup güvenilirliği ve geçerliliği gösterilmiştir (Karakas ve ark., 1999).

Wisconsin Kart Eşleşme Testi

Wisconsin Kart Eşleşme Testinin ilk şekli Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiştir. Teste son halini Heaton vermiştir. 1993 yılında ise Heaton tarafından geliştirilmiş ve genişletilmiş yeni WKET el kitabı hazırlanmıştır (Heaton, 1993).

Wisconsin Kart Eşleşme Testi protokolünde temel grupları ifade eden 4 adet uyarıcı kart bulunmaktadır. Katılımcıya her biri 64 karttan oluşan 2 deste halinde, sırası belli tepki kartları sunulmaktadır. Eğer katılımcı kategori bazında 10 adet doğru eşleşme yaparsa yeni kategoriye geçilmektedir. Kategorilerin hepsinin tamamlanması ya da tepki kartlarının bitişi testin tamamlanması olarak kabul edilmektedir (Tumaç, 1997; Karakas ve ark., 2004; Mesulam, 2004; Kandemir, 2006).

Wisconsin Kart Eşleşme Testi ölçtüğü bilişsel özellikler ile literatürde farklı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak genel olarak WKET'in karmaşık dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Wisconsin Kart Eşleşme Testi de ST gibi bir frontal korteks testidir ve WKET sırasında ilişkili korteks aktivasyonunu gösteren nörogörüntüleme çalışmaları incelendiğinde temel olarak DLPFK ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bunun dışında inferior parietal lob, temporal lob, görsel assosiasyon korteksi ve serebellumun bazı kısımlarını içeren kompleks bir nöral ağ faaliyeti söz konusudur. Bunun dışında superior oksipital girus aktivasyonlarını da gösteren çalışmalar mevcuttur.

Wisconsin Kart Eşleşme Testi performanslarının değerlendirilmesi diğer testlere göre daha kompleks olup 13 farklı parametrenin puanlanması ve değerlendirilmesi mevcuttur. Bu parametrelerin nasıl puanlanacağı ile ilgili doküman Karataş ve diğerleri tarafından yapılan BİLNOT bataryası kapsamında mevcuttur. Değerlendirmelerin detaylı açıklanması gereç ve yöntem bölümünde yapılmıştır (Karakas ve ark., 2004).

Sözel Akıcılık Testi

SAT, 1976 yılında tarafından geliştirilen bir testtir. Test, ST ve WKET gibi frontal korteks aktivasyonlarını ve assosiasyonlarını incelemeye yöneliktir (Benton ve ark., 1994). SAT iki farklı uygulama protokolünden oluşmaktadır, fonetik ve semantik. Fonetik testte katılımcıya belirtilen üç harf ile başlayan kelimeler üretmesi istenir. SAT-Fonetik, ülkelere göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bu yüzden her ülke için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının tamamlanmış olması gerekmektedir (Tumaç, 1997). Ülkemizde bunun için Tumaç tarafından yapılan çalışmalar sonucu testin orijinalindeki F, A, S harfleri K, A ve S harfleri ile değiştirilmiştir. SAT-Semantik için ise katılımcıya belli kategoriler söylenip bu kategori ile ilgili kelimeler üretmesi istenir. En sık kullanılan kategoriler hayvan türleri, alışveriş malzemeleridir (Tumaç, 1997).

SAT için iki temel kullanım alanı mevcuttur;

- SAT ve dil ile ilişkili beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel assosiasyonda lezyon etkisini araştırmak,
- Travmatik beyin yaralanmalarında, kognitif bozukluğu bilinen patolojilerde yürütücü işlevlerin kontrol edilmesi.

SAT, prefrontal kortekste konnektivite ve özellikle DLPFK aktivasyonunun yürütücü işlevlere etkisinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu korteks alanlarında meydana gelebilecek lezyonlara bağlı olarak kişilerde istenilen kurulumu yapamama, kurulum yapılsa dahi sürdürmede güçlük gibi semptomlar oluşmaktadır. Sağlıklı bireylerde, SAT-Semantik için daha çok sol-superior laterelizasyon ile birlikte bilateral fronto-temporal alanların aktive olduğu bilinirken, SAT - Fonetik için inferior parietal alanların da dahil olduğu daha geniş bir aktivasyon olduğu bilinmektedir. BB için ise hastalığın farklı dönemlerinde bile farklılıklar oluştuğunu belirten çalışmalar mevcuttur (Andreou ve Bozıkas, 2013).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışması kapsamında prefrontal korteksten test aracılı hemodinamik değişimleri kaydedebilecek fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi sistemi tasarımı, WKET ve ST için gerekli yazılımlar hazırlandı. Bu sebeple gereç ve yöntem kısmı fNIRS sistem tasarımı, nöropsikiyatrik testler ve klinik uygulama başlıkları altında ele alındı.

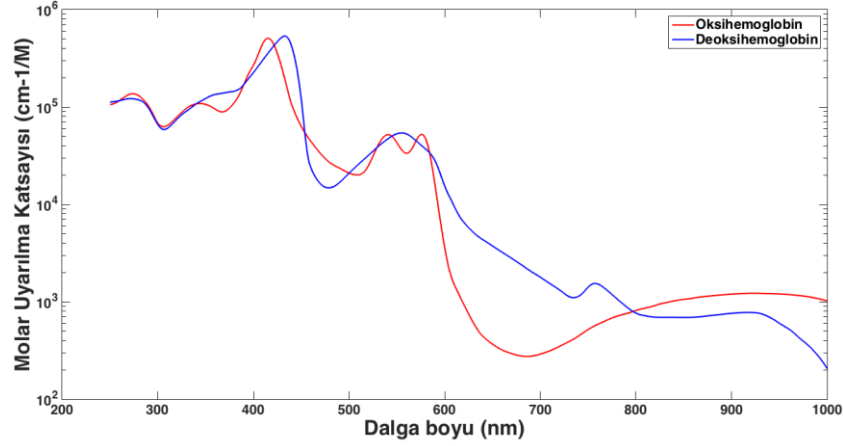
3.1. fNIRS Sistemi Tasarımı

fNIRS sistemi temel olarak üç kısımdan oluşmaktadır. Işık kaynağı ve dedektörlerin yer aldığı optik prob, optik probu kontrol eden ve elde edilen veriyi dijitalize eden elektronik kart, izlem ve analiz yapılmasını sağlayan arayüz birimi.

3.1.1. Optik Prob

600–850 nm dalga boyları arasındaki ışık yakın kızılötesi pencere olarak adlandırılmaktadır (Izzetoglu ve ark., 2004). Bu dalga boyları arasında su, melanin, oksideoksi hemoglobin gibi kan kromoforlarının absorpsiyon katsayıları göreceli olarak daha düşüktür. Bu da görünür dalga boyuna göre ışığın biraz daha derine penetre olabilmesini sağlar. Bu sayede yakın kızılötesi optik pencere, ışığı biyolojik canlılarda görüntüleme ve teşhis amaçlı kullanmamıza imkân verir (Reich, 2005).

fNIRS sistemi dokuda oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin konsantrasyonlarındaki değişimin ölçülmesini amaçlar. İzobestik (absorpsiyon katsayılarının aynı olduğu, 808 nm) nokta öncesinde deoksihemoglobinin absorpsiyon karakteristiği daha yüksekken izobestik nokta sonrasında oksihemoglobinin absorpsiyon katsayısı daha yüksektir. Şekil 3.1.'de oksihemoglobin ve deoksihemoglobinin dalga boyuna göre absorpsiyon spektrumları gösterilmiştir. Bu farklılık karşılaştırmalı olarak konsantrasyon değişimlerin ölçülmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle yakın kızılötesi spektroskopi penceresinde genellikle 650-950 nm arasındaki ışık kullanılır (Cui ve ark., 2010).

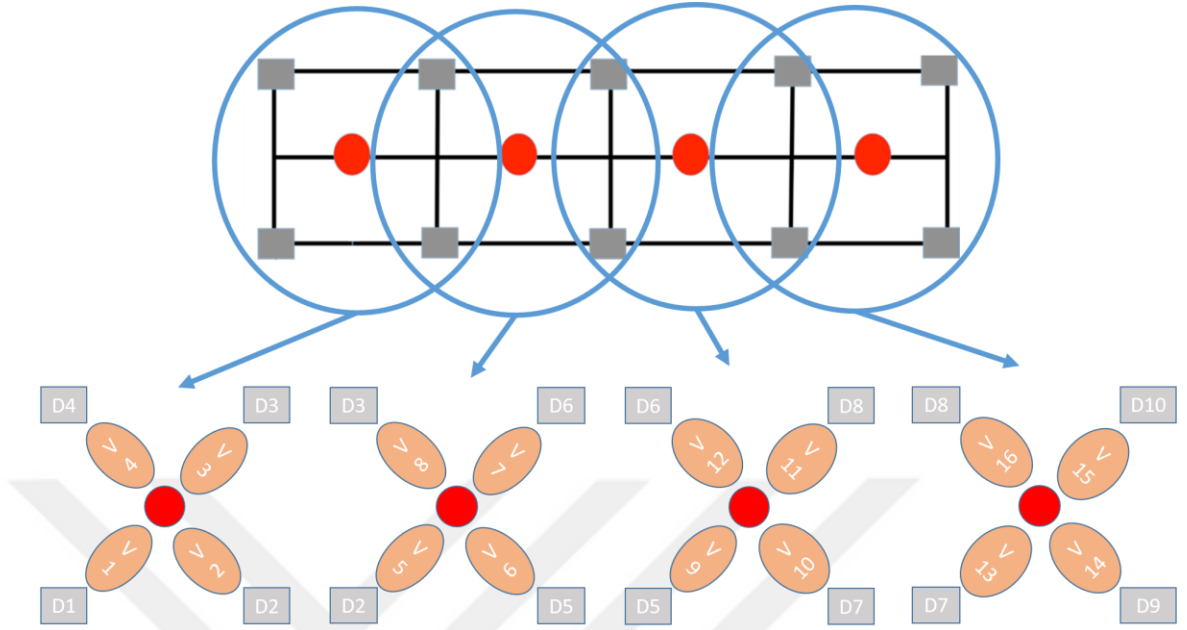


Şekil 3.1. Oksihemoglobin, deoksihemoglobin absorpsiyon spektrumları

Dedektör olarak yakın kızılötesi dalga boyundaki ışığa duyarlı dedektörler kullanılmaktadır. Dedektörlerin bant genişliği değişse de genellikle tepe duyarlılığı 700 nm civarında olan ve kendi içerisinde yükselteç kısmı bulunan dedektörler tercih edilmektedir (Bozkurt ve ark., 2005; Ayaz ve ark., 2013; Eggebrecht ve ark., 2014).

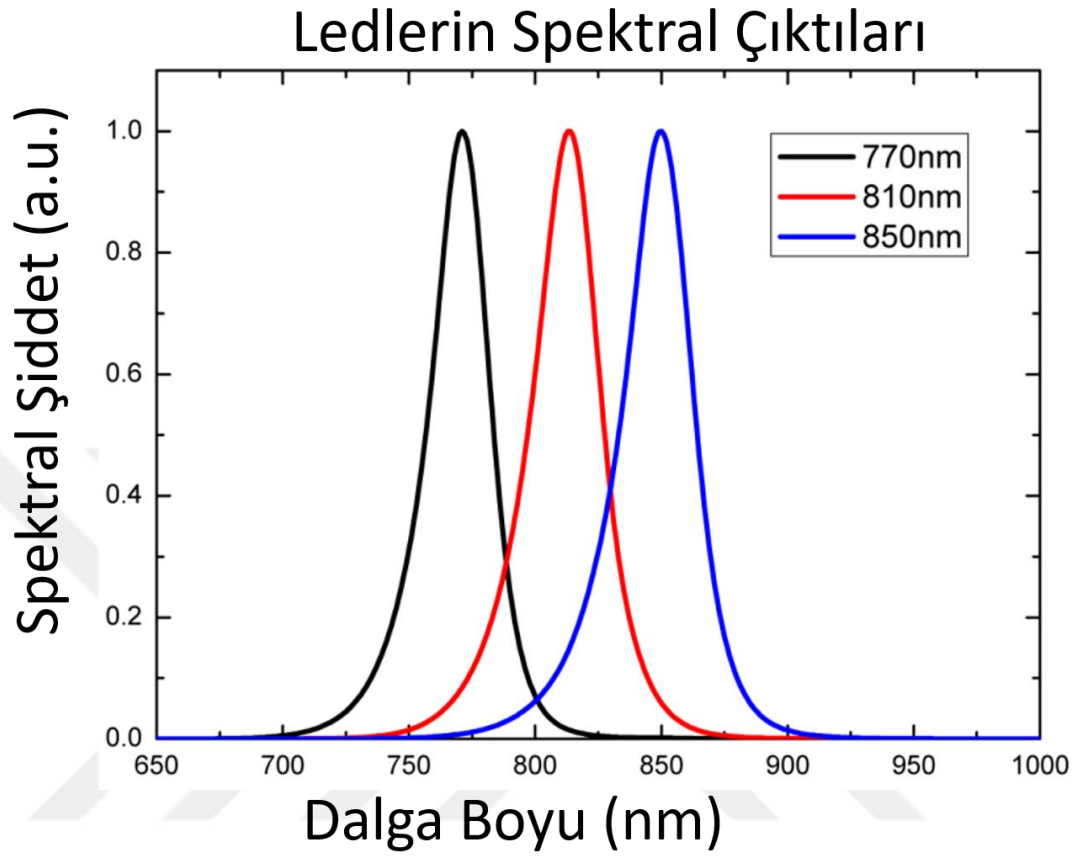
Optik prob tasarımlarında önemli bir nokta ışığın skalp kalınlığını geçip korteks dokusuna ulaşabilmesini sağlamaktır. Bunun için farklı kaynak–dedektör mesafeleri ve yerleşimleri kullanılmaktadır. Genel olarak 1–1,5 cm arası penetresyon derinliğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için kaynak–dedektör arası mesafe 2–4 cm arası seçilmektedir (Bozkurt ve ark., 2005).

Tez çalışması kapsamında tasarlanan optik probta 4 kaynak 10 dedektör yer almaktadır. Kaynak–dedektör arası mesafe 2,5 cm olarak belirlendi. Bu mesafe yaklaşık olarak 1,5 cm'lik penetrasyon derinliği sağlamaktadır. Her ışık kaynağının çevresinde dört dedektör yer almaktadır. Bu sayede 16 kanallı ölçüm yapılabilmektedir. Şekil 3.2.'de optik probun şematığı ve optode eşleşmeleri gösterilmiştir.



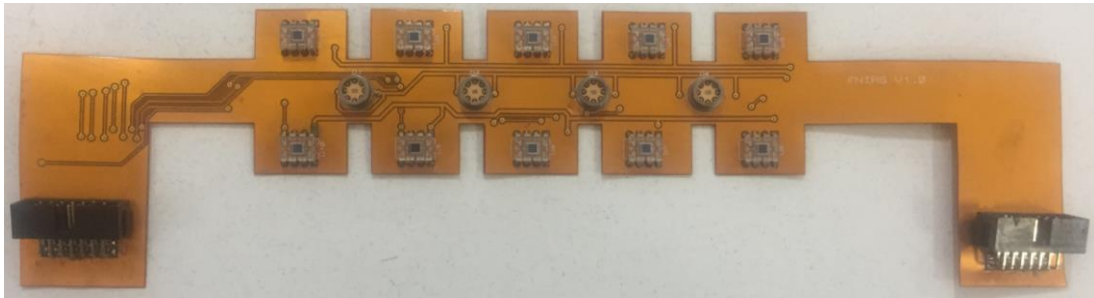
Şekil 3.2. Optik prob şematik gösterimi ve optode eşleşimleri

Işık kaynağı için 770 ve 850 nm dalga boylarında ışık verebilen LED'ler kullanıldı (MarkTech–MTMD7885T38). Kullanılan LED'in 770 nm için yarım dalga boyu genişliği 25 nm, 850 nm için 35 nm'dir (MarkTech Optoelectronics, 2014). LED'in spektral çıktısı Şekil 3.4.'deki grafikte gösterilmiştir. Dedektör olarak 650-950 nm arasındaki ışığa duyarlı, hassasiyet pik değeri 800 nm olan fotodiyot kullanıldı (Texas Instruments, 2015).



Şekil 3.3. Sistemde kullanılan LED' lerin spektrumları

Optik probun prefrontal korteksle temasını iyileştirebilmek amacıyla esnek (flexible) PCB kullanıldı. Esnek PCB 3 mm kalınlığındadır. Şekil 3.4'de basılan optik prob yer almaktadır.

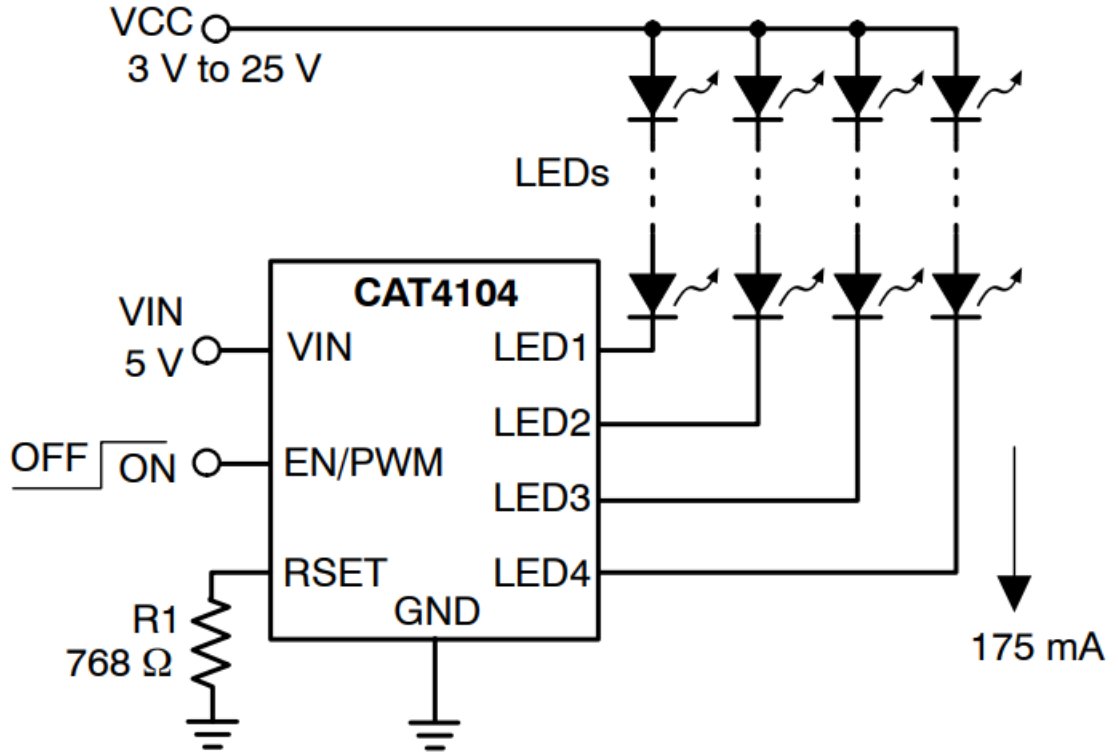


Şekil 3.4. Esnek PCB optik probe

3.1.2. Elektronik Kontrol Kartı

fNIRS sistemlerinde kullanılan elektronik kontrol kartlarının temel görevleri, ışık kaynağından çıkan ışığın şiddetinin belirlenmesi, dedektör aracılığı ile alınan ışığın yükseltilerek değerlendirilmesi ve bu verilerin bilgisayar ortamına aktarılmasıdır.

Kullanılan LED'in optimal akım değerleri 770 nm dalga boyu için 50 mA, 850 nm için 100 mA olarak belirtildi (MarkTech Optoelectronics, 2014). Bu akım değerlerinin mikro denetleyici kontrollü LED sürücüleri ile sağlanmıştır. Maksimum 700 mA çıkış sağlayabilen LED sürücüsü aynı anda 4 farklı LED'e 175 mA akım sağlayabilmektedir (On Semiconductor, 2010). LED sürücüsünün kontrolü mikro denetleyici ile yapıldı. LED sürücüsünün örnek kullanımı Şekil 3.5'de gösterildiği gibidir. Sistem tasarımında otomatik ışık ayarı kullanıldı. Otomatik ışık ayarında ışık şiddeti, fotodiyottan okunan analog değerın satürasyonda olmadığı maksimal ışık değerine ayarlandı.

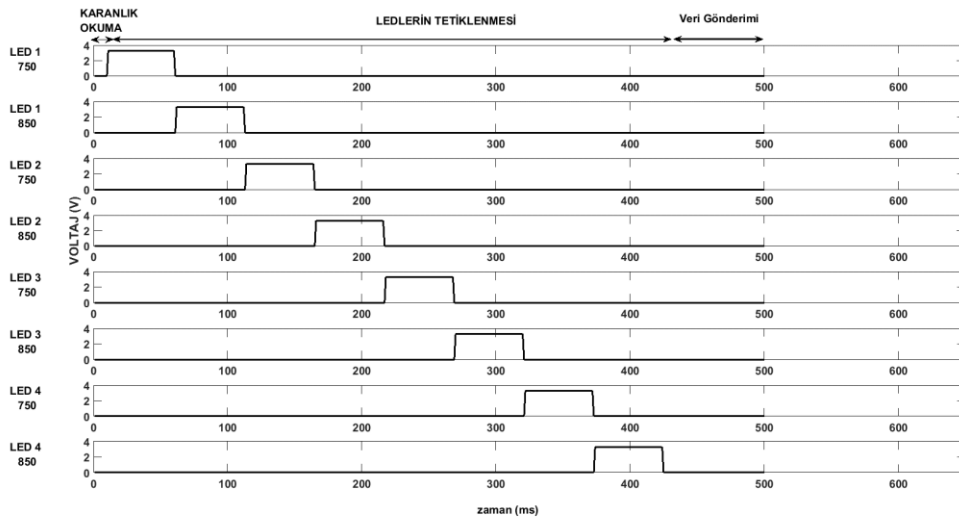


Şekil 3.5. LED sürücüsü örnek kullanımı

Fotodiyot aracılığıyla okunan analog sinyal mikro denetleyicinin analog pinlerine verildi. Sistemde kontrolünde 32 bitlik 4. nesil “Acorn reduced instruction set computing machine” (ARM) işlemci ailesinden olan STM32F415RG kullanıldı. STM32F415 işlemcisi 168 MHz hızında çalışabilmektedir ve 12 bit çözünürlüğünde 2.4 MSPS hızında 24 analog kanala sahiptir. Mikro denetleyici ile dijitalize edilen analog sinyal USB iletişim protokolü ile bilgisayar ortamına aktarıldı.

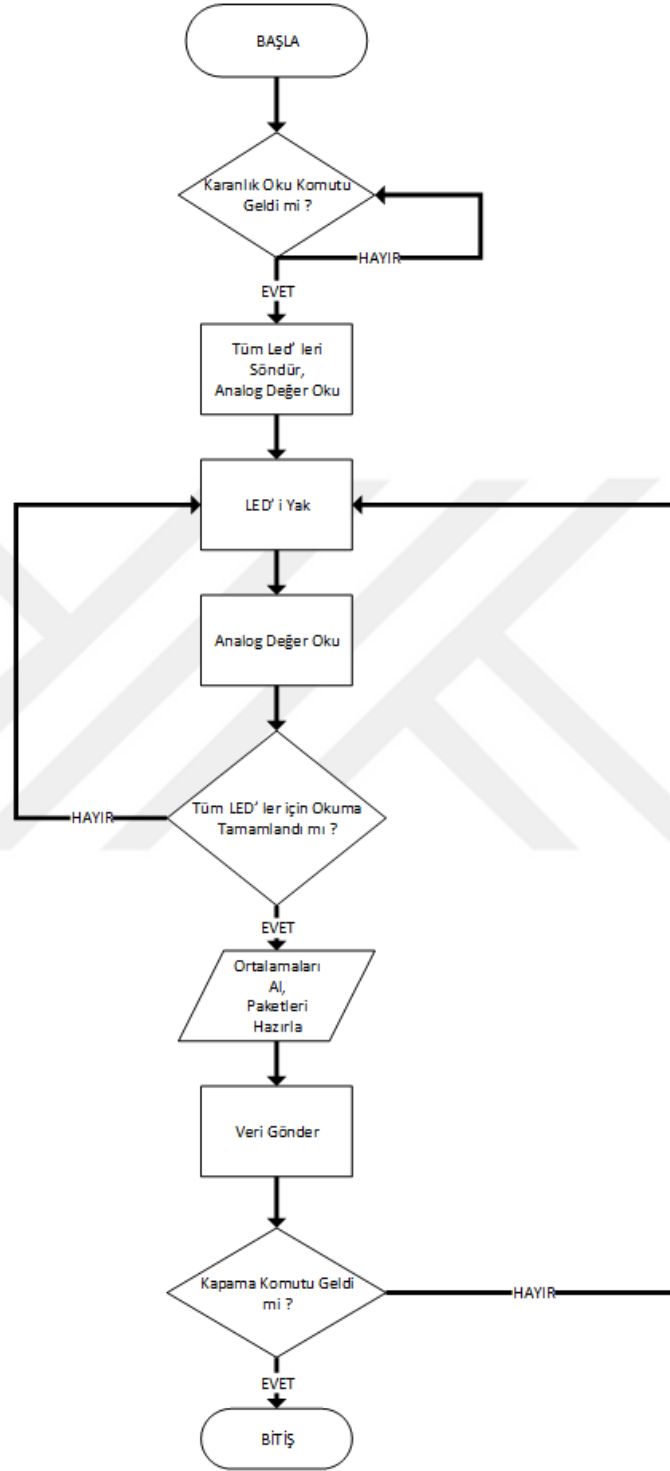
Nörogörüntüleme tekniklerinde uzaysal ve zamansal çözünürlük kavramları önem kazanmaktadır. Uzaysal çözünürlük, bir kaynak–dedektör eşleşmesinin tarayabildiği alanı, zamansal çözünürlük ise ölçüm alınan bir noktadan tekrar ölçüm alınana kadar geçen süreyi temsil etmektedir. fNIRS sistemlerinin zamansal çözünürlüğü fMRG’ye göre daha yüksekken uzaysal çözünürlüğü daha düşüktür. Genellikle 10ms-1s arası zamansal çözünürlük değerlerine sahiptir (Keener ve Phillips, 2007).

Tez kapsamında tasarlanan fNIRS sistemi 500 ms temporal çözünürlüğe sahiptir. Optik probta bulunan her bir LED’in yanma süresi 50 ms’dir. Toplamda 400 ms LED’lerin yanması ve 100 ms de hesaplama ve veri aktarımı için ayrıldı. Her bir LED’in yanma süresi mikro denetleyici aracılığıyla transistör kontrollü sağlandı. Transistörlerin base bacağı aktifleştirilerek ilgili LED’in yanması sağlandı. 1 döngüdeki LED’lerin tetiklenmesi Şekil 3.6’de gösterildiği gibidir.



Şekil 3.6. LED tetiklenmeleri ve temporal çözünürlük

Tüm bu kontrol işleminin gerçekleştirilmesi için mikro denetleyici yazılımı C dilinde hazırlandı. Hazırlanan yazılımın akış diyagramı Şekil 3.7.'de gösterildiği gibidir. Arayüzden ilgili komut alındıktan sonra sistem ilk olarak arka plan ışığının elimine edilmesi için tüm LED'ler sönmük durumda analog okuma yapmaktadır. Bunun ardından 500 ms süresi içerisinde sırasıyla ilgili LED'in ilgili dalga boyu 50 ms yanmakta ve bu sürede o LED'i çevreleyen 4 fotodiyottan analog okuma yapılmaktadır. Her bir döngünün tamamlanmasının ardından veriler USB iletişim protokolü ile bilgisayara paket halinde gönderilmektedir. USB iletişim protokolünde 8 bitlik veri gönderimi yapılması sebebi ile okunan analog değerler iki paket halinde gönderilmektedir. Her bir LED yanışında 4 fotodiyottan veri okunmaktadır. Bu sayede bir döngüde 8 bitlik 64 verinin gönderilmektedir.



Şekil 3.7. Mikro denetleyici yazılımının akış diyagramı

3.1.3. Arayüz Tasarımı

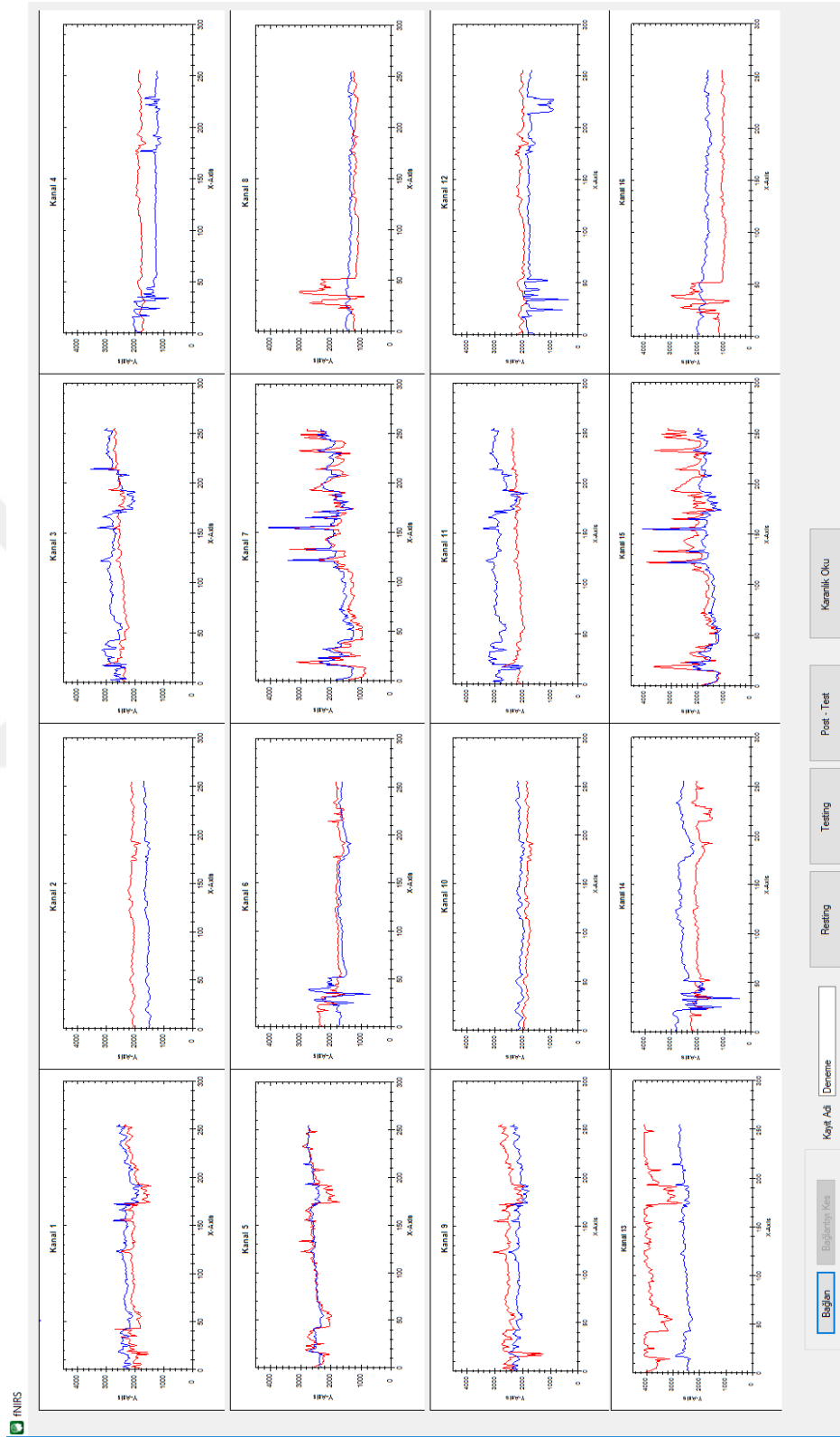
a) Veri Görüntülenmesi

Mikro denetleyiciden bilgisayara gönderilen verilerin görüntülenmesi için C# programında bir arayüz hazırlandı. Arayüz ilk olarak mikro denetleyiciye başlama komutunu göndermektedir. Bunun ardından ilgili zamanda alınan verinin doğru paket olup olmadığını kontrol etmektedir. Doğru paket alınmışsa bu verinin çözülmesi yapılmaktadır (Örneğin 0x01 ve 0xFF şeklinde alınan ikili paket 512 değerini göstermekte bu da 412,5 mV'luk bir analog değerine karşılık gelmektedir).

Bu çözümlemenin yapılmasının ardından 16 kanalın her biri için ilgili değerler grafiğe aktarılmaktadır. Grafiğe aktarılan değerler aynı zamanda verinin saklanması için ".txt" uzantılı bir dosya içerisine kaydedilmektedir. Kayıt dosyasındaki her bir satır bir döngüyü, her bir satırdaki 16 sütün ise kanalları göstermektedir.

Ölçüm sırasında dinlenme durumunun, test durumunun ve test sonrası dinlenme durumunun belirlenmesi için arayüze üç farklı buton eklenmiştir. İlgili bölümün bitiminin ardından butona basıldığında veriye bölümün adı ve zaman değeri eklenmektedir (örneğin dinlenme durumu bitiminde #resting 16:32:00 bilgisi veriye eklenmektedir).

Tasarlanan arayüz ve bir ölçüm sırasında görüntülediği veriler Şekil 3.8'de gösterildiği gibidir.



Şekil 3.8. Veri görüntüleme arayüzü

b) Veri Analizi

Tüm verilerin analizi ölçümün tamamlanmasının ardından yapıldı. Analizlerin otomatik yapılması için MATLAB’da bir yazılım hazırlandı. Görüntüleme kısmında kaydedilen “.txt” dosyası analiz yazılımına alındıktan sonra ilgili başlık (header) bilgisine göre veri dinlenme, test ve post-test bölümlerine ayrıştırıldı. Her bir veriden LED’lerin yanmadığı karanlık okuma değerleri çıkartıldı. Tüm verilere Butterworth bant geçiren filtre uygulandı ($f_c=0.01-0.3$ Hz, $n=8$). Bunun ardından modifiye Beer-Lambert (MBL) Yasasına göre oksijen-deoksi hemoglobin konsantrasyonlarındaki değişimler hesaplandı.

Modifiye Beer-Lambert Yasası; belirli iki dalga boyundaki optik yoğunluğu (OY) kullanarak, zamana bağlı rölatif oksihemoglobin ve deoksihemoglobin değişimlerini hesaplamada kullanılmaktadır (Ayaz ve ark., 2012). Optik yoğunluk, dokuya gönderilen ışığın şiddetinin dokudan çıkan ışığın şiddetine oranının logaritmasıdır.

Eşitlik 1’ de görüldüğü gibi OY kromofor konsantrasyonuna (c), kromofor sönümlenme katsayısına (ϵ), ışık kaynağı ile dedektör arasındaki mesafeye (d), diferansiyel yol uzunluğu faktörüne (DPF) ve dokuda ışığın saçılmasına bağlı geometrik zayıflama faktörü ile (G) ilgilidir. Bu sebeple OY Eşitlik-1’deki gibi ifade edilebilir.

$$OY = \log \frac{I_{in}}{I_{out}} \approx \epsilon_{\lambda} \cdot c \cdot d \cdot DPF + G \quad \text{Eşitlik-1}$$

Burada ölçülen optik yoğunluktaki değişimdir. Optik yoğunluktaki değişim iki ayrı süreçle ilgili olarak ölçüldü. Bunlardan birincisi dinlenme süreci olup ölçüm değeri I_{rest} ikincisi ise testin uygulandığı süreç olup ölçüm değeri I_{test} ile gösterildi. Bu iki ölçümün oranlarının logaritmaları, her iki süreç arasında optik yoğunluktaki değişimi verir. Bu ölçümler her iki dalga boyu için ayrı ayrı yapıldı. Tek bir dalga boyu için optik yoğunluktaki değişim Eşitlik-2’deki gibidir.

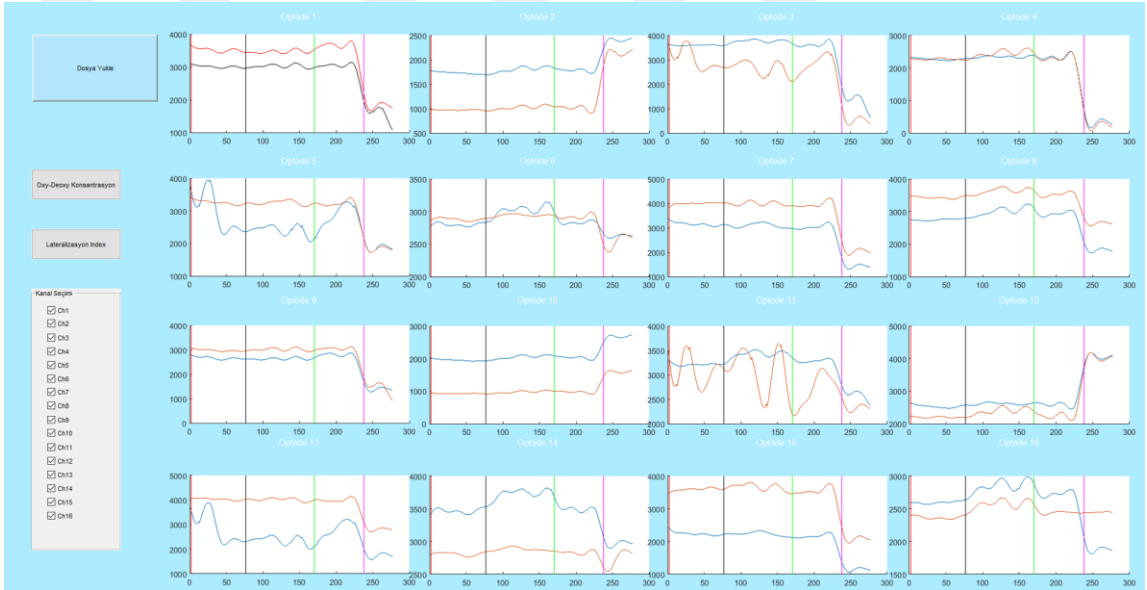
$$\Delta OY_{\lambda} = \log \frac{I_{rest}}{I_{test}} \approx \epsilon_{\lambda}^{HB} \cdot \Delta c^{HB} \cdot L + \epsilon_{\lambda}^{HBO_2} \cdot \Delta c^{HBO_2} \cdot L \quad \text{Eşitlik-2}$$

Burada ϵ_{λ}^{HB} ve $\epsilon_{\lambda}^{HBO_2}$ λ dalga boyunda deoksihemoglobin ve oksihemoglobin uyarılma katsayılarıdır. L ise kaynaktan çıkıp dedektöre ulaşan ışığın aldığı optik yol olup $L=DPF \cdot d$

olarak tanımlanmaktadır. Her iki dalga boyunda yapılan ölçümler için yukarıdaki denklem yazıldığında matris formatında Eşitlik-3 elde edilir.

$$\begin{bmatrix} \Delta OY_{\lambda_1} \\ \Delta OY_{\lambda_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{\lambda_1}^{HB} & \varepsilon_{\lambda_1}^{HBO_2} \\ \varepsilon_{\lambda_2}^{HB} & \varepsilon_{\lambda_2}^{HBO_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta C^{HB} \\ \Delta C^{HBO_2} \end{bmatrix} \quad \text{Eşitlik-3}$$

Eşitlik-3'de belirtilen matris tekil olmayan durumlarda çözülebilir. Bu denklemin çözümünde hesaplanan parametreler her iki süreç arasında oksihemoglobin (ΔC^{HBO_2}) ve deoksihemoglobin (ΔC^{HB}) konsantrasyonları arasındaki farktır. Şekil 3.9'da veri analizi için hazırlanan yazılımın ekran görüntüleri gösterildiği gibidir.



Şekil 3.9. Analizler için hazırlanan yazılımın görüntüsü

3.2. Nöropsikiyatrik Testler

Tez çalışması kapsamında üç farklı kognitif test sırasında PFK bölgesindeki hemodinamik değişiklikler fNIRS sistem ile değerlendirildi. Bu değerlendirilmenin hareket artefaktı, konuşma artefaktı vb. durumlardan etkisini azaltmak için mümkün olan nöropsikiyatrik testler MATLAB platformunda orijinallerine bağlı kalarak hazırlandı.

3.2.1. Wisconsin Kart Eşleşme Testi

Wisconsin Kart Eşleşme Testi sırasında katılımcının yaptığı sınıflandırmanın doğru ya da yanlış olduğu hazırlanan program tarafından belirlenmektedir. Katılımcının ilgili kategoride ardışık 10 doğru sayısına ulaşmasının ardından yazılım otomatik olarak yeni eşleşme kategorisine geçmektedir. Eğer katılımcı on doğru sayısına ulaşmadan yeni bir kategoriye göre eşleşme yaparsa ilgili kategorideki doğru sayısı sıfırlanmakta ve yeniden on doğru yapabilmesi beklenmektedir (Karakas ve ark., 2004). Yaptığı tüm eşleştirmelerde katılımcıya “DOĞRU” ve “YANLIŞ” olup olmadığı program tarafından belirtilmektedir.

BİLNOT-YETİŞKİN çalışması kapsamında WKET için tepki kartlarının sırası belirtilmiştir. Bu kartlar önceden bilgisayar ortamında hazırlanmış ve MATLAB’ a “imread” komutu ile aktarılarak .mat uzantısında hazırlanmıştır. Program ilk açılışında bu dosyayı çağırarak ve kartlar belleğe alınmaktadır. Arayüzde katılımcı bilgilerinin girilmesinin ardından sırası ile kartlar ekrana gelmektedir. Arayüzde her kartın üst kısmında ilgili butonlar yer almaktadır. Eğer katılımcı ilk uyarı kartı olan “bir kırmızı üçgen” kartına göre eşleştirme yapmak isterse ekrandaki dörtlü uyarı kartı içerisinde doğru olduğunu düşündüğü kartın üzerinde yer alan butona tıklamalıdır. BİLNOT ERİŞKİN bataryasında tanımlanan kartların sıralaması Tablo 3.1.’de gösterildiği gibidir (Karakas ve ark., 2004).

Tablo 3.1. BİLNOT bataryası WKET tepki kartları

1. Kart Bir Yeşil Üçgen	17. Kart İki Kırmızı Yıldız	33. Kart Üç Mavi Daire	49. Kart İki Yeşil Artı
2. Kart Dört Kırmızı Artı	18. Kart Üç Sarı Daire	34. Kart Dört Sarı Artı	50. Kart Dört Sarı Yıldız
3. Kart İki Mavi Üçgen	19. Kart Dört Kırmızı Üçgen	35. Kart Bir Yeşil Yıldız	51. Kart Bir Mavi Üçgen

Tablo 3.1. BİLNOT bataryası WKET tepki kartları (Devamı)

4. Kart Bir Kırmızı Daire	20. Kart Bir Sarı Daire	36. Kart Dört Sarı Üçgen	52. Kart Üç Yeşil Yıldız
5. Kart Dört Yeşil Yıldız	21. Kart İki Mavi Yıldız	37. Kart İki Mavi Daire	53. Kart İki Kırmızı Daire
6. Kart Bir Sarı Artı	22. Kart Üç Yeşil Artı	38. Kart Üç Sarı Yıldız	54. Kart Dört Yeşil Üçgen
7. Kart Dört Mavi Üçgen	23. Kart İki Sarı Yıldız	39. Kart Bir Yeşil Daire	55. Kart Bir Mavi Artı
8. Kart Üç Kırmızı Daire	24. Kart Üç Mavi Üçgen	40. Kart Dört Mavi Artı	56. Kart Üç Yeşil Daire
9. Kart Dört Yeşil Artı	25. Kart Dört Kırmızı Yıldız	41. Kart Bir Kırmızı Üçgen	57. Kart İki Kırmızı Artı
10. Kart İki Sarı Daire	26. Kart İki Sarı Üçgen	42. Kart Üç Mavi Yıldız	58. Kart Bir Sarı Üçgen
11. Kart Bir Mavi Yıldız	27. Kart Üç Mavi Artı	43. Kart Dört Sarı Daire	59. Kart Üç Kırmızı Artı
12. Kart Üç Kırmızı Üçgen	28. Kart Dört Kırmızı Daire	44. Kart İki Yeşil Üçgen	60. Kart İki Yeşil Daire
13. Kart İki Mavi Artı	29. Kart İki Yeşil Yıldız	45. Kart Üç Kırmızı Yıldız	61. Kart Dört Mavi Yıldız

Tablo 3.1. BİLNOT bataryası WKET tepki kartları (Devamı)

14. Kart Bir Sarı Yıldız	30. Kart Bir Kırmızı Artı	46. Kart İki Sarı Artı	62. Kart Üç Sarı Artı
15. Kart Üç Yeşil Üçgen	31. Kart Dört Yeşil Daire	47. Kart Bir Mavi Daire	63. Kart İki Kırmızı Üçgen
16. Kart Dört Mavi Daire	32. Kart Bir Kırmızı Yıldız	48. Kart Üç Sarı Üçgen	64. Kart Bir Yeşil Artı

Katılımcının altı kategoriyi onar adet doğru ile bitirmesi veya 128 tepki kartının hepsinin kullanılması durumunda test tamamlanmıştır ve ekrana test bitti uyarısı gelmektedir. WKET sonucunda 13 puan türü hesaplanmaktadır. Bu puan türleri ve hesaplanış yöntemleri aşağıda sunulduğu gibidir (Karakas ve ark., 2004). Tüm test puanları BİLNOT Erişkin Test bataryasında verilen kriterlere göre belirlendi.

WKET Testi Puan Türleri

Aşağıdaki bölümde açıklanan puan türleri TBAG formunda belirtilen özelliklere göre hesaplandı (Karakas ve ark., 2004).

Toplam Tepki Sayısı

Test boyunca kullanılan tepki kartı sayısıdır. Program tarafından her tepki kartının üstünde yer alan butonlara kaç adet tıklanıldığı kaydedildi. Tıklanma sayısı için global tanımlanan sayaç değişkenleri kullanıldı.

Toplam Yanlış Sayısı

Kategori sırası ve tepki kartlarının sırası önceden program içerisindeki dizi değişkenlerine kaydedildi. İlgili tepki kartı ve bu dizinin ilgili elemanı birbirine eşit değilse bu cevap yanlış olarak kabul edildi. Örneğin ilk tepki kartı olan bir yeşil üçgen için ikinci uyarı kartına tıklanmışsa renk özelliği seçildiği için bu cevap doğru, ancak diğer tepki

kartlarının üzerinde yer alan butona tıklanmışsa bu cevap yanlış olarak belirlendi. Kart sayısı da aynı butonlarda kaydedildiği için kaçınıcı kartın doğru ya da yanlış olduğu birlikte belirlendi (2. kart doğru, 5. kart yanlış gibi).

Toplam Doğru Sayısı

Toplam doğru sayısının belirlenmesi için toplam yanlış sayısında kullanılan kontrol aşamaları aynı şekilde kullanıldı.

Tamamlanan Kategori Sayısı:

Katılımcının renk, şekil, miktar kategorilerinden kaçınıcı tamamladığının belirlenmesi için ilk olarak ilgili kategorideki doğru sayısı kontrol edildi. Eğer doğru sayısı ardışık olarak artıyor ve on doğruya ulaşılmışsa bu kategorinin sayacı 1, yani tamamlandı kabul edildi. Eğer ardışık on doğruya ulaşamamışsa 0 yani tamamlanamadı olarak belirlendi.

Toplam Perseveratif Hata Sayısı:

Perseverasyon, test sırasında yanlış cevap olduğu bildirildiği halde bu yanlış cevabı vermeye devam etmekteki ısrarcılığı yansıtmaktadır. Perseverasyonun belirlenmesi için BİLNOT bataryasında gerekli koşullar şu şekilde belirtilmiştir:

- Uyarıcı kart ile tek bir özellik bakımından eşleşen kart belirsiz olmayan tepkidir. Örneğin gelen tepki kartı bir yeşil üçgen ise ve katılımcı bu tepki kartı için 2. uyarıcı kart olan iki yeşil yıldızı seçmişse bu bir belirsiz olmayan tepkidir. Çünkü iki kartın tek bir ortak özelliği vardır. Eğer belirsiz olmayan tepki yanlış ise bu kart perseverasyon gösteren ilkeyi temsil eder. Kendisi perseverasyon sayılmaz. Bu maddeden sonra gelen aynı kriterde eşleştirmeye devam eden tüm belirsiz olmayan hatalar perseveratif hatadır.
- Ardışık on doğru tamamlandıktan sonra hala aynı özellik ile eşleştirme yapılmaya devam edilmişse, 10. doğru kart perseverasyon gösteren ilkeyi temsil eder. Bu karttan sonra gelen, belirsiz olmayan ve yanlış olan aynı özellik eşleşmeleri de perseveratif hatayı gösterir.
 - Uyarıcı kart ile tepki kartı birden fazla özellik bakımından eşleşiyorsa, bu tepkiler belirsiz tepki olarak adlandırılır. Örneğin, bir yeşil üçgen tepki kartında bir kırmızı üçgen uyarıcı kartı seçilmişse hem miktar hem de şekil özelliklerinin benzer

olmasından dolayı bu bir belirsiz tepkidir. Belirsiz tepkilerin perseveratif sayılması için üç koşul vardır (Karakas ve ark., 2004):

1. Belirsiz tepkinin iki tarafında da belirsiz olmayan perseveratif tepkinin yer alması gerekir.
2. Belirsiz tepkilerdeki özelliklerin biri o sıradaki perseverasyon ilkesi ile uyuşmalıdır. Örneğin perseverasyon miktar ile devam ediyorsa belirsiz tepkideki ortak özelliklerden biri miktar, diğeri renk ya da şekil olabilir.
3. İki belirsiz olmayan tepki arasında kalan belirsiz tepkinin perseverasyon sayılması için bu iki belirsiz olmayan tepki arasındaki tüm kartların aynı perseverasyon ilkesine uyması gerekmektedir (Karakas ve ark., 2004).

Program tarafından bu koşulların belirlenmesi için öncelikle verilen yanlış cevapların belirsiz ve belirsiz olmayan tepki olup olmadığı belirlendi. Bu tepkiler yeni bir dizi içerisine alınmış ve aynı özellik bakımından benzer olup olmadığı kontrol edildi. Eğer aynı özellik bakımından uyuşuyorsa ilk maddeden itibaren uyuşmanın bozulduğu maddeye kadar kaç kart kullanıldığı saydırıldı.

Belirsiz olan perseverasyon için ise öncesi ve sonrası ileriye ve geriye yönelik döngülerle kontrol edildi. Eğer döngü kontrolde belirsiz olmayan perseverasyon var ise belirsiz perseverasyon bulundu.

Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı:

Tüm hatalardan perseveratif hata sayısı çıkartılarak elde edildi.

Perseveratif Hata Yüzdesi:

Perseveratif hata sayısının tüm hata sayısına yüzdelik oranıdır.

İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Tepki Sayısı:

İlk kategori her zaman için renk ilkesidir. Renk ilkesine göre ardışık on doğru cevabı verebilmişse bu sıradaki toplam kart sayısından on kart çıkartılarak hesaplandı.

Kavramsal Düzey Tepki Sayısı:

Ardışık en az üç doğrunun verildiği doğru sayıları saydırılarak hesaplanır.

Kavram Düzey Tepki Yüzdesi:

Ardışık en az üç doğrunun verildiği doğru sayılarının toplam tepki sayısına yüzdesi kavramsal düzey tepki sayısını belirtir.

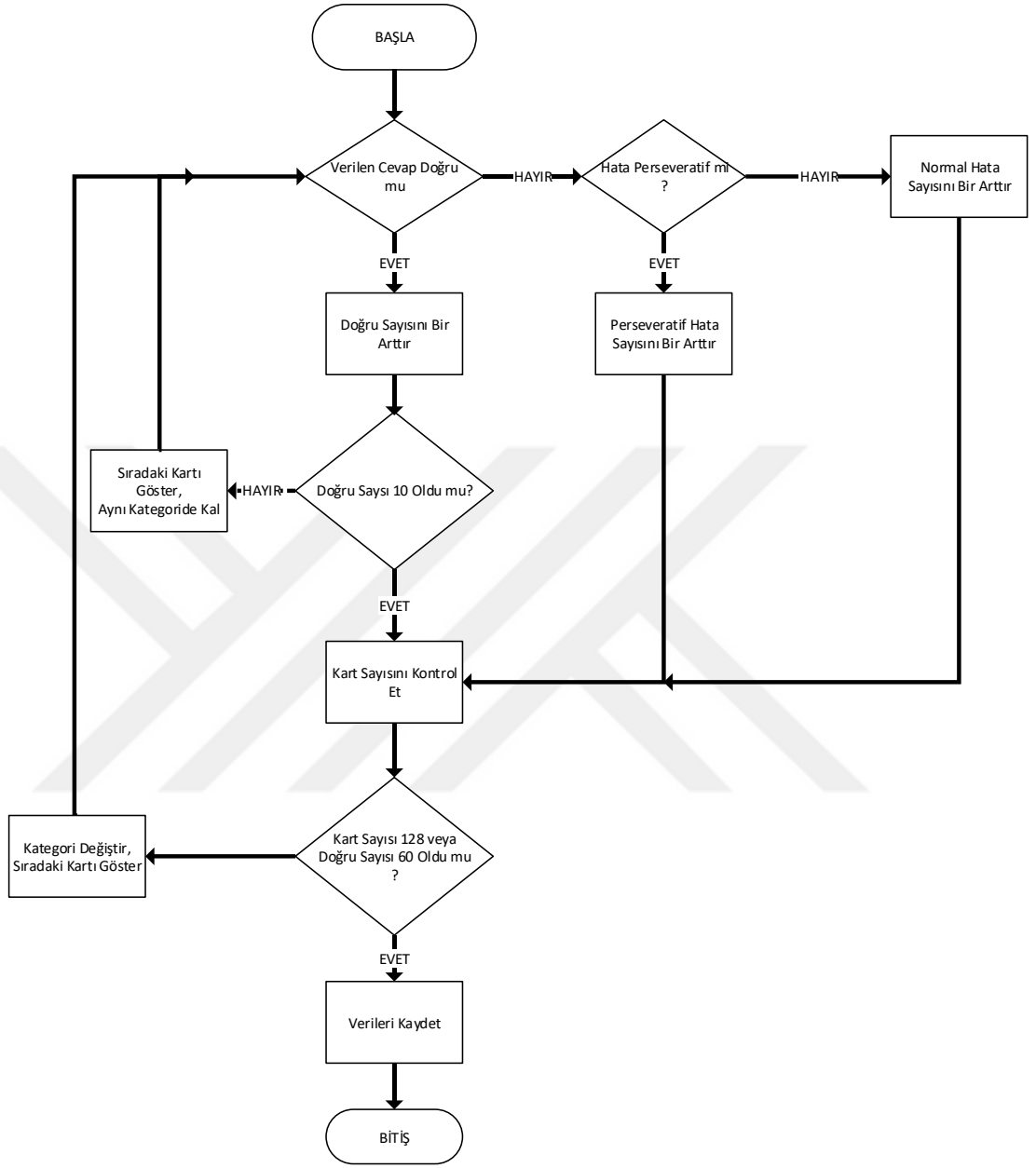
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı:

Ardışık doğru cevapların verildiği ancak bu ardışık doğru cevap sayısının on tane olmadığı durumlar kurulumu sürdürmede başarısızlığı yansıtır. Bu durumun tekrarlanma sayısı kurulumu sürdürmedeki başarısızlığı gösterir.

Öğrenmeyi Öğrenme:

Üç ve daha fazla kategoriye tamamlayabilen katılımcılar için hesaplanır. Ardışık on doğrunun verildiği kategori başarılı olarak tamamlandı. Bu kategori tamamlanana kadar olan hata sayısının, kategori tamamlanana kadar kullanılan toplam tepki sayısına oranının 100 ile çarpımıdır. Bir önceki kategoriden bir sonraki kategorinin değeri çıkartılarak da fark puanları hesaplanır.

Tüm bu puanların hesaplanmasının ardından test performansı bir excel dosyası şeklinde program tarafından oluşturulmaktadır. WKET için hazırlanan programın akış diyagramı Şekil 3.10'da gösterildiği gibidir.



Şekil 3.10. WKET için hazırlanan yazılımın akış diyagramı

3.2.2. Stroop Testi

ST dört uyarıcı karttan oluşmaktadır. Birinci kartta siyah olarak basılmış renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı, sarı) yer almaktadır. İkinci kartta ise renkli yazılmış (mavi, yeşil, kırmızı, sarı renklerde) renk isimleri bulunmaktadır. Üçüncü kartta renkli daireler, dördüncü kartta ise renkli yazılmış nötr kelimeler (kadar, zayıf, ise, orta) yer almaktadır (Karakaş ve ark., 1999). Katılımcıdan bu dört kartı mümkün olan en kısa sürede sesli ve doğru bir şekilde okuması istenir. Bunun ardından ikinci kart tekrar gösterilir, ancak bu kez yazılmış kelimeyi değil o kelimenin hangi renk ile yazıldığını söylemesi istenir. Her bir kart için kronometre yardımı ile süreler ölçülür. ST için tamamlanma süreleri, hata sayısı ve düzeltilen tepki sayısı hesaplanır. Hazırlanan kartlar ve arayüzün görüntüsü Şekil 3.11’de gösterildiği gibidir.



a) ST kartları



b) ST yazılımı örneği

Şekil 3.11. ST yazılımı

3.2.3. Sözel Akıcılık Testi

SAT için bilgisayar ortamında bir program hazırlamaya ihtiyaç duyulmamıştır. Test iki aşamadan oluşmaktadır.

- İlk aşamada katılımcıdan belirtilen harfler ile başlayan (“K, A, S,” harfleri), özel isim olmayan ve aynı kökten türemeyen (örneğin kalem ve kalemlik) kelimeler söylemesi istenir. Katılımcının söylediği tüm kelimeler kaydedilir ve her bir harf için sayıları belirlenir. Bu harfler dışındakiler ya da kriterlere uymayanlar yanlış olarak işaretlenir. Söylediği kelimeyi tekrar söylemesi durumu ise perseverasyon olarak işaretlenir. Bu test fonetik SAT olarak adlandırılmaktadır.
- İkinci aşamada ise verilen konu başlığı ile ilgili kelimeler bulması istenir (hayvan kategorisi vb.). Bu grup dışındakiler ya da kriterlere uymayanlar yanlış olarak işaretlenir. Söylediği kelimeyi tekrar söylemesi durumu ise perseverasyon olarak işaretlenir. Bu test semantik (anlamsal) SAT olarak adlandırılır (Tumaç, 1997).

Her iki test içinde süre 60 saniyedir. Test öncesinde ve sonrasında 30 saniyelik dinlenme durumu kayıtları alınır.

3.3. Klinik Ölçümler

Çalışma kapsamında 12 sağlıklı katılımcıdan (SK), 12 BB depresif dönem hastasından (BD) ve 12 MD hastasından SAT, ST, WKET sırasında Prefrontal korteksteki hemodinamik değişiklikler ölçülmüştür.

Çalışmaya alınan hastalara BB tanısının doğrulanması amacıyla DSM-IV TR eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme olan SCID-I uygulandı. Sosyodemografik verilerin kaydedilmesi ve klinik durumun saptanması amacıyla Sosyodemografik Veri Formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulandı. Çalışmaya alınma kriterleri Tablo 3.2’de belirtildiği gibidir.

Tablo 3.2. Çalışmaya alınma kriterleri

Tüm gruplar	18 yaş üstü olmak
	Komorbid psikiyatrik rahatsızlığı olmamak
	Alkol ve madde bağımlısı olmamak
	Epileptik, Parkinson, Demans ve Şizofreni, Şizoaffektif semptomlara sahip olmamak
	Mental retardasyonu olmamak
	En az ilkokul mezunu olmak
	Geçmişte kafa tramvası ve benzeri bir serobrovasküler hastalık geçirmemiş olmak
SK grubu	Yakın zamanda (minimum 3 ay) kognitif fonksiyonları etkileyebilecek psikiyatrik ilaç kullanmamış olmak,
	Aile bireyleri arasında Bipolar bozukluk öyküsü olmaması
BD grubu	DSM V ve DSM-IV TR eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme olan SCID-I’ e göre BB Tanısı almış olmak
	Yakın zamanda (minimum 3 ay) EKT tedavisi almamış olmak

	Young Mani Derecelendirme Ölçeğine göre 5 puanın altında almak
	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 16 puan ve üstü almak
MD grubu	DSM-V ve DSM-IV TR eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme olan SCID-I' e göre MD tanısı almış olmak
	Young Mani Derecelendirme Ölçeğine göre 5 puanın altında almak
	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 16 puan ve üstü almak

Kognitif etkilenme ve hastalık süresi arasındaki korelasyon düşünülerek hasta grupları benzer hastalık sürelerinde seçildi. Hastalık süresinde arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır. BD grubunda yineleyen atak söz konusu olduğundan benzer kognitif disfonksiyon grubun elde edilmesi amacıyla MD grubunda da ilk atak geçiren hastalar dahil edilmedi.

Tüm katılımcılar ölçümlere başlamadan önce ölçüm alınacak odaya alışması için ölçüm probu bağlanmadan ve nöropsikiyatrik testler ile ilgili herhangi bir açıklama yapılmadan önce minimum 15 dakika dinlendirildi. Bu süresinin bitişinin ardından prefrontal korteks bölgesine fNIRS ölçüm probu yerleştirildi. Her test için 60 sn dinlenim ve 60 sn test sonrası dinlenim süresi kaydedildi.

ST ve WKET için BİLNOT Erişkin Test bataryasında belirtilen açıklamalara bağlı kalınarak katılımcılar test içeriği ile ilgili bilgilendirildi. WKET için süre sınırlaması olmadığı özellikle belirtildi. ST için ise ilgili kartı yüksek sesle, mümkün olduğunca hızlı ve doğru okuması istendi. Yanlış yaptığını fark etmesi durumunda düzeltme yapabileceği konusunda bilgilendirildi.

SAT için ise belirtilen üç harf ile (K, A ve S harfleri) bir dakikalık süre içerisinde mümkün olduğunca fazla kelimesi söylemesi istendi. Kelimeler için, aynı kökten ürememe, özel isim ya da şehir ismi olmaması kriterleri belirtildi. SAT testinin ikinci aşamasında ise yine bir dakikalık süre içerisinde mümkün olduğunca fazla evcil hayvan ismi sayması istendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 18.0 paket programı ile çözümlenmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma uygun sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında One Way Anova, normal dağılıma uymayanlar için ikili grup karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi üçlü grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis H testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırmalar yapılmıştır.

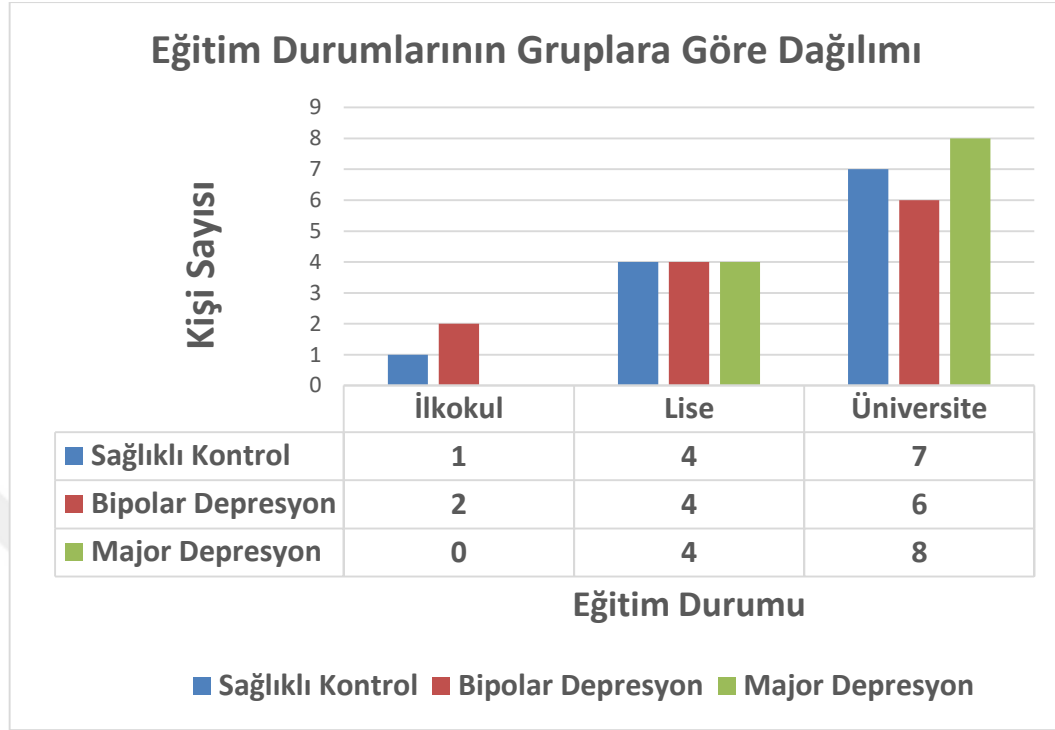
Elde edilen sonuçlarda $p < 0.05$ durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tablolarda değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Grafiklerdeki hata çubukları standart sapma değerlerini ifade etmektedir.

4. BULGULAR

Tez çalışması Akdeniz Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul No: 70904504/66). Çalışmaya katılan tüm araştırmacılar Helsinki Bildirisini kabul etmiştir. Çalışmaya dâhil edilen katılımcılar gönüllü onam formunu okumuş ve imzalamışlardır. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1. de belirtilmiştir. Tüm katılımcılar dominant el olarak sağ elini kullanmaktadırlar. Eğitim durumlarının okul düzeyine göre dağılımı Şekil 4.1.'de gösterildiği gibidir.

Tablo 4.1. Ölçüm Grubu Demografik Özellikleri

	SK	BD	MD	
Yaş	32,6 ± 6,00	42,66 ± 10	37,22 ± 12,45	p>0.315
Cinsiyet	6 E, 6 K	7 E, 5 K	5 E, 7 K	
Eğitim Durumu (yıl)	11,66	12	11,33	p>0.05
Hastalık Süresi (yıl)	-	8,6 ± 7,02	2,49 ± 1,45	
Atak Sayısı	-	2,66 (Mani) 5,66 (Depresif)	2,35	
HDRS	-	17.12±3.22	20.88±5.22	p>0.05
YMRS	-	0.9	1.1	p>0.05



Şekil 4.1. Ölçüm gruplarının eğitim durumlarının sayısal olarak dağılımı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmamaktadır (Tüm grup karşılaştırmaları için $p>0.05$)

Çalışma kapsamındaki bulgular her bir psikiyatrik test başlığı altında hemodinamik değişiklikler ve test performansları ile sunuldu.

4.1. Sözel Akıcılık Testi

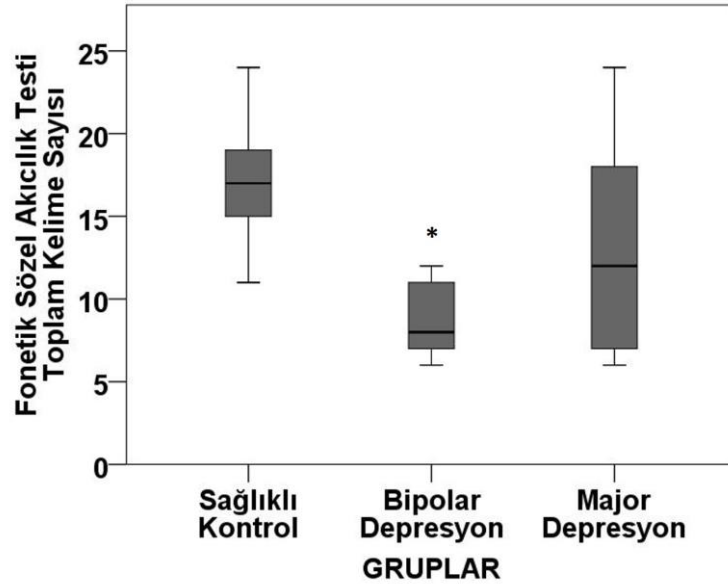
4.1.1. Sözel Akıcılık Testi Performansları

SAT sırasında prefrontal korteksin de dahil olduğu birçok nöronal mekanizmasını tetiklediği bilinmektedir. Bu sebep ile psikiyatrik vakalarda kognitif fonksiyonların test edilmesinde uzun süredir kullanılmaktadır. Çalışma kapsamında fonetik SAT sonuçları incelendiğinde SK grubunun BD grubuna göre hem K harfi için hem de K, A, S harflerinde söylenen toplam kelime sayısı için daha fazla üretebildiği görülmektedir. BD grubu ve MD grubu arasında fonetik SAT performanslarında herhangi bir parametrede anlamlı farklılık bulunmadı. Tüm grupların Fonetik SAT (K, A, S harflerinde), Semantik SAT (evcil hayvan türlerinde) kategorilerinde söylediği kelime sayıları ortalama ve standart sapmalar ile Tablo 4.2. de verilmiştir.

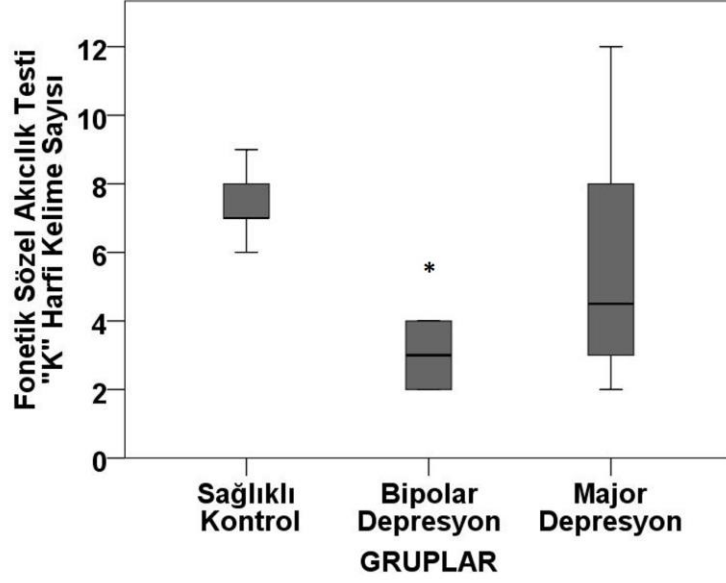
Tablo 4.2. Fonetik ve semantik SAT performans puanları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p<0.05$)

	Fonetik SAT				Semantik SAT
	K Harfi	A Harfi	S Harfi	K,A,S Toplam	Hayvan Türleri
SK	7,20 ± 1,47	4,90 ± 2,47	4,90 ± 2,18	16,70 ± 3,91	10,60 ± 2,83
BD	3,44 ± 1,94 *	2,78 ± 0,97	2,67 ± 1 *	8,89 ± 2,36 *	7,67 ± 3,12
MD	6,00 ± 3,52	3,67 ± 2,59	3,60 ± 1,97	12,97 ± 5,38	9,30 ± 3,97

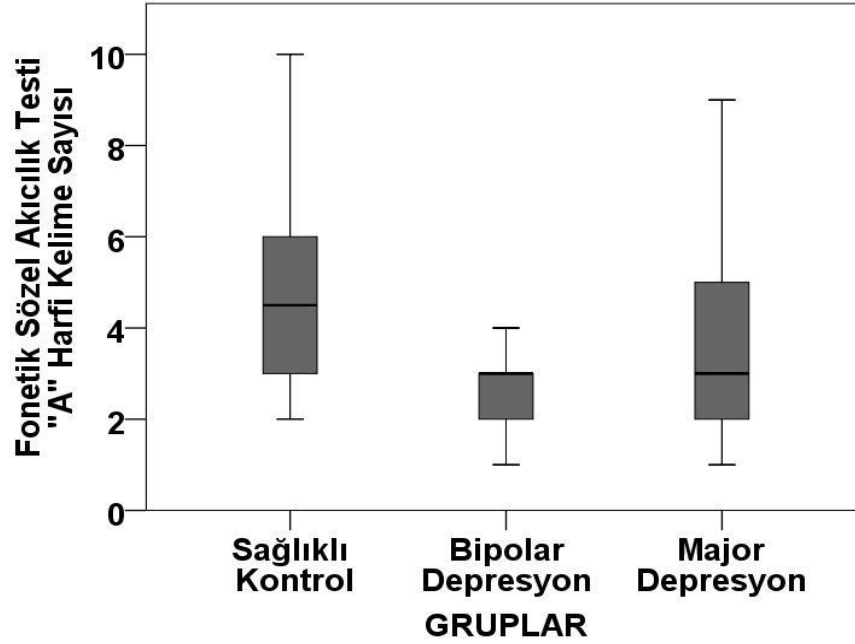
Grup değerleri incelendiğinde sadece SAT performanslarının hasta grupları arasında ayırt edici bir dağılım sağlamadığı görülmektedir. Tüm gruplar için K, A, S harflerindeki toplam kelime sayıları, K, A, S harflerindeki kategori bazında kelime sayıları ve evcil hayvan kategorisindeki kelime sayıları dağılımları sırası ile Şekil 4.2-4.6 da gösterilmiştir.



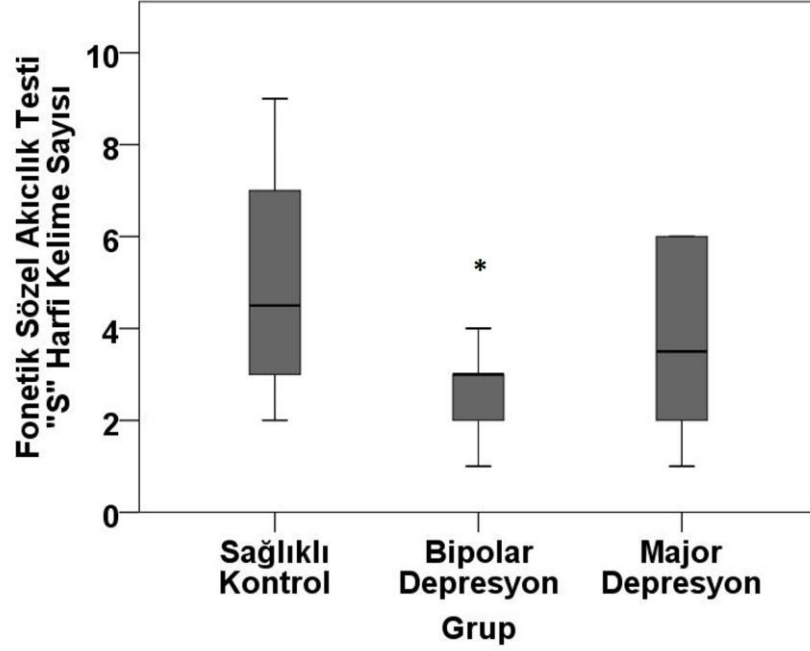
Şekil 4.2. Tüm grupların K, A ve S harflerindeki toplam kelime sayıları dağılımları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p<0.05$)



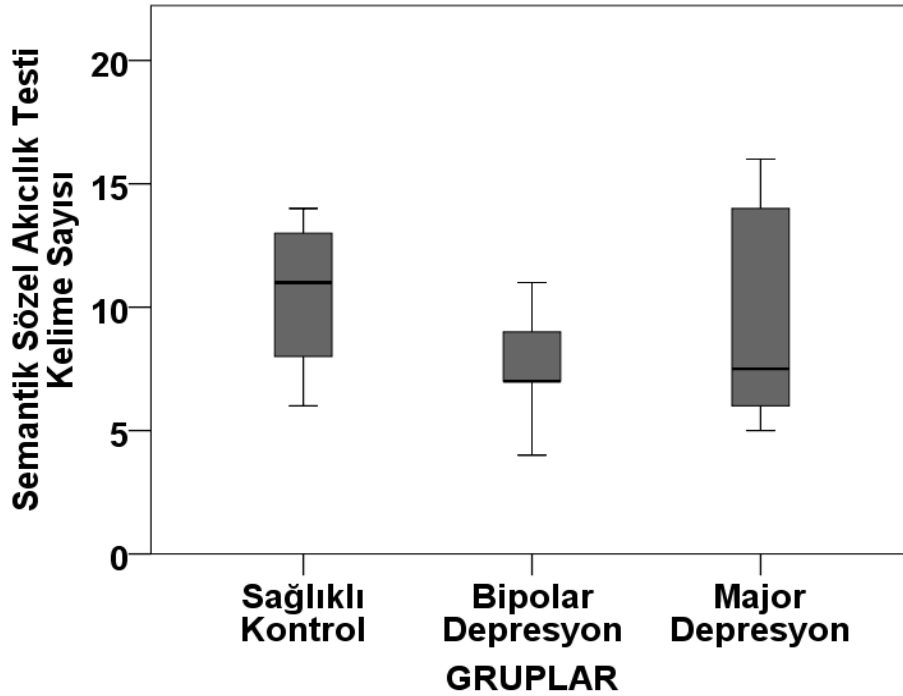
Şekil 4.3. Tüm grupların K harfindeki toplam kelime sayıları dağılımları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



Şekil 4.4. Tüm grupların A harfindeki toplam kelime sayıları dağılımları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



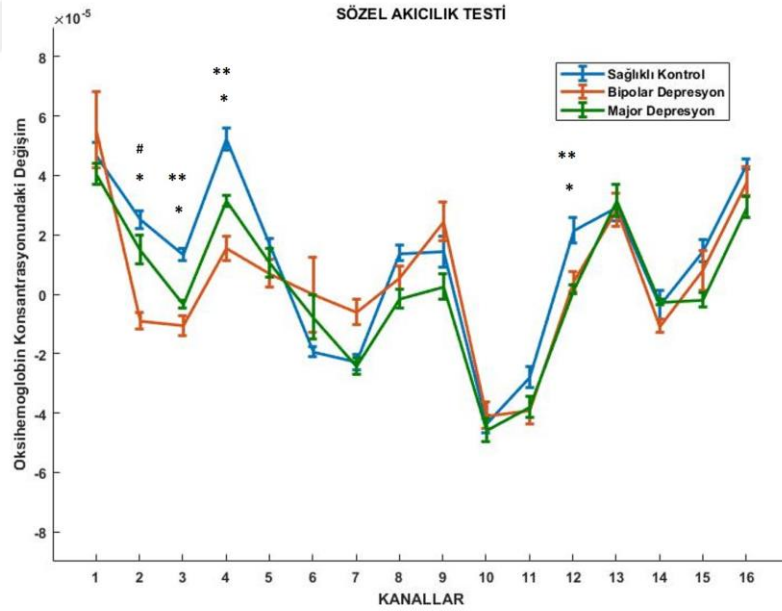
Şekil 4.5. Tüm grupların S harfindeki toplam kelime sayıları dağılımları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



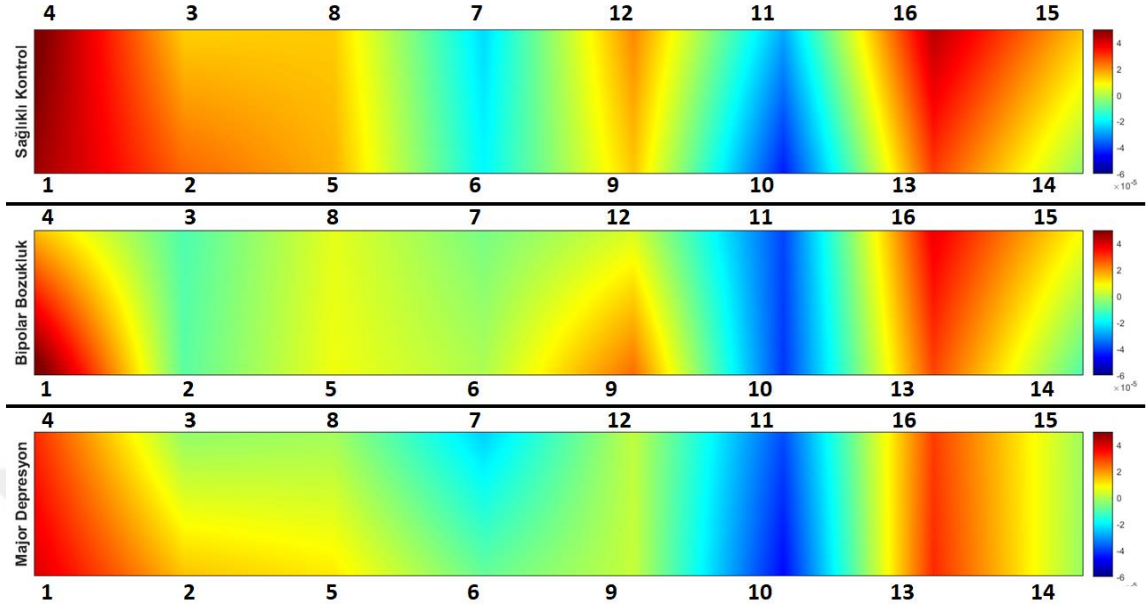
Şekil 4.6. Tüm grupların semantik kategorideki toplam kelime sayıları dağılımları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)

4.1.2. Sözel Akıcılık Testi Sırasındaki Hemodinamik Değişiklikler

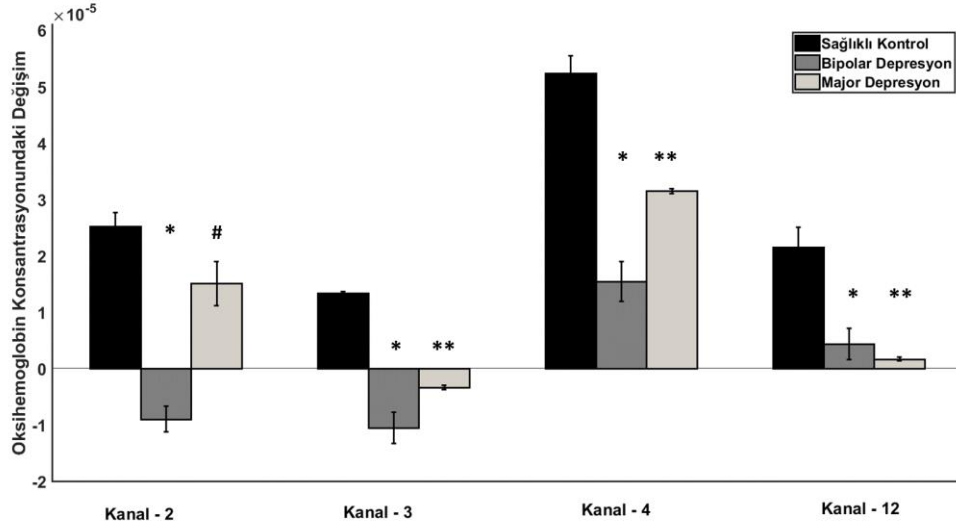
SAT sırasında prefrontal kortekste hemodinamik değişiklikler fonetik ve semantik kategorileri ortalamaları birlikte alınarak incelendi. Bulgular incelendiğinde SK grubunun sağ ve sol DLPFK ve sağ VLPFK değerlerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu görüldü. Medyal PFK ise hasta gruplarında daha yüksek aktivasyon elde edildi. İstatistiksel olarak sonuçlar karşılaştırıldığında SK ve BD arasında 2, 3, 4 ve 12. kanallar için; SK ve MD arasında 3, 4 ve 12. kanallar için; BD ve MD arasında ise 2. kanalda anlamlı farklılık elde edildi. Tüm grupların 16 kanal için ortalama ve standart sapma değerleri Şekil 4.7’ de gösterilmiştir. Şekil 4.8.’deki görsel üzerinde kanal değerlerine göre aktivasyon renklendirilmesi ve kanal numaraları belirtilmiştir. 1. kanal sol VLPFK, 4. kanal sağ DLPFK, 14. kanal sağ VLPFK, 15. kanal sağ DLPFK bölgelerine denk gelmektedir. Şekil 4.9.’ da hemodinamik değişimlerde gruplar arasında anlamlı farklar olduğu görülmektedir. Sol PFK kortekste daha fazla farklılık gözlemlendi.



Şekil 4.7. SAT sırasındaki oksihemogloblin konsantrasyonları grup ortalamaları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



Şekil 4.8. SAT sırasındaki prefrontal kortekste hemodinamik değişiklikler



Şekil 4.9. SAT sırasındaki oksihemoglobin konsantrasyonları grup ortalamaları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)

4.2. Stroop Testi

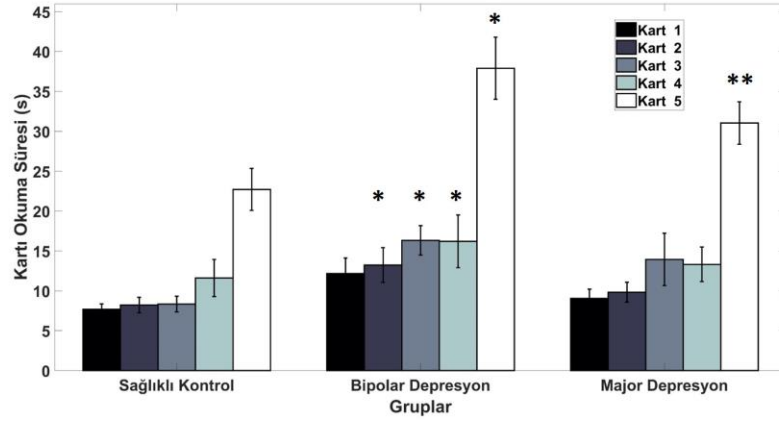
4.2.1. Stroop Testi Performansları

ST frontal korteks alanları için genel bir tetikleyici olsa da majör olarak DLDPK ve VLDPK' te aktivasyon sağladığı yapılan fMRG çalışmaları ile de gösterilmiş bir testtir. Çalışma kapsamında elde edilen bulgular incelendiğinde BD grubunun SK grubuna göre tüm kartlarda daha geç tamamlama sürelerinin olduğu görülmektedir. MD grubu ise 3. kart olan dairelerin renklerini söyleme ve 5. kart olan Stroop bozucu (interferans) etkisi uygulandığında sağlıklılara göre daha geç tamamlama süresine sahiptir. Stroop bozucu etkisi altında BD ve MD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilse de yüksek standart sapma değerleri sebebi ile gruplandırma yapılmaya uygun olmadığı görüldü. Tüm grupların beş kart için tamamlama süreleri (ortalama \pm standart sapma) ve gruplar arası istatistiksel fark anlamlılığı Tablo 4.3'de gösterildi.

Tablo 4.3. Tüm Gruplar İçin ST Tamamlama Süreleri (saniye) (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)

	1. Kart Okuma Süresi	2. Kart Okuma Süresi	3. Kart Okuma Süresi	4. Kart Okuma Süresi	5. Kart Okuma Süresi
Sağlıklı Kontrol	7,69 \pm 0,65	8,21 \pm 0,96	8,33 \pm 0,98	11,6 \pm 2,31	22,7 \pm 2,62
Bipolar Depresyon	11,69 \pm 2,40 *	12,87 \pm 2,38 *	15,6 \pm 2,81 *	15,60 \pm 3,68 *	35,92 \pm 7,51 *
Majör Depresyon	9,04 \pm 1,15 #	9,82 \pm 1,23	13,93 \pm 3,27	13,31 \pm 2,16	31,03 \pm 2,65 **

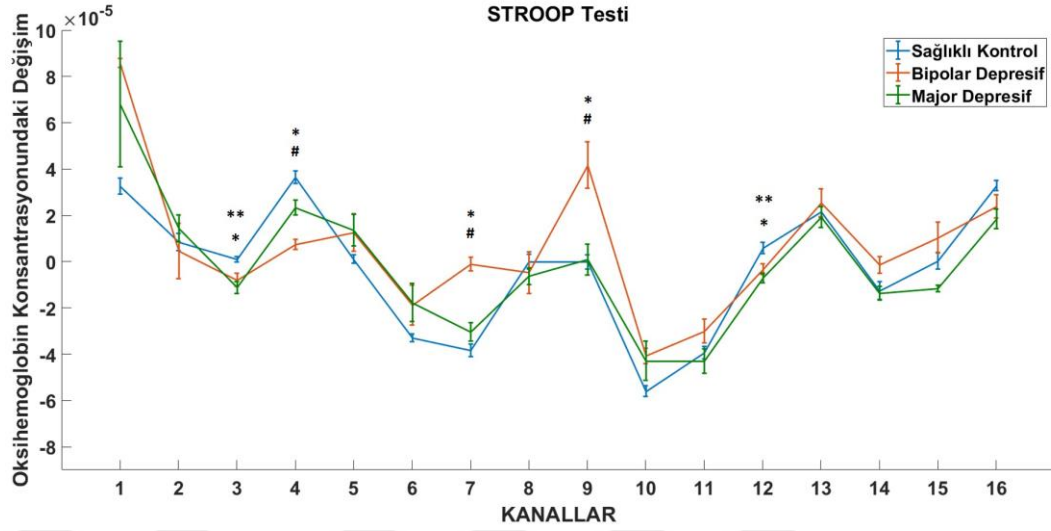
Gruplar için beş karttaki dağılımlar Şekil 4.10.'da gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü üzere Stroop bozucu etkisi altında BD grubunun gecikme süresi diğer gruplara göre daha fazladır.



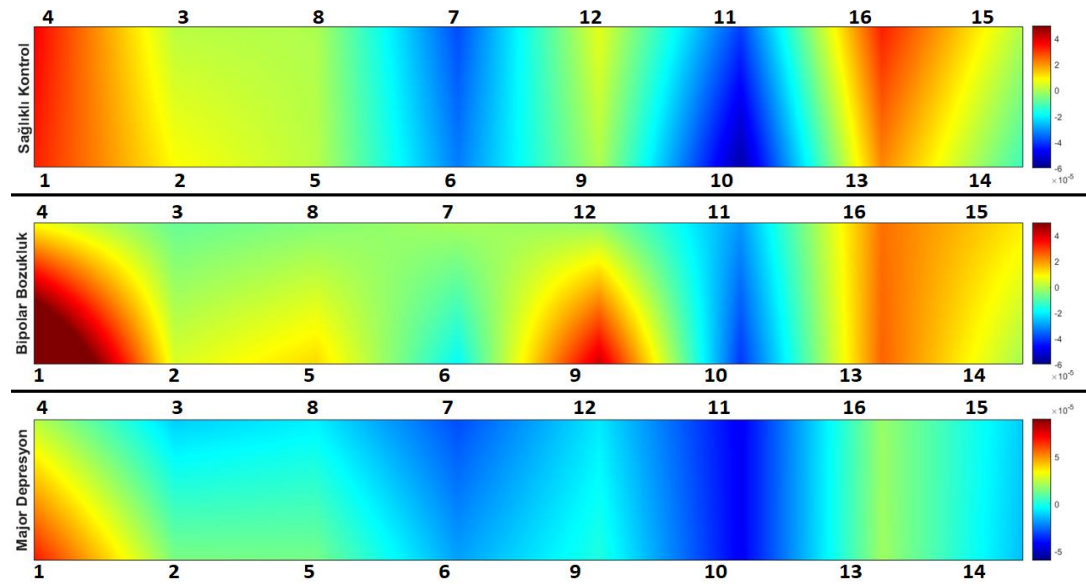
Şekil 4.10. ST sırasında tamamlama sürelerinin gruplara göre dağılımı (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)

4.2.2. Stroop Testi Sırasında Hemodinamik Değişiklikler

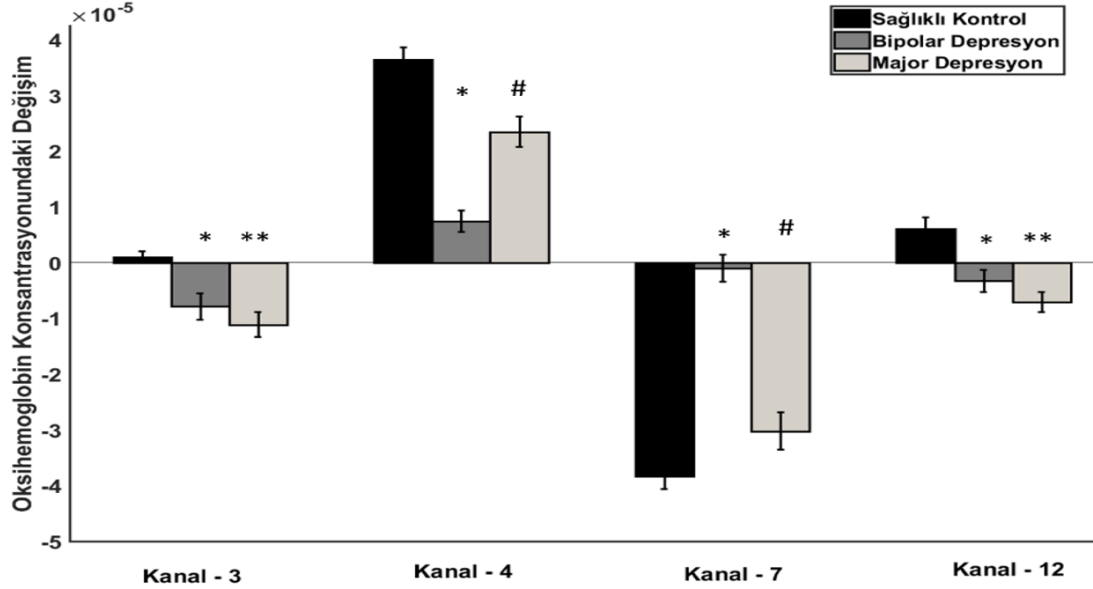
ST sırasında prefrontal kortekste hemodinamik değişimler incelendiğinde beklendiği gibi dorsal ve ventral alanlar ağırlıklı aktivasyon gözlemlendi. ST’de BD grubunun özellikle ventrolateral alanda diğer gruplara göre hipoaktivasyon gösterirken medyal PFK’te ise daha yüksek aktivasyon gösterdiği gözlemlendi. Grup ortalamalarına bakıldığında SK ve BD arasında 3, 4, 7 ve 12. kanallarda, SK ve MD arasında 3 ve 12. kanallarda, BD ve MD arasında ise 4 ve 7. kanalda istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi. ST sırasında 16 kanal için tüm grupların ortalama ve standart sapma değerleri ile dağılımları Şekil 4.11’de gösterildi. Şekil 4.12’deki görsel üzerinde kanal değerlerine göre aktivasyon renklendirilmesi ve kanal numaraları belirtilmiştir. 1. kanal sol VLPFK, 4. kanal sağ VLPFK, 14. kanal sağ VLPFK, 15. kanal sağ DLPFK bölgelerine denk gelmektedir. Şekil 4.13’de istatistiksel olarak anlamlı kanalların bar grafikleri gösterilmiştir.



Şekil 4.11. ST sırasındaki oksihemogloblin konsantrasyonları grup ortalamaları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



Şekil 4.12. ST sırasındaki prefrontal korteksteki hemodinamik değişiklikler



Şekil 4.13. ST sırasındaki oksihemoglobin konsantrasyonları grup ortalamaları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)

4.3. Wisconsin Kart Eşleşme Testi

4.3.1. WKET Performansları

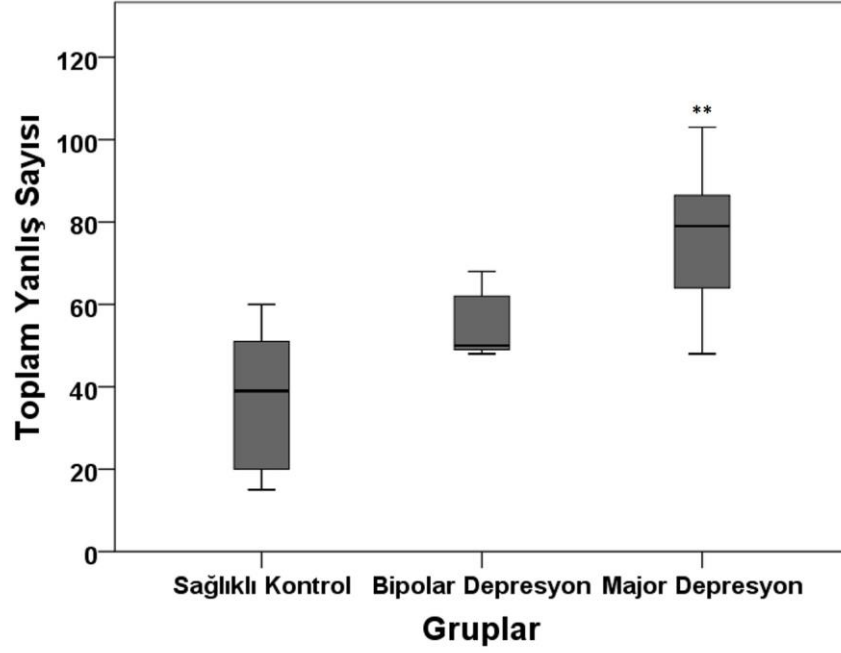
WKET 13 farklı parametrede değerlendirme yapabilmeyi sunan bir testtir. Bu sayede kognitif fonksiyonların daha geniş kapsamlı değerlendirilebilmesini sağlamaktadır.

Elde edilen bulgular incelendiğinde MD grubunun toplam yanlış sayısının diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu hatalar incelendiğinde MD grubunun hatalarının büyük çoğunluğunu perseveratif hataların oluşturduğu görülmektedir. MD grubunun ilk kategoriye tamamlamada kullandığı kart sayısının daha düşük olduğu ancak bu kategori ile devam ettiği buna bağlı olarak da tamamlanan kategori sayısının düşük, perseveratif hata sayısının yüksek olduğu görüldü. BD grubu ise sağlıklı kontrol grubundan tamamlanan kategori sayısı ve kurulumu sürdürmede başarısızlık parametreleri incelendiğinde ayrıldığı görülmektedir.

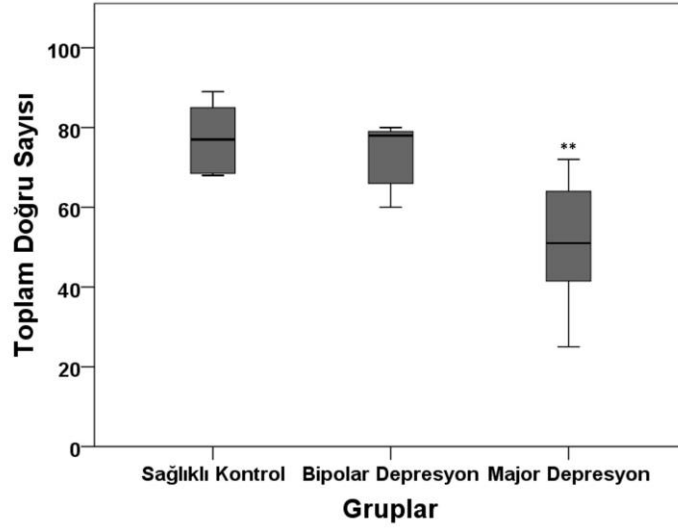
Tablo-4.4’de tüm grupların test performans değerleri ortalama ve standart sapma değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirme için katılımcı sayısının yeterli olmadığı parametreler analizlere dahil edilmedi. Grupların dağılımları ise Şekil 4.14-4.17’de gösterildi.

Tablo 4.4. Tüm gruplar için WKET performans puanları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p<0.05$)

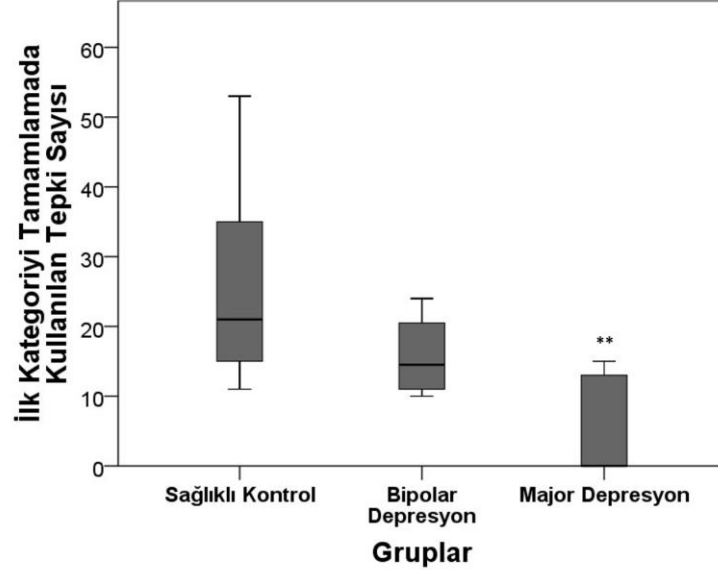
	Sağlıklı Kontrol	Bipolar Depresyon	Majör Depresyon
Toplam Tepki Sayısı	114,12 ± 18,79	128	122,87 ± 14,49
Toplam Yanlış Sayısı	36,87 ± 17,04	55,4 ± 9,04	75,85 ± 18,45 **
Toplam Doğru Sayısı	77,25 ± 8,49	72,60 ± 9,04	51,27 ± 16,62 **
Tamamlanan Kategori Sayısı	5 ± 1,4	2,4 ± 0,89 *	1,75 ± 2,31 **
Toplam Perseveratif Hata Sayısı	17,42 ± 10,19	29,6 ± 5,22	42,0 ± 13,74 **
Toplam Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	16,14 ± 6,38	25,8 ± 5,71	33,00 ± 20,78
Perseveratif Hata Yüzdesi	18,25 ± 11,88	26,25 ± 9,92	30,44 ± 20,6
İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Tepki Sayısı	34,50 ± 26,87	15,75 ± 6,23	5,85 ± 3,35 **
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	1,87 ± 1,72	5,2 ± 2,04 *	3,37 ± 1,84
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	1,58 ± 1,42	4,06 ± 1,6 *	2,68 ± 1,38
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	4 ± 1,2	19,2 ± 4,08 *	12,12 ± 6,19 **#



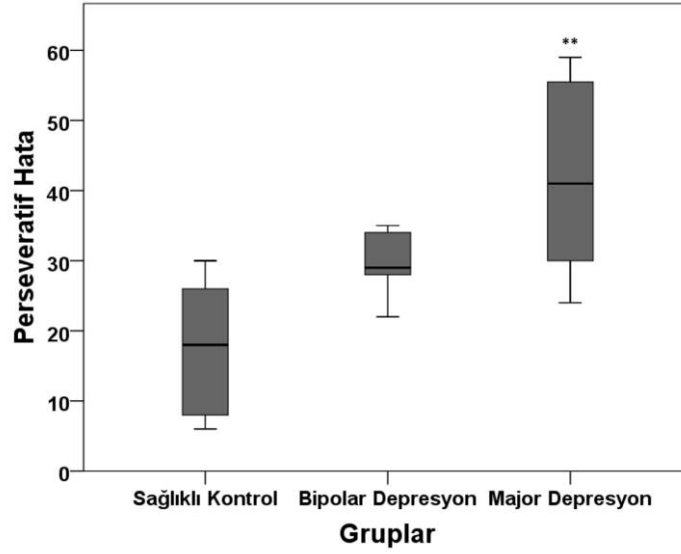
Şekil 4.14. Tüm grupların toplam yanlış sayısı dağılımı (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



Şekil 4.15. Tüm grupların toplam doğru sayısı dağılımı (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



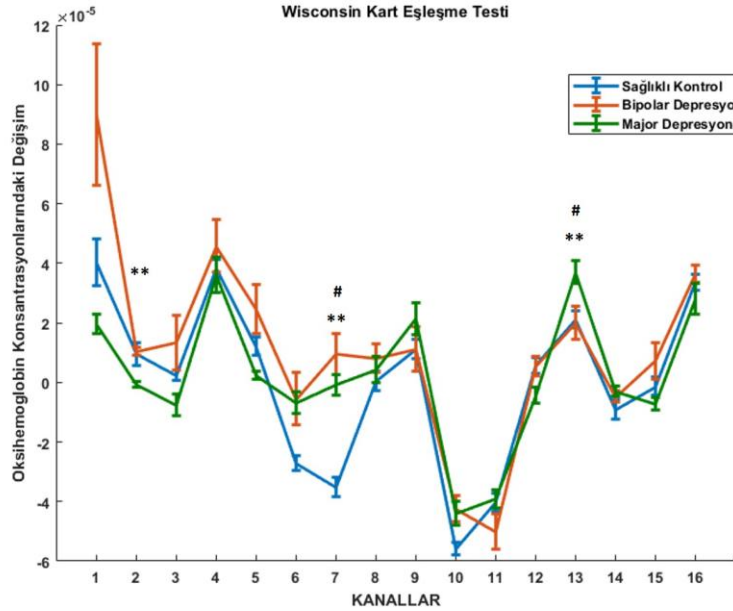
Şekil 4.16. Tüm grupların ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısı dağılımı (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



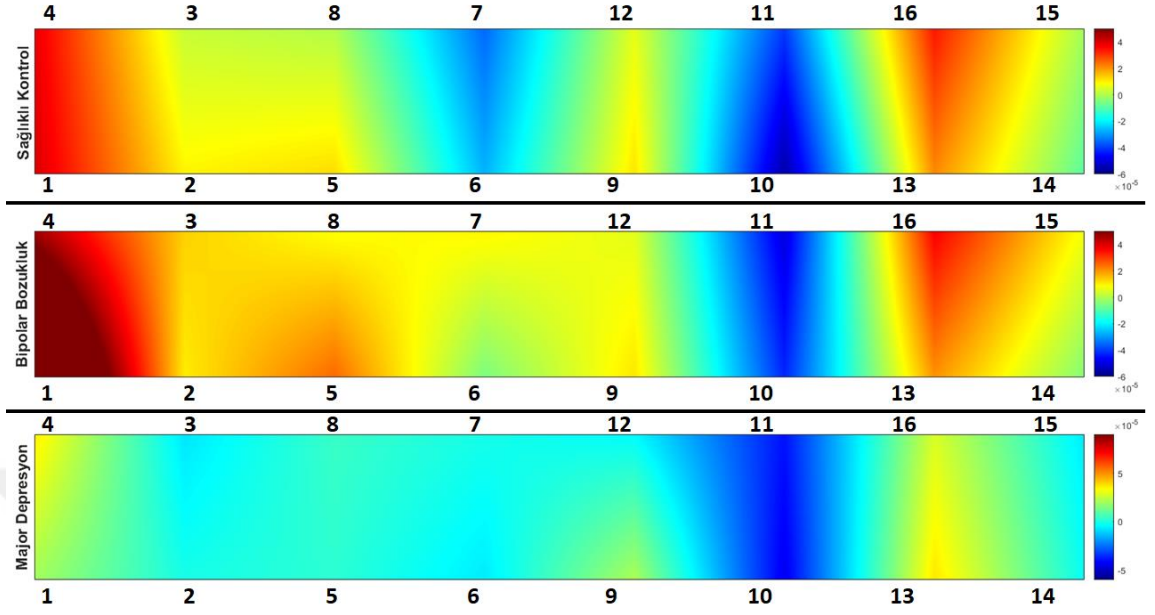
Şekil 4.17. Tüm grupların perseveratif hata sayısı dağılımı (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)

4.3.2. WKET Sırasındaki Hemodinamik Değişiklikler

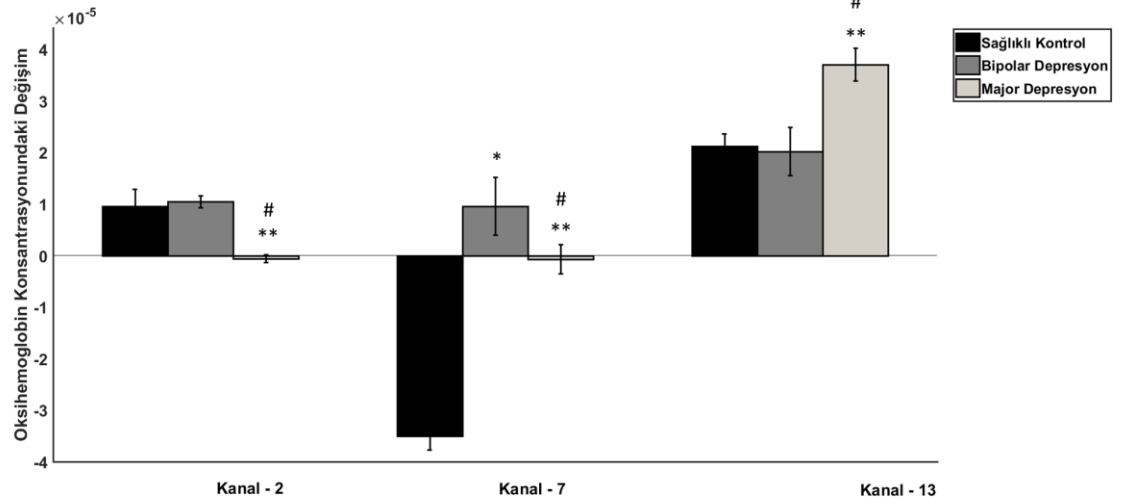
Wisconsin Kart Eşleşme Testi sırasındaki hemodinamik değişiklikler incelendiğinde MD grubunun hipoaktivasyon gösterdiği, BD grubunun ise sol hemisfer için hiperaktivite gösterdiği görülmektedir. Medyal kanallarda diğer kognitif testlere benzer şekilde hastalık gruplarında SK grubuna göre artmış aktivasyon görüldü. Grup ortalamalarına bakıldığında SK ve BD arasında 7. kanalda, SK ve MD arasında 2, 7 ve 13. kanallarda, BD ve MD arasında ise 2, 7 ve 13. kanallarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi. WKET sırasında 16 kanal için tüm grupların ortalama ve standart sapma değerleri ile dağılımları Şekil 4.18’de gösterildi. Şekil 4.19’deki görsel üzerinde kanal değerlerine göre aktivasyon renklendirilmesi ve kanal numaraları belirtilmiştir. 1. kanal sol VLPFK, 4. kanal sağ VLPFK, 14. kanal sağ VLPFK, 15. kanal sağ DLPFK bölgelerine denk gelmektedir. Şekil 4.20’de istatistiksel olarak anlamlı kanalların bar grafikleri gösterilmiştir.



Şekil 4.18. WKET sırasındaki oksihemoglobin konsantrasyonları grup ortalamaları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)



Şekil 4.19. WKET sırasındaki prefrontal kortekste hemodinamik değişiklikler



Şekil 4.20. WKET sırasındaki oksihemoglobin konsantrasyonları grup ortalamaları (*, SK-BD; **, SK-MD; #, BD-MD arasında istatistiksel anlamlı farklılık, $p < 0.05$)

5. TARTIŞMA

BB için semptomatik özellikler değerlendirildiğinde farklı psikiyatrik hastalıklar ile benzerlik gösterdiği birçok yön bulunmaktadır. Bu durum BB' nin farklı psikiyatrik hastalıklar ile karıştırılmasına sebep olmaktadır. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki yanlış tanı oranında en çok karıştırılan hasta grubu MD'dir. Ehlis ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında bu oranın %60 civarında olduğu belirtilmiştir (Ehlis ve ark., 2013). Bir diğer önemli husus ise BB insidansının da dünya genelinde artış göstermesi ve yanlış BB tanısının düzeltilmesinin yaklaşık 5-7 yıl arasında sürmesidir (Ibiloğlu, 2010). Bu süre özellikle henüz mani dönemi görülmemiş hastalarda daha da uzayabilmektedir. BD karakteristiği ile MD karakteristiği çok benzerdir. Burada hasta öyküsü önem kazanmaktadır. Eğer hasta geçmişinde mani dönemi bir kez bile geçirmişse BB tanısı konulabilir ve buna uygun tedavi uygulanır. Ancak henüz mani dönemi olmamış BB hastası ya da depresif dönemde iken kliniğe başvuru yapmış BB hastalarında bu durum zorlaşabilmektedir.

Bu sebep ile tez çalışması kapsamında depresif dönemde olan BB hastaları ile MD hastalarının prefrontal korteksteki hemodinamik değişiklikleri izlendi ve benzerlik-farklılık gösterdiği durumlar incelendi. Bu izlem sırasında aktivasyon etkisi olarak yürütücü testler seçildi. Yürütücü fonksiyonların BB' deki değişimi özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar ile gösterilmektedir. Bu konuda halen çalışmalar devam etmektedir. Farklı dönemlerdeki hastaların farklı testler ile izlenmesi sonuçların standardizasyonunu zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmalar genellikle ötimik dönemdeki BB hastalarına odaklanmıştır. Ancak BB ile yapılan derleme ve meta analiz çalışmaları hastalığın diğer dönemlerinde kognitif disfonksiyonun da görüldüğünü vurgulamaktadır. Sadece sözel hafıza ve akıcılığın değil farklı yürütücü fonksiyonların da değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Bu sebep ile çalışma kapsamında sözel hafıza ve akıcılığın değerlendirilmesi için SAT, yürütücü fonksiyonların değerlendirilmesi için ise ST ve WKET kognitif test olarak seçildi.

SAT'ın diğer testlere göre göreceli olarak daha kısa sürmesi, klinikte fazladan donanım ihtiyacı duymadan yapılabilmesi gibi faydaları bu testin Psikiyatri alanında birçok

hastalıkta kullanılmasını sağlamaktadır (Irani ve ark., 2007; Kubota ve ark., 2009; Dan ve ark., 2013; Marumo ve ark., 2014; Holper ve ark., 2015). SAT ve fNIRS ile yapılan bir çalışmada PFK alt bölgelerinde SK grubuna göre hem BD hem de MD grubunda hipoaktivasyon paterni elde edilmiştir. Ayrıca, BD grubunda gecikme de gözlemlenmiştir (Kameyama ve ark., 2006). Daha yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise yine her iki grupta da benzer kortikal alanlarda hipoaktivasyon elde edilmiştir (Nishimura ve ark., 2015). Ancak Kameyama ve ark. tarafından yapılan çalışmada BB ötimik dönem, Nishimura ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hipomani dönemindeki bipolar hastalara odaklanılmıştır. Her iki yayında da yeni çalışmaların gerekliliği üzerine durulmaktadır. Bilgimiz dahilinde henüz BD grubuna spesifik bir sözel akıcılık çalışması literatürde yer almamaktadır.

Tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçların öncelikle bu konuda literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz sonuçları prefrontal korteksin alt bölgelerine göre incelediğimizde her iki hastalık grubunda da DLPFK ve VLPFK alanlarında hipoaktivasyon paterni görüldü. Bunun dışında BD grubunun medyal PFK alanlarının hem sağlıklı gruba göre, hem de MD grubuna göre hiperaktivasyon gösterdiği gözlemlendi.

MD grubuna spesifik yapılan bir çalışmada ise hipoaktivasyonun frontopolar alanda da gözlemlendiği söylenmektedir. Ancak özellikle sağ VLPFK ve DLPFK'da hipoaktivasyon gözlemlendiği ve bunun semptomlar ile korale olduğu belirtilmektedir (Liu ve ark., 2014). Tez çalışmasında elde ettiğimiz bulgular bu durum ile uyumludur ve gruplar arasında karşılaştırma yaptığımızda sağ DLPFK ve VLPFK'daki hipoaktivasyonun BD grubundan da fazla olduğu görüldü.

ST katılımcının bozucu bir etki altında algısını değiştirebilme kolaylığını, alışılmış davranış biçimini değiştirebilme yeteneğine incelemek için kullanılır. Psikiyatrik rahatsızlıklarda bu becerilerin takip edilmesi önem kazanmaktadır. Mevcut literatürde Stroop etkisi altında fNIRS ile hemodinamik değişikliklerin izlendiği sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada emosyonel ST kullanılmış ve ötimik dönemdeki BB grubu ile MD grubu karşılaştırılmıştır. BB ötimik dönem grubunun MD grubuna göre DLPFK alanında hipoaktivasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Matsubara ve ark., 2013). Bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimiz DLPFK bölgesindeki hipoaktivasyon paterni bu

bulgu ile uyumludur. He ve ark. fMRG ile yaptıkları çalışmada bipolar ve majör depresif bozukluklarda prefrontal korteksteki hemodinamik değişiklikleri incelemişler ve BB grubunda medyal PFK alanlarının diğer gruplara göre hiperaktivasyon gösterdiğini bulmuşlardır (He ve ark., 2016). Bizim sonuçlarımız fMRG ile elde edilen bu bulgular ile uyumludur. fMRG ve fNIRS ile elde edilen sonuçlar incelendiğinde medyal PFK hiperaktivasyonunun, test ile tetiklenen bölgelerdeki hipoaktivasyona bağlı olarak telafi edici mekanizma etkisi ile olabileceği düşünülmektedir.

WKET frontal bölgelerin genelinde aktivasyon sağlayan ve 13 farklı parametreyi ölçmeye imkan veren bir kognitif testtir. Test sırasında kavrama, öğrenme, ısrarcı hata gibi farklı bileşenler hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bildiğimiz kadarıyla WKET sırasında fNIRS ile hemodinamik değişikliklerin izlendiği BB ya da MD ile ilgili çalışma literatürde henüz yoktur. Bu sebep ile bulgularımızı WKET ile benzer olan farklı kognitif testler sırasındaki değişimlerle kıyasladık. Iowa Gambling Test, 4 farklı kart ile eşleştirme yapılan kazan ya da kaybet dürtüleri ile katılımcının davranış paterninin ölçüldüğü bir testtir. Testte katılımcılar belirli tutarda bir bakiyeye sahiptir. Seçtiği kartlara göre bu bakiyenin miktarını arttırıp azaltmaktadırlar (bir kartta çok nadir fakat yüksek miktarda kazanç, bir kartta sık fakat az miktarda kazanç, diğer iki kartta ise benzer şekilde fakat zarar etme söz konusudur). Araştırmacıların çalışmada elde ettiği sonuç BB grubunun tüm frontal alanlarda hipoaktivasyon gösterdiği yönündedir. (Ono ve ark., 2015). Bu tez çalışmasında elde ettiğimiz bulgular BB grubu için benzerdir. Ancak stimülasyon etkisi oluşturan kognitif testler farklıdır. Buna bağlı olarak çalışmamızda tüm kanallarda değil, özellikle DLPFK ve VLPFK'da hipoaktivasyon gözlemlendi. MD ile ilgili benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. MD grubu WKET' te BD grubuna göre de hipoaktivasyon göstermektedir. Test performansları da göz önünde bulundurulduğunda MD grubunun bu durumu uyumludur. MD grubunda özellikle Perseveratif hatanın diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Bu ısrarcı hata sırasında hipoaktivasyon olması ilgili merkezlerin uyarılmaması sonucu oluşabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında BD ve MD gruplarında yürütücü fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla bir fNIRS sistemi tasarımı, iki farklı yürütücü test yazılımı hazırlandı ve bu testlere SAT da eklenerek klinik çalışma tamamlandı. BB ve MD sıklıkla karşılaştırılan iki psikiyatrik rahatsızlık olduğu göz önünde bulundurularak aradaki benzerlikler ve farklılıklar incelendi.

Çalışmadaki sonuçlar her iki hastalık grubunun da özellikle DLPFK ve VLPFK bölgelerinde hipoaktivasyon ile karakterize olduğunu ancak bu durumun optode bazında farklılaşabildiğini gösterdi. Medyal PFK alanındaki hiperaktivasyonun ise BD grubuna spesifik olabileceği düşünüldü. Hasta grupları arasındaki ayırımın daha iyi yapılabilmesi için tek kognitif test yerine farklı kognitif testlerin kullanılmasının hastalığa spesifik paternleri gösterebileceği saptandı.

Elde edilen bulgular farklı kognitif testleri kullanarak ve bu sıradaki hemodinamik değişiklikleri izleyerek sağlıklı, BD ve MD arasında ayırımın standart psikiyatrik testlere göre daha yüksek bir doğrulukla yapılabileceği bir pilot klinik çalışma ile gösterildi. Uygulanan testlere bağlı olarak oksihemoglobin ve deoksihemoglobin konsantrasyonlarındaki değişimler ayırt edici parametre olarak kullanıldı.

fNIRS yöntemi ışığın doku içerisindeki penetrasyonuna ve bu sırada doku kromoforları tarafından absorpsiyonuna bağlı olarak fonksiyonel aktivasyon hakkında bilgi vermektedir. Bu sebep ile fNIRS yönteminde subkortikal alanların değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu durum en büyük limitasyonu oluşturmaktadır. Stimülasyon etkisi olarak kullanılan kognitif testler yüksek kortikal işlevler gerektirmesinden dolayı daha çok kortikal alanlardaki aktivasyon paterni değişmektedir. Ancak bu sırada aktive olan subkortikal alanlar ile birlikte oluşan global konneksiyonun fNIRS yöntemi ile değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Tez çalışmasında bir diğer limitasyon ise tedavi sırasında kullanılan ilaçların etkisi çalışmanın değerlendirme kapsamında değildir. Bununla beraber uygulanan teste bağlı olarak bu diagnostik potansiyeli temsil eden

parametrelerdeki değişimin klinikte bir standart olarak kullanılabilmesi için çok merkezli klinik çalışma yapılması ve değişim aralıklarının tam olarak belirlenmesi gerekmektedir.



KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : Dsm-5. 2013.
- Andreou, C., & Bozikas, V. P. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Current opinion in psychiatry*. 2013; 26 (1): 54-59.
- Ayaz, H., Onaral, B., Izzetoglu, K., Shewokis, P. A., McKendrick, R., & Parasuraman, R. Continuous monitoring of brain dynamics with functional near infrared spectroscopy as a tool for neuroergonomic research: Empirical examples and a technological development. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7: 871.
- Ayaz, H., Shewokis, P. A., Bunce, S., Izzetoglu, K., Willems, B., & Onaral, B. Optical brain monitoring for operator training and mental workload assessment. *NeuroImage*. 2012; 59 (1): 36-47.
- Bendall, R. C. A., Eachus, P., & Thompson, C. A brief review of research using near-infrared spectroscopy to measure activation of the prefrontal cortex during emotional processing: The importance of experimental design. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016; 10: 529.
- Benton, A. L., Hamsher, K., & Sivan, A. B. (1994). *Multilingual aphasia examination: Manual of instructions*. Iowa city, ia: Aja associates. In: Inc.
- Boas, D. A., Elwell, C. E., Ferrari, M., & Taga, G. Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: Introduction for the special issue. *Neuroimage*. 2014; 85 Pt 1: 1-5.
- Bozkurt, A., Rosen, A., Rosen, H., & Onaral, B. A portable near infrared spectroscopy system for bedside monitoring of newborn brain. *BioMedical Engineering OnLine*. 2005; 4: 29-29.
- Chen, C.-W., & Sun, C.-W. Combination of electroencephalography and near-infrared spectroscopy in evaluation of mental concentration during the mental focus task for wisconsin card sorting test. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 338.
- Cipolla, M. J. (2009). *Integrated systems physiology: From molecule to function*. In *The cerebral circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences
- Copyright (c) 2010 by Morgan & Claypool Life Sciences.
- Cui, X., Bray, S., & Reiss, A. L. Functional near infrared spectroscopy (nirs) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage*. 2010; 49 (4): 3039-3046.
- Dan, H., Dan, I., Sano, T., Kyutoku, Y., Oguro, K., Yokota, H., . . . Watanabe, E. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy. *Brain and Language*. 2013; 126 (2): 208-216.
- Dunn, K. M., & Nelson, M. T. Potassium channels and neurovascular coupling. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010; 74 (4): 608-616.
- Dursun, M. Bipolar bozukluklarda kişilik özellikleri / personality attributes in bipolar disorders. Maltepe Üniversitesi 2008, Maltepe Üniversitesi / Sosyal Bilimler Enstitüsü / Psikoloji Bölümü / Psikoloji Anabilim Dalı

- Eggebrecht, A. T., Ferradal, S. L., Robichaux-Viehoever, A., Hassanpour, M. S., Dehghani, H., Snyder, A. Z., . . . Culver, J. P. Mapping distributed brain function and networks with diffuse optical tomography. *Nat Photonics*. 2014; 8 (6): 448-454.
- Ehlis, A. C., Schneider S Fau - Dresler, T., Dresler T Fau - Fallgatter, A. J., & Fallgatter, A. J. Application of functional near-infrared spectroscopy in psychiatry. 2013; (1095-9572 (Electronic)).
- Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A., & Dence, C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science (New York, N.Y.)*. 1988; 241 (4864): 462-464.
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., . . . Northoff, G. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: An fmri study in severe major depressive disorder. *Biological psychiatry*. 2008; 63 (4): 369-376.
- He, H., Yu, Q., Du, Y., Vergara, V., Victor, T. A., Drevets, W. C., . . . Calhoun, V. D. Resting-state functional network connectivity in prefrontal regions differs between unmedicated patients with bipolar and major depressive disorders. *Journal of affective disorders*. 2016; 190: 483-493.
- Heaton, R. K. Wisconsin card sorting test: Computer version 2. Odessa: Psychological Assessment Resources. 1993.
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehlis, A. C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., . . . Fallgatter, A. J. Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiology of aging*. 2013; 34 (2): 439-450.
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehlis, A. C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., . . . Fallgatter, A. J. Age and vascular burden determinants of cortical hemodynamics underlying verbal fluency. *PLOS ONE*. 2015; 10 (9): e0138863.
- Hirschfeld, R. M., Lewis, L., & Vornik, L. A. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (2): 161-174.
- Holper, L., Aleksandrowicz, A., Muller, M., Ajdacic-Gross, V., Haker, H., Fallgatter, A. J., . . . Kawohl, W. Brain correlates of verbal fluency in subthreshold psychosis assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Schizophrenia research*. 2015; 168 (1-2): 23-29.
- Hossmann, K. A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Annals of neurology*. 1994; 36 (4): 557-565.
- Iadecola, C. Neurovascular regulation in the normal brain and in alzheimer's disease. 2004; (1471-003X (Print)).
- Ibiloglu, D. A. O. Bipolar-i, bipolar - ii ve major depresif bozukluk tanılı hastalarda ayrışan sosyodemografik, klinik ve affektif mizaç özellikleri. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, (Tıpta Uzmanlık), 2010, Ankara
- Imai, Y., Ohkubo, T., Tsuji, I., Satoh, H., & Hisamichi, S. Clinical significance of nocturnal blood pressure monitoring. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*. 1999; 21 (5-6): 717-727.
- Irani, F., Platek, S. M., Bunce, S., Ruocco, A. C., & Chute, D. Functional near infrared spectroscopy (fnirs): An emerging neuroimaging technology with important

- applications for the study of brain disorders. *Clin Neuropsychol.* 2007; 21 (1): 9-37.
- Izzetoglu, K., Bunce, S., Onaral, B., Pourrezaei, K., & Chance, B. Functional optical brain imaging using near-infrared during cognitive tasks. *International Journal of Human-Computer Interaction.* 2004; 17 (2): 211-227.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., . . . Mikuni, M. Frontal lobe function in bipolar disorder: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage.* 2006; 29 (1): 172-184.
- Kandemir, D. M. İnfrafrontoriyal İnmelerde kognitif etkilenme. 2006, İstanbul
- Karakas, S., Erdoğan Bakar, E., & Doğutepe Dinçer, E. Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler İçin araştırma ve geliştirme (S. Karakaş Ed.). Konya: Konya: Eğitim Yayınevi; 2004, p:
- Karakas, S., Soysal, Ş., ULUSOY, T., Yüceyurt ULUSOY, İ., & ALKAN, S. Stroop test tbag form: Standardisation for turkish culture, reliability and validity. *J Clin Psy.* 1999; 2 (2): 75-88.
- Karakaş, S., Erdoğan, E., Soysal, Ş., Ulusoy, T., İ., Y. U., & ALKAN, S. Stroop test tbag form: Standardisation for turkish culture, reliability and validity. *J Clin Psy.* 1999; 2 (2): 75-88.
- Karayagız, S. Bipolar ve unipolar depresyonda aleksitimi düzeylerinin karşılaştırılması ve yaşam kalitesi ile İlişkisi. Erciyes Üniversitesi, (Tıpta Uzmanlık), 2013, Kayseri
- Keener, M. T., & Phillips, M. L. Neuroimaging in bipolar disorder: A critical review of current findings. *Current psychiatry reports.* 2007; 9 (6): 512-520.
- Kety, S. S., & Schmidt, C. F. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *Journal of Clinical Investigation.* 1948; 27 (4): 476-483.
- Köroğlu, E. Dsm-5 tanı odaklı klinik psikiyatri: HBY Yayıncılık; 2015, p:
- Kubota, Y., Toichi, M., Shimizu, M., Mason, R. A., Findling, R. L., Yamamoto, K., . . . Calabrese, J. R. Altered prefrontal lobe oxygenation in bipolar disorder: A study by near-infrared spectroscopy. *Psychol Med.* 2009; 39 (8): 1265-1275.
- Leung, H.-C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S., & Gore, J. C. An event-related functional mri study of the stroop color word interference task. *Cerebral Cortex.* 2000; 10 (6): 552-560.
- Liu, X., Sun, G., Zhang, X., Xu, B., Shen, C., Shi, L., . . . Liu, P. Relationship between the prefrontal function and the severity of the emotional symptoms during a verbal fluency task in patients with major depressive disorder: A multi-channel nirs study. 2014; (1878-4216 (Electronic)).
- MarkTech Optoelectronics. 2014.
- Marumo, K., Takizawa, R., Kinou, M., Kawasaki, S., Kawakubo, Y., Fukuda, M., & Kasai, K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage.* 2014; 85 Pt 1: 518-526.
- Matsubara, T., Matsuo K Fau - Nakashima, M., Nakashima M Fau - Nakano, M., Nakano M Fau - Harada, K., Harada K Fau - Watanuki, T., Watanuki T Fau - Egashira, K., Watanabe, Y. Prefrontal activation in response to emotional words in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. 2013; (1095-9572 (Electronic)).
- Mesulam, M. Davranışsal ve kognitif nörolojinin İlkeleri (İ. H. Gürvit, Trans.): Yelkovan Yayıncılık; 2004, p:

- Mihara, M., & Miyai, I. Review of functional near-infrared spectroscopy in neurorehabilitation. *Neurophotonics*. 2016; 3 (3): 031414.
- Nishimura, Y., Takahashi K Fau - Ohtani, T., Ohtani T Fau - Ikeda-Sugita, R., Ikeda-Sugita R Fau - Kasai, K., Kasai K Fau - Okazaki, Y., & Okazaki, Y. Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder. 2015; (1399-5618 (Electronic)).
- On Semiconductor. Cat4104 datasheet rev.2. 2010.
- Ono, Y., Kikuchi, M., Hirose, T., Hino, S., Nagasawa, T., Hashimoto, T., . . . Minabe, Y. Reduced prefrontal activation during performance of the iowa gambling task in patients with bipolar disorder. 2015; (1872-7123 (Electronic)).
- Öztürk, O., & Uluşahin, A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Nobel Kitapevi; 2015, p:
- Quaresima, V., Ferrari, M., Torricelli, A., Spinelli, L., Pifferi, A., & Cubeddu, R. (2005). *Bilateral prefrontal cortex oxygenation responses to a verbal fluency task: A multichannel time-resolved near-infrared topography study*.
- Reich, G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Advanced drug delivery reviews*. 2005; 57 (8): 1109-1143.
- Sadock, B. S., V.A. Kaplan & sadock's comprehensive textbook of psychiatry (B. S. Sadock, V.A. Ed.): Seventh edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, [2000] ©2000; 2000, p:
- Sander, D., Winbeck, K., Klingelhöfer, J., & Conrad, B. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Archives of Neurology*. 2000; 57 (9): 1302-1307.
- Strangman, G. E., Li, Z., & Zhang, Q. Depth sensitivity and source-detector separations for near infrared spectroscopy based on the colin27 brain template. *PLoS ONE*. 2013; 8 (8): e66319.
- Stroop, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935; 18 (6): 643-662.
- Texas Instruments. 2015.
- Tumaç, A. Normal deneklerde, frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi, (Master), 1997,
- Vahip, S. Araştırmalardan klinik uygulamaya bipolar depresyon tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999; 9 (4): 213-221.
- Vahip, S. Bipolar depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2004; 7 (Supp: 1): 41-44.
- Van Lieshout, J. J., Wieling, W., Karemaker, J. M., & Secher, N. H. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2003; 94 (3): 833-848.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Serkan	Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Soyadı	USLU	Tel no	
Doğum tarihi	1989	e-posta	serkanuslu@akdeniz.edu.tr

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lisans	Akdeniz Üniversitesi-Mühendislik Fakültesi- Elektrik Elektronik Mühendisliği	2013
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi-Tıp Fakültesi-Biyofizik Anabilim Dalı	
Doktora		

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YOKDIL	82.5

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Spastisite mekanizmalarının kas, eklem ve medulla spinalisin tetikleme gücü ölçebilen sistem içerisinde matematiksel modelleriyle analizi, Tubitak ARDEB 1001, 214S175	TUBİTAK - ARDEB	2015-2017
Korteks Kanlanması Noninvaziv Takibi için Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopi Sistemi (fNIRS) Tasarımı, Tubitak ARDEB 1002, 216S296	TUBİTAK-ARDEB	2017
Bipolar Depresif ve Majör Depresif Bozukluğu Olan Hastaların Prefrontal Korteksteki Hemodinamik Değişikliklerinin Yakın Kızılötesi Spektroskopi Yöntemiyle İzlenmesi, Proje Kodu: TYL-2017-2529	Akdeniz Üniversitesi BAP	2017- 2018